

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Efgartigimod alfa (Vyvgart[®])

argenx Germany GmbH

Modul 4 A

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 01.04.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	13
Abkürzungsverzeichnis	14
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	19
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	20
4.2 Methodik	41
4.2.1 Fragestellung	41
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	43
4.2.3 Informationsbeschaffung	48
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	48
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	48
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	50
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	52
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	53
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	55
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	57
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	57
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	58
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika	59
4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte	60
4.2.5.2.2.1 Mortalität	60
4.2.5.2.2.2 Morbidität	61
4.2.5.2.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität	66
4.2.5.2.2.4 Sicherheit	67
4.2.5.2.3 Statistische Methodik	70
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	73
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	74
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	76
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	82
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	89
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	89
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	92
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	94
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	95
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	96

4.3.1.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	97
4.3.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	97
4.3.1.2.2	Verzerrungspotential auf Studienebene	114
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	115
4.3.1.3.1	Endpunkte – RCT.....	116
4.3.1.3.1.1	Mortalität	119
4.3.1.3.1.2	Morbidität	119
4.3.1.3.1.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	134
4.3.1.3.1.4	Sicherheit	137
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	140
4.3.1.3.2.1	Subgruppenanalysen der Endpunkte zur Morbidität	154
4.3.1.3.2.2	Subgruppenanalysen der Endpunkte zur Sicherheit	157
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	159
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	159
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	159
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	160
4.3.2.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	160
4.3.2.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	161
4.3.2.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	164
4.3.2.1.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	165
4.3.2.1.1.5	Resultierender Studienpool: Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	166
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	166
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	189
4.3.2.1.3.1	Mortalität	192
4.3.2.1.3.2	Morbidität	194
4.3.2.1.3.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	251
4.3.2.1.3.4	Sicherheit	265
4.3.2.1.3.5	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	281
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	282
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	283
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	283
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	283
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	284
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	284
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	285
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	285
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	285
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	286
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	286
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	287
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	287

4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	287
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	288
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	289
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	289
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	291
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	306
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	306
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	306
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	307
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	307
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	307
4.6	Referenzliste.....	308
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		318
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		325
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		328
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		330
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		339
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		391
Anhang 4-G : Zusatzauswertungen zur Wirksamkeit und Sicherheit – RCT (Studie ADAPT)		433
Anhang 4-H : Zusatzauswertungen zur Wirksamkeit und Sicherheit (Auswertung in Behandlungszyklen) – RCT (Studie ADAPT)		434
Anhang 4-I : Sensitivitätsanalysen zur Wirksamkeit und Sicherheit (Ausschluss von Patienten der MGFA-Klasse IIa) – RCT (Studie ADAPT).....		435
Anhang 4-J : Zusatzauswertungen zur Sicherheit: UE nach SOC und PT – RCT aus indirektem Vergleich (Ravulizumab vs. Efgartigimod; Eculizumab vs. Efgartigimod)		436
Anhang 4-K : Zusatzauswertungen zur Wirksamkeit und Sicherheit: ITT_M Population der ADAPT-Studie gemäß der statistischen Methodik der CHAMPION-Studie.....		437
Anhang 4-L : Zusatzauswertungen zur Wirksamkeit und Sicherheit: mITT- Population der ADAPT-Studie gemäß der statistischen Methodik der REGAIN-Studie (refraktäre Patienten).....		438
Anhang 4-M : Sensitivitätsanalysen zu dem Endpunkt QMG der ITT+, Patienten der MGFA-Klasse ≥ IIb (Sensitivitätsanalyse der Studie ADAPT unter Ausschluss von Patienten der MGFA-Klasse II a), ITT_M- und mITT- Population.....		439

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel)	21
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung (Suche nach RCT mit Ravulizumab)	22
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung (Suche nach RCT mit Eculizumab)	23
Tabelle 4-4: Zusammenfassung und Ausmaß des Zusatznutzens der patientenrelevanten Ergebnisse von Efgartigimod im Vergleich zu Ravulizumab (gesamtes Anwendungsgebiet).....	37
Tabelle 4-5: Zusammenfassung und Ausmaß des Zusatznutzens der patientenrelevanten Ergebnisse von Efgartigimod im Vergleich zu Eculizumab (refraktäre Patienten)	39
Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel)	44
Tabelle 4-7: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung (Suche nach RCT mit Ravulizumab)	46
Tabelle 4-8: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung (Suche nach RCT mit Eculizumab).....	47
Tabelle 4-9: Patientencharakteristika der ADAPT-Studie	59
Tabelle 4-10: Kategorisierung der Items des MGC, sowie ihre Berichterstatter	64
Tabelle 4-11: Allgemeine Leitlinie der Schweregrade von UE gemäß NCI-CTCAE-Definition.....	69
Tabelle 4-12: Präspezifizierte Subgruppenanalysen der Studien ADAPT, CHAMPION und REGAIN.....	77
Tabelle 4-13: Liste der Top-Störfaktoren.....	81
Tabelle 4-14: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Tabelle 4-15: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	92
Tabelle 4-16: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	94
Tabelle 4-17: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95
Tabelle 4-18: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97
Tabelle 4-19: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	99
Tabelle 4-20: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102

Tabelle 4-21: Charakterisierung der Studienpopulationen (ITT+-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Demografische Charakteristika der Patienten.....	103
Tabelle 4-22: Charakterisierung der Studienpopulationen (ITT ⁺ -Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Krankheitsspezifische Patientencharakteristika.....	105
Tabelle 4-23: Beobachtungsdauer in Tagen (ITT ⁺ -Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	112
Tabelle 4-24: Studienwechsel (ITT ⁺ -Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	112
Tabelle 4-25: Studienabbrüche (Safety ⁺) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	113
Tabelle 4-26: Verzerrungspotential auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	114
Tabelle 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	115
Tabelle 4-28: Operationalisierung von Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand des MG-ADL-Scores	119
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotentials für Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand des MG-ADL-Scores in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	120
Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MG-ADL-Scores um ≥ 4 Punkte über mindestens 4 aufeinanderfolgenden Wochen bis Woche 26 (ITT ⁺ -Population)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod).....	122
Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt „Dauer der klinischen Verbesserung des MG-ADL-Scores um ≥ 4 Punkte bis Woche 26 (ITT ⁺ -Population)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)	123
Tabelle 4-32: Operationalisierung von Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand des QMG-Scores.....	124
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotentials für Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand des QMG-Scores in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	125
Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des QMG-Scores ≥ 6 Punkte über mindestens 4 aufeinanderfolgenden Wochen bis Woche 26 (ITT ⁺ -Population)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod).....	126
Tabelle 4-35: Operationalisierung von Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand des MGC-Scores.....	127
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotentials für Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand des MGC-Scores in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	128
Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MGC-Scores um ≥ 8 Punkte über mindestens 4 aufeinanderfolgenden Wochen bis	

Woche 26 (ITT+-Population)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod).....	129
Tabelle 4-38: Operationalisierung von Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand der EQ-5D VAS.....	130
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotentials für Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand der EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	131
Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte über mindestens 4 aufeinanderfolgenden Wochen bis Woche 26 (ITT+-Population)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod).....	132
Tabelle 4-41: Operationalisierung von Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des MG-QoL15r-Scores	134
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotentials für Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des MG-QoL15r-Scores in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	135
Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MG-QoL15r-Scores um ≥ 5 Punkte über mindestens 4 aufeinanderfolgenden Wochen bis Woche 26 (ITT+-Population)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod).....	136
Tabelle 4-44: Operationalisierung von UE	137
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotentials für die UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	138
Tabelle 4-46: Anzahl der Patienten in den Subgruppen (ITT ⁺ -Population).....	143
Tabelle 4-47: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	144
Tabelle 4-48: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie ADAPT	149
Tabelle 4-49: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zu „MG-ADL-Score zu Baseline“ für den Endpunkt „Verbesserung des QMG-Scores ≥ 6 Punkte über mindestens 4 aufeinanderfolgenden Wochen“ (ITT ⁺) bis Woche 26“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)	155
Tabelle 4-50: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zu „Geschlecht“ für den Endpunkt „Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte über mindestens 4 aufeinanderfolgenden Wochen“ (ITT ⁺) bis Woche 26“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod).....	156
Tabelle 4-51: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zu „Geschlecht“ für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse differenziert nach Schweregrad (mild)“ (Safety ⁺) bis Woche 26 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)	157
Tabelle 4-52: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zu „Geschlecht“ für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse (moderat)“ (Safety ⁺) bis Woche 26 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)	158

Tabelle 4-53: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zu „Thymektomie“ für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse (moderat)“ (Safety ⁺) bis Woche 26 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)	158
Tabelle 4-54: Liste der eingeschlossenen Studien	159
Tabelle 4-55: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	164
Tabelle 4-56: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	165
Tabelle 4-57: Studienpool – Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	166
Tabelle 4-58: Charakterisierung der Studien CHAMPION und REGAIN mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien Ravulizumab und Eculizumab (refraktäre Patienten) ..	167
Tabelle 4-59: Charakterisierung der Interventionen – eingeschlossene Studien CHAMPION und REGAIN mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien Ravulizumab und Eculizumab (refraktäre Patienten).....	170
Tabelle 4-60: Charakterisierung der Studienpopulationen – für den indirekten Vergleich berücksichtigte demografische Charakteristika der Patienten (ADAPT vs. CHAMPION)...	172
Tabelle 4-61: Charakterisierung der Studienpopulationen – für den indirekten Vergleich berücksichtigte krankheitsspezifische Charakteristika der Patienten (ADAPT vs. CHAMPION)	174
Tabelle 4-62: Charakterisierung der Studienpopulationen – für den indirekten Vergleich berücksichtigte krankheitsspezifische Charakteristika der Patienten (ADAPT vs. REGAIN)	180
Tabelle 4-63: Charakterisierung der Studienpopulationen – für den indirekten Vergleich berücksichtigte krankheitsspezifische Charakteristika der Patienten (ADAPT vs. REGAIN)	182
Tabelle 4-64: Matrix der Operationalisierungen der zu vergleichenden Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	189
Tabelle 4-65: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	192
Tabelle 4-66: Operationalisierung von Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand des MG-ADL-Scores	194
Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand des MG-ADL-Scores in RCT für indirekte Vergleiche	195
Tabelle 4-68: Ergebnisse für „Veränderung des MG-ADL-Scores im Vergleich von Baseline bis zu Woche 26“ aus RCT für den indirekten Vergleich Efgartigimod vs. Ravulizumab.....	196
Tabelle 4-69: Ergebnisse für „Beste Ansprechrate des MG-ADL-Scores im Vergleich zu Baseline (Woche 4 vs. Woche 26)“ aus RCT für den indirekten Vergleich Efgartigimod vs. Ravulizumab	199

Tabelle 4-70: Ergebnisse für „AUC der Veränderung des MG-ADL-Scores im Vergleich zu Baseline über 10, 18 und 26 Wochen“ aus RCT für den indirekten Vergleich Efgartigimod vs. Ravulizumab.....	200
Tabelle 4-71: Ergebnisse für „Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MG-ADL-Scores um ≥ 4 Punkte bis zu Woche 26“ aus RCT für den indirekten Vergleich Efgartigimod vs. Ravulizumab.....	201
Tabelle 4-72: Ergebnisse für „Veränderung des MG-ADL-Scores im Vergleich von Baseline bis zu Woche 26“ aus RCT für den indirekten Vergleich Efgartigimod vs. Eculizumab.....	203
Tabelle 4-73: Ergebnisse für „Beste Ansprechrate des MG-ADL-Scores im Vergleich zu Baseline (Woche 4 vs. Woche 2)“ aus RCT für den indirekten Vergleich Efgartigimod vs. Eculizumab.....	207
Tabelle 4-74: Ergebnisse für „AUC der Veränderung des MG-ADL-Scores im Vergleich zu Baseline über 8, 20 und 26 Wochen“ aus RCT für den indirekten Vergleich Efgartigimod vs. Eculizumab.....	208
Tabelle 4-75: Ergebnisse für „Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MG-ADL-Scores um ≥ 4 Punkte zu Woche 26“ aus RCT für den indirekten Vergleich Efgartigimod vs. Eculizumab.....	209
Tabelle 4-76: Operationalisierung von Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand des QMG-Scores.....	211
Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand des QMG-Scores in RCT für indirekte Vergleiche.....	212
Tabelle 4-78: Ergebnisse für „Veränderung des QMG-Scores im Vergleich von Baseline bis zu Woche 26“ aus RCT für den indirekten Vergleich Efgartigimod vs. Ravulizumab....	213
Tabelle 4-79: Ergebnisse für „Beste Ansprechrate QMG-Scores im Vergleich zu Baseline (Woche 4 vs. Woche 18; Woche 4 vs. Woche 26)“ aus RCT für den indirekten Vergleich Efgartigimod vs. Ravulizumab.....	216
Tabelle 4-80: Ergebnisse für „AUC der Veränderung des QMG-Scores im Vergleich zu Baseline über 10, 18 und 26 Wochen“ aus RCT für den indirekten Vergleich Efgartigimod vs. Ravulizumab.....	217
Tabelle 4-81: Ergebnisse für „Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des QMG-Scores um ≥ 6 Punkte bis zu Woche 26“ aus RCT für den indirekten Vergleich Efgartigimod vs. Ravulizumab.....	218
Tabelle 4-82: Ergebnisse für „Veränderung des QMG-Scores im Vergleich von Baseline bis zu Woche 26“ aus RCT für den indirekten Vergleich Efgartigimod vs. Eculizumab.....	221
Tabelle 4-83: Ergebnisse für „Beste Ansprechrate des QMG-Scores im Vergleich zu Baseline (Woche 4 vs. Woche 26)“ aus RCT für den indirekten Vergleich Efgartigimod vs. Eculizumab.....	225
Tabelle 4-84: Ergebnisse für „AUC der Veränderung des QMG-Scores im Vergleich zu Baseline über 8, 20 und 26 Wochen“ aus RCT für den indirekten Vergleich Efgartigimod vs. Eculizumab.....	226

Tabelle 4-85: Ergebnisse für „Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des QMG-Scores um ≥ 6 Punkte zu Woche 26“ aus RCT für den indirekten Vergleich Efgartigimod vs. Eculizumab	227
Tabelle 4-86: Operationalisierung von Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik anhand des MGC-Scores	229
Tabelle 4-87: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik anhand des MGC-Scores in RCT für indirekte Vergleiche	229
Tabelle 4-88: Ergebnisse für „Veränderung des MGC-Scores im Vergleich von Baseline bis zu Woche 26“ aus RCT für den indirekten Vergleich Efgartigimod vs. Ravulizumab....	231
Tabelle 4-89: Ergebnisse für „Beste Ansprechrate MGC-Scores im Vergleich zu Baseline (Woche 4 vs. Woche 26)“ aus RCT für den indirekten Vergleich Efgartigimod vs. Ravulizumab.....	234
Tabelle 4-90: Ergebnisse für „Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MGC-Scores um ≥ 8 Punkte bis zu Woche 26“ aus RCT für den indirekten Vergleich Efgartigimod vs. Ravulizumab.....	235
Tabelle 4-91: Ergebnisse für „Veränderung des MGC-Scores im Vergleich von Baseline bis zu Woche 26“ aus RCT für den indirekten Vergleich Efgartigimod vs. Eculizumab.....	237
Tabelle 4-92: Ergebnisse für „Beste Ansprechrate des MGC-Scores im Vergleich zu Baseline (Woche 4 vs. Woche 8)“ aus RCT für den indirekten Vergleich Efgartigimod vs. Eculizumab.....	241
Tabelle 4-93: Ergebnisse für „AUC der Veränderung des MGC-Scores im Vergleich zu Baseline über 8, 20 und 26 Wochen“ aus RCT für den indirekten Vergleich Efgartigimod vs. Eculizumab	242
Tabelle 4-94: Operationalisierung von Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik anhand des EQ-5D VAS	244
Tabelle 4-95: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik anhand des EQ-5D VAS in RCT für indirekte Vergleiche	244
Tabelle 4-96: Ergebnisse für „Veränderung des EQ-5D VAS im Vergleich von Baseline bis zu Woche 26“ aus RCT für den indirekten Vergleich Efgartigimod vs. Ravulizumab....	246
Tabelle 4-97: Ergebnisse für „Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte bis zu Woche 26“ aus für den indirekten Vergleich Efgartigimod vs. Ravulizumab.....	248
Tabelle 4-98: Operationalisierung von Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des MG-QoL15r-Scores	251
Tabelle 4-99: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des MG-QoL15r in RCT für indirekte Vergleiche	252
Tabelle 4-100: Ergebnisse für „Veränderung des MG-QoL15r-Scores im Vergleich von Baseline bis zu Woche 26“ aus RCT für den indirekten Vergleich Efgartigimod vs. Ravulizumab.....	253

Tabelle 4-101: Ergebnisse für „Beste Ansprechrate des MG-QoL15r-Scores im Vergleich zu Baseline (Woche 4 vs. Woche 26)“ aus RCT für den indirekten Vergleich Efgartigimod vs. Ravulizumab.....	255
Tabelle 4-102: Ergebnisse für „AUC der Veränderung des MG-QoL15r-Scores im Vergleich zu Baseline über 10, 18 und 26 Wochen“ aus RCT für den indirekten Vergleich Efgartigimod vs. Ravulizumab.....	256
Tabelle 4-103: Ergebnisse für „Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MG-QoL15r-Scores um ≥ 5 Punkte bis zu Woche 26“ aus RCT für den indirekten Vergleich Efgartigimod vs. Ravulizumab.....	257
Tabelle 4-104: Ergebnisse für Veränderung des MG-QoL15r-Scores im Vergleich von Baseline bis zu Woche 26 aus RCT für den indirekten Vergleich Efgartigimod vs. Eculizumab.....	259
Tabelle 4-105: Ergebnisse für „Beste Ansprechrate des MG-QoL15r-Scores im Vergleich zu Baseline (Woche 4 vs. Woche 8)“ aus RCT für den indirekten Vergleich Efgartigimod vs. Eculizumab	262
Tabelle 4-106: Ergebnisse für „AUC der Veränderung des MG-QoL15r-Scores im Vergleich zu Baseline über 8, 20 und 26 Wochen“ aus RCT für den indirekten Vergleich Efgartigimod vs. Eculizumab.....	263
Tabelle 4-107: Operationalisierung von UE	265
Tabelle 4-108: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT für indirekte Vergleiche.....	266
Tabelle 4-109: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT für den indirekten Vergleich Efgartigimod vs. Ravulizumab.....	268
Tabelle 4-110: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT für den indirekten Vergleich Efgartigimod vs. Eculizumab	275
Tabelle 4-111: Liste der eingeschlossenen Studien	282
Tabelle 4-112: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	284
Tabelle 4-113: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	284
Tabelle 4-114: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	284
Tabelle 4-115: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	285
Tabelle 4-116: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	287
Tabelle 4-117: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	287
Tabelle 4-118: Zusammenfassung und Ausmaß des Zusatznutzens der patientenrelevanten Ergebnisse von Efgartigimod im Vergleich zu Ravulizumab (gesamtes Anwendungsgebiet).....	303
Tabelle 4-119: Zusammenfassung und Ausmaß des Zusatznutzens der patientenrelevanten Ergebnisse von Efgartigimod im Vergleich zu Eculizumab (refraktäre Patienten).....	305

Tabelle 4-120: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	306
Tabelle 4-121 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ADAPT.....	339
Tabelle 4-122 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CHAMPION.....	358
Tabelle 4-123 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie REGAIN.....	375
Tabelle 4-124 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ADAPT.....	392
Tabelle 4-125 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CHAMPION.....	407

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs Efgartigimod vs. Ravulizumab über den Brückenkomparator Placebo	85
Abbildung 4-2: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs Efgartigimod vs. Eculizumab (refraktäre Patienten) über den Brückenkomparator Placebo	86
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliographischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien für einen indirekten Vergleich.....	161
Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien für einen indirekten Vergleich.....	162
Abbildung 4-6: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs Efgartigimod vs. Ravulizumab über den Brückenkomparator Placebo	192
Abbildung 4-7: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs Efgartigimod vs. Eculizumab (refraktäre Patienten) über den Brückenkomparator Placebo	193
Abbildung 4-8: Flow-Chart gemäß CONSORT für die Studie ADAPT	388
Abbildung 4-9: Flow-Chart gemäß CONSORT für die Studie CHAMPION (ALXN1210-MG-306)	389
Abbildung 4-10: Flow-Chart gemäß CONSORT für die Studie REGAIN (ECU-MG-301).	390

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
AChE	Acetylcholinesterase
AChR-AK	Acetylcholinrezeptor-Autoantikörper
ADA	Anti-Drug Antikörper
AESI	Adverse Event of Special Interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse)
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenverordnung
ANCOVA	Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse)
ARR	Absolute Risikoreduktion
AUC	Area under the curve (Fläche unter der Kurve)
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	Body-Mass-Index (Körpermasseindex)
C1	Cycle 1 (Behandlungszyklus 1)
C1B	Baseline of Cycle 1 (Baseline des ersten Behandlungszyklus)
C2	Cycle 2 (Behandlungszyklus 2)
C5	C5-Komplementfaktor
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
Cn	Cycle, n (Behandlungszyklus n)
CnB	Baseline of Cycle n (Baseline des Behandlungszyklus n)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID-19	Coronavirus Disease 2019 (Coronavirus-Krankheit-2019)
CSR	Clinical Study Report (klinischer Studienbericht)
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events (Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DSMB	Data Safety Monitoring Board
eCRF	electronic Case Report Form (Elektronischer Prüfbogen)

Abkürzung	Bedeutung
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EQ-5D	Euro Quality of Life 5 Dimensions
EQ-5D-5L	Euro Quality of Life 5 Dimensions, 5 Level
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FAS	Full Analysis Set (Vollständiger Analysensatz)
FDA	Food and Drug Administration
FVC	Forced Vital Capacity (forcierte Vitalkapazität)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
gMG	generalisierte Myasthenia gravis
HAHA	Human Anti-Human Antibodies
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HrQoL	Health-related Quality of Life (Gesundheitsbezogene Lebensqualität)
i. v.	Intravenös
ICC	Intraclass Correlation Coefficient
ICER	Institute for Clinical and Economic Review
ICF	Informed Consent Form (Einverständniserklärung)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
ICU	Intensive Care Unit (Intensivstation)
IEC	Independent Ethics Committee
IgG	Immunglobulin G
IMC	Intermediate Care Unit (Intensivüberwachungspflege)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRB	Institutional Review Board
IRT	Interactive Response Technology (Interaktive Antworttechnologie)
IST	Immunsuppressive Therapie

Abkürzung	Bedeutung
ITT	Intention-to-treat
ITT_M	Intention-to-treat-Population der ADAPT-Studie gemäß der statistischen Methodik der CHAMPION-Studie
ITT ⁺	AChR-AK-positiven Studienteilnehmer
IVIG	Intravenöse Immunglobuline
IXRS	interaktives Sprach-/Web Response-System
KI	Konfidenzintervall
LS	Least Square
LS MD	Least Square Mittelwertdifferenz
LS-MW	Least Square Mittelwert
MCID	Minimal Clinically Important Difference (minimaler klinisch relevanter Unterschied)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MG	Myasthenia gravis
MG-ADL	Myasthenia gravis Activities of Daily Living
MGC	Myasthenia gravis Composite
MGFA	Myasthenia gravis Foundation of America
MGFA-PIS	Myasthenia gravis Foundation of America -Post-Interventional Status
MG-MMT	MG-manual muscle test
MG-QoL15r	Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item Scale - Revised
MID	Minimal Important Difference (kleinster relevanter Unterschied)
mITT	Modified intention-to-treat (refraktäre Patienten)
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
MuSK-AK	Muskelspezifische Kinase-Autoantikörper
MW	Mittelwert
NA	Not available (nicht verfügbar)
NCI	National Cancer Institute
Neuro-QoL	Quality of Life in Neurological Disorders
NIF	Negative Inspiratory Force (negative inspiratorische Kraft)
NSID	Nonsteroidal immunosuppressive drugs (nicht-steroidale Immunsuppressiva)

Abkürzung	Bedeutung
OD	Orphan Drug
OR	Odds Ratio
PD	Pharmakodynamik
PK	Pharmakokinetik
PLEX	Plasma exchange (Plasmaaustausch/ Plasmapherese)
PP	Per-Protokoll
PT	Preferred Term nach MedDRA
Q	Quartil
q2w	Alle zwei Wochen
q3w	Alle drei Wochen
q7d	Alle sieben Tage
QMG	Quantitative Myasthenia gravis
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
REML	Restricted Maximum Likelihood
RR	Relatives Risiko
s. c.	Subkutan
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SE	Standard Error (Standardfehler)
SF-36	Short Form-36
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardized MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA (Systemorganklasse)
SoC	Standard of Care (Standardtherapie)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung

Abkürzung	Bedeutung
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Im vorliegenden Dossier wird das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Efgartigimod alfa (im Folgenden als Efgartigimod bezeichnet) zusätzlich zur Standardtherapie (Standard of Care, SoC) für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis (gMG), die Anti-Acetylcholinrezeptor-Antikörper (AChR-AK)-positiv sind, bewertet. Bei Efgartigimod handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden (Orphan Drug). Die Aufrechterhaltung des Orphan Drug-Status wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens bestätigt [1]. Aufgrund der Überschreitung der 30 Millionen Euro-Grenze wird ein Nutzenbewertungsdossier mit entsprechenden Nachweisen des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) eingereicht. Die Feststellung der zVT erfolgte im Rahmen des Beratungsgesprächs mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) [2]. Folgende zVT wurde durch den G-BA festgelegt: Ravulizumab oder Eculizumab (refraktäre Patienten). Für das vorliegende Nutzendossier wurde dem G-BA gefolgt; ein adjustierter indirekter Vergleich liegt gegenüber beiden Präparaten vor.

Datenquellen

Die dargestellte empirische Evidenz beruht auf einem indirekten Vergleich der Ergebnisse der Zulassungsstudie ADAPT für Efgartigimod, der Zulassungsstudie CHAMPION für Ravulizumab und der Zulassungsstudie REGAIN für Eculizumab gemäß Bucher *et al.* [3].

Als Datenquelle wurde für Efgartigimod der Studienbericht der Studie ADAPT herangezogen [4].

Im November 2023 wurde die subkutane Darreichungsform von Efgartigimod von der Europäischen Kommission zugelassen. Im Rahmen der 12-wöchigen Nicht-Unterlegenheits-Studie (Efgartigimod subkutan vs. Efgartigimod intravenös) ADAPTsc (ARGX-113-2001) wurde die Vergleichbarkeit der Wirksamkeit sowie der Sicherheit belegt. Im direkten Vergleich miteinander zeigten beide Darreichungsformen vergleichbare Ergebnisse in der Wirksamkeit und Sicherheit. Auch die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) bestätigt die therapeutische Äquivalenz der zwei Darreichungsformen im Public Assessment Report [5]. Da die Studie ADAPTsc die Wirkäquivalenz belegt, erlaubt dies den Übertrag der Ergebnisse der pivotalen Studie ADAPT auf die subkutane Darreichungsform.

Die Daten für Ravulizumab wurden Modul 4A des Nutzendossiers (einschließlich der Nutzenbewertung) von Ravulizumab mit Stand 17.10.2022, der Publikation Vu *et al.* 2022 inkl. Appendix [6-9] sowie der Publikation Kang 2023 [10] entnommen.

Die Daten für Eculizumab wurden dem Modul 4A des Nutzendossiers von Ravulizumab, der Publikation Howard *et al.* 2017, dem Bericht des Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2020, dem „CHMP extension of indication variation assessment report“ der EMA sowie dem „Center for drug evaluation and research approval package“ der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) entnommen [6; 11-14].

Alle Studien ließen sich auch im Rahmen einer systematischen Suche in Studienregistern identifizieren. Das Vorgehen, die Suchstrategie und die Suchergebnisse sind in den entsprechenden Dossierabschnitten dargestellt (Abschnitt 4.2.3, Abschnitt 4.3.1.1, Abschnitt 4.3.2.1.1).

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
Population	Erwachsene Patienten mit gMG, die AChR-AK-positiv sind	Studienpopulationen, die nicht der zugelassenen Indikation von Efgartigimod entsprechen	Studienpopulation gemäß Fachinformation [15; 16]
Prüfintervention	Efgartigimod gemäß Fachinformation	Jegliche andere Darreichungsform bzw. Dosis- oder Therapieschema abweichend von der Fachinformation	Dosierung gemäß Fachinformation [15; 16]
Vergleichstherapie	Keine Einschränkungen	Keine Vergleichstherapie	Keine Einschränkung, um die bestmögliche Evidenz mit Efgartigimod zu identifizieren
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Sicherheit	Keine patientenrelevanten Endpunkte	Auswahl der Nutzen-dimensionen nach 5. Kapitel § 5 Abs. 2 der Verfo
Studientyp	RCT	Keine RCT (z. B. Tierstudien, PK-Studien, PD-Studien, Bioäquivalenz-Studien, nicht-interventionelle Studien, Phase-I-Studien)	Gemäß dem 5. Kapitel §5 Abs. 3 der Verfo
Studiendauer	Mindestens 24 Wochen	Weniger als 24 Wochen	Erfüllung der Anforderungen an die Studiendauer zur Untersuchung chronischer Erkrankungen

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

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung (Suche nach RCT mit Ravulizumab)

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
Population	Erwachsene Patienten mit gMG, die AChR-AK-positiv sind	Studienpopulationen, die nicht der zugelassenen Indikation von Efgartigimod entsprechen	Studienpopulation gemäß Fachinformation [17]
Intervention	Ravulizumab gemäß Fachinformation	Jegliche andere Darreichungsform bzw. Dosis- oder Therapieschema abweichend von der Fachinformation	Dosierung gemäß Fachinformation [17]
Vergleichstherapie	Placebo	Andere Vergleichstherapie	Für einen indirekten Vergleich nach Bucher <i>et al.</i> geeignet (Brückenkomparator) [3]
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Sicherheit	Keine patientenrelevanten Endpunkte	Auswahl der Nutzendimensionen nach 5. Kapitel § 5 Abs. 2 der VerFO

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
Studientyp	RCT	Keine RCT (z. B. Tierstudien, PK-Studien, PD-Studien, Bioäquivalenz-Studien, nicht-interventionelle Studien, Phase-I-Studien)	Gemäß dem 5. Kapitel § 5 Abs. 3 der VerfO
Studiendauer	Mindestens 24 Wochen	Weniger als 24 Wochen	Erfüllung der Anforderungen an die Studiendauer zur Untersuchung chronischer Erkrankungen
Publikationstyp	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik-/ Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit) In der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregister-einträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche gefunden werden	Identifikation relevanter und aktueller Berichte bzw. Publikationen für ausreichende Datenverfügbarkeit; Methodik muss hinreichend detailliert beschrieben sein
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung (Suche nach RCT mit Eculizumab

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
Population	Erwachsene Patienten mit gMG die AChR-AK-positiv sind	Studienpopulationen, die nicht der zugelassenen Indikation von Efgartigimod entsprechen	Studienpopulation gemäß Fachinformation [18]
Intervention	Eculizumab nach Fachinformation	Jegliche andere Darreichungsform bzw. Dosis- oder Therapieschema abweichend von der Fachinformation	Dosierung gemäß Fachinformation [18]
Vergleichstherapie	Placebo	Andere Vergleichstherapie	Für einen indirekten Vergleich nach Bucher <i>et al.</i> geeignet (Brückenkompator) [3]

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
Endpunkte	Mindestens ein patienten-relevanter Endpunkt der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheits-bezogene Lebensqualität oder Sicherheit	Keine patientenrelevanten Endpunkte	Auswahl der Nutzen-dimensionen nach 5. Kapitel § 5 Abs. 2 der Verfo
Studientyp	RCT	Keine RCT (z. B. Tier-studien, PK-Studien, PD-Studien, Bioäquivalenz-Studien, nicht-inter-ventionelle Studien, Phase-I-Studien)	Gemäß dem 5. Kapitel § 5 Abs. 3 der Verfo
Studiendauer	Mindestens 24 Wochen	Weniger als 24 Wochen	Erfüllung der Anforder-ungen an die Studiendauer zur Untersuchung chronischer Erkrankungen
Publikationstyp	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik-/ Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit) In der bibliografischen Literaturrecherche identifi-zierte Studienregister-einträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche gefunden werden	Identifikation relevanter und aktueller Berichte bzw. Publikationen für ausreichende Daten-verfügbarkeit; Methodik muss hinreichend detailliert beschrieben sein
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

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

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

Die Methodik und das Design der eingeschlossenen randomisierten kontrollierten Studien (Randomized Controlled Trial, RCT) ADAPT, CHAMPION und REGAIN wurde beschrieben und entsprechend dem Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statement (Items 2b bis 14) einschließlich des Flow-Charts zum Patientenfluss in Anhang 4-E dargestellt. Alle Angaben zu den Studien CHAMPION und REGAIN wurden dem Modul 4A des Nutzendossiers von Ravulizumab mit Stand 17.10.2022 entnommen.

Für die zur Bewertung herangezogenen Studien wurden die *a priori* definierten, allgemeinen und erkrankungsbezogenen Patientencharakteristika dargestellt.

Die Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Sicherheit von Efgartigimod wurden für jeden patientenrelevanten Endpunkt nach den Vorgaben der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA dargestellt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

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

Die Ableitung des Zusatznutzens von Efgartigimod beruht im Wesentlichen auf den indirekten Vergleichen der Ergebnisse der Zulassungsstudie ADAPT für Efgartigimod und der Zulassungsstudien CHAMPION für Ravulizumab bzw. REGAIN für Eculizumab. Im Hinblick auf die aus Studien vorliegende Evidenz für Efgartigimod liegen zum einen Ergebnisse aus indirekten Vergleichen nach Bucher *et al.* unter Verwendung von Placebo + SoC als Brückenkomparator gegenüber Ravulizumab basierend auf der Studie ADAPT zu Efgartigimod und der Studie CHAMPION zu Ravulizumab bzw. gegenüber Eculizumab basierend auf der Studie REGAIN vor. Des Weiteren wird die Evidenz der Studie ADAPT im Vergleich zu Placebo + SoC herangezogen, auf der die Zulassung von Efgartigimod basiert.

Für die Bestimmung der Aussagesicherheit wurde gemäß dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Methodenpapier 7.0 verfahren [19]. Wie in Abschnitt 4.4.1 des vorliegenden Dossiers beschrieben, liegt für die Studien ADAPT, CHAMPION und REGAIN eine hohe Ergebnissicherheit vor. Entsprechend kann auf Basis der dargestellten Ergebnisse ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet werden.

Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Für die beiden indirekten Vergleiche (Efgartigimod [ADAPT] vs. Ravulizumab [CHAMPION] bzw. Efgartigimod [ADAPT] vs. Eculizumab [REGAIN]) dient Placebo + SoC als Brückenkomparator, da dies in allen drei Studien den Vergleichsarm darstellte. Die Vergleiche werden gemäß den Vorgaben des IQWiG als adjustierter Vergleich nach Bucher *et al.* durchgeführt [19]. Die indirekten Vergleiche wurden für diejenigen Endpunkte durchgeführt, zu denen argenx Daten für die durch den G-BA bestimmten Komparatoren aus Veröffentlichungen, Zulassungsdokumenten und Publikationen extrahieren konnte.

Patienten unter einer Therapie mit Efgartigimod zusätzlich zur Standardtherapie zeigen eine frühzeitige Abschwächung schwerwiegender Symptome und somit eine bedeutsame Verbesserung des Alltags der Patienten. Es ist zu beachten, dass es in der Studie ADAPT aufgrund des Wechsels in die Erweiterungsstudie ADAPT+ nach Woche 20 zu einer deutlichen Abnahme der Patientenzahlen in der Studie kam, mit einer Rücklaufquote < 70 %.

Mortalität

In den Studien ADAPT und REGAIN sind keine Todesfälle aufgetreten; in der Studie CHAMPION traten zwei Todesfälle auf. Insgesamt zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Efgartigimod und Ravulizumab.

Morbidität

Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand des Myasthenia gravis Activities of Daily Living (MG-ADL)-Scores

Der patientenberichtete MG-ADL-Fragebogen erfasst typische Einschränkungen des täglichen Lebens durch die Myasthenia gravis. Dabei kann der MG-ADL-Gesamtscore einen Wert von null bis 24 annehmen, wobei höhere Werte eine höhere Symptomlast implizieren [20]. Da der MG-ADL-Fragebogen elementare Alltagsaktivitäten wie das Zähneputzen oder das Aufstehen aus einem Stuhl abfragt, zeigt der Endpunkt die Beeinträchtigung durch die Myasthenia gravis im Leben der Patienten auf [21]. Zudem ist der Endpunkt patientenberichtet und verdeutlicht die direkt wahrgenommene Beeinträchtigung der Patienten im normalen Alltag [21]. Entsprechend wird der Endpunkt anhand der Zielgrößenkategorie schwerwiegende bzw. schwere Symptomatik ausgewertet.

Efgartigimod vs. Ravulizumab (gesamtes Anwendungsgebiet)

Anhand der „Veränderung des MG-ADL-Scores im Vergleich von Baseline bis Woche 26“ konnte eine statistisch signifikante Verbesserung zugunsten von Efgartigimod früh im Laufe der Behandlung zu Woche 4 im indirekten Vergleich von Efgartigimod vs. Ravulizumab sowie nach 26 Wochen gezeigt werden. Es wird ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen abgeleitet. Unter Efgartigimod wurde insbesondere eine Verbesserung im Vergleich zu Ravulizumab vor allem in den frühen Wochen der Behandlung beobachtet. Der Vergleich der „Besten Ansprechrate des MG-ADL-Scores im Vergleich zu Baseline“ verglich die Wochen mit der besten Ansprechrate zwischen Efgartigimod (beste Ansprechrate = Woche 4) und Ravulizumab (beste Ansprechrate = Woche 26). Es zeigte sich zwar ein Vorteil zugunsten von Efgartigimod, dieser war jedoch statistisch nicht signifikant (Least Square Mittelwertdifferenz [LS MD]: -1,28 [-2,692; 0,132] p = 0,0753). Die Responderanalyse des „Anteils der Patienten mit einer Verbesserung des MG-ADL-Scores um ≥ 4 Punkte“ (entspricht 15 % Responseschwelle) zeigte im Rahmen des indirekten Vergleichs Efgartigimod vs. Ravulizumab, dass unter Efgartigimod die Responsekriterien bereits zu Woche 4 erreicht wurden. Mit einem relativen Risiko (RR) von 2,32 [1,176; 4,563]; p = 0,0150 ist dieser Vorteil statistisch signifikant und von beträchtlichem Ausmaß. Es ist anzumerken, dass unter einer Behandlung mit Efgartigimod, zusätzlich zur Standardtherapie, innerhalb der ersten 4 Studienwochen eine starke Verbesserung des MG-ADL-Scores zu beobachten war. In den darauffolgenden Wochen war zunächst eine Verschlechterung, erkennbar an einem Anstieg des Scores aufgrund des Aussetzens der Infusionen, zu erkennen. Die Dauer, bis eine erneute Behandlungsbedürftigkeit eintritt, ist patientenindividuell. Die Patienten befanden sich nach Woche 8 teilweise bereits in einem erneuten Behandlungszyklus mit Efgartigimod oder standen

kurz vor einer erneuten Behandlungsbedürftigkeit, sodass der Effekt über alle Patienten hinweg in der jeweiligen Woche nicht so groß war wie zu Studienbeginn.

Zusammenfassend erreichen Patienten unter Efgartigimod-Behandlung signifikant früher eine Milderung der Symptomatik, welche aufrechterhalten wird. Da der MG-ADL-Fragebogen gezielt den Einfluss der Myasthenia gravis auf zentrale Alltagstätigkeiten abfragt, impliziert die frühzeitige Abschwächung schwerwiegender Symptome durch Efgartigimod in den Endpunkten des MG-ADL eine bedeutsame Verbesserung des Alltags der Patienten bereits früh in der Behandlung. Neben der physischen Verbesserung der Muskelstärke übt Efgartigimod zusätzlich zur Standardtherapie durch den Erhalt der Eigenständigkeit der Patienten einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität der Betroffenen aus. Entsprechend Arzneimittel-Nutzenverordnung (AM-NutzenV) § 5 Absatz 7 ergibt sich für den Endpunkt „Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand des MG-ADL-Scores“ ein **Zusatznutzen mit dem Ausmaß beträchtlich**.

Efgartigimod vs. Eculizumab (refraktäre Patienten)

Zwischen Efgartigimod und Eculizumab wurden im indirekten Vergleich der „Veränderung des MG-ADL-Scores im Vergleich von Baseline bis zu Woche 26“ keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt. Der Vergleich der „Besten Ansprechrate des MG-ADL-Scores im Vergleich zu Baseline“ verglich die Wochen mit der besten Ansprechrate zwischen Efgartigimod (beste Ansprechrate = Woche 4) und Eculizumab (beste Ansprechrate = Woche 2). Es zeigte sich ein Vorteil zugunsten von Efgartigimod, welcher jedoch statistisch nicht signifikant ist (Woche 4 vs. Woche 2: LS MD: -1,03 [-2,705; 0,645] $p = 0,2303$). Die Responderanalyse des „Anteils der Patienten mit einer Verbesserung des MG-ADL-Scores um ≥ 4 Punkte“ zu Woche 26 ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Efgartigimod und Eculizumab (RR: 0,85 [0,306; 2,335] $p = 0,7590$).

Ein **Zusatznutzen** für den Endpunkt in der gesonderten Betrachtung der refraktären Patienten ist damit **nicht belegt**.

Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand des Quantitativer Myasthenia gravis (QMG)-Scores

Beim QMG handelt sich um einen Arzt-berichteten Fragebogen. Der QMG-Fragebogen erfasst die Funktionen verschiedener Muskelgruppen sowie die Ausdauer der Muskelkraft und bildet somit die Myasthenia gravis-spezifische Symptomatik sowie die Krankheitsschwere der Betroffenen ab [22-24]. Die Gesamtskala des QMG-Fragebogens erstreckt sich von 0 bis 39 Punkten, wobei höhere Werte für eine höhere Krankheitslast stehen [22]. Obwohl die Symptome, die im QMG-Instrument erfasst werden, nicht direkt von den Patienten selbst berichtet werden, sind sie klinisch deutlich erkennbar. Die Relevanz dieser Symptome für die Patienten wird durch die Bewertung eines Arztes bestätigt und bleibt daher aussagekräftig. Entsprechend wird der Endpunkt anhand der Zielgrößenkategorie nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Symptomatik ausgewertet.

Efgartigimod vs. Ravulizumab (gesamtes Anwendungsgebiet)

Der indirekte Vergleich der Veränderung des QMG-Scores im Vergleich von Baseline bis zu Woche 26 zwischen Efgartigimod und Ravulizumab ergab ähnlich wie bei den MG-ADL-Auswertungen bereits früh in der Behandlung zu den Wochen 1 und 4 einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Efgartigimod. Das Hedges' g zu Woche 4 von -0,82 (95 %-KI: [-1,327; -0,313]) lag außerhalb des Irrelevanzbereichs und ist somit klinisch relevant in geringem Ausmaß. Mit Efgartigimod wurde die beste Ansprechrate bereits früh zu Woche 4 erreicht, während unter Ravulizumab-Behandlung zu Woche 18 und 26 die beste Ansprechrate des QMG-Scores im Vergleich zu Baseline erreicht wurde. Die Mittelwertdifferenz war zwischen den Behandlungsgruppen zu beiden Zeitpunkten zugunsten von Efgartigimod statistisch signifikant (Woche 4 vs. Woche 18: LS MD: -3,18 [-5,009; -1,351]; $p = 0,0007$; Woche 4 vs. Woche 26: LS MD: -3,18 [-5,009; -1,351]; $p = 0,0007$). Die Hedges' g lagen in beiden Vergleichen vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs und sind somit klinisch relevant in geringem Ausmaß (Woche 4 vs. Woche 18: Hedges' g: -0,78 [-1,290; -0,270]); Woche 4 vs. Woche 26: Hedges' g: -0,80 [-1,307; -0,293]. Der indirekte Vergleich des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung des QMG-Scores um ≥ 6 Punkte bis Woche 26 zeigte insbesondere zu den frühen Wochen numerische Vorteile zugunsten von Efgartigimod verglichen mit Ravulizumab jedoch ohne statistisch signifikante Ergebnisse. Der Vergleich der AUC der Veränderung über 10 Wochen zeigte ebenfalls statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Efgartigimod im Vergleich zu Ravulizumab. Es wird ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen beansprucht (siehe Abschnitt 4.2.5.6).

Das zentrale Symptom der Myasthenia gravis stellt die belastungsabhängige Muskelschwäche dar, die sowohl bezüglich der betroffenen Muskelgruppen als auch der Intensität fluktuiert [25]. Der QMG-Fragebogen quantifiziert die belastungsabhängige Ausdauer der Muskelkraft als charakteristisches Symptom der Erkrankung. Der Vorteil des QMG-Scores stellt für die betroffenen Patienten eine Verbesserung der muskulären Ausdauer und Belastbarkeit im Alltag bereits sehr früh in der Behandlung mit Efgartigimod dar. Insgesamt lässt sich basierend auf dem frühen Ansprechen unter der Behandlung mit Efgartigimod ein **geringer Zusatznutzen** für Efgartigimod ableiten.

Efgartigimod vs. Eculizumab (refraktäre Patienten)

Die Veränderung des QMG-Scores im Vergleich von Baseline bis Woche 26 zwischen Efgartigimod und Eculizumab ergab zu den Wochen 2 bis 4, also früh in der Behandlung, statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Efgartigimod (Woche 2: LS MD: -2,39 [-4,403; -0,377]; $p = 0,0198$; Woche 3: LS MD: -3,14 [-5,432; -0,848]; $p = 0,0073$; Woche 4: LS MD: -3,30 [-5,708; -0,892]; $p = 0,0073$). Das Hedges' g lag hier zu Woche 3 und 4 (Woche 3: Hedges' g: -0,80 [-1,399; -0,208]; Woche 4: Hedges' g: -0,83 [-1,440; -0,228]) vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs und zeigt die klinische Relevanz der Ergebnisse in geringem Ausmaß. Der indirekte Vergleich der besten Ansprechrate des QMG-Scores im Vergleich zu Baseline verglich die beste Ansprechrate unter Efgartigimod zu Woche 4 mit Eculizumab zu Woche 26. Der Vergleich ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Substanzen (LS MD: -2,10 [-4,574; 0,374] $p = 0,0959$). Dies gilt auch für

den Vergleich des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung des QMG-Scores um ≥ 6 Punkte zwischen Efgartigimod und Eculizumab zu Woche 26.

In der Gesamtbetrachtung dieses Endpunkts ergibt sich ein **geringer Zusatznutzen** für Efgartigimod.

Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand des Myasthenia gravis Composite (MGC)-Scores

Der MGC-Fragebogen kombiniert sowohl selbstberichtete Informationen von Patienten als auch Angaben von Ärzten. Der Fragebogen erfasst in Form der Muskelstärke sowie der bulbären und respiratorischen Funktion der Patienten charakteristische Symptome der Myasthenia gravis. Dabei kann der MGC-Gesamtscore einen Wert von 0 bis 50 annehmen, wobei höhere Werte für eine höhere Krankheitslast stehen [26; 27]. Der Endpunkt wird anhand der Zielgrößenkategorie nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Symptomatik ausgewertet.

Efgartigimod vs. Ravulizumab (gesamtes Anwendungsgebiet)

Anhand des indirekten Vergleichs zwischen Efgartigimod und Ravulizumab zum Endpunkt der Veränderung des MGC-Scores im Vergleich zu Baseline wurden zu den frühen Wochen in Behandlung Vorteile zugunsten von Efgartigimod mit statistischer Signifikanz zu Woche 4 (LS MD: -4,47 [-7,178; -1,762]; $p = 0,0013$) beobachtet. Das Hedges' g mit -0,74 (95 %-KI: [-1,229; -0,251]) lag hierbei vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs und ist klinisch relevant in geringem Ausmaß. Der Vergleich der besten Ansprechrate zwischen Efgartigimod (Woche 4) und Ravulizumab (Woche 26) ergab einen statistisch signifikanten Vorteil im Efgartigimod-Arm (LS MD: -3,07 [-5,865; -0,275]; $p = 0,0311$). Es wird ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen abgeleitet. Der indirekte Vergleich des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung des MGC-Scores um ≥ 8 Punkte bis Woche 26 zeigte insbesondere zu den frühen Wochen – in Einklang mit den MG-ADL- und QMG-Auswertungen – numerische Vorteile zugunsten von Efgartigimod verglichen mit Ravulizumab, jedoch ohne statistisch signifikante Ergebnisse.

In der Gesamtbetrachtung dieses Endpunkts ergibt sich ein **geringer Zusatznutzen** für Efgartigimod.

Efgartigimod vs. Eculizumab (refraktäre Patienten)

Der indirekte Vergleich zwischen Efgartigimod und Eculizumab zum Endpunkt der Veränderung des MGC-Scores im Vergleich zu Baseline ergab zu keinem verglichenen Zeitpunkt statistisch signifikant unterschiedliche Ergebnisse zwischen den beiden Substanzen. Der Vergleich der besten Ansprechrate zwischen Efgartigimod (Woche 4) und Eculizumab (Woche 8) ergab zwar einen numerischen Vorteil zugunsten von Efgartigimod (LS MD: -1,59 [-5,302; 2,122] $p = 0,4086$), welcher jedoch nicht statistisch signifikant ist.

Zusammenfassend wird für diesen Endpunkt für den indirekten Vergleich gegenüber Eculizumab (refraktäre Population) ein **nicht belegter Zusatznutzen** abgeleitet.

Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand der Euro Quality of Life 5 Dimensions Visuellen Analogskala (EQ-5D VAS)

Die EQ-5D VAS erfasst den allgemeinen Gesundheitszustand der Patienten auf einer Skala von 0 bis 100, wobei eine Zunahme des Wertes eine Verbesserung des Gesundheitszustandes des Patienten darstellt [28]. Der Endpunkt wird anhand der Zielgrößenkategorie nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Symptomatik ausgewertet.

Efgartigimod vs. Ravulizumab (gesamtes Anwendungsgebiet)

Der indirekte Vergleich zwischen Efgartigimod und Ravulizumab zum Endpunkt der mittleren Veränderung der EQ-5D VAS im Vergleich zu Baseline zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Efgartigimod zu Woche 4 (LS MD: 10,57 [4,157; 16,983]; $p = 0,0013$), welcher ebenfalls einen relevanten Vorteil in geringem Ausmaß aufweist (Hedges' g : 0,79 [0,313; 1,267]). Auch im Rahmen dieses Endpunktes werden somit frühe Vorteile zugunsten einer Efgartigimod-Behandlung sichtbar. Dieser signifikante Vorteil zeigte, dass eine Behandlung mit Efgartigimod frühzeitig eine Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands von Myasthenia gravis Patienten bewirkt, der durch die Erkrankung und ihre fluktuierende Symptomatik vielfältig beeinträchtigt ist. Bezüglich der klinisch relevanten Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte bis Woche 26 wurden zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede zwischen den beiden Substanzen beobachtet.

Insgesamt lässt sich für den Endpunkt der Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand der EQ-5D VAS ein **geringer Zusatznutzen** für Efgartigimod ableiten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item Scale - Revised (MG-QoL15r)-Scores

Bei dem MG-QoL15r-Fragebogen handelt es sich um einen validierten Fragebogen zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die durchgeführten Analysen entsprechen den Anforderungen des IQWiG Methodenpapiers 7.0 [19]. Entsprechend wird dieser Endpunkt für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens anhand der Zielgrößenkategorie „schwerwiegende Symptome und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität“ ausgewertet.

Efgartigimod vs. Ravulizumab (gesamtes Anwendungsgebiet)

Der indirekte Vergleich des Endpunktes Veränderung des MG-QoL15r-Scores im Vergleich von Baseline bis zu Woche 26 ergab Vorteile für die Patienten im Efgartigimod-Arm mit einer statistischen Signifikanz zu Woche 4 (LS MD: -3,63 [-5,893; -1,367]; $p = 0,0017$). Es zeigt sich ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen. Der Vergleich der besten Ansprechrate des MG-QoL15r-Scores im Vergleich zu Baseline verglich die beste Ansprechrate unter Efgartigimod in der Studie ADAPT (Woche 4) mit der besten Ansprechrate mit Ravulizumab in der Studie CHAMPION (Woche 26). Hierbei zeigten sich statistisch signifikante Ergebnisse,

welche klinisch relevant sind, da sich das Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs im beträchtlichen Ausmaß befand (LS MD: -3,63 [-6,068; -1,192]; $p = 0,0036$; Hedges' g: -0,84 [-1,328; -0,352]). Bezüglich der klinisch relevanten Verbesserung des MG-QoL15r-Scores um ≥ 5 Punkte wurden Vorteile zugunsten von Efgartigimod insbesondere zu den frühen Wochen mit statistisch signifikanten Unterschieden zu Woche 4 und 12 aufgezeigt (Woche 4: RR: 2,32 [1,113; 4,816]; $p = 0,0244$; Woche 12: RR: 2,11 [1,042; 4,265]; $p = 0,0378$). In beiden Fällen handelt es sich um klinisch relevante Ergebnisse von beträchtlichem (Woche 4) und geringem (Woche 12) Ausmaß.

Somit wird für den Endpunkt insgesamt ein **Zusatznutzen** von **beträchtlichem Ausmaß** abgeleitet, da im natürlichen Verlauf der Erkrankungen keinerlei Verbesserung auftritt.

Der MG-QoL15r-Fragebogen bildet die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten anhand der vier Themengebiete Mobilität, Symptome, allgemeines und emotionales Wohlbefinden ab [29]. Insbesondere bei unzureichend therapierten Patienten geht die Myasthenia gravis mit psychischen Komorbiditäten wie Depressionen, affektiven Störungen oder Angststörungen einher, die einen signifikant negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten haben [25; 30-33]. Der beträchtliche Zusatznutzen von Efgartigimod bezüglich des MG-QoL15r-Scores äußert sich somit in einer bedeutsamen Verbesserung der vielfältig eingeschränkten Lebensqualität der Patienten schon sehr früh unter der Behandlung mit Efgartigimod, die sowohl in der Bewältigung des Alltags, als auch im Rahmen des Sozial- und Berufslebens deutlich wird [25; 30-32; 34]. Dies spiegelt sich auch in den Endpunkten der Morbidität wider.

Efgartigimod vs. Eculizumab (refraktäre Patienten)

Der indirekte Vergleich der Veränderung des MG-QoL15r-Scores im Vergleich zu Baseline ergab statistisch signifikante Unterschiede zwischen Efgartigimod und Eculizumab zu den Wochen 8 und 20, welche nicht quantifizierbar sind. Im Rahmen des indirekten Vergleichs der besten Ansprechrate des MG-QoL15r-Scores im Vergleich zu Baseline wurde die beste Ansprechrate unter Efgartigimod in der Studie ADAPT (Woche 4) mit der besten Ansprechrate unter Eculizumab in der Studie REGAIN (Woche 8) verglichen. Hier zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Es wird insgesamt ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** abgeleitet.

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Efgartigimod vs. Ravulizumab (gesamtes Anwendungsgebiet)

Die Auswertung der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis (UE) Grad < 3 bis Woche 26 ergab einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Efgartigimod (RR: 0,78 [0,648; 0,944]; $p = 0,0105$) in geringem Ausmaß. Zudem zeigten die Auswertungen zu den UEs Grad < 3 nach der Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) und Preferred

Term (PT) einen statistisch signifikanten Vorteil (RR: 0,10 [0,016; 0,651] $p = 0,0157$) zugunsten von Efgartigimod in der SOC-Klasse „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ in erheblichem Ausmaß.

Es konnte kein UE identifiziert werden, das unter Efgartigimod gegenüber einer Ravulizumab-Therapie statistisch häufiger auftritt, sodass Efgartigimod insgesamt ein sehr gutes Sicherheitsprofil besitzt. Auch die EMA geht davon aus, dass das Sicherheitsprofil von Efgartigimod bei Patienten mit gMG akzeptabel ist. Dies begründet die EMA darin, dass im Allgemeinen die Behandlung mit Efgartigimod gut vertragen wurde, wobei die Inzidenz von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE), schweren UEs und UEs, die zum Abbruch der Behandlung führten, gering war [5]. Patienten, die zusätzlich zur Standardtherapie mit Efgartigimod behandelt werden, werden durch die Therapie somit nicht zusätzlich belastet und es zeigen sich ausschließlich positive Effekte unter Efgartigimod gegenüber Ravulizumab.

Zusammenfassend kann für den Endpunkt der unerwünschten Ereignisse **ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für die Therapie mit Efgartigimod abgeleitet werden.

Efgartigimod vs. Eculizumab (refraktäre Patienten)

Die UE-Auswertungen der moderaten UE nach SOC und PT zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied in dem PT „Kopfschmerzen“ mit einem RR von 22,78 [1,156; 448,877]; $p = 0,0395$. Der statistisch signifikante Unterschied ist gemäß IQWiG-Methoden jedoch geringfügig (geringfügig: $1 \leq \text{KI-Obergrenze}$) und ein Zusatznutzen ist nicht belegt. Für keine weitere Auswertung innerhalb der Nutzendimension Sicherheit lagen statistisch signifikante Unterschiede zwischen Efgartigimod und Eculizumab vor. Eine Therapie mit Efgartigimod gegenüber Eculizumab beinhaltet somit keine zusätzliche Belastung für den Patienten.

Zusammenfassend kann für den Endpunkt der unerwünschten Ereignisse **kein Hinweis auf einen Zusatznutzen** für die Therapie mit Efgartigimod in der gesonderten Betrachtung der refraktären Patienten abgeleitet werden.

Weitere vorliegende Evidenz zu Efgartigimod

Weitere Evidenz liefert unmittelbar auch die ADAPT-Studie selbst. Der Vergleich erfolgt gegenüber Placebo + SoC in der Intention-to-treat (ITT⁺)-Population, die alle AChR-AK-positiven Studienteilnehmer einschließt, die zu einer Behandlungsgruppe randomisiert wurden. Die Studie ADAPT weist eine Gesamtstudiendauer von 26 Wochen auf. Gemäß Studienprotokoll konnten Studienteilnehmer, die nach Woche 18 eine erneute Behandlung benötigten, in die einarmige Erweiterungsstudie ADAPT+ übertreten, um eine langfristige Behandlung mit Efgartigimod zu erhalten.

Die Auswertungen im vorliegenden Dossier sind nicht wie im ersten Nutzenbewertungsverfahren nach Behandlungszyklen erfolgt, sondern nach Zeit seit Behandlungsbeginn, um eine Vergleichbarkeit der beiden indirekten Vergleiche herzustellen. Somit erfolgen die Auswertungen nach Zeit seit Behandlungsbeginn über die gesamte

Studiendauer von 26 Wochen und erfüllen die Kriterien des G-BA, der eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen als notwendig erachtet. Für die Auswertungen nach Zyklen wird auf das Modul 4 im ersten Nutzenbewertungsverfahren verwiesen [35]. Im Rahmen des ersten Nutzenbewertungsverfahrens hat der G-BA einen beträchtlichen Zusatznutzen für Efgartigimod zusätzlich zur Standardtherapie festgestellt [36].

Mortalität

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

Morbidität

Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand des MG-ADL-Scores

Bezüglich der klinisch relevanten Verbesserung des MG-ADL-Scores um ≥ 4 Punkte an 4 aufeinanderfolgenden Wochen kann ein beträchtlicher Zusatznutzen von Efgartigimod gegenüber Placebo + SoC gezeigt werden: RR: 1,86 [1,299; 2,658]; $p = 0,0007$.

Im Durchschnitt beträgt die Dauer der klinischen Verbesserung des MG-ADL-Scores um ≥ 4 Punkte im Efgartigimod-Arm 10,18 und im Placebo + SoC-Arm 5,81 Wochen, somit ist die Dauer der klinischen Verbesserung doppelt so lang im Efgartigimod-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Efgartigimod und bestätigt den Vorteil von Efgartigimod gegenüber Placebo + SoC bis Woche 26 (LS MD: 4,47 [1,819; 7,121]; $p = 0,0011$). Dieser Unterschied im Vergleich zu Placebo + SoC auf Basis des Hedges' g ist als relevant einzustufen, da dieses vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs lag (95 % KI: [0,232; 0,937]).

Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand des QMG-Scores

In der Studie ADAPT trat bei 49 % der Patienten im Efgartigimod-Behandlungsarm und bei 13 % der Patienten im Placebo + SoC-Behandlungsarm eine Verbesserung des QMG-Scores um ≥ 6 Punkte über mindestens 4 aufeinanderfolgenden Wochen bis Woche 26 auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Efgartigimod (RR [95 % KI]: 3,88 [1,954; 7,692]; $p = 0,0001$) und entspricht einem Zusatznutzen mit dem Ausmaß beträchtlich.

Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand des MGC-Scores

In der Studie ADAPT trat bei 55 % der Patienten im Efgartigimod-Behandlungsarm und bei 28 % der Patienten im Placebo + SoC-Behandlungsarm eine Verbesserung des MGC-Scores um ≥ 8 Punkte über mindestens 4 aufeinanderfolgenden Wochen bis Woche 26 auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Efgartigimod (RR [95 %-KI]: 2,00 [1,291; 3,099]; $p = 0,0019$) und von beträchtlichem Ausmaß.

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

In der Studie ADAPT trat bei 48 % der Patienten im Efgartigimod-Behandlungsarm und bei 27 % der Patienten im Placebo + SoC-Behandlungsarm eine Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte über mindestens 4 aufeinanderfolgende Wochen bis Woche 26 auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Efgartigimod (RR [95 %-KI]: 1,82 [1,134; 2,906]; $p = 0,0131$).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des MG-QoL15r-Scores

In der Studie ADAPT trat bei 65 % der Patienten im Efgartigimod-Behandlungsarm und bei 39 % der Patienten im Placebo + SoC-Behandlungsarm eine Verbesserung des MG-QoL15r-Scores um ≥ 5 Punkte über mindestens 4 aufeinanderfolgende Wochen bis Woche 26 auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Efgartigimod- (RR [95 %-KI]: 1,66 [1,165; 2,379]; $p = 0,0052$) und somit kann hier von einem Zusatznutzen von beträchtlichem Ausmaß ausgegangen werden.

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Die Auswertungen zu den unerwünschten Ereignissen befinden sich in Anhang 4-G.

Für alle Auswertungen innerhalb der Nutzendimension Sicherheit auf der Ebene der Gesamtraten lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Efgartigimod und Placebo + SoC vor. Hinsichtlich der UE nach SOC und PT (unabhängig vom Schweregrad) lassen sich statistisch signifikante Unterschiede (PT: „Infektion der oberen Atemwege“, auch als UE von besonderem Interesse in der Studie definiert) zu Ungunsten von Efgartigimod nachweisen. Da Efgartigimod eine vorübergehende Verringerung des Immunglobulin G (IgG)-Spiegels verursacht, kann sich das Infektionsrisiko erhöhen. Die mit statistischer Signifikanz zu Ungunsten von Efgartigimod aufgetretenen Ergebnisse stehen im Einklang mit dem im Rahmen der Zulassung von Efgartigimod beurteilten und in Form des Abschnitts 4.8 (Fachinformation) dargestellten Sicherheitsprofils, welches durch die EMA auch als aus klinischer Sicht akzeptabel und günstig mit beherrschbaren Nebenwirkungen eingestuft wurde [5].

Insgesamt besitzt Efgartigimod ein sehr gutes Sicherheitsprofil. Patienten, die zusätzlich zur Standardtherapie mit Efgartigimod behandelt werden, werden durch die Therapie somit nicht zusätzlich belastet. Es findet sich somit kein Hinweis auf einen Schaden oder einen Zusatznutzen für die Therapie mit Efgartigimod gegenüber Placebo.

Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Patienten der MGFA-Klasse IIa

Die Sensitivitätsanalyse der Studienpopulation der Studie ADAPT unter Ausschluss von Patienten der MGFA-Klasse IIa zeigt, dass die Ergebnisse der Wirksamkeit zu den Ergebnissen

der ITT-Population gleichgerichtet sind. Zudem sind die Ergebnisse der Sicherheit zwischen den beiden Populationen (ITT vs. Ausschluss MGFA-Klasse IIa) vergleichbar (Anhang 4-I). Somit repräsentieren die Ergebnisse der ITT-Population der Studie ADAPT die der Patienten mit hoher Krankheitsaktivität/-schwere gemäß S2k-Leitlinie.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Zusammenfassung der Nutzendimension Morbidität

Zusammenfassend betrachtet aus den beiden indirekten Vergleichen gegenüber den zVT Ravulizumab und Eculizumab (refraktäre Patienten) sowie der verfügbaren Evidenz der ADAPT Studie selbst, die supportiv betrachtet wird, zeigten Patienten unter einer Therapie mit Efgartigimod zusätzlich zur Standardtherapie eine frühzeitige Abschwächung schwerwiegender Symptome und somit eine bedeutsame Verbesserung des Alltags der Patienten. Zudem wird frühzeitig eine Verbesserung der Myasthenia gravis-spezifischen Muskelschwäche unter einer Therapie mit Efgartigimod erreicht, die sich über alle erhobenen Fragebögen hinweg konsistent zeigt. Im Rahmen der Behandlung mit Efgartigimod zusätzlich zur Standardtherapie erfolgt eine schnelle Verbesserung der Patienten, die oft bereits nach nur 4 Wochen unter Therapie zu einer spürbaren Reduktion der Symptomatik führt und im Laufe der Studie fortgeführt wird. Die verwendeten Schwellenwerte von 15 % der jeweiligen Skalenspannweite übersteigen hierbei die in der klinischen Praxis akzeptierten Schwellenwerte für die kleinsten relevanten Unterschiede (Minimal Important Difference, MID) [37-40]. Hieraus ergab sich für die Nutzendimension der Morbidität insgesamt ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Zusammenfassung der Nutzendimension Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Zusammenfassung der Nutzendimension Sicherheit

Insgesamt konnte in der Sicherheit eine bessere Verträglichkeit von Efgartigimod im gesamten Anwendungsgebiet gegenüber Ravulizumab gezeigt werden, da signifikant weniger Patienten mindestens ein UE Grad < 3 als auch ≥ 1 UE Grad < 3 in der SOC-Klasse „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ im Efgartigimod-Arm erlitten. Zusammenfassend liegt für die Nutzendimension Sicherheit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** vor.

Zusammenfassung zum Zusatznutzen

Insgesamt kann durch eine Behandlung mit Efgartigimod zusätzlich zur Standardtherapie bereits innerhalb weniger Wochen eine deutliche Reduktion der Symptomlast sowie eine bedeutsame Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Myasthenia gravis Patienten erzielt werden. Dabei stellt Efgartigimod eine sehr gut verträgliche Therapie dar. Der

abgeleitete Zusatznutzen stützt sich insbesondere auf das konsistent frühe Ansprechen auf die Efgartigimod-Therapie sowohl im Vergleich zu Ravulizumab im gesamten Anwendungsgebiet als auch im Vergleich zu Eculizumab in der gesonderten Betrachtung der refraktären Patienten. Für Patienten mit gMG stellt eine Behandlung, die sehr schnell wirkt, aus mehreren Gründen einen Zusatznutzen zu aktuell vorhandenen Therapien im vorliegenden Anwendungsgebiet dar:

- **Schnelle Symptomlinderung:** Eine rasche Wirksamkeit der Behandlung trägt dazu bei, dass die Patienten schnell eine Linderung ihrer gMG-Symptome erfahren können, indem die Auswirkungen der Muskelschwäche und -ermüdung reduziert werden.
- **Wiedererlangung der Selbstständigkeit:** Eine schnelle Wirksamkeit ermöglicht den Patienten schneller zu einem Zustand der Selbstständigkeit zurückzukehren. Alltägliche Aktivitäten, die aufgrund der Muskelschwäche eingeschränkt waren, könnten schneller wieder aufgenommen werden.
- **Verbesserung der Lebensqualität:** Durch die schnelle Linderung von gMG-Symptomen wird die Lebensqualität der Patienten verbessert. Somit können Patienten soziale Aktivitäten wieder aufnehmen, beruflichen Verpflichtungen nachkommen und insgesamt ein aktiveres Leben führen.

Tabelle 4-4: Zusammenfassung und Ausmaß des Zusatznutzens der patientenrelevanten Ergebnisse von Efgartigimod im Vergleich zu Ravulizumab (gesamtes Anwendungsgebiet)

Endpunkt	Indirekter Vergleich Efgartigimod (N = 65) vs. Placebo (N = 64) Ravulizumab (N = 86) vs. Placebo (N = 89) Effektmaß [95 %-KI], p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Todesfälle ^a	RR: 0,19 [0,001; 25,048], p = 0,5147	Nicht belegt
Morbidität		
<i>MG-ADL-Score</i>		
Mittlere Veränderung zu Woche 4	LS MD: -1,78 [-3,115; -0,445], p = 0,0090 Hedges' g: -0,62 [-1,101; -0,139]	Nicht quantifizierbar
Mittlere Veränderung zu Woche 26	LS MD: 2,39 [0,515; 4,265], p = 0,0124 Hedges' g: 0,81 [0,062; 1,558]	Nicht quantifizierbar
Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Woche 4 (15 % Responseschwelle)	RR: 2,32 [1,176; 4,563], p = 0,0150	Beträchtlich (schwerwiegend)
<i>QMG-Score</i>		
Mittlere Veränderung zu Woche 1	LS MD: -1,68 [-3,324; -0,036], p = 0,0448 Hedges' g: -0,35 [-0,829; 0,129]	Nicht quantifizierbar
Mittlere Veränderung zu Woche 4	LS MD: -3,38 [-5,149; -1,611], p = 0,0002 Hedges' g: -0,82 [-1,327; -0,313]	Gering (nicht schwerwiegend)
Beste Ansprechrate (Woche 4 vs. Woche 18)	LS MD: -3,18 [-5,009; -1,351], p = 0,0007 Hedges' g: -0,78 [-1,290; -0,270]	Gering (nicht schwerwiegend)
Beste Ansprechrate (Woche 4 vs. Woche 26)	LS MD: -3,18 [-5,009; -1,351], p = 0,0007 Hedges' g: -0,80 [-1,307; -0,293]	Gering (nicht schwerwiegend)
AUC der Veränderung im Vergleich zu Baseline über 10 Wochen	LS MD: -18,61[-35,860; -1,370] p = 0,0341	Nicht quantifizierbar
<i>MGC-Score</i>		
Mittlere Veränderung zu Woche 4	LS MD: -4,47 [-7,178; -1,762], p = 0,0013 Hedges' g: -0,74 [-1,229; -0,251]	Gering (nicht schwerwiegend)
Beste Ansprechrate (Woche 4 vs. Woche 26)	LS MD: -3,07 [-5,865; -0,275], p = 0,0311 Hedges' g: -0,53 [-1,022; -0,038]	Nicht quantifizierbar
<i>EQ-5D VAS</i>		
Mittlere Veränderung zu Woche 4	LS MD: 10,57 [4,157; 16,983], p = 0,0013 Hedges' g: 0,79 [0,313; 1,267]	Gering (nicht schwerwiegend)

Endpunkt	Indirekter Vergleich Efgartigimod (N = 65) vs. Placebo (N = 64) Ravulizumab (N = 86) vs. Placebo (N = 89) Effektmaß [95 %-KI], p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Lebensqualität		
<i>MG-QoL15r-Score</i>		
Mittlere Veränderung zu Woche 4	LS MD: -3,63 [-5,893; -1,367], p = 0,0017 Hedges' g: -0,81 [-1,609; -0,011]	Nicht quantifizierbar
Beste Ansprechrate (Woche 4 vs. Woche 26)	LS MD: -3,63 [-6,068; -1,192], p = 0,0036 Hedges' g: -0,84 [-1,328; -0,352]	Beträchtlich
Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Woche 4	RR: 2,32 [1,113; 4,816], p = 0,0244	Beträchtlich
Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Woche 12	RR: 2,11 [1,042; 4,265], p = 0,0378	Gering
Sicherheit		
Patienten mit ≥ 1 UE (Grad < 3)	RR: 0,78 [0,648; 0,944], p = 0,0105	Gering
Patienten mit ≥ 1 UE Grad < 3 nach SOC und PT, SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	RR: 0,10 [0,016; 0,651], p = 0,0157	Erheblich
<p>a: Todesfälle wurden im Rahmen der Endpunktkategorie der Sicherheit erhoben. Zur Berechnung der AUC-Analysen über 10 Wochen wurden entsprechend die LS MW-Werte zu Woche 1, 2, 4 und 10 in den beiden Studien herangezogen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Tabelle 4-5: Zusammenfassung und Ausmaß des Zusatznutzens der patientenrelevanten Ergebnisse von Efgartigimod im Vergleich zu Eculizumab (refraktäre Patienten)

Endpunkt	Indirekter Vergleich Efgartigimod (N = 40) vs. Placebo (N = 41) Eculizumab (N = 62) vs. Placebo (N = 63) Effektmaß [95 %-KI], p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Todesfälle ^a	RR: 1,01 [0,004; 250,706], p = 0,9979	Nicht belegt
Morbidität		
<i>MG-ADL-Score</i>		
Zusatznutzen nicht belegt		
<i>QMG-Score</i>		
Mittlere Veränderung zu Woche 2	LS MD: -2,39 [-4,403; -0,377], p = 0,0198 Hedges' g: -0,68 [-1,281; -0,085]	Nicht quantifizierbar
Mittlere Veränderung zu Woche 3	LS MD: -3,14 [-5,432; -0,848], p = 0,0073 Hedges' g: -0,80 [-1,399; -0,208]	Gering (nicht schwerwiegend)
Mittlere Veränderung zu Woche 4	LS MD: -3,30 [-5,708; -0,892], p = 0,0073 Hedges' g: -0,83 [-1,440; -0,228]	Gering (nicht schwerwiegend)
<i>MGC-Score</i>		
Zusatznutzen nicht belegt		
Lebensqualität		
<i>MG-QoL15r-Score</i> ^b		
Mittlere Veränderung zu Woche 8	LS MD: 4,78 [0,257; 9,303], p = 0,0380 Hedges' g: 0,26 [-0,318; 0,847]	Nicht quantifizierbar
Mittlere Veränderung zu Woche 20	LS MD: 5,29 [0,275; 10,305], p = 0,0384 Hedges' g: 0,35 [-0,264; 0,961]	Nicht quantifizierbar
Sicherheit		
Patienten mit ≥ 1 moderaten UE nach SOC und PT – PT: Kopfschmerzen	RR: 22,78 [1,156; 448,877], p = 0,0395	Nicht belegt
a: Todesfälle wurden im Rahmen der Endpunktkategorie der Sicherheit erhoben. b: In der REGAIN-Studie wird die nicht überarbeitete Version des MG-QoL15 verwendet (Skala 0 - 60). Die Ergebnisse sind daher nur teilweise mit ADAPT vergleichbar, da hier die überarbeitete Version verwendet wird (Skala 0 - 30). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

In der Gesamtschau zeigt sich, dass das Therapieziel gemäß Leitlinie, die bestmögliche Krankheitskontrolle unter Wiederherstellung bzw. Erhalt der Lebensqualität des Patienten, unter der Behandlung mit Efgartigimod frühzeitig erreicht wird [41]. Unter Berücksichtigung der Aussagesicherheit der dargelegten Daten liegen insgesamt nur positive Effekte vor und es

zeigt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Efgartigimod gegenüber Ravulizumab (gesamtes Anwendungsgebiet inkl. refraktäre Patienten) oder Eculizumab (refraktäre Patienten) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis, die AChR-AK-positiv sind, zusätzlich zur Standardtherapie.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Efgartigimod wird zusätzlich zur Standardtherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis angewendet, die AChR-AK positiv sind [15; 16].

Im vorliegenden Dossier wird das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Efgartigimod zusätzlich zur Standardtherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit gMG, die AChR-AK-positiv sind, bewertet. Bei Efgartigimod handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden (Orphan Drug). Die Aufrechterhaltung des Orphan Drug-Status wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens bestätigt [1]. Aufgrund der Überschreitung der 30 Millionen Euro-Grenze wird ein Nutzenbewertungsdossier mit entsprechenden Nachweisen des Zusatznutzens gegenüber der zVT eingereicht.

Patientenpopulation

Die Zielpopulation der zu bewertenden Intervention umfasst gemäß der Zulassung erwachsene Patienten mit gMG, die AChR-AK-positiv sind, zusätzlich zur Standardtherapie.

Intervention

Die Patienten der Interventionsgruppe erhielten eine Infusion von Efgartigimod in einer Dosis von 10 mg/kg Körpergewicht, maximal jedoch 1 200 mg. Bei jeder Infusion wurde ein Volumen von 125 ml über einen Zeitraum von einer Stunde verabreicht. Hierzu wurde eine entsprechende Verdünnung in einer 0,9%igen Kochsalzlösung vor Ort vorbereitet. Pro Behandlungszyklus wurden vier Infusionen Efgartigimod im Abstand von einer Woche verabreicht.

Vergleichstherapie

Gemäß Fachinformation wird Efgartigimod zusätzlich zur Standardtherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit gMG angewendet, die AChR-Antikörper positiv sind [15; 16].

Gemäß der aktuellen S2kLeitlinie besteht die Standardtherapie der gMG aus einer symptomatischen Behandlung mit Acetylcholinesterase (AChE)-Inhibitoren sowie einer Immuntherapie (Glukokortikoide und nicht steroidale Immunsuppressiva [Nonsteroidal immunosuppressive drugs, NSID] wie Azathioprin) und ist vorwiegend für Patienten mit einer milden bis moderaten Krankheitsaktivität/-schwere empfohlen. Es können jedoch spezifische, verlaufsmodifizierende Therapien als Zusatz zu einer unspezifischen Standardbehandlung angewendet werden. Sobald Patienten mit gMG für eine Zusatztherapie infrage kommen, ist eine alleinige Standardtherapie nicht mehr als ausreichend anzusehen; dies betrifft vor allem Patienten mit einer (hoch-)aktiven gMG [41]. Gemäß Leitlinie werden zusätzlich zur Standardtherapie Eculizumab (Zulassung für refraktäre Patienten), Ravulizumab und Efgartigimod empfohlen [41].

Die Festlegung der zVT erfolgte im Rahmen des Beratungsgespräches mit dem G-BA am 13.12.2023 [2]. Folgende zVT wurde durch den G-BA bestimmt:

- Ravulizumab oder Eculizumab (für refraktäre Patienten)

Für die Nutzenbewertung wählt argenx Ravulizumab als zVT für das gesamte Anwendungsgebiet (inklusive refraktäre Patienten) aus; Eculizumab wurde für die refraktären Patienten ausgewählt.

Endpunkte

Das Ausmaß des Zusatznutzens wurde anhand folgender Endpunkte der ADAPT-Studie (Prüfintervention: Efgartigimod), der CHAMPION-Studie (zVT des gesamten Anwendungsgebiets: Ravulizumab) und der REGAIN-Studie (zVT der refraktären Patientenpopulation: Eculizumab) hinsichtlich Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit bewertet:

Mortalität

Die Mortalität wurde in den Studien ADAPT, CHAMPION und REGAIN nicht als eigenständiger Endpunkt erhoben, sondern im Rahmen der Erfassung von unerwünschten Ereignissen untersucht.

Morbidität

- Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand des MG-ADL-Scores
- Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand des QMG-Scores
- Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand des MGC-Scores
- Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand der EQ-5D VAS (nur für die Studien ADAPT und CHAMPION)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des MG-QoL15r (in der Studie REGAIN wurde der MG-QoL15 erhoben)

Sicherheit

- Unerwünschte Ereignisse

Es wurden nur RCT (Evidenzstufe Ib) für die indirekten Vergleiche eingeschlossen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Suche nach RCT mit Efgartigimod

Für die Auswahl in die Bewertung einzubeziehender RCT wurden Ein- und Ausschlusskriterien bezüglich Studienpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte, Studientyp, Studiendauer sowie Publikationstyp definiert. Studien wurden anhand der in der nachfolgenden Tabelle 4-6 aufgeführten Kriterien für die Bewertung des medizinischen Nutzens ein- bzw. ausgeschlossen.

Die Ergebnisse werden in Abschnitt 4.3.1 dargestellt. Studien, die über diese Kriterien identifiziert werden, werden ebenfalls für indirekte Vergleich mit RCT in Abschnitt 4.3.2.1 berücksichtigt.

Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
Population	Erwachsene Patienten mit gMG, die AChR-AK-positiv sind	Studienpopulationen, die nicht der zugelassenen Indikation von Efgartigimod entsprechen	Studienpopulation gemäß Fachinformation [15; 16]
Prüfintervention	Efgartigimod gemäß Fachinformation	Jegliche andere Darreichungsform bzw. Dosis- oder Therapieschema abweichend von der Fachinformation	Dosierung gemäß Fachinformation [15; 16]
Vergleichstherapie	Keine Einschränkungen	Keine Vergleichstherapie	Keine Einschränkung, um die bestmögliche Evidenz mit Efgartigimod zu identifizieren
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Sicherheit	Keine patientenrelevanten Endpunkte	Auswahl der Nutzen-dimensionen nach 5. Kapitel § 5 Abs. 2 der VerfO
Studientyp	RCT	Keine RCT (z. B. Tierstudien, PK-Studien, PD-Studien, Bioäquivalenz-Studien, nicht-interventionelle Studien, Phase-I-Studien)	Gemäß dem 5. Kapitel §5 Abs. 3 der VerfO
Studiendauer	Mindestens 24 Wochen	Weniger als 24 Wochen	Erfüllung der Anforderungen an die Studiendauer zur Untersuchung chronischer Erkrankungen

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

Mit Hilfe der in Tabelle 4-6 beschriebenen Kriterien für den Einschluss von Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Efgartigimod, konnte keine RCT identifiziert werden, in der ein direkter Vergleich zwischen Efgartigimod und der zVT gezeigt wurde. Es konnte die Studie ADAPT identifiziert werden, in der Efgartigimod als add-on zur Standardtherapie (im Folgenden nur als Efgartigimod bezeichnet) gegen Placebo zusammen mit der Standardtherapie (im Folgenden nur als Placebo bezeichnet) verglichen wird. Placebo als Vergleichstherapie eignet sich prinzipiell als Brückenkomparator für indirekte Vergleiche nach Bucher *et al.*, es wurde daher in einem zweiten Schritt nach RCT mit der zVT und Placebo als Vergleichstherapie gesucht. Die in dieser Recherche identifizierte RCT wird in Abschnitt 4.3.1 beschrieben, die Studie ADAPT wird zusätzlich auf Seiten von Efgartigimod für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCT in Abschnitt 4.3.2.1 verwendet.

Suche nach RCT mit Ravulizumab für einen indirekten Vergleich:

Studien, die mit Hilfe der nachfolgenden Kriterien identifiziert wurden, werden in Abschnitt 4.3.2.1 berücksichtigt.

Tabelle 4-7: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung (Suche nach RCT mit Ravulizumab)

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
Population	Erwachsene Patienten mit gMG, die AChR-AK-positiv sind	Studienpopulationen, die nicht der zugelassenen Indikation von Efgartigimod entsprechen	Studienpopulation gemäß Fachinformation [17]
Intervention	Ravulizumab gemäß Fachinformation	Jegliche andere Darreichungsform bzw. Dosis- oder Therapieschema abweichend von der Fachinformation	Dosierung gemäß Fachinformation [17]
Vergleichstherapie	Placebo	Andere Vergleichstherapie	Für einen indirekten Vergleich nach Bucher <i>et al.</i> geeignet (Brückenkompator) [3]
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Sicherheit	Keine patientenrelevanten Endpunkte	Auswahl der Nutzendimensionen nach 5. Kapitel § 5 Abs. 2 der VerFO
Studientyp	RCT	Keine RCT (z. B. Tierstudien, PK-Studien, PD-Studien, Bioäquivalenz-Studien, nicht-interventionelle Studien, Phase-I-Studien)	Gemäß dem 5. Kapitel § 5 Abs. 3 der VerFO
Studiendauer	Mindestens 24 Wochen	Weniger als 24 Wochen	Erfüllung der Anforderungen an die Studiendauer zur Untersuchung chronischer Erkrankungen
Publikationstyp	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik-/ Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit) In der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche gefunden werden	Identifikation relevanter und aktueller Berichte bzw. Publikationen für ausreichende Datenverfügbarkeit; Methodik muss hinreichend detailliert beschrieben sein
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Suche nach RCT mit Eculizumab für einen indirekten Vergleich:

Studien, die mit Hilfe der nachfolgenden Kriterien identifiziert wurden, werden in Abschnitt 4.3.2.1 berücksichtigt.

Tabelle 4-8: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung (Suche nach RCT mit Eculizumab)

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
Population	Erwachsene Patienten mit gMG, die AChR-AK-positiv sind	Studienpopulationen, die nicht der zugelassenen Indikation von Efgartigimod entsprechen	Studienpopulation gemäß Fachinformation [18].
Intervention	Eculizumab nach Fachinformation	jegliche andere Darreichungsform bzw. Dosis- oder Therapieschema abweichend von der Fachinformation	Dosierung gemäß Fachinformation [18]
Vergleichstherapie	Placebo	Andere Vergleichstherapie	Für einen indirekten Vergleich nach Bucher <i>et al.</i> geeignet (Brückenkomparator) [3]
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Sicherheit	Keine patientenrelevanten Endpunkte.	Auswahl der Nutzendimensionen nach 5. Kapitel § 5 Abs. 2 der Verfo
Studientyp	RCT	Keine RCT (z. B. Tierstudien, PK-Studien, PD-Studien, Bioäquivalenz-Studien, nicht-interventionelle Studien, Phase-I-Studien)	Gemäß dem 5. Kapitel § 5 Abs. 3 der Verfo
Studiendauer	Mindestens 24 Wochen	Weniger als 24 Wochen	Erfüllung der Anforderungen an die Studiendauer zur Untersuchung chronischer Erkrankungen

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
Publikationstyp	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik-/ Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit) In der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregister-einträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche gefunden werden	Identifikation relevanter und aktueller Berichte bzw. Publikationen für ausreichende Datenverfügbarkeit; Methodik muss hinreichend detailliert beschrieben sein
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 4.3.1, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

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

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

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

Identifizierung von RCT mit Efgartigimod, Ravulizumab oder Eculizumab

Zur Identifizierung von relevanten Primärpublikationen für die Ergebnisdarstellung in Abschnitt 4.3.1 und Abschnitt 4.3.2.1 wurden systematische bibliografische Literaturrecherchen in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und in der Datenbank Cochrane Central Register of Controlled Trials über die jeweiligen Suchoberflächen durchgeführt (Suchzeitpunkt jeweils: 16.01.2024). Die Recherchen erfolgten für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellungen. Die Suchstrategien wurde auf die jeweilige Datenbank und Fragestellung (RCT mit Efgartigimod, Ravulizumab, oder Eculizumab) angepasst. Es wurden offiziell validierte Filter für RCT verwendet. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A, die Ergebnisse in Abbildung 4-3, Abbildung 4-4 und Abbildung 4-5 dokumentiert. Zusätzlich wurden neben der Webseite des G-BA die Webseiten relevanter Zulassungsbehörden sowie weitere Quellen (Handsuche) herangezogen und als Grundlage für die Ergebnisdarstellung verwendet.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

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

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

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

Suche in Studienregistern nach RCT mit Efgartigimod

Für die Identifizierung relevanter Studien für die Ergebnisdarstellung in Abschnitt 4.3.1 und Abschnitt 4.3.2.1 wurden die Studienregister ClinicalTrials.gov (www.ClinicalTrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), das Suchportal der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) (International Clinical Trials Registry Platform, ICTRP; www.who.int/ictrp) nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien durchsucht. 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 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) wurden nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig identifiziert wurden, durchsucht.

Die Suchen auf den Portalen von EU-CTR und ICTRP fand am 16.01.2024 statt, die Suche auf ClinicalTrials.gov am 18.01.2024.

Die Suche wurde in jedem Studienregister einzeln durchgeführt und an das jeweilige Studienregister und Fragestellung 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 Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

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

Auf der Internetseite des G-BA erfolgte am 29.01.2024 die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Efgartigimod (Vyvgart[®]) unter Verwendung des allgemeinen Suchfeldes.

Die Suchbegriffe „Efgartigimod“, „Vyvgart“, „argx-113“ und „Fc-Abdeg“ wurden einzeln in das Suchfeld eingegeben und anschließend der Suchbereich auf „Nutzenbewertungsverfahren“ eingeschränkt. Das Ergebnis der Suche ist in Tabelle 4-17 dokumentiert.

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

Suche auf der Internetseite des G-BA nach RCT mit Ravulizumab für einen indirekten Vergleich

Auf der Internetseite des G-BA erfolgte am 29.01.2024 die Suche nach RCT, die für einen indirekten Vergleich mit Efgartigimod geeignet sind unter Verwendung des allgemeinen Suchfeldes.

Die Suchbegriffe „Ravulizumab“, „Ultomiris“, „ALXN-1210“ und „ALXN1810“ wurden einzeln in das Suchfeld eingegeben und anschließend der Suchbereich auf „Nutzenbewertungsverfahren“ eingeschränkt. Das Ergebnis der Suche ist in Tabelle 4-56 dokumentiert.

Suche auf der Internetseite des G-BA nach RCT mit Eculizumab für einen indirekten Vergleich

Auf der Internetseite des G-BA erfolgte am 29.01.2024 die Suche nach RCT, die für einen indirekten Vergleich mit Efgartigimod geeignet sind unter Verwendung des allgemeinen Suchfeldes.

Die Suchbegriffe „Eculizumab“, „Elizaria“, „Soliris“, „Bekemv“, „5G1“, „H5G1“, „ABP-959“, „BCD-148“, „SB12“ und „anti-C5“ wurden einzeln in das Suchfeld eingegeben und anschließend der Suchbereich auf „Nutzenbewertungsverfahren“ eingeschränkt. Das Ergebnis der Suche ist in Tabelle 4-56 dokumentiert.

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 4-18 und Tabelle 4-57) eingeschlossen.

Suche in Studienregistern/Studienregisterdatenbanken

Die aus den Studienregistern bzw. Studienregisterdatenbanken zusammengestellten Einträge wurden unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien von zwei Personen unabhängig voneinander selektiert. Falls im Selektionsprozess voneinander abweichende Einstufungen der beiden unabhängigen Bewerter auftraten, wurden diese diskutiert und ggf. unter Einbeziehung

eines dritten Bewerter behoben. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wurde die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Tabelle 4-18 und Tabelle 4-57) 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 fließen Aspekte des Studiendesigns ein, beispielsweise, ob es sich bei der Studie um eine RCT oder eine unkontrollierte, nicht-randomisierte open-label-Studie handelt.

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

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

Verzerrungspotential auf Endpunktebene

Auf Endpunktebene wurden bei RCT u. a. Aspekte zur Verblindung der Endpunkterheber, zur Analyse der Daten, zur Berichterstattung und weitere 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 4.3.1, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Informationen zu der Studie ADAPT wurden anhand der Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements 2010 in Anhang 4-E beschrieben [42]. Der Patientenfluss wurde mit Hilfe eines CONSORT-Flow-Charts dargestellt (Anhang 4-E). 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. Für den indirekten Vergleich gegenüber Ravulizumab wurde die CHAMPION-Studie und für Eculizumab die REGAIN-Studie identifiziert. Die Bewertung erfolgt anhand des CONSORT-Statements (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart) und befindet sich in Anhang 4-E. Alle Angaben zu den Studien CHAMPION und REGAIN wurden dem Modul 4A des Nutzendossiers von Ravulizumab mit Stand 17.10.2022 sowie den Studien zugehörigen Publikationen entnommen [9; 11].

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

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

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

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

Die dargestellte Evidenz für die Bestimmung des Zusatznutzens beruht im Wesentlichen auf den indirekten Vergleichen der Ergebnisse der Zulassungsstudie ADAPT für Efgartigimod und den Zulassungsstudien CHAMPION für Ravulizumab bzw. REGAIN für Eculizumab.

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

In den relevanten Studien werden die Patienten anhand der folgend dargestellten demografischen- und krankheitsspezifischen Charakteristika beschrieben:

In der ADAPT-Studie werden die Patienten anhand der folgenden Patientencharakteristika beschrieben:

Tabelle 4-9: Patientencharakteristika der ADAPT-Studie

Patientencharakteristika
Demographische Charakteristika
<ul style="list-style-type: none"> • Alter • Altersgruppen • Geschlecht • Ethnizität • Abstammung • Region • Region (<i>post hoc</i> Definition) • Japaner (gemäß Randomisierung) • Körpergröße • Körpergewicht • BMI (Body-Mass-Index)
Krankheitsspezifische Charakteristika
<ul style="list-style-type: none"> • Zeit seit der Diagnose • Durchgeführte Thymektomie aufgrund der Myasthenia gravis • Zeit seit der Thymektomie • MGFA-Klasse zum Zeitpunkt des Screenings • MG-ADL-Gesamtscore • MG-ADL-Gesamtscore nach Kategorien • QMG-Gesamtscore • MGC-Gesamtscore • MG-QoL15r-Gesamtscore • EQ-5D VAS-Score • Begleitende Behandlung der gMG mit NSID (gemäß Stratifizierungsfaktor) • Begleitende Behandlung der gMG mit NSID (tatsächlich) • Besuche einer Notaufnahme aufgrund der Myasthenia gravis • Krankenhausaufenthalte über Nacht aufgrund der Myasthenia gravis • Aufenthalte auf einer Intensivstation aufgrund der Myasthenia gravis • Reguläre Verwendung einer Atemmaske • Verwendung einer Ernährungssonde aufgrund der Myasthenia gravis
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Für den indirekten Vergleich zwischen Efgartigimod (ADAPT-Studie) und Ravulizumab (CHAMPION-Studie) wurden zusätzlich folgende Patientencharakteristika berichtet:

- Alter zum Zeitpunkt der Myasthenia gravis-Diagnose
- Vortherapie für Myasthenia gravis (innerhalb von 2 Jahren vor Studienbeginn)
- Begleitmedikation für Myasthenia gravis zum Zeitpunkt des Studienbeginns

Für den indirekten Vergleich zwischen Efgartigimod (ADAPT-Studie) und Eculizumab (REGAIN-Studie) wurden zusätzlich folgende Patientencharakteristika berichtet:

- Alter zum Zeitpunkt der Myasthenia gravis-Diagnose
- Japanische Abstammung
- Dauer der Myasthenia gravis
- Vortherapie für Myasthenia gravis
- Begleitmedikation für Myasthenia gravis während der randomisierten kontrollierten Studienphase

4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

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

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

Für die entsprechenden Angaben zu den Studien REGAIN und CHAMPION wird auf Modul 4A des Nutzendossiers von Ravulizumab mit Stand 17.10.2022 verwiesen sowie den Studien zugehörigen Publikationen [6; 9; 11].

4.2.5.2.2.1 Mortalität

Die Mortalität wurde in den Studien ADAPT, CHAMPION und REGAIN nicht als eigenständiger Endpunkt erhoben, sondern im Rahmen der Erfassung von unerwünschten Ereignissen untersucht.

4.2.5.2.2 Morbidität

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

Myasthenia gravis Activities of Daily Living

Bei der gMG liegt eine lokalisierte oder generalisierte Schwäche der Skelettmuskulatur vor. Diese kann in ihrer Ausprägung stark variieren und bedingt je nach Schwere der Symptomatik drastische Einschränkungen in der Ausübung von Alltagsaktivitäten [43-46]. Mithilfe des MG-ADL-Fragebogens wird die Krankheitslast der Patienten in Bezug auf die erkrankungsbedingten Einschränkungen des täglichen Lebens abgebildet. Durch seine einfache Handhabung und schnelle Durchführbarkeit ist der MG-ADL-Fragebogen auch für die Anwendung in der klinischen Routine geeignet [47].

Operationalisierung

Der MG-ADL ist ein Myasthenie-spezifischer Fragebogen, der acht Aktivitäten des täglichen Lebens, die typischerweise durch die Myasthenia gravis beeinträchtigt werden, erfasst. Untersucht werden dabei Augenmuskelfunktionen (Auftreten von Doppelbildern, Ptosis), bulbäre Funktionen (Sprechen, Kauen, Schlucken und die Atemfunktion), die Muskelkraft der Extremitäten sowie das Gelingen von Alltagsaktivitäten wie dem Zähneputzen und dem Aufstehen aus einem Stuhl. Jede Frage wird anhand einer Bewertungsskala von null bis drei bewertet, sodass sich ein Gesamtscore zwischen null und 24 ergibt, wobei höhere Werte eine höhere Symptomlast implizieren [20].

In der Studie ADAPT erfolgte die Erhebung des MG-ADL-Fragebogens zu jeder Visite (wöchentlich innerhalb eines Behandlungszyklus und alle zwei Wochen zwischen den Behandlungszyklen) vorzugsweise durch dieselben geschulten Mitarbeiter vor allen anderen studienspezifischen Prozeduren, mit Ausnahme der Gewichtskontrolle. Die Beantwortung des Fragebogens erfolgte dabei durch die Patienten, während die Dokumentation durch das Studienpersonal erfolgte [48; 49].

Patientenrelevanz

Die Myasthenia gravis ist eine schwerwiegende Erkrankung, bei der die Betroffenen eine drastische Beeinträchtigung der muskulären Funktionen erleben. Der MG-ADL erhebt umfassend das Ausmaß der Einschränkungen in der muskulären Funktionalität in verschiedenen, charakteristisch von der gMG betroffenen Körperbereichen sowie in der Ausübung elementarer Alltagsaktivitäten [30; 31; 34; 41]. Somit ist der MG-ADL im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevant zu erachten. Diese Ansicht vertritt auch der G-BA, der im ersten Nutzenbewertungsverfahren von Efgartigimod (Beschlussfassung 16.02.2023) die Patientenrelevanz des MG-ADL anerkennt und zur Bestimmung des Zusatznutzens herangezogen hat [36].

Validität

Der MG-ADL-Fragebogen ist sowohl in der täglichen Praxis als auch in klinischen Studien etabliert und stellt ein valides Messinstrument dar [47]. Im Rahmen einer multizentrischen

Beobachtungsstudie, an der Myasthenia gravis-Patienten aus fünf Zentren teilnahmen, konnte eine hohe Test-Retest-Reliabilität des MG-ADL-Fragebogens demonstriert werden. Auch der G-BA bestätigt eine gute Test-Retest Reliabilität [50]. Patienten beantworteten den Fragebogen sowohl im Rahmen der Visite als auch innerhalb einer Woche zu Hause. Hierbei ergab sich ein Test-Retest-Reliabilitätskoeffizient von 93,7 %. In 85 % der Fälle wurde eine Differenz von nicht mehr als zwei Punkten zwischen den beiden Erhebungen des MG-ADL-Fragebogens beobachtet [38; 39]. Darüber hinaus wurde die Konstruktvalidität anhand einer starken Korrelation des MG-ADL-Fragebogens mit dem MGC-Fragebogen ($r = 0,85$), dem MG-QoL15-Fragebogen ($r = 0,76$) und der ärztlichen Beurteilung der Gesamtveränderung ($r = 0,70$), sowie einer moderaten Korrelation mit dem QMG-Score ($r = 0,58$) belegt [20; 37-39]. Mittels Rasch-Analyse wurde die Fähigkeit der Items des MG-ADL untersucht, Patienten mit schwerer Myasthenia gravis Manifestation von solchen mit geringerer Manifestation zu unterscheiden (Schwierigkeit des Items). Des Weiteren wurde im Rahmen der Rasch-Analyse untersucht, wie schwierig es für die Probanden ist, auf die verschiedenen Items zu antworten (Fähigkeit der Person). Anhand der Analysen zur Schwierigkeit der Items und der Fähigkeit der Person konnten keine ungeeigneten oder unpassenden Items innerhalb des Fragebogens identifiziert werden [37].

Im vorliegenden Dossier werden Responderanalysen unter Verwendung eines Schwellenwerts von ≥ 4 Punkten dargestellt. Dies entspricht der im IQWiG-Methodenpapier 7.0 sowie der VerFO des G-BA beschriebenen Vorgehensweise, wonach *post hoc* Responsekriterien von genau 15 % der Skalenspannweite definiert werden können, um eine hinreichend sicher wahrnehmbare Veränderung für den Patienten zu identifizieren [19].

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

Quantitativer Myasthenia gravis Score

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

Operationalisierung

Der QMG-Fragebogen besteht aus 13 Kategorien, die die Funktionen verschiedener Muskelgruppen erfassen (okulär, bulbär, Extremitäten/Nacken), von denen einige die eventuell nachlassende Muskelkraft über die Zeit (Ausdauer) messen [22; 24]. Eine etwaige Beeinträchtigung wird mittels einer Bewertungsskala von null bis drei eingestuft. Der Gesamtwert kann somit zwischen null und 39 Punkten liegen, wobei höhere Werte für eine höhere Krankheitslast stehen [22].

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

Patientenrelevanz

Der QMG wurde durch die Myasthenia gravis Foundation of America (MGFA) als Erhebungsinstrument in klinischen Studien zur Behandlung der Myasthenia gravis empfohlen und bildet die für die gMG spezifische Symptomatik sowie die Krankheitsschwere der Betroffenen ab [23]. Die abgefragten Symptome wie Einschränkungen der Sehfähigkeit, Funktionsfähigkeit der Arme oder der Fähigkeit zu Schlucken üben dabei einen direkten negativen Effekt auf den Alltag der Patienten aus [22; 30; 31; 34]. Im vorliegenden Anwendungsgebiet fungiert der QMG als fest etabliertes Messinstrument in der klinischen Versorgung. In Kombination mit den Fragebögen MG-ADL und MG-QoL15r wird er zur fortlaufenden Beurteilung der Krankheitsaktivität, -schwere sowie des Therapieansprechens eingesetzt. Die Patientenrelevanz des QMG wurde im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme im ersten Nutzenbewertungsverfahren von mehreren Experten im vorliegenden Anwendungsgebiet eindeutig bekräftigt [51]. Entsprechend ist der QMG als patientenrelevant zu betrachten. So hat der G-BA Ergebnisse des QMG zur Ableitung des Zusatznutzens von Efgartigimod berücksichtigt [36].

Validität

Konstruktvalidität des QMG wurde durch Korrelation mit anderen Myasthenia gravis spezifischen Fragebögen, wie dem Myasthenia gravis Muskeltest (MG-manual muscle test, MG-MMT, $r = 0,69$ bis $0,73$), dem Myasthenia Muscle Score ($r = 0,87$) und dem MG-QoL15 ($r = 0,41$) demonstriert [23; 52-54]. Darüber hinaus wurde die Konstruktvalidität mittels des Vergleichs von QMG-Scores verschiedener Myasthenia gravis-Klassen gemäß der Definition der MGFA, sowie elektrodiagnostischer Marker belegt [39]. Im Rahmen einer Studie mit 209 stabilen Myasthenia gravis-Patienten konnte zudem eine hohe Test-Retest-Reliabilität des QMG demonstriert werden (Intraclass Correlation Coefficient [ICC] = $0,82$) [55]. Somit ist der QMG bei Myasthenia gravis Patienten als valide einzustufen.

Im vorliegenden Dossier werden Responderanalysen unter Verwendung eines Schwellenwerts von ≥ 6 Punkten dargestellt. Dies entspricht der im IQWiG-Methodenpapier 7.0 sowie der VerfO des G-BA beschriebenen Vorgehensweise, wonach *post hoc* Responsekriterien von genau 15 % der Skalenspannweite definiert werden können, um eine hinreichend sicher wahrnehmbare Veränderung für den Patienten zu identifizieren [19].

Myasthenia gravis Composite

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

Operationalisierung

Der MGC-Fragebogen erfasst anhand von 10 Fragen und einer Ordinalskala mit 4 Kategorien die Symptome der Myasthenia gravis und beinhaltet sowohl Fragen, die auf Grundlage einer ärztlichen Untersuchung beantwortet werden, als auch solche, die auf Basis des Patientenberichts beantwortet werden (Tabelle 4-10).

Die Fragen zur Muskelfunktionen werden durch einen Arzt beantwortet, hierzu zählen die Items Ptosis, Diplopie, Lidschluss, Nackenbeugung, Schulterabduktion und Hüftbeugung. Die restlichen Fragen beantwortet der Patient eigenständig, hierzu zählen die Items Sprechen, Kauen, Schlucken und Atmung. Es erfolgt außerdem eine Gewichtung der Items nach Patientenrelevanz.

Bei der Entwicklung des Fragebogens wurden zunächst Items ausgewählt, die relevant für Myasthenia gravis sind, sowohl für Arzt als auch Patient aussagekräftig sind und auf klinische Veränderungen ansprechen. Die 10 Items wurden anschließend durch 42 internationale Myasthenia gravis-Experten gewichtet. Ausschlaggebend waren der Einfluss der Faktoren auf die Lebensqualität, die Schwere der Erkrankung, das Risiko, die Prognose sowie deren Validität und Reliabilität. Die Ergebnisse der Items, die sich auf bulbäre Beeinträchtigungen beziehen, werden basierend darauf stärker gewichtet als die Ergebnisse der okulären Items.

Der MGC-Gesamtscore kann einen Wert von null bis 50 annehmen, ein höherer Wert bedeutet eine größere, physische Einschränkung [26; 27].

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

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

Die Erhebung des MGC-Fragebogens erfolgte innerhalb der Studie ADAPT zu jeder Visite (wöchentlich innerhalb eines Behandlungszyklus und alle zwei Wochen zwischen den Behandlungszyklen) vorzugsweise durch dieselben geschulten Mitarbeiter vor allen anderen studienspezifischen Prozeduren, mit Ausnahme der Gewichtskontrolle [48; 49].

Patientenrelevanz

Die Muskelschwäche-bedingten Symptome, die durch den MGC erfasst werden, führen zu einer unmittelbaren Beeinträchtigung des Alltags des Patienten. Die Patientensicht wurde bei der Fragensauswahl des MGC-Fragebogens, auf Basis gängiger Myasthenia gravis-spezifischer Bewertungsinstrumente, durch eine Korrelation mit dem MG-QoL15 sowie der Gesamtbewertung der Patienten einbezogen [26; 27; 56]. Der MGC findet sowohl in klinischen Studien als auch im täglichen klinischen Umfeld Anwendung, um den klinischen Zustand und

Veränderungen zuverlässig zu erfassen [26; 27]. Die essenziellen Bestandteile des MGC spiegeln unmittelbar klinisch relevante Symptome wider, aus denen sich unmittelbar die Bedeutung für die Patienten ableiten lässt. Die Patientenrelevanz des MGC wurde im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme im ersten Nutzenbewertungsverfahren von mehreren Experten im vorliegenden Anwendungsgebiet eindeutig bekräftigt [51]. Somit ist der MGC-Fragebogen als patientenrelevant zu erachten.

Validität

Der MGC-Fragebogen wurde auf Basis der drei gängigen Myasthenia gravis-spezifischen Bewertungsinstrumente QMG, MG-MMT und MG-ADL entwickelt. Die Auswahl geeigneter Fragen erfolgte dabei anhand ihrer jeweiligen Aussagekraft in zwei randomisierten, kontrollierten Studien zum Einsatz von Mycophenolat-Mofetil bei Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis. In Form einer Korrelation mit dem MG-QoL15 sowie der Gesamtbewertung der Patienten wurde bei der Auswahl der Fragen die Patientensicht berücksichtigt [26; 27; 56]. Die Gewichtung der Fragen erfolgte durch 35 Myasthenia gravis-Experten aus der ganzen Welt. Diese wurden dazu angehalten, u. a. die Faktoren Lebensqualität und Gesundheitsrisiko der Patienten, sowie die Krankheitsprognose in ihrer Einschätzung zu bedenken [56].

Der MGC stellt ein valides Messinstrument dar und weist eine hohe Test-Retest-Reliabilität auf [27; 55]. Zur Bestimmung der Test-Retest-Reliabilität wurden Myasthenia gravis-Patienten am selben Tag, durch zwei Neurologen unabhängigen voneinander befragt. Hierbei ergab sich ein Test-Retest-Reliabilitätskoeffizient von 98 % [27]. Eine weitere Untersuchung der Test-Retest-Reliabilität des MGC wurde an 209 stabilen Myasthenia gravis-Patienten durchgeführt. Bei einer Befragung der Patienten im Abstand von zwei Wochen wurde ein ICC von 0,82 bestimmt [55]. Darüber hinaus weist der MGC eine hohe Konstruktvalidität auf, wobei er mit dem MG-QoL15-Gesamtscore ($r = 0,68$), dem MG-ADL ($r = 0,85$) und dem MG-MMT ($r = 0,80$) korreliert [27]. Somit ist der MG-ADL bei Myasthenia gravis-Patienten als valide einzustufen.

Im vorliegenden Dossier werden Responderanalysen unter Verwendung eines Schwellenwerts von ≥ 8 Punkten dargestellt. Dies entspricht der im IQWiG-Methodenpapier 7.0 sowie der VerfO des G-BA beschriebenen Vorgehensweise, wonach *post hoc* Responsekriterien von genau 15 % der Skalenspannweite definiert werden können, um eine hinreichend sicher wahrnehmbare Veränderung für den Patienten zu identifizieren [19].

Euro-Quality of Life 5-Dimensions, 5-Level (EQ-5D-5L) visuelle Analogskala

Der EQ-5D ist ein generischer, validierter Fragebogen, der aus 2 Komponenten besteht: Die VAS dient der Bewertung des allgemeinen Gesundheitszustandes und die Fragen zu den fünf Dimensionen Mobilität, Selbstversorgung, Alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden sowie Angst/Niedergeschlagenheit dienen der Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Im vorliegenden Dossier wird die Auswertung der EQ-5D VAS als Morbiditätsendpunkt dargestellt.

Operationalisierung

Anhand der VAS bewertet der Patient seinen allgemeinen Gesundheitszustand auf einer Skala von null (denkbar schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (denkbar bester Gesundheitszustand). Eine Zunahme des Wertes spiegelt eine Verbesserung des Gesundheitszustandes des Patienten wider [28]. Die Erhebung der EQ-5D VAS erfolgte innerhalb der Studie ADAPT zu jeder Visite (wöchentlich innerhalb eines Behandlungszyklus und alle zwei Wochen zwischen den Behandlungszyklen).

Patientenrelevanz

Die EQ-5D VAS ist krankheitsübergreifendes und häufig verwendetes Instrument zur Erhebung des allgemeinen Gesundheitszustandes bei erwachsenen Patienten, bei dem der Patient selbst seinen allgemeinen Gesundheitszustand bewertet. Die VAS wurde bereits in der Indikation Multiple Sklerose als patientenrelevant vom G-BA akzeptiert. Hierbei handelt es sich um eine Autoimmunerkrankung mit neurologischer Symptomatik, wie es auch bei der Myasthenia gravis der Fall ist [57]. Somit ist die EQ-5D VAS in der vorliegenden Indikation als patientenrelevant zu erachten. Die VAS wurde auch im ersten Nutzenbewertungsverfahren von Efgartigimod als patientenrelevant vom G-BA akzeptiert [36].

Validität

Der EQ-5D ist ein generisches, etabliertes Messinstrument, das für die deutsche Bevölkerung validiert ist [58]. In der Vergangenheit wurden für die EQ-5D VAS Schwellenwerte von 7 bzw. 10 Punkten als Responsekriterien validiert [59; 60]. Für das vorliegende Dossier wurde ein Schwellenwert von 15 Punkten verwendet. Dies entspricht der im IQWiG-Methodenpapier 7.0 sowie der VerFO des G-BA beschriebenen Vorgehensweise, wonach *post hoc* Responsekriterien von genau 15 % der Skalenspannweite definiert werden können, wenn keine Responsekriterien präspezifiziert waren, um eine hinreichend sicher wahrnehmbare Veränderung für den Patienten zu identifizieren [19].

4.2.5.2.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Myasthenia gravis – Quality of Life Fragebogen

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

Operationalisierung

Der MG-QoL15r-Fragebogen besteht aus 15 Fragen, die auf einer Bewertungsskala von null (gar nicht) bis zwei (sehr stark) die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten abbildet. Der Gesamtwert kann zwischen null und 30 Punkten liegen, wobei höhere Werte für eine stärkere Beeinträchtigung des psychischen und sozialen Wohlbefindens sprechen. Die Fragen werden den 4 Themengebieten Mobilität, Symptome, Allgemeines und emotionales Wohlbefinden zugeordnet [29].

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

Patientenrelevanz

Da der MG-QoL15r die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis erhebt, die aufgrund der teils schweren Symptomatik drastisch eingeschränkt sind, ist dieses Instrument als patientenrelevant zu erachten. Auch der G-BA bewertet den MG-QoL15r als patientenrelevant [36].

Validität

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

Zudem wurde die fünfstufige Bewertungsskala des MG-QoL15-Fragebogens auf 3 Bewertungsstufen reduziert. Fragebögen mit Bewertungsskalen von drei, vier und fünf Abstufungen wurden von 703 Patienten aus sieben Ländern beantwortet. Die Skala mit 3 Antwortmöglichkeiten zeigte dabei bessere klinimetrische Eigenschaften als die Bewertungsskalen mit vier oder fünf Antwortmöglichkeiten. Analysen bestätigten, eine einfachere und intuitivere Interpretation der Antwortmöglichkeiten bei einer dreistufigen Skala, da sich die Abstufungen deutlich unterscheiden [29]. Eine Studie mit 872 Myasthenia gravis-Patienten konnte eine hohe Reliabilität, sowie eine gute Diskriminanzvalidität gemäß der MGFA-Klassifikation und des MGC-Scores demonstrieren. Die Konstruktvalidität des MG-QoL15r wurde mittels signifikanter Korrelation des Fragebogens mit den Krankheitsspezifischen Fragebögen QMG, MG-ADL und MGC, sowie den physischen und psychischen Komponenten des Short Form-36 (SF-36) bestätigt [39; 61; 62]. Somit ist der MG-QoL15r in der Indikation Myasthenia gravis als valide zu betrachten.

Im vorliegenden Dossier werden Responderanalysen unter Verwendung eines Schwellenwerts von ≥ 5 Punkten dargestellt. Dies entspricht der im IQWiG-Methodenpapier 7.0 sowie der VerFO des G-BA beschriebenen Vorgehensweise, wonach *post hoc* Responsekriterien von genau 15 % der Skalenspannweite definiert werden können, um eine hinreichend sicher wahrnehmbare Veränderung für den Patienten zu identifizieren [19].

4.2.5.2.2.4 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

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

Operationalisierung

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

UE (gesamt)

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

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

- Das Auftreten einer neuen Erkrankung oder eine Verschlechterung einer bestehenden Erkrankung, wenn diese nach Ermessen des Prüfarztes klinisch relevant war, wurden als UE dokumentiert
- Abnorme Laborwerte, Ergebnisse physischer Untersuchungen oder andere Untersuchungs-ergebnisse (z. B. Elektrokardiogramm [EKG]) sollten nicht als UE gemeldet werden, ausgenommen klinisch signifikante Ergebnisse, die z. B. eine Therapie erforderten oder zum Abbruch der Therapie führten
- Eine Verschlechterung der Myasthenia gravis konnte als UE gemeldet werden, sofern sie nach Ermessen des Prüfarztes klinisch relevant war und eine klinisch relevante Veränderung des MG-ADL im Vergleich von Baseline zu Studienbeginn gegeben war.

Schwerwiegende UE (SUE)

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

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

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

UE differenziert nach Schweregrad

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

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

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

UE, die zum Therapieabbruch führten

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

UE, die zum Tod führten

Jegliches UE, das zum Tod eines Patienten führte.

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

Die Detaildarstellung der UE, SUE und der schweren UE nach System SOC und PT erfolgte anhand folgender Analysen:

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

UE von besonderem Interesse

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

Patientenrelevanz

Zur Gewährleistung der Sicherheit eines Arzneimittels muss das Auftreten von UE eingehend erfasst werden. Durch auftretende UE kommt es zu einer zusätzlichen Beeinträchtigung der Patienten und wirken sich direkt auf dessen Gesundheitszustand aus. Somit sind UE als patientenrelevant zu erachten. Auch durch das IQWiG und die VerFO des G-BA (§ 3 Abs. 1 des 5. Kapitels) werden UE als patientenrelevant definiert [19].

Validität

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

4.2.5.2.3 Statistische Methodik

Im Folgenden wird die statistische Methodik der Studie ADAPT für das vorliegende Modul 4 dargestellt. Für die entsprechenden Angaben zu der statistischen Methodik der indirekten Vergleiche gegenüber den Studien REGAIN (Eculizumab) und CHAMPION (Ravulizumab) wird auf Abschnitt 4.2.5.6 verwiesen.

Analysepopulationen

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

Intention to treat⁺ (ITT⁺)-Population

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

Sicherheitspopulation (Safety⁺)

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

Statistische Auswertungen**RCT-Vergleich*****Kontinuierliche Endpunkte (Verlaufsbeobachtungen)***

Für die AUC-Analysen wurde die Fläche unter der Kurve mit Hilfe der Trapezregel abgeleitet. Die AUC wurden basierend auf den Kurven der mittleren Veränderung gegenüber Baseline berechnet. Dieser Ansatz wurde gewählt, um dem Vorgehen für die Vergleichsdaten konsistent in den gesamten Analysen zu folgen. Für diese war eine patientenindividuelle Berechnung der AUC und Mittelwertbildung über die AUCs nicht möglich, daher wurde von einer Darstellung des Hedges' g abgesehen.

Die Daten der kontinuierlichen Endpunkte wurden mit Anzahl und Anteil der eingeschlossenen Beobachtungen und 95 % KI pro Behandlungsarm sowie adjustierte LS Mittelwert-Differenzen (LS MD), zugehörige 2-seitige 95 % KI und der p Wert aus einem Kovarianzanalysemodell (Analysis of Covariance, ANCOVA) dargestellt, dass die Behandlung, die jeweiligen Baseline-Werte, sowie die Stratifikationsfaktoren laut CSR als Kovariaten enthält.

Zudem wurde für die Auswertung der kontinuierlichen Endpunkte die Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT⁺-Population (N) sowie die Anzahl und der Anteil der Studienteilnehmer, die zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt in die Analyse eingegangen sind (n [%]), erfasst.

Dichotome Endpunkte

Für die Auswertung der dichotomen Endpunkte wurden die Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT⁺-Population- (N) sowie die Anzahl und der Anteil der Studienteilnehmer mit einem Ereignis (n [%]) zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt erfasst. Für den Vergleich zwischen den Behandlungsarmen wurden zudem die Effektschätzer Odds Ratio (OR), das Relative Risiko (RR) und die Absolute Risikoreduktion (ARR) mit den jeweiligen 95 %-KI, sowie der p-Wert nach Cochran–Mantel–Haenszel Test berechnet, bei dem die Stratifikationsfaktoren laut CSR genutzt wurde.

Wenn eine Nullzelle auftrat, wurde für die Berechnung von RR und OR ein Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zelle der Vierfeldertafel addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen.

Responder werden zu den jeweiligen Visiten berechnet. Hat ein Patient zu dem betrachteten Zeitpunkt keinen Wert, wird der Non-Responder Imputation gefolgt. Wenn ein Patient keinen Baseline-Wert oder keine post-Baseline Werte hat, wird er in der Hauptanalyse ausgeschlossen. Zusätzlich wurden Sensitivitätsanalysen berechnet, in denen diese Patienten für jeden Zeitpunkt als Non-Responder ausgewertet werden, um das ITT-Prinzip zu wahren.

Erhebungszeitpunkte

Für die 26-wöchige, doppelt-verblindete, Placebo-kontrollierte Studie ADAPT wurden die Ergebnisse der kontinuierlichen und dichotomen Endpunkte über die gesamte Studiendauer (26 Wochen) dargestellt, um somit die Nachhaltigkeit der Effekte abbilden zu können.

Im ursprünglichen Studiendesign erfolgte auf Basis des Ansprechens des Studienteilnehmers gemessen anhand des MG-ADL-Fragebogens die Einleitung eines erneuten Behandlungszyklus. Ein neuer Behandlungszyklus konnte spätestens an Tag 127 (Woche 18) der Studie begonnen werden, um einen vollständigen Behandlungszyklus zu gewährleisten. Studienteilnehmer, die zu einem späteren Zeitpunkt eine erneute Behandlung benötigten, konnten vorzeitig in die offene, einarmige Erweiterungsstudie ARGX-113-1705 (ADAPT+) übertreten [4; 49]. Auf diese Weise kommt es nach Woche 20 zu einer deutlichen Abnahme der Patientenzahlen in beiden Behandlungsarmen, mit einer Rücklaufquote < 70 % [4; 49; 63]. Aus den dargelegten Gründen erfolgte neben der Analyse der gesamten Studiendauer ebenfalls eine Analyse der kontinuierlichen Endpunkte mittels der Fläche unter der Kurve (area under the curve, AUC).

Die Auswertung der dichotomen Endpunkte erfolgte im ersten Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) Verfahren für den Vergleich von Efgartigimod mit Placebo für die Behandlungszyklen 1 und 2 (wöchentlich innerhalb eines Behandlungszyklus) [35]. Dieser Vorgehensweise wird im Rahmen der erneuten Einreichung

des Dossiers nach Überschreitung der 30 Millionen Umsatzschwelle nicht gefolgt, damit der Vergleich zwischen Efgartigimod und Ravulizumab bzw. Eculizumab durchführbar ist. Anders als Efgartigimod mit dem zyklischen Behandlungsschema, erfolgt die Gabe von Ravulizumab und Eculizumab kontinuierlich. Entsprechend sind auch die Ergebnisse zu Ravulizumab und Eculizumab in den Quellen, aus denen die Daten zu den beiden zVT für den indirekten Vergleich extrahiert wurden, kontinuierlich dargestellt. Aus diesem Grund sind die Auswertungen im vorliegenden Dossier nicht mehr nach Behandlungszyklen erfolgt, sondern nach Zeit seit Behandlungsbeginn, um eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu erlauben. Diese Neuauswertung wurde speziell für die indirekten Vergleiche durchgeführt, um eine hohe Aussagekraft der Ergebnisse der indirekten Vergleiche zu gewährleisten.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

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

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

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

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

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

Es konnte nur eine direkt vergleichende randomisierte, kontrollierte klinische Studie (ADAPT) identifiziert werden, aus diesem Grund kann keine Meta-Analyse durchgeführt werden. Die Darstellung der Methodik des für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen indirekten Vergleiche auf Basis der RCT CHAMPION und REGAIN findet sich in Abschnitt 4.2.5.6.

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.

Zur Bewertung der Robustheit der Ergebnisse der ADAPT-Studie und um nachzuweisen, dass die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie ADAPT auf die der Studienpatienten, die der Definition der (hoch-)aktiven gMG (inklusive „therapierefraktärer Myasthenia gravis“) gemäß Leitlinie entsprechen und die Zielpopulation von Efgartigimod darstellen (siehe auch Modul 3 des vorliegenden Dossiers), wurden Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss von Patienten der MGFA-Klasse IIa für die patientenrelevanten Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte

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

durchgeführt. Diese Analysen werden im Anhang 4-I dargestellt. Diese Sensitivitätsanalyse kann für die Studien CHAMPION und REGAIN nicht durchgeführt werden, aufgrund nicht vorliegender patientenindividueller Daten.

Zusätzlich wurden Sensitivitätsanalysen zu dem Endpunkt QMG berechnet, in denen Patienten ohne Wert zu dem betrachteten Zeitpunkt als Non-Responder ausgewertet werden, um das ITT-Prinzip zu wahren. Diese Analysen werden im Anhang 4-M dargestellt.

Im Rahmen der indirekten Vergleiche wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

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.

In den Studien ADAPT, CHAMPION und REGAIN wurden Subgruppen definiert, um zu prüfen, ob der Behandlungseffekt über die Subgruppen hinweg konstant war oder ob es Belege ($p < 0,05$) für eine Effektmodifikation gab. In Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 7.0 [19], das ausschließlich einen Grenzwert von $p < 0,05$ als Beleg für eine Effektmodifikation berücksichtigt, werden im Hauptteil des vorliegenden Dossiers für die Studie ADAPT lediglich die Details von Subgruppenanalysen mit einem p-Interaktionswert $< 0,05$ dargestellt, verglichen und bewertet (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2). Die Subgruppenanalysen ohne Belege und statistische Signifikanz der Studie ADAPT werden vollständig in Anhang 4-G dargestellt.

Subgruppenanalysen müssen gemäß IQWiG-Methodenpapier 7.0 und Abschnitt 4.3.1.3.2 regelhaft nur dann durchgeführt werden, wenn die folgenden Kriterien erfüllt sind [19]:

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

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

Tabelle 4-12: Präspezifizierte Subgruppenanalysen der Studien ADAPT, CHAMPION und REGAIN

Subgruppe	Ausprägung	ADAPT	CHAMPION	REGAIN
Japaner ^a	ja nein	•	NA	NA
Begleitende Behandlung der gMG mit NSID	ja nein	•	NA	NA
IST (Immunsuppressive Therapie) – Einsatz zu Baseline ^a	Glukokortikoid Glukokortikoid + IST IST keine	NA	•	•
AChR-AK-Status ^b	positiv negativ	•	NA	NA
Altersgruppe zu Baseline	18 – 64 Jahre ≥ 65 Jahre	•	•	•
Jahre von der Diagnose bis zur informierten Zustimmung	≤ Median > Median	NA	•	NA
Geschlecht	männlich	•	•	•

Subgruppe	Ausprägung	ADAPT	CHAMPION	REGAIN
	weiblich			
Körpergewicht zu Baseline	≥ 40 bis < 60 kg ≥ 60 bis < 100 kg ≥ 100 kg	NA	•	NA
Ethnizität I (ADAPT) ^a	schwarz oder afroamerikanisch asiatisch weiß	•	NA	NA
Ethnizität II (CHAMPION) ^a	asiatisch weiß sonstige	NA	•	NA
Region I (ADAPT) ^a	USA Japan Rest der Welt	•	NA	NA
Region II (CHAMPION)	Asien-Pazifik Europa Japan Nordamerika	NA	•	NA
Region III (REGAIN)	Asien-Pazifik Europa Südamerika Nordamerika	NA	NA	•
Klinische MGFA-Klassifizierung zu Baseline I (CHAMPION) ^a	II III IV	NA	•	NA
Klinische MGFA-Klassifizierung zu Baseline II (REGAIN)	IIa IIIa IVa IIb IIIb IVb	NA	NA	•
MG-ADL-Score zu Baseline	5 – 7 Punkte 8 – 9 Punkte ≥ 10 Punkte	•	NA	NA
Anzahl der Behandlungszyklen ^a	1 Behandlungszyklus 2 Behandlungszyklen 3 Behandlungszyklen	•	NA	NA
<p>•: Vorhanden; NA: Nicht präspezifiziert/nicht verfügbar</p> <p>a: Die Subgruppe wird im vorliegenden Dossier nicht dargestellt, da mindestens eine der Ausprägungen < 10 Patienten umfassen.</p> <p>b: Die Subgruppe wird im vorliegenden Dossier nicht dargestellt, da die Studienpopulation entsprechend der Labelpopulation von Efgartigimod auf AChR-AK-positive Patienten zugeschnitten wurde.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Die in der Studie ADAPT präspezifizierten Subgruppen „Anzahl der Behandlungszyklen“, „Region“, „Altersgruppe zu Baseline“ und „Ethnizität“ resultieren in Subgruppen, die < 10 Patienten umfassen. Daher kann kein adäquater Interaktionstest vorgenommen werden [19]. Um Ländereffekte, gemäß der Vorgaben des G-BA, dennoch analysieren zu können, wurde die Subgruppen „Region“ (Europäische Union (EU) vs. nicht -EU), *post hoc* für die Nutzenbewertung neu definiert. Da auch die präspezifizierte Subgruppe „Ethnizität“ in mehreren der resultierenden Subgruppen < 10 Patienten umfasst, wurde diese ebenfalls *post hoc* als „Ethnizität“ (weiß vs. nicht weiß), für die Nutzenbewertung neu definiert. Zudem wurde die Subgruppe „Thymektomie“ (ja vs. nein) *post hoc* für die Nutzenbewertung definiert, um eine Effektmodifikation durch die operative Vortherapie zu analysieren.

Systematische Recherche nach Störfaktoren in Myasthenia gravis

Um einen bestmöglichen indirekten Vergleich zu gewährleisten, wurde zusätzlich eine systematische Recherche nach Faktoren durchgeführt, die den Krankheitsverlauf der Myasthenia gravis beeinflussen und/oder einen behandelnden Arzt in seiner Entscheidung beeinflussen, wie ein Patient mit Myasthenia gravis zu behandeln ist. Die Recherche wurde am 19.01.2024 in den Datenbanken MEDLINE, der Cochrane Library und EMBASE durchgeführt. Zusätzlich erfolgte am 17.01.2024 eine Suche nach RCT mit Myasthenia gravis in dem Studienregister ClinicalTrials.gov. Für die Recherchen wurde ein breit definierter Indikationsblock nach Myasthenia gravis mit einem anerkannten und validierten RCT-Filter kombiniert (Cochrane 2008 [MEDLINE] bzw. Wong *et al.* 2006 [EMBASE], bei Cochrane wurden nur Treffer der Kategorie „Trials“ verwendet). Im Allgemeinen wurde sich bei der Herangehensweise für die Identifikation der Störfaktoren an der Publikation von Pufulete *et al.* 2022, welche als Beispiel für einen systematischen Ansatz in den IQWiG Methodenpapier (Version 7.0) zitiert wird, orientiert [64]. Aufgrund der guten Datenlage bei Myasthenia gravis wurden nur RCT und Kohortenstudien, jedoch keine weiteren Nicht-RCT in die Recherche einbezogen [65].

Schritt 1: Systematische Identifikation in Datenbanken und Titel-/Abstract-Screening

Zunächst wurden in einem ersten Schritt, die in den Datenbanken MEDLINE, der Cochrane Library und EMBASE identifizierten Treffer um Duplikate bereinigt; mit den verbliebenen Treffern wurde ein initiales Titel-/Abstract-Screening von zwei Personen unabhängig durchgeführt; Diskrepanzen zwischen den beiden Personen wurden im Diskurs aufgelöst.

Schritt 2: Zufällige Identifikation von Störgrößen in Volltexten

Bei den verbliebenen Treffern wurde zunächst geprüft, ob der Volltext online verfügbar war. Aus allen verfügbaren Volltexten wurde ein zufällig ausgewählter Satz ausgewählt und auf die Möglichkeit der Extraktion von Störfaktoren geprüft. Bei der Überprüfung wurde darauf geachtet, ob ein berichteter Störfaktor einen Einfluss auf den Krankheitsverlauf zeigt oder die Behandlung der Myasthenia gravis beeinflusst. Zu diesen Störfaktoren gehörten unter anderem Ein- und Ausschlusskriterien von Studien, sowie erfasste Baseline-Charakteristika. Wurden neben Studienpublikationen weitere Publikationen identifiziert, aus denen Rückschlüsse auf

Störfaktoren gewonnen werden konnten, so wurden diese ebenfalls eingeschlossen. Konnte kein Störfaktor für die Extraktion identifiziert werden, wurde der Volltext ausgeschlossen.

Schritt 3: Anwendung des Sättigungskriteriums

Analog zum Vorgehen von Pufulete *et al.* 2022 wurde ein Sättigungskriterium verwendet. Es wurden, nachdem der erste Satz an Publikationen gescreent wurde, so lange aus weiteren zufällig aus den beim Titel-/Abstract eingeschlossenen Publikationen Störfaktoren extrahiert bis in 10 aufeinander folgenden Publikationen, die extrahierbare Störfaktoren enthielten, kein neuer Störfaktor identifiziert werden konnte. Sobald dieser Fall eintrat, wurde das Screening beendet.

Schritt 4: Weitere systematische Recherche in Studienregister

Im Anschluss wurde das Studienregister ClinicalTrials.gov ebenfalls nach Studien mit Myasthenia gravis durchsucht. In einem ersten Schritt wurden nicht-relevante Studien, welche keinen Rückschluss auf Störfaktoren in Myasthenia gravis zuließen (z. B. andere Indikation, siehe [65]), ausgeschlossen. In einem zweiten Schritt wurden aus den Ein-/Ausschlusskriterien, sowie, sofern vorhanden, aus den Baseline-Patientencharakteristika nach dem gleichen Vorgehen wie bei der bibliografischen Literaturrecherche Störfaktoren extrahiert.

Schritt 5: Kategorisierung der extrahierten Störfaktoren

Die aus beiden Suchen identifizierten Störfaktoren wurden im Anschluss in Kategorien in Analogie zu Pufulete *et al.* 2022 sortiert. Da deutlich mehr Störfaktoren als in der Referenzquelle von Pufulete *et al.* 2022 identifiziert wurden, wurde die dort verwendete Kategorie „andere Störfaktoren“ in weitere Unterkategorien aufgeteilt, die als relevant im Anwendungsgebiet der Myasthenia gravis erachtet werden.

Schritt 6: Validierung der identifizierten Störgrößen

Die systematische Literaturrecherche erzielte 3370 Treffer, wovon nach Ausschluss von Duplikaten 2235 Title/Abstracts von zwei Personen unabhängig gescreent und 443 im Title/Abstract Screening eingeschlossen wurden. Aus diesen 443 Treffern wurden zufällig Publikationen ausgewählt. Das Sättigungskriterium war nach 36 Publikationen erreicht, wobei 81 Störfaktoren identifiziert wurden.

Aus der Suche auf ClinicalTrials.gov ergaben sich 200 identifizierte Studien. Es eigneten sich 137 für die Extraktion von Störfaktoren und hieraus konnten 141 Confounder identifiziert werden. Im Gegensatz zur Literaturrecherche wurde kein Sättigungskriterium verwendet.

Um die große Anzahl an Störfaktoren in ein für Expertenbefragungen geeignete Format zu überführen, wurden im folgenden Schritt die Störfaktoren gemäß der Häufigkeit des Auftretens (Anzahl an Publikationen bzw. Studien, in denen die Störfaktoren erwähnt wurde), sortiert. Störfaktoren, die mindestens 10 % der Publikationen bzw. Studien erwähnten, wurden auf Duplikate überprüft und für den nächsten Schritt übernommen. Insgesamt wurden so

30 Störfaktoren (ClinicalTrials.gov) und 24 Störfaktoren (systematische Literaturrecherche) auf Duplikate überprüft und so am Ende 41 Störfaktoren für den nächsten Schritt identifiziert.

Schritt 7: Befragung von klinischen Experten und Ergebnisanalyse

Im nächsten Schritt wurden die so identifizierten Störfaktoren einschließlich ihrer zugeordneten Kategorie in ein Microsoft Forms Fragebogen überführt. Dieser Fragebogen wurde durch sechs Experten im Bereich der Myasthenia gravis anonym beantwortet. In diesem Fragebogen waren die zuvor identifizierten 41 Störfaktoren alphabetisch sortiert und sollten anhand einer 5-stufigen Likert-Skala bewertet werden (1 = [Störfaktor] überhaupt nicht relevant – 5 = [Störfaktor] sehr relevant).

Die häufigsten Störfaktoren, die für die Bewertung der Vergleichbarkeit, der in dieser Nutzenbewertung in einem indirekten Vergleich verwendeten Studien, verwendet wurden, umfassten jene Faktoren, die von den Experten in der Summe mindestens 24 Punkte erhielten (Tabelle 4-13). Die Summe von 24 Punkten entspricht einer durchschnittlichen Bewertung von mindestens 4 Punkten (relevanter Störfaktor) auf der Likert-Skala.

Tabelle 4-13: Liste der Top-Störfaktoren

Störfaktoren (Kategorie)	Bewertung der einzelnen Experten						Summe	Mittelwert
Leistung im MG-ADL (Fragebogen)	5	5	5	5	5	5	30	5,00
Anzahl an Krisen (Krankheitscharakteristika)	4	5	5	5	5	5	29	4,83
Leistung im MGCS (Fragebogen)	5	4	5	5	4	5	28	4,67
Wert im MGFA (Definition der Erkrankung)	5	4	4	5	5	5	28	4,67
Rituximab (Vorbehandlung)	4	4	5	5	5	5	28	4,67
Leistung im QMG (Fragebogen)	4	4	5	5	4	5	27	4,50
Thymom (Begleiterkrankung)	3	5	4	4	5	5	26	4,33
Thymektomie (Vorbehandlung)	4	4	5	3	4	5	25	4,17
Alter (Demographie)	5	3	5	2	4	5	24	4,00
Dauer; Zeit seit Beginn der Erkrankung (Krankheitscharakteristika)	4	4	5	3	4	4	24	4,00
Mycophenolat (Vorbehandlung)	4	4	4	4	4	4	24	4,00
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.								

Zusätzlich wurden über ein Freitextfeld folgende Störfaktoren genannt (Reihenfolge spiegelt keine Relevanz oder Wertung wider, sondern ist in der Reihenfolge wie in den Fragebögen genannt): LRP4-Antikörper (Seronegativität), Wirkmechanismus der vorherigen bzw. bereits verabreichten Medikamente, Autoimmunerkrankungen (Andere), Intensivstation (Dauer des Aufenthalts), neuartige Therapien in der Myasthenia gravis (Komplementinhibitoren, FcRn-Inhibitoren), physische Aktivität, sportliche Aktivität, Bedarf einer mechanischen Beatmung oder die Notwendigkeit jemals gefüttert worden zu sein, sozialer Hintergrund, Bildung, Schlafstörungen, Ethnie, Rauchstatus, neurologische Begleiterkrankungen (z. B. Schlaganfall,

Polyneuropathie), persönliche Umstände (Familiengeschichte, Beruf, Wunsch nach Unabhängigkeit), Angstlevel, Compliance, Patientenpräferenz/Art der Verabreichung (subkutan, intravenös, etc.; wurde zweimal genannt), Familienplanung, Schwangerschaft (wurde ebenfalls zweimal genannt) sowie Häufigkeit der Verabreichung. Wie auch durch Pufulete *et al.* beschrieben, handelt es sich bei den von den klinischen Experten zusätzlich genannten Faktoren oft um patientenindividuelle und schwer zu messende Faktoren.

Die so identifizierten Störfaktoren (siehe Tabelle 4-13) dienen als Grundlage für die Bewertung der Strukturgleichheit der in diesem Nutzenbewertungsdossier dargestellten indirekten Vergleiche (siehe Tabelle 4-60 bis Tabelle 4-63).

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Es liegen keine direkt vergleichenden Studien mit Efgartigimod und der zVT vor, es werden somit zusätzlich zu den Daten der Zulassungsstudie ADAPT Daten eines adjustierten indirekten Vergleichs mit der zVT gezeigt.

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.

Es wurden zwei systematische bibliografische Literaturrecherchen, inklusive Suchen in öffentlich zugänglichen Studienregistern/Studienresultatdatenbanken, analog zur Suche nach RCT mit Efgartigimod (siehe Abschnitt 4.3.1.1) nach relevanten RCT mit der jeweiligen zVT durchgeführt. Ergänzend hierzu erfolgte eine Handsuche nach weiteren Datenquellen der bereits identifizierten Studien. Eingeschlossen wurden nur Studien, welche über einen Brückenkomparator ersten Grades, in diesem Fall Placebo, verfügten (für die Ein-/Ausschlusskriterien siehe Abschnitt 4.2.2).

Studienselektion und Ähnlichkeit der Studienpopulationen aus RCT ADAPT, CHAMPION und REGAIN

Auf Seiten von **Efgartigimod** liegt hierbei die Zulassungsstudie ADAPT vor. Die ADAPT-Studie ist eine doppelt-verblindete, randomisierte, klinische, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie, in der erwachsene, an gMG erkrankte Patienten mit Efgartigimod oder mit Placebo und jeweils einer patientenindividuellen Therapie behandelt wurden.

Auf Seiten von **Ravulizumab** liegt hierbei die Studie CHAMPION vor. Die CHAMPION-Studie ist eine randomisierte, doppelt verblindete, Placebo kontrollierte, multizentrische Phase 3 Studie im Zuteilungsverhältnis 1 : 1 mit 26 wöchiger doppelt verblindeter Behandlungsphase und anschließender offener Extensionsphase mit Ravulizumab Behandlung bis zu 4 Jahre.

Auf Seiten von **Eculizumab** liegt hierbei die Studie REGAIN vor. Die REGAIN-Studie ist eine randomisierte, doppelt verblindete, Placebo kontrollierte, multizentrische Phase 3 Studie im Zuteilungsverhältnis 1 : 1 mit 26 wöchiger doppelt verblindeter Behandlungsphase und anschließendem 8 wöchigem Safety Follow up.

Die folgenden Abbildung 4-1 und Abbildung 4-2 stellen den indirekten Vergleich unter Verwendung des Brückenkomparators Placebo schematisch dar.

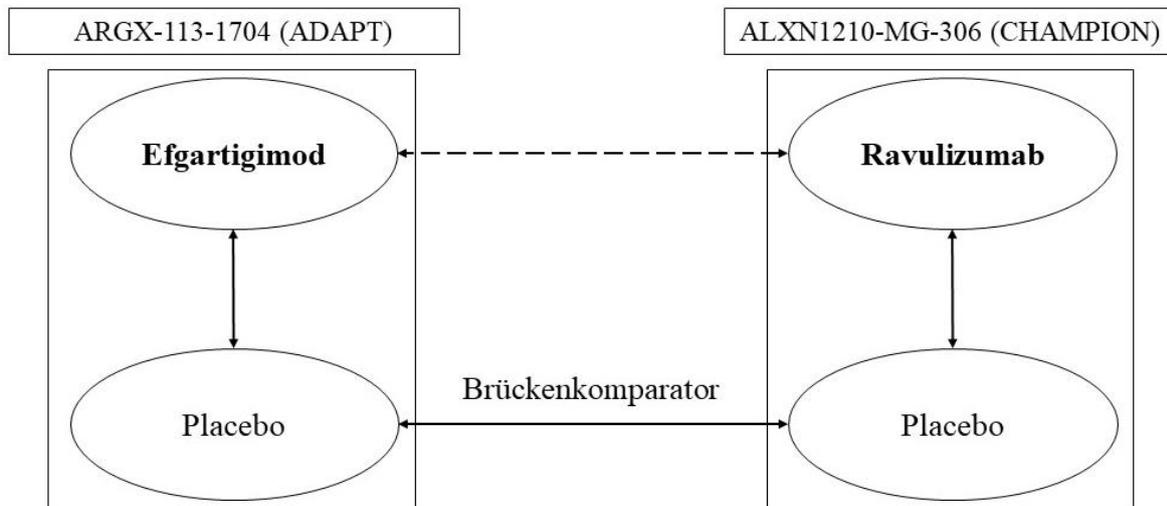
Efgartigimod vs. Ravulizumab (gesamtes Anwendungsgebiet)

Abbildung 4-1: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs Efgartigimod vs. Ravulizumab über den Brückenkomparator Placebo

Für den indirekten Vergleich mit der Studienpopulation der CHAMPION-Studie erfolgte die Definition der ITT_M, basierend auf der ITT⁺-Population in der ADAPT-Studie unter Anwendung der Methodik der CHAMPION-Studie. Hierbei repräsentieren die Patienten in diesem indirekten Vergleich das gesamte Anwendungsgebiet von Efgartigimod.

Die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika werden in Tabelle 4-60 gegenübergestellt, und dabei wird deutlich, dass eine gute Vergleichbarkeit zwischen den beiden Populationen besteht.

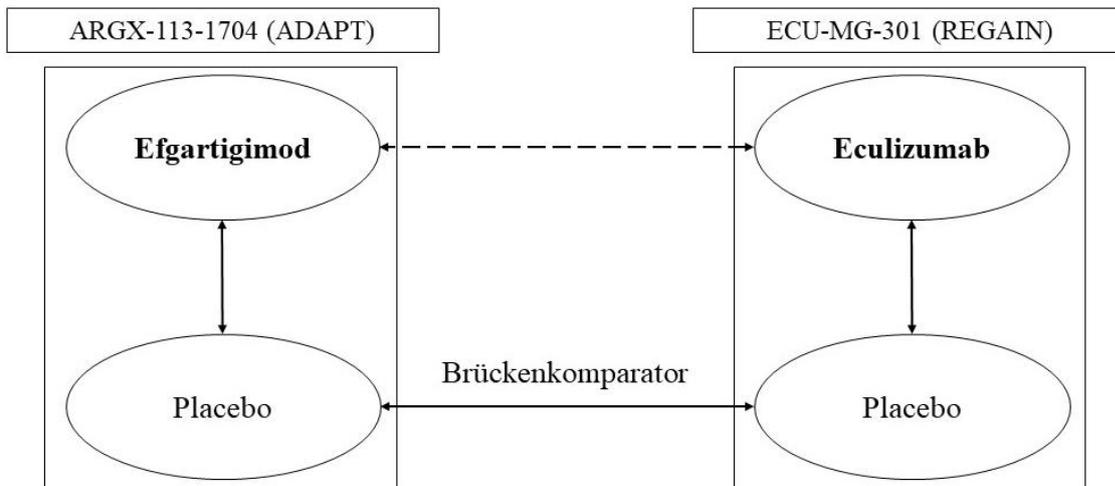
Efgartigimod vs. Eculizumab (refraktäre Patienten)

Abbildung 4-2: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs Efgartigimod vs. Eculizumab (refraktäre Patienten) über den Brückenkompator Placebo

Da die Studienpopulation der Studie ADAPT alle Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet eingeschlossen hat, inklusive der refraktären Patienten, wurde eine Anpassung der Studienpopulation vorgenommen, um eine Vergleichbarkeit zu der Studienpopulation der Studie REGAIN herzustellen, die ausschließlich therapierefraktäre gMG-Patienten eingeschlossen hat. Hierzu orientierte sich argenx an den Einschlusskriterien der Studie REGAIN. So wurden die therapierefraktären Patienten der Studie ADAPT, in Anlehnung an der Studie REGAIN, wie folgt definiert:

- vorherige Exposition gegenüber ≥ 2 Immunsuppressiva, oder
- Behandlung mit ≥ 1 immunsuppressiven Therapie, die innerhalb von 1 Jahr vor Studieneinschluss mehrmals Plasmapherese (Plasmaexchange, PLEX) oder Intravenöse Immunglobuline (IVIg) erfordert.

Daher wurde die Population der Studie ADAPT auf die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie REGAIN überprüft und eine Teilpopulation MITT der Studie ADAPT definiert. Es wurde insbesondere auf das Einschlusskriterium der Studie REGAIN selektiert, die Patienten ab einem MG-ADL-Gesamtskalenwert von ≥ 6 Punkten einschloss (in ADAPT: ≥ 5 Punkten). Die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika werden in Tabelle 4-61 gegenübergestellt, und dabei wird deutlich, dass eine gute Vergleichbarkeit zwischen den beiden Populationen besteht.

Methodik der indirekten Vergleiche

Es wurden in Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier Version 7.0 zwei adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher *et al.* durchgeführt [3; 19].

Dabei wurde der Effektschätzer nach Bucher *et al.* als Differenz der beiden Effektschätzer auf Einzelstudienenebene definiert. Die Varianz des Effektschätzers nach Bucher *et al.* wurde als die Summe der Varianzen der Einzeleffektschätzer bestimmt. Hieraus wurden nach Standardfehler, Konfidenzintervall und p-Wert geschätzt [66]. Waren Varianz und Standardfehler auf Einzelstudienenebene nicht verfügbar, wurden diese aus dem Konfidenzintervall geschätzt. Für relative Effektmaße wurden sämtliche Berechnungen auf der Log-Skala durchgeführt und die Ergebnisse nach Abschluss der Berechnungen zurücktransformiert.

Die Analysen wurden mit der Statistiksoftware R Version 4.3.0 durchgeführt [67]. Der zugehörige Code liegt in Modul 5 ab.

Für die indirekten Vergleiche wurden die AUC mit der gleichen Methodik wie für die Analysen der RCT berechnet.

Für den Vergleich zu Ravulizumab wurde die Auswertung der Veränderung der Endpunktwerte gegenüber dem Baseline-Wert zu jedem spezifiziertem Zeitpunkt mit einem Mixed Effect Model Repeat Measurement (MMRM)-Model, welches Behandlungsgruppe, den Stratifizierungsfaktor Region, den entsprechenden Skalenwert-Score zu Beginn der Studie, die Visite und die Interaktion zwischen Visite und Behandlungsgruppe berücksichtigt, durchgeführt. Der p-Wert stammt aus der eingeschränkten maximalen wahrscheinlichkeitsbasierten (Restricted Maximum Likelihood, REML) MMRM-Analyse. Die Ergebnisse der MMRM-Analyse werden über den gesamten Studienzeitraum als adjustierte Mittelwertdifferenz (LS MD) mit 95 %-Konfidenzintervall und p-Wert dargestellt. Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der LS-Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.

Für den Vergleich zu Eculizumab wurde die Auswertung der Veränderung der Endpunktwerte gegenüber dem Baseline-Wert zu jedem spezifiziertem Zeitpunkt mit einer ANCOVA berechnet, welches Behandlungsgruppe, gepoolte MGFA-Klassifizierung und den entsprechenden Skalenwert-Score zu Beginn der Studie berücksichtigt. Die Berechnung der Effektschätzer und Konfidenzintervalle wurde mit der gleichen Methodik wie für die Analysen der RCT durchgeführt.

Für die beste Ansprechrate im Vergleich zu Baseline wurden post-hoc die Wochen mit der höchsten Ansprechrate der jeweiligen Studie ausgewählt und verglichen.

In den Responder-Analysen wurden die Anzahl der Studienteilnehmer in der Population sowie die Anzahl und der Anteil der Studienteilnehmer mit einem Ereignis zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt erfasst. Für den Vergleich zwischen den Behandlungsarmen wurde zudem das OR, RR und ARR sowie das entsprechende 95 %-KI und der entsprechende p-Wert nach Cochran–Mantel–Haenszel Test dargestellt.

Für den Vergleich zu Ravulizumab erfolgte eine Stratifizierung nach dem bereinigten Stratifizierungsfaktor Region. Alle weiteren Berechnungen erfolgen mit der gleichen Methodik der RTC.

Für den Vergleich zu Eculizumab erfolgte eine Stratifizierung nach der gepoolte MGFA-Klassifizierung. Alle weiteren Berechnungen erfolgen mit der gleichen Methodik der RTC.

Ähnlichkeitsprüfung der eingeschlossenen Studien

Eine Ähnlichkeitsprüfung der eingeschlossenen Studien ADAPT, CHAMPION und REGAIN wurde mittels der folgenden Kriterien geprüft:

- Ähnlichkeit der Studienpopulationen: Im Rahmen der indirekten Vergleiche wird die Vergleichbarkeit der Studienpopulationen der indirekten Vergleiche (Efgartigimod vs. Ravulizumab bzw. Efgartigimod vs. Eculizumab) in Abschnitt 4.3.2.1.2 beschrieben. Die demographischen- und krankheitsspezifischen Charakteristika sind ebenfalls der Tabelle 4-60, Tabelle 4-61, Tabelle 4-62 und Tabelle 4-63 zu entnehmen.
- Ähnlichkeit der Studiendauern,
- Ähnlichkeit des Brückenkomparators,
- Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext.

Weitere Informationen zum indirekten Vergleich

Da es für Efgartigimod und Ravulizumab bzw. Eculizumab keine direkt vergleichenden Studien gibt, entfällt hier entsprechend die Konsistenzprüfung im Hinblick auf Unterschiede zwischen direkter und indirekter Evidenz.

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme ^a
ARGX-113-1602	ja	ja	abgeschlossen	11 Wochen <u>Datenschnitte:</u> Finaler Datenschnitt: 20.10.2017	Efgartigimod 10 mg/kg Körpergewicht i. v. Placebo i. v.
ARGX-113-1704 (ADAPT)	ja	ja	abgeschlossen	26 Wochen <u>Datenschnitte:</u> Finaler Datenschnitt: 06.04.2020	Efgartigimod 10 mg/kg Körpergewicht i. v. Placebo i. v.
ARGX-113-1705 (ADAPT+)	ja	ja	abgeschlossen	Part A: 1 Jahr Part B: bis zu 2 Jahre <u>Datenschnitte:</u> 1. Datenschnitt: 06.04.2020 2. Datenschnitt: 08.10.2020 3. Datenschnitt: 01.02.2021 4. Datenschnitt: 31.01.2022 (09.12.2021 ^b)	<i>open-label</i> <i>Erweiterungsstudie der ADAPT</i> Efgartigimod 10 mg/kg Körpergewicht
ARGX-113-2001	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen <u>Datenschnitte:</u> 16.08.2022 ^c	<i>randomisierte open-label Studie</i> Efgartigimod 10 mg/kg Körpergewicht i. v. Efgartigimod 1.000 mg s. c.

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme ^a
ARGX-113-2002	nein	Ja	laufend	3 Wochen Behandlungsphase mit 28 Tagen Pause; bis zu 3,5 Jahre insgesamt. <u>Datenschnitte:</u> 12.01.2022 ^d 02.03.2022 ^e	<i>Long-Term open-label Studie</i> Efgartigimod 1.000 mg s. c.
ARGX-113-2003	nein	ja	laufend	Part A: 21 Wochen (3 Wochen Einführungsphase und 18 Wochen Vergleichsphase) Part B: bis zu 105 Wochen <u>Datenschnitte:</u> Studie derzeit noch laufend	<i>randomisierte open-label Studie</i> <u>Part A:</u> <u>Einführungsphase:</u> vier Infusionen Efgartigimod 10 mg/kg Körpergewicht i. v. q7d <u>Vergleichsphase:</u> zwei Behandlungszyklen aus vier Infusionen Efgartigimod 10 mg/kg Körpergewicht i. v. q7d mit einem Zyklusabstand von 4 Wochen kontinuierlich Efgartigimod 10 mg/kg Körpergewicht i. v. q2w <u>Part B:</u> kontinuierlich Efgartigimod 10 mg/kg Körpergewicht i. v. q3w für Patienten, die eine klinische Verbesserung aufrecht erhalten kontinuierlich Efgartigimod 10 mg/kg Körpergewicht i. v. q2w für Patienten, die eine klinische Verbesserung nicht aufrecht erhalten
<p>a: Die Behandlung der Patienten mittels Standardtherapie wurde fortgeführt. b: Bioanalytische Daten c: Datum des Studienberichts d: Pharmakodynamische und -kinetische Analysen e: Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

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

Stand der Information: 16.01.2024

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie ^a
ARGX-113-1602	Studiendauer
ARGX-113-1705 (ADAPT+)	Studientyp
ARGX-113-2001	Studiendauer
ARGX-113-2002	Studientyp
ARGX-113-2003	Studientyp
a: Die in dieser Tabelle aufgelisteten Ausschlussgründe gelten gleichermaßen für diesen Abschnitt 4.3.1 (Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel) als auch für den Abschnitt 4.3.2.1 (Indirekte Vergleiche auf Basis randomisiert kontrollierter Studien). Siehe hierzu auch die in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.	

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.

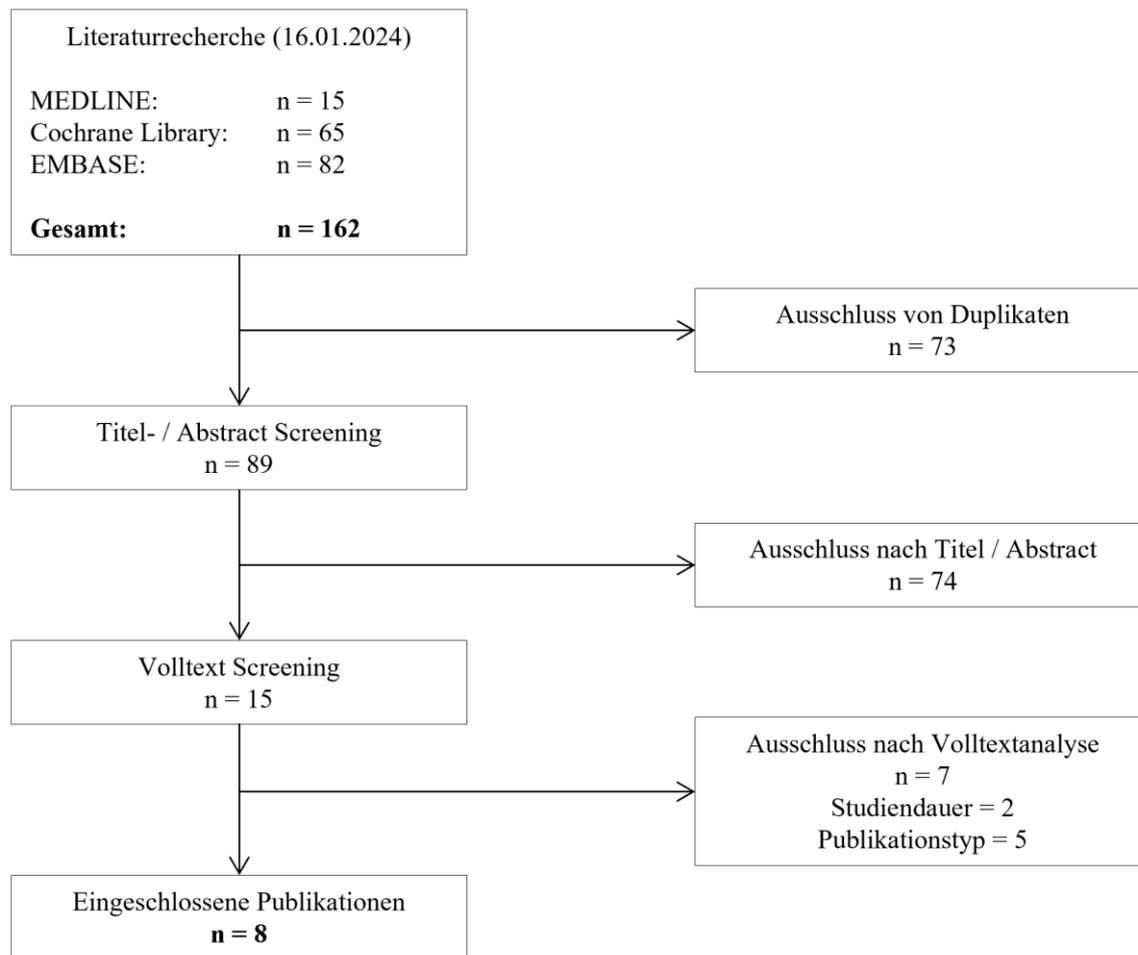


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliographischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die am 16.01.2024 durchgeführte bibliographische Literaturrecherche erzielte insgesamt 162 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate ($n = 73$) wurden die verbleibenden 89 Publikationen gemäß der in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien auf Titel- und Abstract-Ebene selektiert. Insgesamt wurden 15 Publikationen als potenziell relevant eingestuft und im Volltext gesichtet. Letztendlich wurden 8 der im Volltext gesichteten Treffer als relevant eingestuft. Hierbei handelt es sich um die Publikationen von Howard *et al.* (2021), Dewilde *et al.* (2023), Diener *et al.* (2023), Saccà *et al.* (2023) und Bril *et al.* 2024 über die Studie ADAPT, sowie einer Korrektur der Publikation von Howard *et al.* (2021) und zwei Meta-Analysen [48; 68-74].

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

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

Studie ^a	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^b)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
ARGX-113-1704 (ADAPT)	<u>ClinicalTrials.gov:</u> NCT03669588 [75; 76] <u>EU-CTR:</u> 2018-002132-25 [77; 78] <u>ICTRP:</u> NCT03669588 [79]	ja	ja	abgeschlossen
a: Die in dieser Tabelle gelistete Studie ist über den Brückenkomparator Placebo ebenfalls für indirekte Vergleiche nach Bucher <i>et al.</i> geeignet. b: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

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

Stand der Information: 16.01.2024.

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

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

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

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

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

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
RGX-113-1704 (ADAPT)	Modul 4 A [35]	ja	ja	ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

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

Stand der Information: 29.01.2024

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.

Es konnte keine direkt vergleichende Studie mit Efgartigimod gegen die zVT Ravulizumab oder Eculizumab identifiziert werden. Die aus dem vorherigen Verfahren (Vorgangsnummer 2022-09-01-D-858) bekannte Studie ARGX-113-1704 (ADAPT) wird der Vollständigkeit halber nochmals in diesem Abschnitt 4.3.1 (Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel) dargestellt. Bei der Studie ADAPT handelt es sich um eine gegen Placebo vergleichende Studie und eignet sich daher prinzipiell für einen indirekten Vergleich nach Bucher *et al.* mit anderen gegen Placebo vergleichenden Studien, wobei Placebo hierbei als Brückenkomparator agiert. Eine systematische Recherche nach Studien mit der zVT inkl. einer ergänzenden Handsuche nach weiteren Datenquellen der identifizierten Studien, die sich für einen indirekten Vergleich nach Bucher *et al.* eignen mit anschließender Ergebnisdarstellung ist in Abschnitt 4.3.2.1 (Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien) dokumentiert. Auf Seiten von Efgartigimod wird für den indirekten Vergleich die Studie ADAPT herangezogen.

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Placebo-kontrolliert						
ARGX-113-1704 (ADAPT)	ja	ja	nein	ja [4]	ja [75-79]	ja [35; 48; 68-74]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens erfolgt im vorliegenden Dossier u. a. auf Grundlage der 26-wöchigen randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelt-verblindeten Phase-III-Studie ADAPT. Die Charakterisierung der Studie sowie der Intervention wird nachfolgend dargestellt (Tabelle 4-19 und Tabelle 4-20). In

und Tabelle 4-22 wird die Studienpopulation charakterisiert.

Die Angaben zur Charakterisierung der Studie, der Studienpopulation sowie der Intervention wurden dem Studienbericht [4], Studienprotokoll [49] sowie dem statistischen Analyseplan [80] der Studie ADAPT entnommen.

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

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
ADAPT	Phase-III, RCT, doppelt-verblindet	erwachsene Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis ^a	<u>Efgartigimod</u> ^b 10 mg/kg Körper- gewicht, i. v. Infusion n = 84 <u>Placebo</u> ^b i. v. Infusion n = 83	<u>Screening:</u> 2 Wochen <u>Behandlung:</u> 26 Wochen <u>Datenschnitt:</u> 06.04.2020	56 Studienzentren in 15 Ländern (Deutschland, Belgien, Tschechi- sche Republik, Dänemark, Frankreich, Georgien, Ungarn, Italien, Niederlande, Polen, Serbien, Russland, Kanada, USA, Japan)	<u>Primärer Endpunkt</u> <ul style="list-style-type: none"> Anteil AChR-AK-positiver Patienten mit einer Verbesserung des MG-ADL-Gesamtscores um ≥ 2 Punkte, in ≥ 4 aufeinanderfolgenden Wochen mit der ersten Verbesserung ≤ 1 Woche nach der letzten Dosis der Studienmedikation in Behandlungszyklus 1 (C1), im Vergleich zu Baseline des ersten Behandlungszyklus (C1B) <u>Sekundäre Endpunkte</u> <ul style="list-style-type: none"> Anteil AChR-AK-positiver Patienten mit einer Verbesserung des QMG-Gesamtscores um ≥ 3 Punkte, in ≥ 4 aufeinanderfolgenden Wochen mit der ersten Verbesserung ≤ 1 Woche nach der letzten Dosis der Studienmedikation in C1, im Vergleich zu C1B Anteil der Patienten (AChR-AK-positive und AChR-AK-negative) mit einer Verbesserung des MG-ADL-Gesamtscores um ≥ 2 Punkte, in ≥ 4 aufeinanderfolgenden Wochen mit der ersten Verbesserung ≤ 1 Woche nach der

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
						<p>letzten Dosis der Studienmedikation in C1, im Vergleich zu C1B</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Zeit mit einer klinisch relevanten Verbesserung des MG-ADL-Gesamtscores im Vergleich zu Baseline bis einschließlich Tag 126 bei AChR-AK-positiven Patienten • Zeit bis zur Qualifikation für eine erneute Behandlung AChR-AK-positiver Patienten ab Woche 4, bewertet mittels MG-ADL-Gesamtscore im Vergleich zu C1B • Anteil AChR-AK-positiver Patienten mit einem frühen Ansprechen, definiert als Verbesserung des MG-ADL-Gesamtscores um ≥ 2 Punkte, in ≥ 4 aufeinander folgenden Wochen mit der ersten Verbesserung nach oder ≤ 2 Infusionen der Studienmedikation. Woche 2 war der letzte Zeitpunkt, zu dem der Beginn des Ansprechens möglich war, um als frühes Ansprechen zu gelten. <p><u>Sicherheitsendpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • UE (gesamt)

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						<ul style="list-style-type: none"> • SUE • UE differenziert nach Schweregrad (gemäß CTCAE Version 5.0) • UE, die zum Studienabbruch führten • UE, die zum Tod führten • UE nach SOC und PT • UE von besonderem Interesse • Suizidalität
<p>a: Für das vorliegende Dossier wurde die Studienpopulation gemäß der Fachinformation von Efgartigimod auf Patienten mit gMG, die AChR-AK-positiv sind, zugeschnitten.</p> <p>b: Die Studienteilnehmer erhielten Efgartigimod oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: [4; 49; 80]</p>						

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

Studie	Efgartigimod ^a	Placebo ^a	Begleittherapie
ADAPT	Infusion von Efgartigimod in einer Dosis von 10 mg/kg Körpergewicht, maximal jedoch 1 200 mg. Bei jeder Infusion wurde ein Volumen von 125 ml über einen Zeitraum von einer Stunde verabreicht. Hierzu wurde eine entsprechende Verdünnung in einer 0,9%igen Kochsalzlösung vor Ort vorbereitet. Pro Behandlungszyklus wurden vier Infusionen Efgartigimod im Abstand von einer Woche verabreicht.	Infusion von Placebo. Bei jeder Verabreichung wurde ein Volumen von 125 ml über einen Zeitraum von einer Stunde verabreicht. Hierzu wurde eine entsprechende Verdünnung in einer 0,9%igen Kochsalzlösung vor Ort vorbereitet. Pro Behandlungszyklus wurden vier Infusionen Placebo im Abstand von einer Woche verabreicht.	Studienteilnehmer mussten eine stabile Dosis ihrer Myasthenia gravis-Therapie in Form von AChE-Hemmern, Steroiden oder nicht-steroidalen Immunsuppressiva erhalten. Diese wurde im Rahmen der Studie fortgeführt. Änderungen der bestehenden, stabilen Therapie während der Studie führten zum Studienabbruch. Explizit nicht erlaubte begleitende Therapiemaßnahmen waren die folgenden: <ul style="list-style-type: none"> • IgG-Therapien • Monoklonale Antikörper zur Immunmodulation • Lebendimpfstoffe und attenuierte Impfstoffe • Rescue-Therapie^b
<p>a: Die Studienteilnehmer erhielten Efgartigimod oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie.</p> <p>b: Die folgenden Therapiemaßnahmen wurden als Rescue-Therapie gewertet: PLEX, IVIG, Immunoabsorption, neue Arten von Kortikosteroiden sowie eine Dosiserhöhung der bestehenden Kortikosteroidtherapie im Rahmen einer Mono- oder Kombinationstherapie.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: [4; 49]</p>			

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

Studie	ADAPT	
	Efgartigimod ^a N = 65	Placebo ^a N = 64
Behandlungsgruppe Merkmal Statistisches Maß Gruppe		
Alter (in Jahren)		
n	65	64
MW (SD)	44,7 (14,97)	49,2 (15,54)
Median (Min; Max)	43,0 (19; 78)	46,5 (19; 81)
Q1; Q3	32,0; 58,0	38,0; 62,0
Altersgruppen, n (%)		
18 – 64 Jahre	57 (87,7)	51 (79,7)
≥ 65 Jahre	8 (12,3)	13 (20,3)
Geschlecht, n (%)		
weiblich	46 (70,8)	40 (62,5)
männlich	19 (29,2)	24 (37,5)
Ethnizität, n (%)		
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas	2 (3,1)	0 (0,0)
asiatisch	7 (10,8)	4 (6,3)
schwarz oder afroamerikanisch	1 (1,5)	3 (4,7)
weiß	54 (83,1)	56 (87,5)
mehrere	1 (1,5)	0 (0,0)
nicht berichtet	0 (0,0)	1 (1,6)
Abstammung, n (%)		
japanisch	6 (9,2)	4 (6,3)
hispanisch oder Latino	5 (7,7)	2 (3,1)
nicht hispanisch oder Latino	54 (83,1)	57 (89,1)
nicht berichtet	0 (0,0)	1 (1,6)
Region, n (%)		
USA	15 (23,1)	11 (17,2)
Japan	6 (9,2)	4 (6,3)
Rest der Welt	44 (67,7)	49 (76,6)
Region (<i>post hoc</i> Definition), n (%)		
EU	25 (38,5)	27 (42,2)
nicht-EU	40 (61,5)	37 (57,8)

Studie	ADAPT	
	Efgartigimod ^a N = 65	Placebo ^a N = 64
Behandlungsgruppe Merkmal Statistisches Maß Gruppe		
Japaner (gemäß Randomisierung), n (%)		
ja	5 (7,7)	4 (6,3)
nein	60 (92,3)	60 (93,8)
Körpergröße (in cm)		
n	65	64
MW (SD)	169,22 (10,334)	167,86 (9,103)
Median (Min; Max)	168,00 (150,0; 190,0)	169,00 (147,0; 185,0)
Q1; Q3	161,50; 176,00	162,00; 174,90
Körpergewicht (in kg)		
n	65	64
MW (SD)	81,61 (29,823)	79,51 (19,521)
Median (Min; Max)	74,00 (49,0; 228,7)	74,20 (41,2; 118,1)
Q1; Q3	62,00; 93,50	62,65; 93,65
BMI (in kg/m ²)		
n	65	64
MW (SD)	28,13 (8,078)	28,09 (6,034)
Median (Min; Max)	26,20 (17,3; 64,7)	27,65 (17,4; 43,8)
Q1; Q3	22,90; 31,20	23,15; 32,55
a: Die Studienteilnehmer erhielten Efgartigimod oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [4; 63]		

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

Studie	ADAPT	
	Efgartigimod ^a N = 65	Placebo ^a N = 64
Behandlungsgruppe Merkmal Statistisches Maß Gruppe		
Zeit seit der Diagnose (in Jahren)		
n	65	64
MW (SD)	9,68 (8,251)	8,93 (8,214)
Median (Min; Max)	7,36 (1,0; 45,3)	6,15 (0,2; 36,1)
Q1; Q3	3,16; 13,63	2,77; 12,38
Durchgeführte Thymektomie aufgrund der Myasthenia gravis, n (%)		
ja	45 (69,2)	30 (46,9)
nein	20 (30,8)	34 (53,1)
Zeit seit der Thymektomie (in Jahren)		
n	45	30
MW (SD)	10,31 (8,270)	11,56 (8,822)
Median (Min; Max)	9,48 (0,5; 42,0)	8,48 (0,6; 29,7)
Q1; Q3	3,78; 14,77	5,04; 19,01
MGFA-Klasse zum Zeitpunkt des Screenings, n (%)		
Klasse II - IIa	14 (21,5)	14 (21,9)
Klasse II - IIb	14 (21,5)	11 (17,2)
Klasse III - IIIa	15 (23,1)	19 (29,7)
Klasse III - IIIb	20 (30,8)	17 (26,6)
Klasse IV - IVa	1 (1,5)	3 (4,7)
Klasse IV - IVb	1 (1,5)	0 (0,0)
MG-ADL-Gesamtscore		
n	65	64
MW (SD)	9,0 (2,48)	8,6 (2,14)
Median (Min; Max)	9,0 (5; 15)	8 (5; 16)
Q1, Q3	8,0; 10,0	7,0; 10,0
MG-ADL-Gesamtscore nach Kategorien, n (%)		
5 – 7 Punkte	16 (24,6)	18 (28,1)
8 – 9 Punkte	25 (38,5)	29 (45,3)
≥ 10 Punkte	24 (36,9)	17 (26,6)

Studie	ADAPT	
	Efgartigimod ^a N = 65	Placebo ^a N = 64
Behandlungsgruppe Merkmal Statistisches Maß Gruppe		
QMG-Gesamtscore		
n	65	62
MW (SD)	16,0 (5,14)	15,2 (4,39)
Median (Min; Max)	16,0 (4; 28)	15,5 (6; 24)
Q1, Q3	13,0; 19,0	12,0; 18,0
MGC-Gesamtscore		
n	65	64
MW (SD)	18,6 (6,08)	18,1 (5,18)
Median (Min; Max)	19,0 (3; 33)	18,0 (8; 29)
Q1, Q3	15,0; 23,0	14,0; 23,0
MG-QoL15r-Gesamtscore		
n	65	64
MW (SD)	15,7 (6,26)	16,6 (5,46)
Median (Min; Max)	16,0 (3; 29)	17,0 (4; 27)
Q1, Q3	11,0; 21,0	12,5; 21,0
EQ-5D VAS-Score		
n	65	64
MW (SD)	58,2 (17,40)	56,7 (17,14)
Median (Min; Max)	60,0 (21; 95)	52,5 (5; 95)
Q1, Q3	50,0; 70,0	50,0; 70,0
Begleitende Behandlung der gMG mit NSID (gemäß Stratifizierungsfaktor), n (%)		
ja	38 (58,5)	37 (57,8)
nein	27 (41,5)	27 (42,2)
Begleitende Behandlung der gMG mit NSID (tatsächlich), n (%)		
ja	40 (61,5)	37 (57,8)
nein	25 (38,5)	27 (42,2)

Studie Behandlungsgruppe Merkmal Statistisches Maß Gruppe	ADAPT	
	Efgartigimod ^a N = 65	Placebo ^a N = 64
Besuche einer Notaufnahme aufgrund der Myasthenia gravis, n (%)		
keine	43 (66,2)	44 (68,8)
ja	17 (26,2)	18 (28,1)
1 Besuch	10 (15,4)	9 (14,1)
2 Besuche	2 (3,1)	4 (6,3)
3 Besuche	2 (3,1)	4 (6,3)
4 Besuche	1 (1,5)	0 (0,0)
5 Besuche	0 (0,0)	1 (1,6)
6 Besuche	2 (3,1)	0 (0,0)
unbekannt	5 (7,7)	2 (3,1)
Krankenhausaufenthalte über Nacht aufgrund der Myasthenia gravis, n (%)		
keine	18 (27,7)	16 (25,0)
ja	43 (66,2)	45 (70,3)
1 Krankenhausaufenthalt	12 (18,5)	14 (21,9)
2 Krankenhausaufenthalte	8 (12,3)	6 (9,4)
3 Krankenhausaufenthalte	4 (6,2)	10 (15,6)
4 Krankenhausaufenthalte	2 (3,1)	2 (3,1)
5 Krankenhausaufenthalte	3 (4,6)	6 (9,4)
6 Krankenhausaufenthalte	2 (3,1)	1 (1,6)
7 Krankenhausaufenthalte	2 (3,1)	1 (1,6)
8 Krankenhausaufenthalte	0 (0,0)	1 (1,6)
9 Krankenhausaufenthalte	1 (1,5)	0 (0,0)
10 Krankenhausaufenthalte	3 (4,6)	0 (0,0)
11 Krankenhausaufenthalte	0 (0,0)	1 (1,6)
12 Krankenhausaufenthalte	0 (0,0)	1 (1,6)
14 Krankenhausaufenthalte	2 (3,1)	0 (0,0)
18 Krankenhausaufenthalte	1 (1,5)	0 (0,0)
19 Krankenhausaufenthalte	2 (3,1)	0 (0,0)
26 Krankenhausaufenthalte	1 (1,5)	0 (0,0)
34 Krankenhausaufenthalte	0 (0,0)	1 (1,6)
40 Krankenhausaufenthalte	0 (0,0)	1 (1,6)
unbekannt	4 (6,2)	3 (4,7)

Studie Behandlungsgruppe Merkmal Statistisches Maß Gruppe	ADAPT	
	Efgartigimod ^a N = 65	Placebo ^a N = 64
Aufenthalte auf einer Intensivstation aufgrund der Myasthenia gravis, n (%)		
ja	10 (15,4)	12 (18,8)
nein	52 (80,0)	49 (76,6)
1 Aufenthalt	6 (9,2)	10 (15,6)
2 Aufenthalte	2 (3,1)	0 (0,0)
3 Aufenthalte	0 (0,0)	1 (1,6)
5 Aufenthalte	1 (1,5)	0 (0,0)
7 Aufenthalte	0 (0,0)	1 (1,6)
8 Aufenthalte	1 (1,5)	0 (0,0)
unbekannt	3 (4,6)	3 (4,7)
Reguläre Verwendung einer Atemmaske, n (%)		
ja	1 (1,5)	2 (3,1)
nein	64 (98,5)	62 (96,9)
Verwendung einer Ernährungssonde aufgrund der Myasthenia gravis, n (%)		
ja	4 (6,2)	6 (9,4)
nein	60 (92,3)	57 (89,1)
unbekannt	1 (1,5)	1 (1,6)
Begleitmedikation für Myasthenia gravis		
Jegliches Steroid	46 (70,8)	51 (79,7)
Jegliches NSID	40 (61,5)	37 (57,8)
Jeglicher Cholinesteraseinhibitor	57 (87,7)	57 (89,1)
a: Die Studienteilnehmer erhielten Efgartigimod oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [4]		

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

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

Studiendesign

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

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

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

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

- NSID (z. B. Azathioprin, Methotrexat, Cyclosporin, Tacrolimus, Mycophenolat-Mofetil und Cyclophosphamid): Die Behandlung musste mindestens 6 Monate vor dem Screening begonnen haben und durfte innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening nicht verändert worden sein.
- Steroide: Die Behandlung musste mindestens drei Monate vor dem Screening begonnen haben und die Dosis durfte innerhalb des Monats vor dem Screening nicht verändert worden sein.

- AChE-Inhibitoren: Es musste eine stabile Dosis, ohne Dosisescalation innerhalb von zwei Wochen vor dem Screening, vorliegen.

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

Die Studienteilnehmer erhielten in jedem Behandlungszyklus vier Infusionen von Efgartigimod, im Abstand von jeweils einer Woche, in einer Dosis von 10 mg/kg Körpergewicht, maximal jedoch 1 200 mg. Bei jeder Verabreichung wurde ein Volumen von 125 ml über einen Zeitraum von einer Stunde verabreicht. Hierzu wurde eine entsprechende Verdünnung in einer 0,9%igen Kochsalzlösung vor Ort vorbereitet. Infusionen von Placebo wurden bei Patienten im Kontrollarm analog verabreicht.

Als primärer Wirksamkeitsendpunkt der Studie wurde der Anteil AChR-AK-positiver Patienten mit einer Verbesserung des MG-ADL-Scores um ≥ 2 Punkte, über einen Zeitraum von mindestens 4 aufeinanderfolgenden Wochen, im ersten Behandlungszyklus analysiert. Sekundäre und tertiäre Endpunkte der Studie basierten auf dem MG-ADL-Fragebogen, dem QMG-Fragebogen und dem MG-QoL15r. Darüber hinaus wurden auf Basis des MGC-Fragebogens sowie dem EQ-5D-5L-Fragebogens und der EQ-5D VAS explorative Endpunkte erhoben.

Studienpopulation

Etwa 77 % der Studienteilnehmer der Studie ADAPT waren AChR-AK-positiv [4]. Für das vorliegende Dossier wurde die Studienpopulation gemäß dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Efgartigimod auf Patienten mit gMG, die AChR-AK-positiv sind, zugeschnitten. Entsprechend wird im Folgenden die Patientenpopulation der AChR-AK-positiven Patienten charakterisiert.

In die Studie ADAPT wurden Patienten ≥ 18 Jahre mit gMG eingeschlossen. Die Studienpopulation bestand zu einem höheren Anteil aus weiblichen (Efgartigimod: 70,8 bzw. Placebo: 62,5 %) als männlichen Studienteilnehmern (Efgartigimod: 29,2% bzw. Placebo: 37,5%); dies entspricht auch der natürlichen Prävalenz der Erkrankung. AChR-AK-positive Patienten, die Efgartigimod erhielten, waren im Mittel 44,7 Jahre alt. Das mittlere Alter bei Studieneinschluss betrug im Placebo-Arm 49,7 Jahre. Die Studienteilnehmer waren mehrheitlich weiß (Efgartigimod: 83,1 % bzw. Placebo: 87,5 %) und kamen zu einem großen Teil aus der EU (Efgartigimod: 38,5 bzw. Placebo: 42,2 %) (Tabelle 4-21). Über die Hälfte aller Studienteilnehmer erhielt eine begleitende Therapie mit Immunsuppressiva (Kortikosteroide, NSID). Die häufigste Begleittherapie in beiden Studienarmen stellen AChE-Inhibitoren dar [4]. Somit entspricht die begleitende Standardtherapie der S2k-Leitlinie, wie auch durch den G-BA im Beratungsgespräch hervorgehoben [2]. Der Schweregrad der Erkrankung gemäß MGFA-Klassifikation war gleichmäßig auf die MGFA-Klassen II und IIIb verteilt (Tabelle 4-22).

Beobachtungsdauer

Die mittlere Beobachtungsdauer der Studienteilnehmer innerhalb der Studie ADAPT betrug in beiden Studienarmen etwa 151 Tage (Tabelle 4-23). Die tatsächliche Beobachtungsdauer war somit kürzer als die geplante Beobachtungsdauer von 182 Tagen (26 Wochen). Gemäß G-BA ist für die Beurteilung des Zusatznutzens einer Therapie in einer chronischen Indikation wie der Myasthenia gravis eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen gefordert. Einzelne Aspekte des Nutzens oder Schadens können gemäß IQWiG-Methodenpapier 7.0 auch in kürzeren Studien betrachtet werden [19]. Da Patienten bei einer schnell wirksamen Therapie bereits innerhalb eines Zeitraums von weniger als 24 Wochen eine signifikante Verbesserung ihrer Symptomatik wahrnehmen können, erachtet die argenx Germany GmbH die vorgelegten Daten zur Studie ADAPT als valide um Therapieeffekte bezüglich der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie die Sicherheit von Efgartigimod angemessen bewerten zu können.

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

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

	Efgartigimod^a N = 65 ^b	Placebo^a N = 64 ^b
Beobachtungsdauer^c		
n	65	64
MW (SD)	151,7 (21,93)	151,1 (32,15)
Median (Min; Max)	142,0 (68; 185)	142,0 (16; 192)
<p>a: Die Studienteilnehmer erhielten Efgartigimod oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie. b: Anzahl der Patienten in der ITT⁺-Population. c: Die Beobachtungsdauer ist definiert als der Zeitraum ab der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Austritt des Patienten aus der Studie. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [35]</p>		

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

	Efgartigimod^a N = 65 ^b	Placebo^a N = 64 ^b
Insgesamt		
Übertritt in die Studie ADAPT+	62	54
Behandlungszyklus 1		
Studienteilnehmer mit einem Behandlungszyklus	14	21
Übertritt in die Studie ADAPT+	12	13
Behandlungszyklus 2		
Studienteilnehmer mit zwei Behandlungszyklen	44	42
Übertritt in die Studie ADAPT+	43	40
Behandlungszyklus 3		
Studienteilnehmer mit drei Behandlungszyklen	7	1
Übertritt in die Studie ADAPT+	7	1
<p>a: Die Studienteilnehmer erhielten Efgartigimod oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie. b: Anzahl der Patienten in der ITT⁺-Population. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [35]</p>		

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

	Efgartigimod^a N = 65 ^b	Placebo^a N = 64 ^b
Insgesamt		
kein Studienabbruch	63	58
UE	1	0
Entscheidung des Arztes	0	1
Entscheidung des Sponsors	1	0
Zurücknahme der Einwilligungserklärung	0	4
andere Gründe	0	1
Behandlungszyklus 1		
kein Studienabbruch	64	59
Entscheidung des Arztes	0	1
Entscheidung des Sponsors	1	0
Zurücknahme der Einwilligungserklärung	0	3
andere Gründe	0	1
Behandlungszyklus 2		
kein Studienabbruch	50	42
UE	1	0
Zurücknahme der Einwilligungserklärung	0	1
Behandlungszyklus 3		
kein Studienabbruch	7	1
a: Die Studienteilnehmer erhielten Efgartigimod oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie. b: Anzahl der Patienten in der Sicherheitspopulation (Safety ⁺). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [35]		

Datenschnitte

Entsprechend des Studienprotokolls erfolgte für die Studie ADAPT keine Interimsanalyse. Der finale Datenschnitt erfolgte am 06.04.2020 [4; 49].

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie wurde vor allem in Studienzentren in Europa sowie in Kanada, den USA und Japan durchgeführt. So stammt die Mehrheit der Studienteilnehmer aus Europa und ist kaukasischer Abstammung (Tabelle 4-21). Es konnte in den Analysen keine regionsbedingte Effektmodifikation identifiziert werden (Abschnitt 4.3.1.3.2). Weiterhin liegen keine Hinweise auf pharmakodynamische oder pharmakokinetische Unterschiede zwischen unterschiedlichen Bevölkerungsgruppen vor, als dass sie sich auf die Studienergebnisse sowie ihre Interpretation im deutschen Kontext auswirken würden [81].

Die für das vorliegende Dossier relevanten Patienten der Studie ADAPT waren AChR-AK-positiv. Hierbei handelt es sich um den häufigsten Serotyp bei Myasthenia gravis Patienten, der in der deutschen Patientenpopulation ebenfalls am verbreitetsten ist [32; 41].

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

4.3.1.2.2 Verzerrungspotential auf Studienebene

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

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

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

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotential auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
ADAPT	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Studie	Mortalität	Morbidität				Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Sicherheit
	Todesfälle ^a	MG-ADL	QMG	MGC	EQ-5D VAS	MG-QoL15r	UE
ADAPT	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

a: Todesfälle wurden im Rahmen der UE, die zum Tod führten, dokumentiert.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.3.1.3.1.1 Mortalität

In der Studie ADAPT erfolgte die Dokumentation von Todesfällen innerhalb der Nutzendimension Sicherheit (Anhang 4-G). Während der Studie traten keine Todesfälle auf.

4.3.1.3.1.2 Morbidität

4.3.1.3.1.2.1 MG-ADL-Score

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

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

Studie	Operationalisierung
ADAPT	<p>Erhebung</p> <p>Der MG-ADL ist eine Myasthenie-spezifischer Fragebogen, der acht Aktivitäten des täglichen Lebens, die typischerweise durch die Myasthenia gravis beeinträchtigt werden, erfasst. Jede Frage wird anhand einer Bewertungsskala von null bis drei bewertet, sodass sich ein Gesamtscore zwischen null und 24 ergibt, wobei höhere Werte eine höhere Symptomlast implizieren.</p> <p>Die Erhebung des MG-ADL-Scores erfolgte zu jeder Visite (wöchentlich innerhalb eines Behandlungszyklus und alle zwei Wochen zwischen den Behandlungszyklen) vorzugsweise durch dieselben geschulten Mitarbeiter vor allen anderen studienspezifischen Prozeduren, mit Ausnahme der Gewichtskontrolle. Die Beantwortung des Fragebogens erfolgte dabei durch die Patienten, während die Dokumentation durch das Studienpersonal erfolgte.</p> <p>Im Dossier dargestellt als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MG-ADL-Scores ≥ 4 Punkte über mindestens 4 aufeinanderfolgenden Wochen bis Woche 26 • Dauer der klinischen Verbesserung des MG-ADL-Scores um ≥ 4 Punkte bis Woche 26 <p>Im Anhang 4-G zusätzlich dargestellt als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des MG-ADL-Scores von Baseline bis zu Woche 26 • AUC der Veränderung des MG-ADL-Scores im Vergleich zu Baseline über 26 Wochen

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MG-ADL-Scores um ≥ 4 Punkte bis zu Woche 26 • Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung des MG-ADL-Scores um ≥ 4 Punkte bis zu Woche 26 • Anteil der Patienten mit einer minimalen Symptomausprägung des MG-ADL-Scores um ≥ 1 Punkte bis zu Woche 26 <p>Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss von Patienten der MGFA-Klasse IIa werden im Anhang 4-I dargestellt.</p> <p>Erläuterungen der statistischen Methodik zu dem RCT-Vergleich befinden sich in Abschnitt 4.2.5.2.3.</p>
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 Verzerrungspotentials für Veränderung der krankheits-spezifischen Symptomatik gemessen anhand des MG-ADL-Scores in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotential auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotential Endpunkt
ADAPT						
Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand des MG-ADL	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

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

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

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MG-ADL-Scores um ≥ 4 Punkte über mindestens 4 aufeinanderfolgenden Wochen bis Woche 26 (ITT⁺-Population)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)

ADAPT	Behandlungsarm		Efgartigimod vs. Placebo		
	Efgartigimod	Placebo	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N	65	64	RR	OR	ARR
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MG-ADL-Scores um ≥ 4 Punkte über mindestens 4 aufeinanderfolgenden Wochen bis Woche 26					
n (%)	65 (100)	64 (100)	1,86	3,68	0,32
Ja (%)	45 (69)	24 (38)	[1,299; 2,658]	[1,761; 7,695]	[0,156; 0,487]
Nein (%)	20 (31)	40 (62)	0,0007	0,0005	0,0001
Die Studienteilnehmer erhielten Efgartigimod oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

In der Studie ADAPT trat bei 69 % der Patienten im Efgartigimod-Behandlungsarm und bei 38 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm eine Verbesserung des MG-ADL-Scores um ≥ 4 Punkte über mindestens 4 aufeinanderfolgenden Wochen bis Woche 26 auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Efgartigimod (RR [95 %-KI]: 1,86 [1,299; 2,658]; $p < 0,0007$).

Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt „Dauer der klinischen Verbesserung des MG-ADL-Scores um ≥ 4 Punkte bis Woche 26 (ITT⁺-Population)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)

ADAPT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Efgartigimod	Placebo	
N	65	64	
Dauer der klinischen Verbesserung des MG-ADL-Scores um ≥ 4 Punkte bis Woche 26			
n/N (%)	65/65 (100)	64/64 (100)	LS MD 4,47 [1,819; 7,121] 0,0011
MW (SD) (Wochen)	10,18 (7,805)	5,81 (7,632)	
LS MW (SE) (Wochen)	10,23 (0,943)	5,76 (0,951)	
[95 %-KI]	[8,36; 12,10]	[3,88; 7,64]	Hedges' g ^a 0,58 [0,232; 0,937]
a: SMD basiert auf LS MW. Die Studienteilnehmer erhielten Efgartigimod oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Im Durchschnitt beträgt die Dauer der klinischen Verbesserung des MG-ADL-Scores um ≥ 4 Punkte im Efgartigimod-Arm 10,18 und im Placebo-Arm 5,81 Wochen, somit ist die Dauer der klinischen Verbesserung doppelt so lang im Efgartigimod-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Efgartigimod und bestätigt den Vorteil von Efgartigimod gegenüber dem Kontrollarm bis Woche 26 (LS MD [95 %-KI]: 4,47 [1,819; 7,121]; p = 0,0011). Dieser Unterschied im Vergleich zu Placebo auf Basis des Hedges' g ist als relevant einzustufen, da dieses vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs lag (95 %-KI: [0,232; 0,937]).

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 Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.2.2 QMG-Score

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 von Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand des QMG-Scores

Studie	Operationalisierung
ADAPT	<p>Erhebung</p> <p>Der QMG-Fragebogen besteht aus 13 Kategorien, die die Funktionen verschiedener Muskelgruppen erfassen (okulär, bulbär, Extremitäten/Nacken) und von denen einige die eventuell nachlassende Muskelkraft über die Zeit (Ausdauer) messen. Eine etwaige Beeinträchtigung wird mittels einer Bewertungsskala von null bis drei eingestuft, wodurch der Gesamtwert zwischen null und 39 Punkten liegen kann. Dabei stehen höhere Werte für eine höhere Krankheitslast.</p> <p>Der QMG-Fragebogen wurde in der ADAPT-Studie zu Baseline (Visite 1), sowie zu jeder Visite (wöchentlich innerhalb eines Behandlungszyklus und alle zwei Wochen zwischen den Behandlungszyklen) vorzugsweise durch dieselben geschulten Mitarbeiter nach dem MG-ADL-Fragebogen und vor anderen studienspezifischen Prozeduren, mit Ausnahme der Gewichtskontrolle, erhoben.</p> <p>Im Dossier dargestellt als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des QMG-Scores ≥ 6 Punkte über mindestens 4 aufeinanderfolgenden Wochen bis Woche 26 <p>Im Anhang 4-G zusätzlich dargestellt als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des QMG-Scores von Baseline bis zu Woche 26 • AUC der Veränderung des QMG-Scores im Vergleich zu Baseline über 26 Wochen • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des QMG-Scores um ≥ 6 Punkte bis zu Woche 26 • Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung des QMG-Scores um ≥ 6 Punkte bis zu Woche 26 <p>Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss von Patienten der MGFA-Klasse IIa werden im Anhang 4-I dargestellt.</p> <p>Zusätzlich wurden Sensitivitätsanalysen berechnet, in denen Patienten ohne Wert zu dem betrachteten Zeitpunkt als Non-Responder ausgewertet werden, um das ITT-Prinzip zu wahren. Diese Analysen werden im Anhang 4-M dargestellt.</p> <p>Erläuterungen der statistischen Methodik zu dem RCT-Vergleich befinden sich in Abschnitt 4.2.5.2.3.</p>
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 Verzerrungspotentials für Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand des QMG-Scores in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotential auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotential Endpunkt
ADAPT						
Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand des QMG-Scores	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

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

Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des QMG-Scores

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des QMG-Scores ≥ 6 Punkte über mindestens 4 aufeinanderfolgenden Wochen bis Woche 26 (ITT⁺-Population)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)

ADAPT	Behandlungsarm		Efgartigimod vs. Placebo		
	Efgartigimod	Placebo	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N	65	62	RR	OR	ARR
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des QMG-Scores um ≥ 6 Punkte über mindestens 4 aufeinanderfolgenden Wochen bis Woche 26					
n (%)	65 (100)	62 (100)	3,88	7,23	0,37
Ja (%)	32 (49)	8 (13)	[1,954; 7,692]	[2,921; 17,875]	[0,224; 0,513]
Nein (%)	33 (51)	54 (87)	0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Die Studienteilnehmer erhielten Efgartigimod oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

In der Studie ADAPT trat bei 49 % der Patienten im Efgartigimod-Behandlungsarm und bei 13 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm eine Verbesserung des QMG-Scores um ≥ 6 Punkte über mindestens 4 aufeinanderfolgenden Wochen bis Woche 26 auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Efgartigimod (RR [95 %-KI]: 3,88 [1,954; 7,692]; p = 0,0001).

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 Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.2.3 MGC-Score

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

Tabelle 4-35: Operationalisierung von Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand des MGC-Scores

Studie	Operationalisierung
ADAPT	<p>Erhebung</p> <p>Der MGC-Fragebogen erfasst anhand von 10 Fragen und einer Ordinalskala mit 4 Kategorien die Symptome der Myasthenia gravis und beinhaltet sowohl Fragen, die auf Grundlage einer ärztlichen Untersuchung beantwortet werden, als auch solche, die auf Basis des Patientenberichts beantwortet werden.</p> <p>Die Fragen zur Muskelfunktionen werden durch einen Arzt beantwortet, hierzu zählen die Items Ptosis, Diplopie, Lidschluss, Nackenbeugung, Schulterabduktion und Hüftbeugung. Die restlichen Fragen beantwortet der Patient eigenständig, hierzu zählen die Items Sprechen, Kauen, Schlucken und Atmung.</p> <p>Es erfolgt außerdem eine Gewichtung der Items nach Patientenrelevanz.</p> <p>Bei der Entwicklung des Fragebogens wurden zunächst Items ausgewählt, die relevant für Myasthenia gravis sind, sowohl für Arzt als auch Patient aussagekräftig sind und auf klinische Veränderungen ansprechen. Die 10 Items wurden anschließend durch 36 internationale Myasthenia gravis-Experten gewichtet. Ausschlaggebend waren der Einfluss der Faktoren auf die Lebensqualität, die Schwere der Erkrankung, das Risiko, die Prognose sowie deren Validität und Reliabilität. Die Ergebnisse der Items, die sich auf bulbäre Beeinträchtigungen beziehen, werden basierend darauf stärker gewichtet als die Ergebnisse der okulären Items.</p> <p>Der MGC-Gesamtscore kann einen Wert von null bis 50 annehmen, ein höherer Wert bedeutet eine größere, physische Einschränkung.</p> <p>Die Erhebung des MGC-Fragebogens erfolgte innerhalb der Studie ADAPT zu jeder Visite (wöchentlich innerhalb eines Behandlungszyklus und alle zwei Wochen zwischen den Behandlungszyklen) vorzugsweise durch dieselben geschulten Mitarbeiter vor allen anderen studienspezifischen Prozeduren, mit Ausnahme der Gewichtskontrolle.</p> <p>Im Dossier dargestellt als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MGC-Scores um ≥ 8 Punkte über mindestens 4 aufeinanderfolgenden Wochen bis Woche 26 <p>Im Anhang 4-G zusätzlich dargestellt als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des MGC-Scores von Baseline bis zu Woche 26 • AUC der Veränderung des MGC-Scores im Vergleich zu Baseline über 26 Wochen • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MGC-Scores um ≥ 8 Punkte bis zu Woche 26 • Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung des MGC-Scores um ≥ 8 Punkte bis zu Woche 26 <p>Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss von Patienten der MGFA-Klasse IIa werden im Anhang 4-I dargestellt.</p> <p>Erläuterungen der statistischen Methodik zu dem RCT-Vergleich befinden sich in Abschnitt 4.2.5.2.3.</p>

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 4-36: Bewertung des Verzerrungspotentials für Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand des MGC-Scores in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotential auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotential Endpunkt
ADAPT						
Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand des MGC-Scores	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

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

Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MGC-Scores

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MGC-Scores um ≥ 8 Punkte über mindestens 4 aufeinanderfolgenden Wochen bis Woche 26 (ITT+-Population)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)

ADAPT	Behandlungsarm		Efgartigimod vs. Placebo		
	Efgartigimod	Placebo	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N	65	64	RR	OR	ARR
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MGC-Scores um ≥ 8 Punkte über mindestens 4 aufeinanderfolgenden Wochen bis Woche 26					
n (%)	65 (100)	64 (100)	2,00	3,51	0,28
Ja (%)	36 (55)	18 (28)	[1,291; 3,099]	[1,646; 7,490]	[0,121; 0,438]
Nein (%)	29 (45)	46 (72)	0,0019	0,0012	0,0006
Die Studienteilnehmer erhielten Efgartigimod oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

In der Studie ADAPT trat bei 55 % der Patienten im Efgartigimod-Behandlungsarm und bei 28 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm eine Verbesserung des MGC-Scores um ≥ 8 Punkte über mindestens 4 aufeinanderfolgenden Wochen bis Woche 26 auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Efgartigimod (RR [95 %-KI]: 2,00 [1,291; 3,099]; $p = 0,0019$).

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 Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.2.4 EQ-5D VAS

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

Tabelle 4-38: Operationalisierung von Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand der EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
ADAPT	<p>Erhebung</p> <p>Der EQ-5D ist ein generischer, validierter Fragebogen, der aus zwei Komponenten besteht: Die VAS dient dabei der Bewertung des allgemeinen Gesundheitszustandes. Anhand der VAS bewertet der Patient seinen allgemeinen Gesundheitszustand auf einer Skala von null (denkbar schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (denkbar bester Gesundheitszustand). Eine Zunahme des Wertes spiegelt eine Verbesserung des Gesundheitszustandes des Patienten wider. Die EQ-5D VAS wurde innerhalb der Studie ADAPT zu jeder Visite (wöchentlich innerhalb eines Behandlungszyklus und alle zwei Wochen zwischen den Behandlungszyklen) erhoben.</p> <p>Im Dossier dargestellt als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte über mindestens 4 aufeinanderfolgenden Wochen bis Woche 26 <p>Im Anhang 4-G zusätzlich dargestellt als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der EQ-5D VAS von Baseline bis zu Woche 26 • AUC der Veränderung des EQ-5D VAS im Vergleich zu Baseline über 26 Wochen • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte bis zu Woche 26 • Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte bis zu Woche 26 <p>Nachfolgend werden die vollständigen Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss von Patienten der MGFA-Klasse IIa der EQ-5D VAS bis Woche 26 dargestellt (Anhang 4-I).</p> <p>Erläuterungen der statistischen Methodik zu dem RCT-Vergleich befinden sich in Abschnitt 4.2.5.2.3.</p>
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 4-39: Bewertung des Verzerrungspotentials für Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand der EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotential auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotential Endpunkt
ADAPT						
Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand der EQ-5D VAS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

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

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

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte über mindestens 4 aufeinanderfolgenden Wochen bis Woche 26 (ITT+-Population)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)

ADAPT	Behandlungsarm		Efgartigimod vs. Placebo		
	Efgartigimod	Placebo	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N	65	64	RR	OR	ARR
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte über mindestens 4 aufeinanderfolgenden Wochen bis Woche 26					
n (%)	65 (100)	64 (100)	1,82	2,70	0,22
Ja (%)	31 (48)	17 (27)	[1,134; 2,906]	[1,259; 5,798]	[0,057; 0,373]
Nein (%)	34 (52)	47 (73)	0,0131	0,0107	0,0078
Die Studienteilnehmer erhielten Efgartigimod oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

In der Studie ADAPT trat bei 48 % der Patienten im Efgartigimod-Behandlungsarm und bei 27 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm eine Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte über mindestens 4 aufeinanderfolgende Wochen bis Woche 26 auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Efgartigimod (RR [95 %-KI]: 1,82 [1,134; 2,906]; p = 0,0131).

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 Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

4.3.1.3.1.3.1 MG-QoL15r-Score

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

Tabelle 4-41: Operationalisierung von Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des MG-QoL15r-Scores

Studie	Operationalisierung
ADAPT	<p>Erhebung</p> <p>Der MG-QoL15r-Fragebogen (überarbeitete Version) besteht aus 15 Fragen, die auf einer Bewertungsskala von null (gar nicht) bis zwei (sehr stark) die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten abbildet. Der Gesamtwert kann zwischen null und 30 Punkten liegen, wobei höhere Werte für eine stärkere Beeinträchtigung des psychischen und sozialen Wohlbefindens sprechen. Die Fragen werden den vier Themengebieten Mobilität (9 Items), Symptome (3 Items), Allgemeines (1 Item) und emotionales Wohlbefinden (2 Items) zugeordnet.</p> <p>Der MG-QoL15r wurde zu jeder Visite der ADAPT Studie vor anderen studienspezifischen Prozeduren mit Ausnahme der Gewichtskontrolle und vor der Verabreichung der Studienmedikation durch den Patienten ausgefüllt (wöchentlich innerhalb eines Behandlungszyklus und alle zwei Wochen zwischen den Behandlungszyklen).</p> <p>Im Dossier dargestellt als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MG-QoL15r-Scores um ≥ 5 Punkte über mindestens 4 aufeinanderfolgenden Wochen bis Woche 26 <p>Im Anhang 4-G zusätzlich dargestellt als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des MG-QoL15r-Scores von Baseline bis zu Woche 26 • AUC der Veränderung des MG-QoL15r-Scores im Vergleich zu Baseline über 26 Wochen • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MG-QoL15r-Scores um ≥ 5 Punkte bis zu Woche 26 • Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung des MG-QoL15r-Scores um ≥ 5 Punkte bis zu Woche 26 <p>Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss von Patienten der MGFA-Klasse IIa werden im Anhang 4-I dargestellt.</p> <p>Erläuterungen der statistischen Methodik zu dem RCT-Vergleich befinden sich in Abschnitt 4.2.5.2.3..</p>
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 4-42: Bewertung des Verzerrungspotentials für Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des MG-QoL15r-Scores in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotential auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotential Endpunkt
ADAPT						
Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des MG-QoL15r-Scores	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

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

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

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MG-QoL15r-Scores um ≥ 5 Punkte über mindestens 4 aufeinanderfolgenden Wochen bis Woche 26 (ITT+-Population)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)

ADAPT	Behandlungsarm		Efgartigimod vs. Placebo		
	Efgartigimod	Placebo	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N	65	64	RR	OR	ARR
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MG-QoL15r-Scores um ≥ 5 Punkte über mindestens 4 aufeinanderfolgenden Wochen bis Woche 26					
n (%)	65 (100)	64 (100)	1,66	2,83	0,26
Ja (%)	42 (65)	25 (39)	[1,165; 2,379]	[1,381; 5,792]	[0,091; 0,428]
Nein (%)	23 (35)	39 (61)	0,0052	0,0045	0,0025
Die Studienteilnehmer erhielten Efgartigimod oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

In der Studie ADAPT trat bei 65 % der Patienten im Efgartigimod-Behandlungsarm und bei 39 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm eine Verbesserung des MG-QoL15r-Scores um ≥ 5 Punkte über mindestens 4 aufeinanderfolgenden Wochen bis Woche 26 auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Efgartigimod (RR [95 %-KI]: 1,66 [1,165; 2,379]; $p = 0,0052$).

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 Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.4 Sicherheit

4.3.1.3.1.4.1 Unerwünschte Ereignisse

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

Tabelle 4-44: Operationalisierung von UE

Studie	Operationalisierung
ADAPT	<p>Erhebung</p> <p>Die Erhebung der UE erfolgte über den gesamten Studienverlauf von 26 Wochen. Ein UE war definiert als jedwedes ungünstige, medizinische Ereignis, das innerhalb der ADAPT-Studie auftrat. Das Ereignis musste hierbei nicht im kausalen Zusammenhang mit der Behandlung stehen. Die Kodierung von UE erfolgte mittels MedDRA Version 23.0.</p> <p>In Anhang 4-G dargestellt als:</p> <p><u>UE bis Woche 26</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • UE (gesamt) • SUE • UE differenziert nach Schweregrad (gemäß CTCAE Version 5.0 entspricht mild Grad 1, moderat Grad 2, schwer Grad ≥ 3) • UE differenziert nach Schweregrad (<i>post hoc</i>, $< \text{Grad } 3; \geq \text{Grad } 3$) • UE, die zum Therapieabbruch führten • UE, die zum Tod führten <p><u>UE nach SOC und PT bis Woche 26</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • UE mit einer Häufigkeit von $\geq 10\%$ der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm • SUE mit einer Häufigkeit von $\geq 5\%$ der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm • Schwere UE mit einer Häufigkeit von $\geq 5\%$ der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm • UE, die zum Therapieabbruch führten (nur deskriptiv) <p><u>UE von besonderem Interesse bis Woche 26</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • AESI (gesamt), AESI nach Schweregrad (gemäß CTCAE Version 5.0 [mild, moderat, schwer, schwerwiegend (Grad 4 und 5)]) • Jegliche Infektionen und parasitäre Erkrankungen <p>Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss von Patienten der MGFA-Klasse IIa werden im Anhang 4-I dargestellt.</p> <p>Erläuterungen der statistischen Methodik zu dem RCT-Vergleich befinden sich in Abschnitt 4.2.5.2.3.</p>
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 Verzerrungspotentials für die UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotential auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotential Endpunkt
ADAPT						
UE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Zusammenfassende Beschreibung der Sicherheitsdaten der ADAPT-Studie

Die vollständigen Analysen befinden sich in Anhang 4-G. Im Folgenden werden die Sicherheitsergebnisse der Studie ADAPT kurz beschrieben.

Es trat kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in Bezug auf Patienten mit UE (gesamt) und differenziert nach Schweregrad (gemäß CTCAE Version 5.0, < Grad 3, \geq Grad 3) auf. Hinsichtlich der UE nach SOC und PT (unabhängig vom Schweregrad) lassen sich statistisch signifikante Unterschiede (PT: „Infektion der oberen Atemwege“) zu Ungunsten von Efgartigimod nachweisen (RR [95 %-KI]: 4,50 [1,015; 19,941]; p = 0,0477).

Bezüglich der Patienten, die ein SUE erlitten, zeigte sich kein Unterschied zwischen der Behandlung mit Efgartigimod und Placebo. Im Einklang dazu, zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in UE, die zum Therapieabbruch führten.

Ebenso gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied unter Efgartigimod gegenüber Placebo in Bezug auf Patienten mit UE von besonderem Interesse (gesamt) und differenziert nach Schweregrad (gemäß CTCAE Version 5.0 [mild, moderat, schwer, schwerwiegend]). Bei den UE von besonderem Interesse nach SOC und PT (gesamt) zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede (PT: „Infektion der oberen Atemwege“) zu Ungunsten von Efgartigimod. Es konnte jedoch keine statistische Signifikanz hinsichtlich der schweren UE von besonderem Interesse nach SOC und PT ermittelt werden.

In der Studie trat kein UE auf, das zum Tod führte.

Insgesamt zeigen sich also keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen Efgartigimod und Placebo in Bezug auf das Auftreten von UE. Somit weist Efgartigimod eine sehr gute Verträglichkeit auf.

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

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Efgartigimod vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt. Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

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. *post hoc* durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

¹⁶ unbesetzt

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

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

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

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

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

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

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

Die in der Studie ADAPT präspezifizierte Subgruppen „Region“, „Altersgruppe zu Baseline“ und „Ethnizität“ umfassen in mindestens einer der resultierende Subgruppen < 10 Patienten. Somit war das erste Kriterium zur Durchführbarkeit einer Subgruppenanalyse (ausreichend große Gruppengröße der einzelnen Ausprägungsmerkmale) nicht gegeben. Um eine adäquate Subgruppenanalyse durchführen zu können, wurde die Subgruppe „Region“ *post hoc* für die Nutzenbewertung neu definiert. Die präspezifizierte Subgruppe „Japaner“ umfasst in beiden resultierende Subgruppen ebenfalls < 10 Patienten. Somit wurde hinsichtlich der Ethnie anhand einer Neudefinition in weiß vs. nicht weiß ebenfalls versucht eine adäquate Gruppengröße zu erzielen. Die Patientenzahl in der Subgruppe „nicht weiß“ unter Placebo blieb dennoch < 10 Patienten. Sie wurde daher gemäß den Kriterien für die Durchführbarkeit von Subgruppenanalysen im vorliegenden Dossier nicht dargestellt.

Insgesamt wurden für die Nutzenbewertung folgende Subgruppen *post hoc* definiert:

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

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

In der nachfolgenden Tabelle 4-46 ist die Anzahl der Patienten in den jeweiligen Subgruppen gelistet:

Tabelle 4-46: Anzahl der Patienten in den Subgruppen (ITT⁺-Population)

Subgruppe	Merkmal	Efgartigimod ^a (N = 65)	Placebo ^a (N = 64)
Begleitende Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis mit nicht-steroidalen Immunsuppressiva	ja	38 (58,5)	37 (57,8)
	nein	27 (41,5)	27 (42,2)
Altersgruppe zu Baseline ^b	18 – 64 Jahre	57 (87,7)	51 (79,7)
	≥ 65 Jahre	8 (12,3)	13 (20,3)
Geschlecht	männlich	19 (29,2)	24 (37,5)
	weiblich	46 (70,8)	40 (62,5)
MG-ADL-Score zu Baseline	5 – 7 Punkte	16 (24,6)	18 (28,1)
	8 – 9 Punkte	25 (38,5)	29 (45,3)
	≥ 10 Punkte	24 (36,9)	17 (26,6)
Region	EU	25 (38,5)	27 (42,2)
	nicht-EU	40 (61,5)	37 (57,8)
Ethnizität ^b	weiß	54 (83,1)	56 (87,5)
	nicht weiß	11 (16,9)	8 (12,5)
Thymektomie	ja	45 (69,2)	30 (46,9)
	nein	20 (30,8)	34 (53,1)
<p>a: Die Studienteilnehmer erhielten Efgartigimod oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie. b: Subgruppen mit < 10 Patienten werden im Dossier nicht dargestellt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [63]</p>			

Eine Übersicht der durchgeführten Subgruppenanalysen ist in Tabelle 4-47 dargestellt.

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

Tabelle 4-47: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

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

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

Endpunkte der Studie ADAPT	Begleitende Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis mit nicht-steroidalen Immunsuppressiva (ja vs. nein)	Altersgruppe zu Baseline (18 – 64 Jahre vs. \geq 65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	MG-ADL-Score zu Baseline (5 – 7 Punkte vs. 8 – 9 Punkte vs. \geq 10 Punkte)	Region (EU vs. nicht-EU) ^a	Ethnizität (weiß vs. nicht-weiß) ^a	Thymektomie (ja vs. nein)
EQ-5D VAS							
Verbesserung der EQ-5D VAS um \geq 15 Punkte über mindestens 4 aufeinanderfolgenden Wochen	●	●	●	●	○	○	○
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
MG-QoL-15r							
Verbesserung des MG-QoL15r-Scores um \geq 5 Punkte über mindestens 4 aufeinanderfolgenden Wochen	●	●	●	●	○	○	○
Sicherheit							
Patienten mit mindestens einem UE bis Woche 26							
UE	●	●	●	●	○	○	○
UE (gesamt)	●	●	●	●	○	○	○
UE differenziert nach Schweregrad (mild)	●	●	●	●	○	○	○

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

Endpunkte der Studie ADAPT	Begleitende Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis mit nicht-steroidalen Immunsuppressiva (ja vs. nein)	Altersgruppe zu Baseline (18 – 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	MG-ADL-Score zu Baseline (5 – 7 Punkte vs. 8 – 9 Punkte vs. ≥ 10 Punkte)	Region (EU vs. nicht-EU) ^a	Ethnizität (weiß vs. nicht-weiß) ^a	Thymektomie (ja vs. nein)
UE differenziert nach Schweregrad (moderat)	●	●	●	●	○	○	○
UE differenziert nach Schweregrad (schwer)	●	●	●	●	○	○	○
UE differenziert nach Schweregrad (<i>post hoc</i> , < Grad 3)	●	●	●	●	○	○	○
UE differenziert nach Schweregrad (<i>post hoc</i> , ≥ Grad 3)	●	●	●	●	○	○	○
SUE	●	●	●	●	○	○	○
UE, die zum Therapieabbruch führten	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
UE, die zum Tod führten	●	●	●	●	○	○	○
UE nach SOC/PT							
UE bei ≥ 10 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm nach SOC/PT	●	●	●	●	○	○	○

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

Endpunkte der Studie ADAPT	Begleitende Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis mit nicht-steroidalen Immunsuppressiva (ja vs. nein)	Altersgruppe zu Baseline (18 – 64 Jahre vs. \geq 65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	MG-ADL-Score zu Baseline (5 – 7 Punkte vs. 8 – 9 Punkte vs. \geq 10 Punkte)	Region (EU vs. nicht-EU) ^a	Ethnizität (weiß vs. nicht-weiß) ^a	Thymektomie (ja vs. nein)
SUE bei \geq 5 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm nach SOC/PT	●	●	●	●	○	○	○
Schwere UE bei \geq 5 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm nach SOC/PT	●	●	●	●	○	○	○
UE von besonderem Interesse							
UE von besonderem Interesse (Gesamtrate)	●	●	●	●	○	○	○
UE von besonderem Interesse (mild)	●	●	●	●	○	○	○
UE von besonderem Interesse (moderat)	●	●	●	●	○	○	○
UE von besonderem Interesse (schwer)	●	●	●	●	○	○	○
UE von besonderem Interesse (schwerwiegend)	●	●	●	●	○	○	○

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

Endpunkte der Studie ADAPT

Begleitende Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis mit nicht-steroidalen Immunsuppressiva
(ja vs. nein)

Altersgruppe zu Baseline
(18 – 64 Jahre vs. \geq 65 Jahre)

Geschlecht
(männlich vs. weiblich)

MG-ADL-Score zu Baseline
(5 – 7 Punkte vs. 8 – 9 Punkte vs. \geq 10 Punkte)

Region
(EU vs. nicht-EU)^a

Ethnizität
(weiß vs. nicht-weiß)^a

Thymektomie
(ja vs. nein)

●: *a priori* geplante Subgruppenanalyse. ○: *post hoc* durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.

a: Die Subgruppe wurde für die Nutzenbewertung *post hoc* neu definiert, da mindestens eine der präspezifizierten resultierende Subgruppe < 10 Patienten umfasst.

b: In der Studie ADAPT traten keine UE, die zum Tod führten, auf.

c: Ergebnisse zu UE auf Ebene der SOC und PT werden dargestellt, wenn das jeweilige Ergebnis für die Studienpopulation statistisch signifikant ist.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: [4; 63]

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

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-48 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 4-48: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie ADAPT

Endpunkte der Studie ADAPT	Subgruppenkategorie (p-Interaktionswert)						
	Begleitende Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis mit nicht-steroidalen Immunsuppressiva (ja vs. nein)	Altersgruppe zu Baseline (18 – 64 Jahre vs. \geq 65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	MG-ADL-Score zu Baseline (5 – 7 Punkte vs. 8 – 9 Punkte vs. \geq 10 Punkte)	Region (EU vs. nicht-EU)	Ethnizität (weiß vs. nicht-weiß)	Thymektomie (ja vs. nein)
Morbidität							
MG-ADL							
Verbesserung des MG-ADL-Scores um \geq 4 Punkte über mindestens 4 aufeinanderfolgenden Wochen	0,7115	NA	0,3670	0,9598	0,3865	NA	0,8927
Dauer der klinischen Verbesserung des MG ADL-Scores um \geq 4 Punkte	0,7900	NA	0,1140	0,6496	0,9919	NA	0,6969
QMG							
Verbesserung des QMG-Scores \geq 6 Punkte über mindestens 4 aufeinanderfolgenden Wochen	0,9192	NA	0,4698	0,0149	0,2523	NA	0,3796

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

Endpunkte der Studie ADAPT	Subgruppenkategorie (p-Interaktionswert)						
	Begleitende Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis mit nicht-steroidalen Immunsuppressiva (ja vs. nein)	Altersgruppe zu Baseline (18 – 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	MG-ADL-Score zu Baseline (5 – 7 Punkte vs. 8 – 9 Punkte vs. ≥ 10 Punkte)	Region (EU vs. nicht-EU)	Ethnizität (weiß vs. nicht-weiß)	Thymektomie (ja vs. nein)
MGC							
Verbesserung des MGC-Scores ≥ 8 Punkte über mindestens 4 aufeinanderfolgenden Wochen	0,5994	NA	0,6417	0,6289	0,9986	NA	0,4808
EQ-5D VAS							
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte über mindestens 4 aufeinanderfolgenden Wochen	0,3991	NA	0,0486	0,1484	0,9289	NA	0,3421
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
MG-QoL-15r							
Verbesserung des MG-QoL15r-Scores um ≥ 5 Punkte über mindestens 4 aufeinanderfolgenden Wochen	0,9299	NA	0,3704	0,2934	0,8219	NA	0,5173

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

Endpunkte der Studie ADAPT	Subgruppenkategorie (p-Interaktionswert)						
	Begleitende Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis mit nicht-steroidalen Immunsuppressiva (ja vs. nein)	Altersgruppe zu Baseline (18 – 64 Jahre vs. \geq 65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	MG-ADL-Score zu Baseline (5 – 7 Punkte vs. 8 – 9 Punkte vs. \geq 10 Punkte)	Region (EU vs. nicht-EU)	Ethnizität (weiß vs. nicht-weiß)	Thymektomie (ja vs. nein)
Sicherheit							
Patienten mit mindestens einem UE bis Woche 26							
UE							
UE (gesamt)	0,9891	NA	0,8386	0,6638	0,5502	NA	0,3991
UE differenziert nach Schweregrad (mild)	0,2655	NA	0,7320	0,7371	0,4579	NA	0,1232
UE differenziert nach Schweregrad (moderat)	0,3504	NA	0,7625	0,1307	0,3505	NA	0,1791
UE differenziert nach Schweregrad (schwer)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
UE differenziert nach Schweregrad (<i>post hoc</i> , < Grad 3)	0,9891	NA	0,8386	0,6638	0,5502	NA	0,3991
UE differenziert nach Schweregrad (<i>post hoc</i> , \geq Grad 3)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

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

Endpunkte der Studie ADAPT	Subgruppenkategorie (p-Interaktionswert)							
	Begleitende Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis mit nicht-steroidalen Immunsuppressiva (ja vs. nein)	Altersgruppe zu Baseline (18 – 64 Jahre vs. \geq 65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	MG-ADL-Score zu Baseline (5 – 7 Punkte vs. 8 – 9 Punkte vs. \geq 10 Punkte)	Region (EU vs. nicht-EU)	Ethnizität (weiß vs. nicht-weiß)	Thymektomie (ja vs. nein)	
SUE	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
UE, die zum Therapieabbruch führten	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
UE, die zum Tod führten	In der Studie traten keine UE, die zum Tod führten, auf.							
UE nach SOC/PT								
<i>UE bei \geq 10 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm nach SOC/PT</i>								
Es traten keine UE nach SOC/PT mit einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf.								
<i>SUE bei \geq 5 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm nach SOC/PT</i>								
Es traten keine UE nach SOC/PT mit einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf.								
<i>Schwere UE bei \geq 5 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm nach SOC/PT</i>								
Es traten keine UE nach SOC/PT mit einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf.								
UE von besonderem Interesse								
UE von besonderem Interesse (Gesamtrate)	0,4225	NA	0,3091	0,6059	0,3673	NA	0,6233	

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

Endpunkte der Studie ADAPT	Subgruppenkategorie (p-Interaktionswert)						
	Begleitende Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis mit nicht-steroidalen Immunsuppressiva (ja vs. nein)	Altersgruppe zu Baseline (18 – 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	MG-ADL-Score zu Baseline (5 – 7 Punkte vs. 8 – 9 Punkte vs. ≥ 10 Punkte)	Region (EU vs. nicht-EU)	Ethnizität (weiß vs. nicht-weiß)	Thymektomie (ja vs. nein)
UE von besonderem Interesse (mild)	0,4414	NA	0,0499	0,6553	0,7034	NA	0,3234
UE von besonderem Interesse (moderat)	0,7358	NA	0,0057	0,4694	0,3752	NA	0,0111
UE von besonderem Interesse (schwer)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
UE von besonderem Interesse (schwerwiegend)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
NA: In dieser Subgruppe umfasste mindestens ein Merkmal weniger als zehn Patienten oder es traten in den Merkmalen weniger als zehn Ereignisse auf. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [4; 63]							

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

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

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

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

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

4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen der Endpunkte zur Morbidität

Für die Studie ADAPT zeigte sich für zwei Merkmale eine Effektmodifikation. Da keine Häufungen von Effektmodifikationen über die Endpunkte oder Subgruppen hinweg zu beobachten war, wird insgesamt nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts ausgegangen.

Veränderung des QMG**Verbesserung des QMG-Scores ≥ 6 Punkte über mindestens 4 aufeinanderfolgenden Wochen***Subgruppe: MG-ADL-Score zu Baseline*

Tabelle 4-49: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zu „MG-ADL-Score zu Baseline“ für den Endpunkt „Verbesserung des QMG-Scores ≥ 6 Punkte über mindestens 4 aufeinanderfolgenden Wochen“ (ITT⁺) bis Woche 26“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)

Subgruppe	Behandlung	N	Anteil Patienten mit Ereignis bis Woche 26 n (%)	Efgartigimod vs. Placebo
				RR [95 %-KI] p-Wert
Verbesserung des QMG-Scores ≥ 6 Punkte über mindestens 4 aufeinanderfolgenden Wochen				
MG-ADL-Score zu Baseline				
Interaktionstest p = 0,0149				
5 – 7 Punkte	Efgartigimod	16	6 (38)	4,26 [1,014; 17,870] 0,0478
	Placebo	18	0 (0)	
8 – 9 Punkte	Efgartigimod	25	15 (60)	4,36 [1,619; 11,752] 0,0036
	Placebo	28	4 (14)	
≥ 10 Punkte	Efgartigimod	24	11 (46)	1,84 [0,714; 4,722] 0,2070
	Placebo	16	4 (25)	
Die Studienteilnehmer erhielten Efgartigimod oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [63]				

In der Subgruppenanalyse zu „MG-ADL-Score zu Baseline“ ergab sich für den Endpunkt „Verbesserung des QMG-Scores ≥ 6 Punkte über mindestens 4 aufeinanderfolgenden Wochen“ ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (p-Interaktionswert: 0,0149). Es zeigte sich sowohl für Patienten, die zu Baseline einen MG-ADL-Score von 5 – 7 Punkten bzw. 8 – 9 Punkten hatten, ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Efgartigimod (5 – 7 Punkte: RR [95 %-KI]: 4,26 [1,014; 17,870]; p = 0,0478 versus 8 – 9 Punkte: RR [95 %-KI]: 4,36 [1,619; 11,752]; p = 0,0036). Für Patienten mit einem MG-ADL-Score zu Baseline ≥ 10 Punkte lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor, es zeigt sich jedoch ein vergleichbarer Trend (RR [95 %-KI]: 1,84 [0,714; 4,722]; p = 0,2070). Eine Modifikation des Behandlungseffekts über Endpunkte hinweg zeigt sich nicht.

Veränderung der EQ-5D VAS**Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte über mindestens 4 aufeinanderfolgenden Wochen***Subgruppe: Geschlecht*

Tabelle 4-50: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zu „Geschlecht“ für den Endpunkt „Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte über mindestens 4 aufeinanderfolgenden Wochen“ (ITT⁺) bis Woche 26“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)

Subgruppe	Behandlung	N	Anteil Patienten mit Ereignis bis Woche 26 n (%)	Efgartigimod vs. Placebo
				RR [95 %-KI] p-Wert
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte über mindestens 4 aufeinanderfolgenden Wochen				
Geschlecht				
Interaktionstest p = 0,0486				
Männlich	Efgartigimod	19	8 (42)	4,91 [1,202; 20,043] 0,0267
	Placebo	24	2 (8)	
Weiblich	Efgartigimod	46	23 (50)	1,40 [0,862; 2,259] 0,1754
	Placebo	40	15 (38)	
Die Studienteilnehmer erhielten Efgartigimod oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [63]				

In der Subgruppenanalyse zu „Geschlecht“ ergab sich für den Endpunkt „Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte über mindestens 4 aufeinanderfolgenden Wochen“ ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (p-Interaktionswert: 0,0486). Es zeigte sich für männliche Patienten ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Efgartigimod (RR [95 %-KI]: 4,91 [1,202; 20,043]; p = 0,0267). Für weibliche Patienten lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor, es zeigt sich jedoch ein vergleichbarer Trend (RR [95 %-KI]: 1,40 [0,862; 2,259]; p = 0,1754). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird nicht ausgegangen.

4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen der Endpunkte zur Sicherheit

Für die Studie ADAPT zeigte sich in der Nutzendimension Sicherheit für zwei Merkmale eine Effektmodifikation. Da keine Häufungen von Effektmodifikationen über die Endpunkte oder Subgruppen hinweg zu beobachten war, wird insgesamt nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts ausgegangen.

Patienten mit mindestens einem UE von besonderem Interesse

Subgruppe: Geschlecht

Tabelle 4-51: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zu „Geschlecht“ für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse differenziert nach Schweregrad (mild)“ (Safety⁺) bis Woche 26 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)

Subgruppe	Behandlung	N	Anteil Patienten mit Ereignis bis Woche 26 n (%)	Efgartigimod vs. Placebo
				RR [95 %-KI] p-Wert
UE von besonderem Interesse differenziert nach Schweregrad (mild)				
Geschlecht				
Interaktionstest p = 0,0499				
Männlich	Efgartigimod	19	8 (42)	3,21 [1,000; 10,296] 0,0501
	Placebo	24	3 (12)	
Weiblich	Efgartigimod	46	10 (22)	0,82 [0,363; 1,834] 0,6229
	Placebo	40	10 (25)	
Die Studienteilnehmer erhielten Efgartigimod oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [63]				

In der Subgruppenanalyse zu „Geschlecht“ ergab sich für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse differenziert nach Schweregrad (mild)“ bis Woche 26 ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (p-Interaktionswert: 0,0499). Sowohl bei männlichen als auch bei weiblichen Patienten zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (RR [95 %-KI]: 3,21 [1,000; 10,296]; p = 0,0501 bzw. 0,82 [0,363; 1,834]; p = 0,6229). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird nicht ausgegangen.

Tabelle 4-52: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zu „Geschlecht“ für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse (moderat)“ (Safety⁺) bis Woche 26 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)

Subgruppe	Behandlung	N	Anteil Patienten mit Ereignis bis Woche 26 n (%)	Efgartigimod vs. Placebo
				RR [95 %-KI] p-Wert
UE von besonderem Interesse differenziert nach Schweregrad (moderat)				
Geschlecht				
Interaktionstest p = 0,0057				
Männlich	Efgartigimod	19	0 (0)	0,36 [0,069; 1,826] 0,2155
	Placebo	24	4 (17)	
Weiblich	Efgartigimod	46	14 (30)	1,48 [0,708; 3,098] 0,2968
	Placebo	40	8 (20)	
Die Studienteilnehmer erhielten Efgartigimod oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [63]				

In der Subgruppenanalyse zu „Geschlecht“ ergab sich für den Endpunkt „UE differenziert nach Schweregrad (moderat)“ bis Woche 26 ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (p-Interaktionswert: 0,0057). Sowohl bei männlichen als auch bei weiblichen Patienten zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 0,36 [0,069; 1,826]; p = 0,2155 versus 1,48 [0,708; 3,098]; p = 0,2968). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird nicht ausgegangen.

Subgruppe: Thymektomie

Tabelle 4-53: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zu „Thymektomie“ für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse (moderat)“ (Safety⁺) bis Woche 26 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)

Subgruppe	Behandlung	N	Anteil Patienten mit Ereignis bis Woche 26 n (%)	Efgartigimod vs. Placebo
				RR [95 %-KI] p-Wert
UE von besonderem Interesse differenziert nach Schweregrad (moderat)				
Thymektomie				
Interaktionstest p = 0,0111				
Ja	Efgartigimod	45	12 (27)	3,00 [0,866; 10,398] 0,0832
	Placebo	30	2 (7)	
Nein	Efgartigimod	20	2 (10)	

Subgruppe	Behandlung	N	Anteil Patienten mit Ereignis bis Woche 26 n (%)	Efgartigimod vs. Placebo
				RR [95 %-KI] p-Wert
	Placebo	34	10 (29)	0,37 [0,086; 1,613] 0,1867

Die Studienteilnehmer erhielten Efgartigimod oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: [63]

In der Subgruppenanalyse zu "Thymektomie" ergab sich für den Endpunkt "UE von besonderem Interesse – UE differenziert nach Schweregrad (moderat)" bis Woche 26 ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (p-Interaktionswert: 0,0111). Es zeigte sich weder für Patienten, die eine Thymektomie erhalten hatten, noch für Patienten, die keine Thymektomie erhalten hatten, ein statistisch signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 3,00 [0,866; 10,398]; $p = 0,0832$ versus 0,37 [0,086; 1,613]; $p = 0,1867$). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird nicht ausgegangen.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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

Tabelle 4-54: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	Quelle
ADAPT	Studienprotokoll [49] Statistischer Analyseplan [80] Studienbericht [4] ClinicalTrials.gov (NCT03669588) [75; 76] EU-CTR (2018-002132-25) [77; 78] ICTRP (NCT03669588) [79] Zusatzauswertungen (Anhang 4-G, Anhang 4-H, Anhang 4-I) Publikation und weitere Quellen [35; 48; 68-74]

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Die Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind im Abschnitt 4.3.1.1.1 in der Tabelle 4-14 gelistet.

Der Stand der Informationen dieser Tabelle ist der 16.01.2024.

Die Studien des pharmazeutischen Unternehmers, welche nicht für die Nutzenbewertung, einschließlich indirekter Vergleiche, herangezogen werden, sind im Abschnitt 4.3.1.1.1 in der Tabelle 4-15 gelistet.

Der Stand der Informationen dieser Tabelle ist der 16.01.2024.

Die relevanten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken, welche für die Nutzenbewertung, einschließlich indirekter Vergleiche, geeignet sind, sind in Abschnitt 4.3.1.1.1 in der Tabelle 4-16 gelistet.

4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Suche nach RCT mit Ravulizumab für einen indirekten Vergleich:

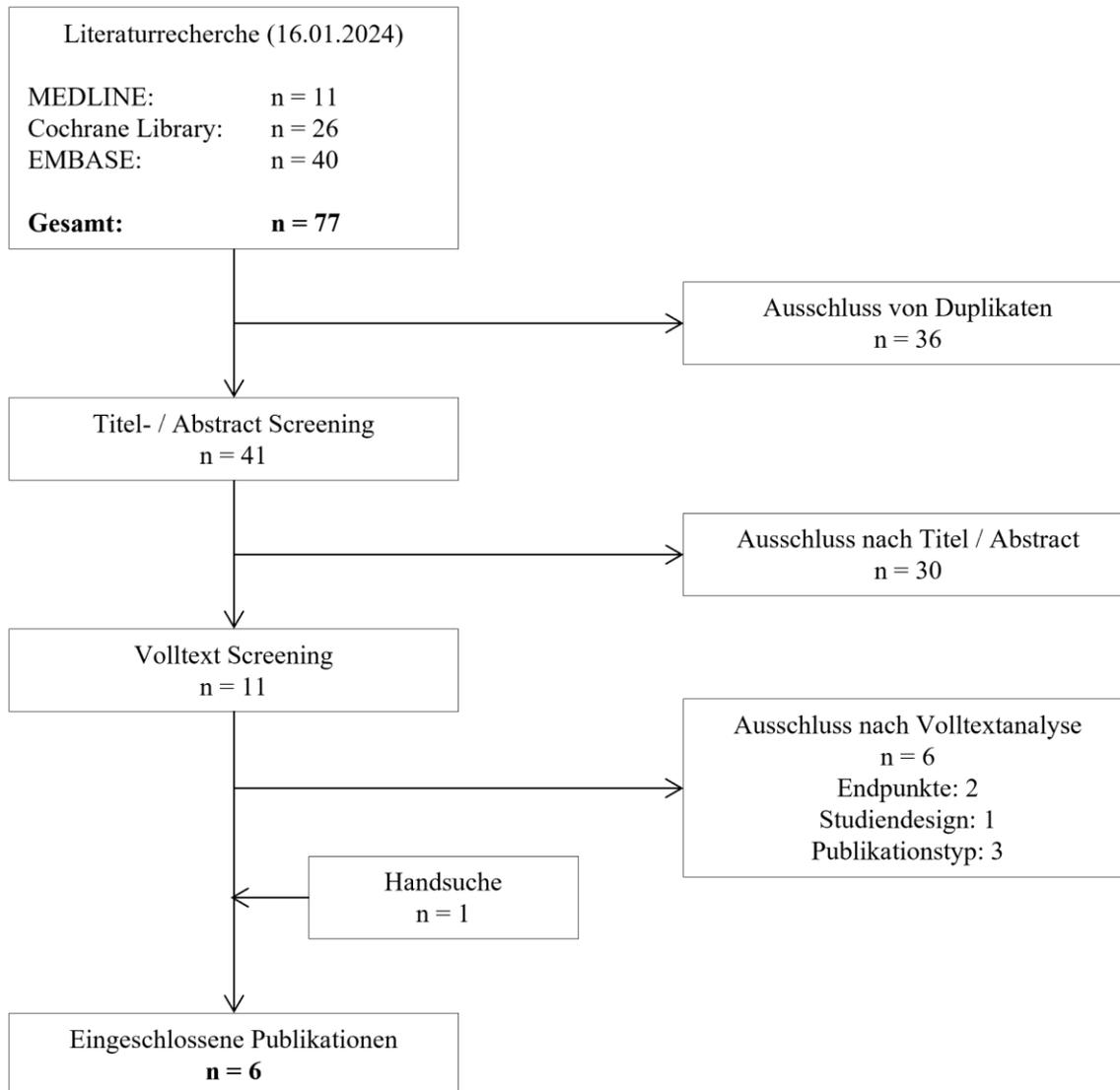


Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien für einen indirekten Vergleich

Die am 16.01.2024 durchgeführte bibliographische Literaturrecherche erzielte insgesamt 77 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate ($n = 36$) wurden die verbleibenden 41 Publikationen gemäß der in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien auf Titel- und Abstract-Ebene selektiert. Insgesamt wurden 11 Publikationen als potenziell relevant eingestuft und im Volltext gesichtet. Letztendlich wurde 5 der im Volltext gesichteten Treffer als relevant eingestuft: [10; 73; 74; 82; 83]. Eine Publikation (Vu *et al.* 2022 inkl. Anhang) wurde unabhängig in einem nicht in den Datenbanken indizierten Journal identifiziert [8; 9]. Die Publikationen von Vu *et al.* 2022 und Kang *et al.* 2023 wurde, neben dem Modul 4A von Ravulizumab (siehe Abschnitt 4.3.1.1.4) für die Datenextraktion verwendet [8-10].

Suche nach RCT mit Eculizumab für einen indirekten Vergleich:

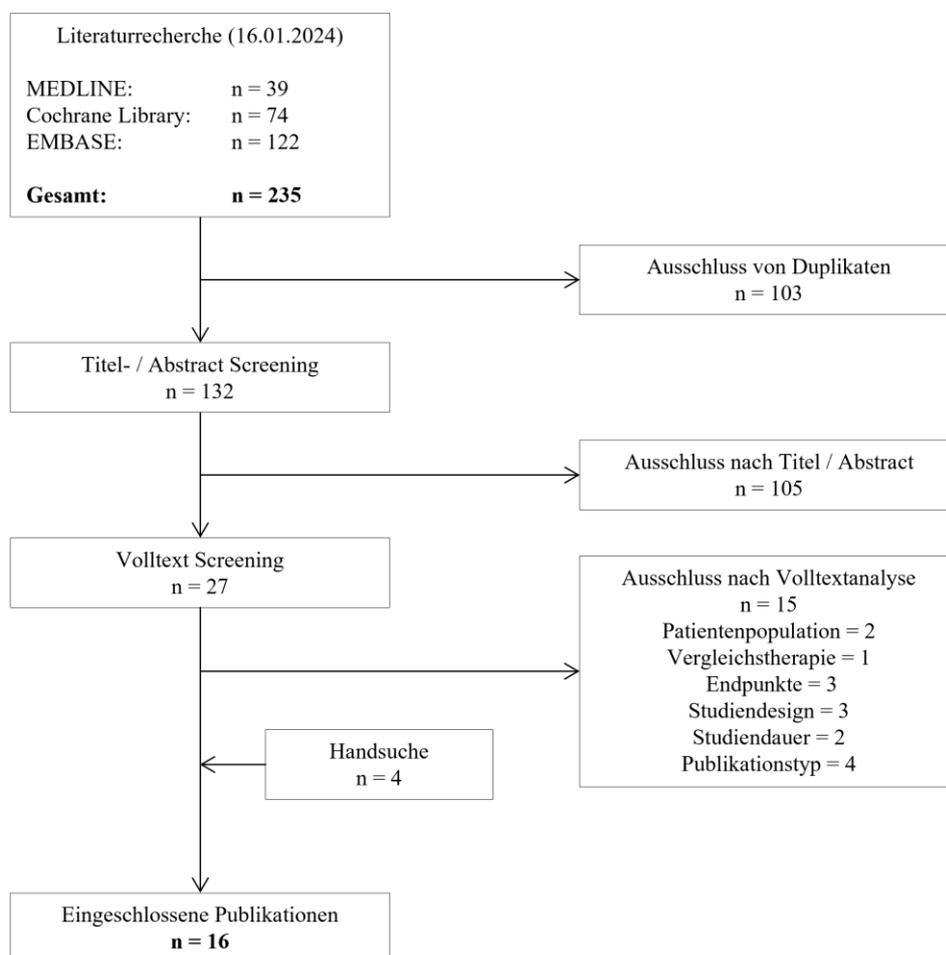


Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien für einen indirekten Vergleich

Die am 16.01.2024 durchgeführte bibliographische Literaturrecherche erzielte insgesamt 235 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate ($n = 103$) wurden die verbleibenden 132 Publikationen gemäß der in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien auf Titel- und Abstract-Ebene selektiert. Insgesamt wurden 27 Publikationen als potenziell relevant eingestuft und im

Volltext gesichtet. Letztendlich wurden 12 im Volltext gesichteten Treffer als relevant eingestuft: Andersen *et al.* (2019); Chen *et al.* (2021); Chen *et al.* (2023); Frisaldi *et al.* (2019); Howard *et al.* (2017); Mantegazza *et al.* (2020); Mantegazza *et al.* (2021); Mercedes *et al.* (2019); Saccà *et al.* (2023); Song *et al.* (2021); Vissing *et al.* (2020) und Wang *et al.* (2019). Zusätzlich wurden über eine Handsuche auf Webseiten internationaler Zulassungsbehörden, sowie weiterer Webseiten, zusätzliche relevante Dokumente identifiziert. Es handelt sich hierbei um Dokumente des Institute for clinical and economic review (ICER), der EMA, der Food and Drug Administration (FDA) und der Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Alle Quellen berichten Ergebnisse der Studie REGAIN, wobei nicht jede Publikation für die Datenextraktion herangezogen wurde, da sich die Daten doppeln [11-14; 73; 74; 84-93]. Für die Datenextraktion wurden nach Prüfung der Daten die Quellen: Howard *et al.* 2017, der Bericht des Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2020, der „CHMP extension of indication variation assessment report“ der EMA sowie das „Center for drug evaluation and research approval package“ der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) verwendet [11-14]. Zusätzlich wurde das Modul 4A von Ravulizumab herangezogen (siehe Abschnitt 4.3.1.1.4).

4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Tabelle 4-55: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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)
Suche nach RCT mit Ravulizumab für einen indirekten Vergleich				
CHAMPION	<u>ClinicalTrials.gov:</u> NCT03920293 [94; 95] <u>EU-CTR:</u> 2018-003243-39 [96; 97] <u>ICTRP:</u> 2018-003243-39 [98]	nein	ja	abgeschlossen
Suche nach RCT mit Eculizumab für einen indirekten Vergleich				
REGAIN	<u>ClinicalTrials.gov:</u> NCT01997229 [99; 100] <u>EU-CTR:</u> 2013-003589-15 [101; 102] <u>ICTRP:</u> NCT01997229 [103]	nein	ja	abgeschlossen
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-55 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.

Der Stand der Informationen: 16.01.2024.

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

Tabelle 4-56: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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 / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Suche nach RCT mit Ravulizumab für einen indirekten Vergleich				
CHAMPION	Modul 4 A [6; 7]	nein	ja	ja
Suche nach RCT mit Eculizumab für einen indirekten Vergleich				
REGAIN	Modul 4 A [6]	nein	ja	ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-56 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 16.01.2024.

4.3.2.1.1.5 Resultierender Studienpool: Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Tabelle 4-57: Studienpool – Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Placebo-kontrolliert						
Aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)						
ARGX-113-1704 (ADAPT)	ja	ja	nein	ja [4]	ja [75-79]	ja [35; 48; 68-74].
Suche nach RCT mit Ravulizumab für einen indirekten Vergleich						
CHAMPION	nein	nein	ja	nein	ja [94-98]	ja [6-10; 73; 74; 82; 83].
Suche nach RCT mit Eculizumab für einen indirekten Vergleich						
REGAIN	nein	nein	ja	nein	ja [99-103]	ja [11-14; 73; 74; 84-93]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

4.3.2.1.2 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

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

Tabelle 4-58: Charakterisierung der Studien CHAMPION und REGAIN mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien Ravulizumab und Eculizumab (refraktäre Patienten)

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/crossover 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
CHAMPION	Phase-III, RCT, doppelt-verblindet	Komplement-inhibitor-naive erwachsene Patienten mit gMG	Ravulizumab (n = 86) Placebo (n = 89)	Screening: Bis zu 4 Wochen Doppelblinde Phase: 26 Wochen Extensionsphase (open-Label): bis zu 4 Jahre 1. Datenschnitt: 11.05.2021	Multinational, 85 Studienzentren in 13 Ländern: Kanada, Tschechische Republik, Dänemark, Frankreich, Deutschland, Israel, Italien, Japan, Niederlande, Niederlanden, Südkorea, Spanien, Schweiz und die Vereinigten Staaten 3/2019 – 05/2021	<u>Primärer Endpunkt</u> Veränderung im Gesamtskalenwert des MG-ADL-Fragebogens <u>Sekundäre Endpunkte</u> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung im Gesamtskalenwert des QMG-Fragebogens; • Veränderung im Skalenwert des MG-QoL15r-Fragebogens; • Veränderung im Skalenwert des Neuro-QoL Fatigue-Fragebogens; • Patientenanteil mit einer Verbesserung um mindestens 3 Skalenpunkte im MG-ADL-Fragebogen; • Patientenanteil mit einer Verbesserung um mindestens 5 Skalenpunkte im QMG-Fragebogen

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/crossover 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
						<p><u>Sicherheitsendpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • UE • Zusammenhang mit der Studienmedikation (UE) • Schweregrad der UE • SUE • Zusammenhang mit der Studienmedikation (SUE) • UE, die zum Abbruch der Behandlung führten • SUE, die zum Abbruch der Behandlung führten • UE, die zum Tod führten • AESI (Meningokokken-Infektion) • UE nach SOC und PT • Suizidalität anhand der C-SSRS

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
REGAIN	Phase-III, RCT, doppel-blind/einfach, verblindet/offen, parallel/crossover etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Eculizumab: (n = 62) Placebo: (n = 63)	Screening: Bis zu 4 Wochen Doppelblinde Phase: 26 Wochen Safety Follow-up: 8 Wochen	Multinational, 76 Studienzentren in 17 Ländern: Kanada, Vereinigten Staaten, Argentinien, Brasilien, Belgien, Dänemark, Spanien, Deutschland, Italien, Niederlande, Schweden, Tschechische Republik, Ungarn und Türkei 4/2014 – 02/2016	<u>Primärer Endpunkt</u> Verbesserung des MG-ADL-Fragebogens <u>Sekundäre Endpunkte</u> <ul style="list-style-type: none"> • Patientenanteil mit einer Verbesserung um mindestens 5 Skalenpunkte im QMG-Fragebogen • Patientenanteil mit einer Verbesserung um mindestens 3 Skalenpunkte im MG-ADL-Fragebogen; • Veränderung im Skalenwert des MGC-Fragebogens • Veränderung im Skalenwert des MG-QoL15 Fragebogens; • Veränderung im Skalenwert des Neuro-QoL Fatigue-Fragebogens • Sicherheit und Wirksamkeit von Eculizumab im Vergleich zu Placebo
<p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [6]</p>						

Tabelle 4-59: Charakterisierung der Interventionen – eingeschlossene Studien CHAMPION und REGAIN mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien Ravulizumab und Eculizumab (refraktäre Patienten)

Studie	Intervention	Placebo	Begleittherapie
CHAMPION	<p>Ravulizumab</p> <p>Verabreicht als intravenöse Infusion, körpertgewichts-abhängige Dosierung</p> <p>Initialdosis: ≥ 40 bis < 60 kg: 2 400 mg; ≥ 60 bis < 100 kg: 2 700 mg; ≥ 100 kg: 3 000 mg; verabreicht an Tag 1</p> <p>Erhaltungsdosis: ≥ 40 bis < 60 kg: 3 000 mg; ≥ 60 bis < 100 kg: 3 300 mg; ≥ 100 kg: 3 600 mg; verabreicht an Tag 15 und nachfolgend alle 8 Wochen</p>	<p>Verabreicht als intravenöse Infusion; Initialdosis verabreicht an Tag 1, Erhaltungsdosis an Tag 15, sowie nachfolgend alle 8 Wochen</p> <p>Nach Abschluss der Untersuchungen an Tag 183 (Woche 26) erhielten Patienten in der Placebo-Gruppe und Ravulizumab-Gruppe eine verblindete Ravulizumab-Dosis von 900 mg (Initialdosis für die Placebo-Gruppe), um die Verblindung der RCT-Phase aufrechtzuerhalten. Ab Woche 28 begannen alle Patienten mit offenen Ravulizumab-Erhaltungsdosen alle 8 Wochen.</p>	<p>Während der gesamten Studie war eine Notfalltherapie (z. B. hochdosiertes Glukokortikoid, Plasmaaustausch/ Plasmapherese oder IVIG) erlaubt, wenn bei einem Patienten eine im Protokoll definierte klinische Verschlechterung eintrat. Die Behandlung wurde nach Ermessen des Prüfarztes festgelegt. Zusätzliche Studienmedikation war erforderlich, wenn eine PLEX- oder IVIG-Notfalltherapie an Tagen ohne Studienbehandlung durchgeführt wurde; keine zusätzliche Dosierung der Studienmedikation war erforderlich, wenn die PLEX- oder IVIG-Infusion vor der Verabreichung der Studienmedikation an einem Dosierungstag erfolgte.</p> <p>Patienten, die zum Zeitpunkt der Screening-Visite mit einer IST behandelt wurden, durften während der RCT-Phase und der offenen Extensionsphase weiterhin IST erhalten. Während der RCT-Phase der Studie durfte die Dosierung der IST nur geändert und/oder eine neue IST hinzugefügt werden, wenn der Prüfarzt dies als medizinisch notwendig erachtete.</p>
REGAIN	<p>Eculizumab</p> <p>Initialdosis: Die Patienten erhielten 900 mg Eculizumab als intravenöse Infusion einmal wöchentlich (alle 7 ± 2 Tage) über 4 Wochen, gefolgt von 1 200 mg Eculizumab als fünfte Dosis eine Woche später.</p> <p>Erhaltungsdosis: Die Patienten erhielten ab der sechsten Dosis alle</p>	<p>Initialdosis: Die Patienten erhielten ein Placebo als intravenöse Infusion einmal wöchentlich (alle 7 ± 2 Tage) über 4 Wochen, gefolgt von einer weiteren Dosis Placebo als fünfte Dosis.</p> <p>Erhaltungsdosis: Die Patienten erhielten ab der sechsten Dosis alle zwei Wochen (alle 14 ± 2 Tage) ein entsprechendes Placebo als intravenöse Infusion</p> <p>Ergänzende Dosis: Wurde eine Plasmapherese oder Plasmaaustausch aufgrund einer klinischen Verschlechterung als</p>	<p>Während der gesamten Studie war eine Notfalltherapie (z. B. mit hochdosierten Glukokortikoiden, PLEX oder Therapie mit intravenös verabreichtem Immunglobulin [IVIG]) erlaubt, wenn bei einem Patienten eine im Protokoll definierte klinische Verschlechterung eintrat. Die Behandlung wurde nach Ermessen des Prüfarztes festgelegt. Zusätzliche Studienmedikation war erforderlich, wenn eine PLEX- oder IVIG-Notfalltherapie an Tagen ohne Studienbehandlung durchgeführt wurde; keine zusätzliche Dosierung der Studienmedikation war erforderlich, wenn die PLEX- oder IVIG-Infusion vor der Verabreichung der Studienmedikation an einem Dosierungstag erfolgte.</p>

<p>zwei Wochen (alle 14 ± 2 Tage) Eculizumab 1 200 mg als intravenöse Infusion.</p> <p>Ergänzende Dosis: Wurde eine Plasmapherese oder Plasmaaustausch aufgrund einer klinischen Verschlechterung als Notfalltherapie durchgeführt, wurde innerhalb von 60 Minuten nach Beendigung jeder Plasmapherese/Plasmaaustauschsitzung eine zusätzliche Dosis der Studienmedikation (2 Ampullen, entsprechend 600 mg Eculizumab) verabreicht. Wenn die Plasmapherese/Plasmaaustausch an einem Tag mit regulärer Verabreichung der Studienmedikation durchgeführt wurde, erhielten die Patienten die reguläre Anzahl von Ampullen innerhalb von 60 Minuten nach jeder Plasmapherese/Plasmaaustauschsitzung.</p>	<p>Notfalltherapie durchgeführt, wurde innerhalb von 60 Minuten nach Beendigung jeder Plasmapherese/Plasmaaustauschsitzung eine zusätzliche Dosis der Studienmedikation (2 Ampullen, Placebo) verabreicht. Wenn die Plasmapherese/Plasmaaustausch an einem Tag mit regulärer Verabreichung der Studienmedikation durchgeführt wurde, erhielten die Patienten die reguläre Anzahl von Ampullen innerhalb von 60 Minuten nach jeder Plasmapherese/Plasmaaustauschsitzung.</p>	<p>Patienten, die zum Zeitpunkt der Screening-Visite mit einer IST behandelt wurden, durften während der RCT-Phase und der offenen Extensionsphase weiterhin IST erhalten. Während der RCT-Phase der Studie durfte die Dosierung der IST nur geändert und/oder eine neue IST hinzugefügt werden, wenn der Prüfarzt dies als medizinisch notwendig erachtete.</p> <p>Patienten, die zum Zeitpunkt des Screenings eine Therapie mit einem Cholinesterase-Inhibitor erhielten, sollte Dosis und Häufigkeit der Einnahme über den gesamten Studienzeitraum beibehalten. Wurde eine Erhöhung der Dosis der Cholinesterase-Therapie aufgrund von einer zwischenzeitlichen Krankheit oder aus anderen medizinischen Ursachen nötig, war eine Erhöhung der Dosis des Cholinesterase-Inhibitors erlaubt, allerdings sollte die Dosierung so schnell wie möglich auf die Dosierung der Baseline zurückkehren und der Sponsor sollte über die Änderung informiert werden. Wenn aufgrund klinischer Befunde die Dosis des Cholinesterase-Inhibitors verringert werden sollte, sollte vor der Dosisanpassung die Zustimmung des Sponsors eingeholt werden, damit der Patient in der Studie verbleiben konnte. Jegliche Therapie mit Cholinesterase-Inhibitoren sollte mindestens 10 Stunden vor der Erhebung des QMG und MGC-Fragebogens pausiert werden.</p> <p>Eine Behandlung mit Rituximab war während der Studie nicht erlaubt.</p>
<p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [6]</p>		

Tabelle 4-60: Charakterisierung der Studienpopulationen – für den indirekten Vergleich berücksichtigte demografische Charakteristika der Patienten (ADAPT vs. CHAMPION)

Studie	ADAPT	CHAMPION
Behandlungsgruppe		
Merkmal	Efgartigimod	Ravulizumab
Statistisches Maß	N = 65	N = 86
Gruppe		
Alter ^a (Jahre), p < 0,0001		
n	65	86
Mittelwert	44,68	58,00
SD	14,97	13,82
Median	43,00	61,50
Minimum	19,00	19,00
Maximum	78,00	79,00
Alter zum Zeitpunkt der Myasthenia gravis-Diagnose (Jahre), p ≤ 0,0001		
n	65	86
Mittelwert	35,69	48,60
SD	17,21	18,54
Median	30,00	50,40
Minimum	12,00	12,00
Maximum	75,00	77,00
Altersgruppen ^a , n (%), p = 0,0013		
18 bis 65 Jahre	58 (89)	56 (65)
> 65 Jahre	7 (11)	30 (35)
Geschlecht, n (%), p = 0,0236		
Weiblich	46 (71)	44 (51)
Männlich	19 (29)	42 (49)
Körpergewicht (kg), p = 0,0275		
n	65	86
Mittelwert	81,61	91,60
SD	29,82	23,37
Median	74,00	91,70
Minimum	49,00	40,00
Maximum	228,70	165,80
Körpergewicht (Kategorie), n (%), p = 0,0427		
≥ 40 bis < 60 kg	12 (18)	7 (8)
≥ 60 bis < 100 kg	39 (60)	47 (55)
≥ 100 kg	14 (22)	32 (37)

Studie	ADAPT	CHAMPION
Behandlungsgruppe Merkmal Statistisches Maß Gruppe	Efgartigimod N = 65	Ravulizumab N = 86
Ethnischer Hintergrund, n (%), p = 0,2302		
Indianer oder indigene Völker Alaskas	2 (3)	0 (0)
Asiatisch	7 (11)	15 (17)
Schwarz oder afroamerikanisch	1 (2)	2 (2)
Weiß	54 (83)	67 (78)
Andere	1 (2)	0 (0)
Unbekannt	0 (0)	0 (0)
Nicht berichtet	0 (0)	2 (2)
Ethnizität, n (%), p = 0,0391		
Hispanisch oder Latino	5 (8)	2 (2)
Nicht hispanisch oder Latino	54 (83)	79 (92)
Nicht berichtet	0 (0)	3 (4)
Unbekannt/ Andere	6 (9)	2 (2)
Region (<i>post hoc</i>), n (%), p = 0,8933		
Europa	25 (38)	31 (36)
Nicht Europa	40 (62)	55 (64)
a: In der Studie CHAMPION definiert als „Alter zum Zeitpunkt der ersten Infusion“. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: [6-8]		

Tabelle 4-61: Charakterisierung der Studienpopulationen – für den indirekten Vergleich berücksichtigte krankheitsspezifische Charakteristika der Patienten (ADAPT vs. CHAMPION)

Studie	ADAPT	CHAMPION
Behandlungsgruppe Merkmal Statistisches Maß Gruppe	Efgartigimod N = 65	Ravulizumab N = 86
Zeit seit der Diagnose (Jahre) ^a , p = 0,9347		
n	65	86
Mittelwert	9,68	9,80
SD	8,25	9,68
Median	7,36	5,70
Minimum	0,96	0,50
Maximum	45,35	39,50
Klinische MGFA-Klassifizierung zu Baseline ^b , n (%), p = 0,7817		
Klasse IIa	14 (22)	22 (26)
Klasse IIb	14 (22)	17 (20)
Klasse IIIa	15 (23)	22 (26)
Klasse IIIb	20 (31)	19 (22)
Klasse IVa	1 (2)	2 (2)
Klasse IVb	1 (2)	4 (5)
MG-ADL-Gesamtskalenwert zu Baseline, p = 0,8671		
n	65	86
Mittelwert	9,03	9,10
SD	2,48	2,62
Median	9,00	9,00
Minimum	5,00	6,00
Maximum	15,00	24,00
QMG-Gesamtskalenwert zu Baseline, p = 0,1500		
n	65	86
Mittelwert	16,03	14,80
SD	5,14	5,21
Median	16,00	15,00
Minimum	4,00	6,00
Maximum	28,00	39,00

Studie	ADAPT	CHAMPION
Behandlungsgruppe Merkmal Statistisches Maß Gruppe	Efgartigimod N = 65	Ravulizumab N = 86
MGC-Gesamtskalenwert zu Baseline, p = 0,0540		
n	65	86
Mittelwert	18,60	16,60
SD	6,08	6,50
Median	19,00	16,00
Minimum	3,00	4,00
Maximum	33,00	50,00
MG-QoL15r-Gesamtskalenwert zu Baseline, p = 0,8290		
n	65	86
Mittelwert	15,71	15,50
SD	6,26	5,40
Median	16,00	15,00
Minimum	3,00	3,00
Maximum	29,00	28,00
Vorthherapie für Myasthenia gravis (innerhalb von 2 Jahren vor Studienbeginn) ^c , n (%)		
Keine Immunsuppressiva ^d	13 (20)	5 (6)
1 Immunsuppressivum	15 (23)	32 (37)
≥ 2 Immunsuppressiva	37 (57)	49 (57)
Cholinesterase-Inhibitor	57 (88)	80 (93)
Intravenöse Immunglobulinen ^d	4 (6)	36 (42)
Plasmaaustausch/Plasmapherese (PLEX)	13 (20)	15 (17)
Begleitmedikation für Myasthenia gravis zum Zeitpunkt des Studienbeginns		
Keine Immunsuppressiva	14 (22)	10 (12)
1 Immunsuppressivum ^d	15 (23)	40 (47)
≥ 2 Immunsuppressiva	36 (55)	36 (42)
Cholinesterase-Inhibitor ^e	57 (88)	72 (84)
Intravenöse Immunglobulinen ^f	1 (2)	5 (6)
PLEX	0 (0)	2 (2)
a: In der Studie CHAMPION definiert als „Zeitraum zwischen Myasthenia gravis-Diagnose und Einverständniserklärung zur Studienteilnahme (Jahre)“.		
b: In der Studie ADAPT definiert als „MGFA-Klasse zum Zeitpunkt des Screenings“.		
c: In den beiden Studien wurden die vorherigen Myasthenia gravis-Therapien auf den folgenden Zeitraum bezogen: vor Beginn der Studienmedikation (einschließlich aller Medikationen, die innerhalb von 2 Jahren vor Einverständniserklärung eingenommen wurden).		

Studie	ADAPT	CHAMPION
Behandlungsgruppe Merkmal Statistisches Maß Gruppe	Efgartigimod N = 65	Ravulizumab N = 86
<p>d: Vorherige und begleitende immunsuppressive Myasthenia gravis-Therapien, die statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Studien aufweisen (p-Wert < 0,05). Hinweis: Aufgrund der geringen Ereigniszahlen ist die Interpretierbarkeit der Ergebnisse eingeschränkt.</p> <p>e: Bezogen auf den folgenden Zeitraum: während der randomisierten kontrollierten Studienphase.</p> <p>f: Ein Patient im Efgartigimod-Arm hatte diese Rescue-Therapie bekommen und mit der Entscheidung des Sponsors, die Studie abgebrochen.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quellen: [6-8]</p>		

In der Phase-III-Studie CHAMPION, einer randomisierten, Placebo-kontrollierten und multizentrischen Untersuchung, wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Ravulizumab bei erwachsenen Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis, die zuvor keine Komplementinhibitoren erhalten hatten, analysiert. Die Behandlung mit Ravulizumab erstreckte sich über einen Zeitraum von 26 Wochen im Rahmen des RCTs.

Studiendesign der Studie CHAMPION

Die Studie CHAMPION wurde an insgesamt 85 Studienzentren in 13 Ländern durchgeführt: Kanada, Tschechische Republik, Dänemark, Frankreich, Deutschland, Israel, Italien, Japan, Niederlande, Südkorea, Spanien, Schweiz und USA.

Bei der Studie CHAMPION handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie über 26 Wochen. Ihr Hauptziel besteht darin, die Wirksamkeit und Sicherheit von Ravulizumab durch intravenöse Infusion bei erwachsenen Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis zu bewerten, die zuvor noch keine Komplementinhibitoren erhalten haben. Der Studienverlauf umfasst eine bis zu 4 Wochen dauernde Screening-Phase, gefolgt von einer 26-wöchigen doppelt-verblindeten Behandlungsphase und einer anschließenden offenen Extensionsphase, die bis zu 4 Jahre dauern kann.

Es wurden erwachsene Patienten im Alter ab 18 Jahren eingeschlossen, bei denen eine Diagnose der Myasthenia gravis mindestens 6 Monate (180 Tage) vor dem Datum des Screening-Termins gestellt worden sein musste, wie durch protokollspezifische Kriterien bestätigt. Die Diagnose Myasthenia gravis muss durch die folgenden Tests gestellt werden:

- a. Positiver serologischer Test auf AChR-Antikörper, wie beim Screening bestätigt, und
- b. Einer der folgenden Punkte:

- I. Anamnese eines abnormalen neuromuskulären Übertragungstests, nachgewiesen durch Einzelfaser-Elektromyographie oder repetitiver Elektromyographie,
- II. Positiver Anti-Cholinesterase-Test in der Vorgeschichte (z. B. Edrophonium-Test),
- III. Nachgewiesene Verbesserung der MG-Symptome unter oralen Cholinesterase-Inhibitoren beurteilt durch den Prüfarzt.

Beim Screening mussten die Patienten eine generalisierten Myasthenia gravis gemäß der MGFA-Klassen II bis IV aufweisen. Die Studienteilnehmer mussten zudem beim Screening und bei der Randomisierung (Tag 1) einen MG-ADL-Gesamtscore ≥ 6 Punkte haben. Um das Risiko einer Meningokokken-Infektion (*N. meningitidis*) zu verringern, mussten alle Patienten innerhalb der letzten 3 Jahre vor oder zum Zeitpunkt der ersten Einnahme der Studienmedikation gegen Meningokokken geimpft sein. Patienten, die weniger als 2 Wochen nach einer Meningokokken-Impfung mit der Studienmedikation begannen, mussten bis 2 Wochen nach der Impfung mit geeigneten prophylaktischen Antibiotika behandelt werden.

Die Patienten wurden während der Placebo-kontrollierten Phase 1:1 randomisiert und erhielten intravenös Ravulizumab oder ein entsprechendes Placebo. Während der doppelt-verblindeten RCT-Phase erhielten die Patienten intravenöse Infusionen mit Ravulizumab gemäß Fachinformation in körperrgewichtabhängiger Dosierung oder einem abgestimmten Placebo (gepufferte Lösung, die in der Zusammensetzung mit dem Formulierungspuffer für Ravulizumab identisch ist) (Tabelle 4-59). In der RCT-Phase erhielten die Patienten am ersten Tag zunächst die Anfangsdosis. An Tag 15 sowie nachfolgend alle 8 Wochen erhielten die Patienten jeweils eine Erhaltungsdosis Ravulizumab oder Placebo. Nach Abschluss der 26-wöchigen RCT-Phase hatten die Patienten in der anschließenden offenen Extensionsphase die Möglichkeit, Ravulizumab für bis zu 2 Jahre fortzusetzen.

Nach Abschluss der Untersuchungen an Tag 183 (Woche 26) erhielten sowohl die Patienten in der Placebo-Gruppe als auch diejenigen in der Ravulizumab-Gruppe eine verblindete Ravulizumab-Dosis von 900 mg Ravulizumab (Initialdosis für die Placebo-Gruppe), um die Verblindung der RCT-Phase aufrechtzuerhalten. Von Woche 28 an erhielten sämtliche Patienten alle 8 Wochen offene Ravulizumab-Erhaltungsdosen.

Während des gesamten Studienverlaufs war es gestattet, in Fällen, in denen bei einem Patienten eine vorher im Protokoll festgelegte klinische Verschlechterung auftrat, eine Notfalltherapie anzuwenden, beispielsweise in Form von hochdosierten Glukokortikoiden, PLEX oder IVIG. Die Festlegung der Behandlung erfolgte nach dem Ermessen des Prüfarztes. Eine zusätzliche Studienmedikation war erforderlich, wenn eine PLEX oder IVIG-Notfalltherapie an Tagen ohne Studienbehandlung durchgeführt wurde. Keine zusätzliche Dosierung der Studienmedikation war erforderlich, wenn die PLEX oder IVIG-Infusion vor der Verabreichung der Studienmedikation an einem Dosierungstag erfolgte.

Patienten, die zum Zeitpunkt des Screenings mit immunsuppressiver Therapie (IST) behandelt wurden, durften diese Behandlung während der offenen Extensionsphase fortsetzen. In der RCT-Phase der Studie konnte die Dosierung der IST nur dann verändert und/oder eine neue IST eingeführt werden, wenn der Prüfarzt dies als medizinisch erforderlich erachtete.

Als primärer Wirksamkeitsendpunkt der Studie wurde die Veränderung im Gesamtskalenwert des MG-ADL-Fragebogens analysiert. Sekundäre Endpunkte der Studie basierten auf dem QMG-Fragebogen, dem MG-QoL15r, dem Neuro-QoL-Fatigue- (Quality of Life in Neurological Disorders Fatigue) und dem MG-ADL-Fragebogen. Darüber hinaus wurde u. a. der EQ-5D VAS als explorativer Endpunkt erhoben.

Zeitraum und Datenschnitte

Die Studie wurde am 26. März 2019 eingeleitet, als der erste Patient randomisiert wurde. Die primäre Analyse umfasste die 26-wöchige RCT-Phase mit Datenschnitt vom 11. Mai 2021, der Database Lock erfolgte am 30. Juni 2021. Darüber hinaus wurden Langzeit-Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse für Patienten während der offenen Extensionsphase gesammelt. Die Auswertungen der offenen Extensionsphase beruhen auf dem Datenschnitt vom 9. November 2021.

Ähnlichkeit des Brückenkomparators Placebo + Standardtherapie in den Studien ADAPT und CHAMPION

Beide Studien haben als Vergleichsarm Placebo zusätzlich zur Standardtherapie, die aus Immunsuppressiva (Kortikosteroide und NSID) und/oder Cholinesteraseinhibitoren bestand. Dies entspricht den Empfehlungen der deutschen S2k-Leitlinie sowie der klinischen Versorgungsrealität in Deutschland. Somit kann der Brückenkomparator Placebo zusätzlich zur Standardtherapie als ein adäquater Brückenkomparator für den indirekten Vergleich nach Bucher *et al.* betrachtet werden.

Patientencharakteristika

Aus den Einschlusskriterien der beiden Studien sind keine relevanten Unterschiede zu erwarten. Obwohl es einige Unterschiede in den demographischen Charakteristika zwischen den Patienten, die Efgartigimod erhalten, und denen, die mit Ravulizumab behandelt werden, gibt, zeigt sich dies nicht für die entscheidenden krankheitsspezifischen Charakteristika. Die MGFA-Klassifizierung sowie die Gesamtskalenwerte des MG-ADL, QMG, MGC und MG-QoL15r verdeutlichen die Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen bezüglich der Schwere der Erkrankung und zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede. Bei den genannten krankheitsspezifischen Charakteristika handelt es sich ebenfalls um von Experten als wichtig genannte Störfaktoren, mit MG-ADL als wichtigster Störfaktor (siehe Abschnitt 4.2.5.6). Somit sind wichtige von Experten genannte Störfaktoren zwischen den Studienpopulationen der beiden Studien ausgeglichen und die Studienpopulationen hinreichend vergleichbar. Es kann davon ausgegangen werden, dass die vorliegenden Ergebnisse verlässliche Erkenntnisse über die Effektivität der Therapien liefern und nicht durch Störfaktoren beeinflusst werden. In beiden Populationen liegt die Diagnose der Erkrankung etwa 10 Jahre zurück. Beide Gruppen umfassen stark vorbehandelte Patienten, bei denen auch

die Liste der vorangegangenen Therapien dies bestätigt. In beiden Behandlungsgruppen erhielt die Mehrheit der Patienten eine leitliniengerechte Begleittherapie mit Cholinesterase-Inhibitoren sowie immunsuppressiver Therapie (Tabelle 4-60 und Tabelle 4-61). Insgesamt werden die Unterschiede zwischen den Patientenpopulationen als nicht schwerwiegend eingestuft, dass sie die Erfüllung der Ähnlichkeitsannahme infrage stellen. Die Patientenpopulationen werden daher für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs als hinreichend ähnlich eingeschätzt.

Zusammenfassung

Die Studien ADAPT und CHAMPION weisen insgesamt ein sehr ähnliches Studiendesign auf, und auch die Patientenpopulationen sind hinreichend ähnlich. Bei den beiden Studien ADAPT und CHAMPION handelt es sich um randomisierte, Placebo-kontrollierte (zusätzlich zur Standardtherapie) und multizentrische Studien, in die jeweils erwachsene Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis, die anti-AChR Antikörper-positiv sind, eingeschlossen wurden. In beiden Studien mussten die Patienten beim Screening eine generalisierte Myasthenia gravis gemäß der MGFA-Klassen II bis IV aufweisen. Es wurden in beiden Studien Patienten mit ihrer Standardtherapie (Immunsuppressiva und/oder Cholinesterase-Inhibitoren) eingeschlossen, die der deutschen S2k-Leitlinie entspricht. Auch die Zeiträume (ADAPT: 2018 – 2020; CHAMPION:2019 – 2023) der Studiendurchführung sind vergleichbar.

Trotz einiger Unterschiede in den demographischen Charakteristika zwischen den Patienten, die Efgartigimod erhalten, und denen, die mit Ravulizumab behandelt werden, zeigen die entscheidenden krankheitsspezifischen Charakteristika eine gute Vergleichbarkeit der beiden Patientenpopulationen. Somit weisen beide Studienpopulationen eine hinreichend ähnliche Symptomlast und Schwere der Erkrankung auf. Aus diesem Grund sind die Unterschiede der demographischen Charakteristika vernachlässigbar.

Die zwei Studien sind insgesamt hinreichend vergleichbar, um einen validen indirekten Vergleich zwischen Efgartigimod und Ravulizumab durchführen zu können.

Tabelle 4-62: Charakterisierung der Studienpopulationen – für den indirekten Vergleich berücksichtigte krankheitsspezifische Charakteristika der Patienten (ADAPT vs. REGAIN)

Studie	ADAPT	REGAIN
Behandlungsgruppe Merkmal Statistisches Maß Gruppe	Efgartigimod N = 40	Eculizumab N = 62
Alter ^a (Jahre), p = 0,1530		
n	40	62
Mittelwert	43,23	47,50
SD	13,89	15,66
Median	42,50	44,50
Minimum	19,00	19,00
Maximum	70,00	74,00
Alter zum Zeitpunkt der Myasthenia gravis-Diagnose (Jahre), p = 0,2824		
n	40	62
Mittelwert	34,35	38,02
SD	15,98	17,84
Median	30,00	32,65
Minimum	12,00	5,90
Maximum	68,00	70,80
Geschlecht, n (%), p = 0,4651		
Weiblich	30 (75)	41 (66)
Männlich	10 (25)	21 (34)
Körpergewicht (kg), p = 0,0105		
n	40	62
Mittelwert	75,08	87,67
SD	20,46	28,19
Median	69,70	80,00
Minimum	49,00	42,90
Maximum	132,00	173,60
Größe (cm), p = 0,4423		
n	40	62
Mittelwert	168,24	166,63
SD	10,65	9,68
Median	165,50	165,10
Minimum	150,00	150,10
Maximum	190,00	186,20

Studie	ADAPT	REGAIN
Behandlungsgruppe Merkmal Statistisches Maß Gruppe	Efgartigimod N = 40	Eculizumab N = 62
BMI (kg/m ²), p = 0,0007		
n	40	62
Mittelwert	26,32	31,37
SD	5,51	8,99
Median	25,55	30,15
Minimum	17,30	14,80
Maximum	41,10	52,60
Japanische Abstammung, n (%), p = 0,4282		
ja	4 (10)	3 (5)
nein	36 (90)	59 (95)
Ethnischer Hintergrund, n (%), p = 0,4840		
Asiatisch	5 (12)	3 (5)
Schwarz oder afroamerikanisch	0 (0)	0 (0)
Weiß	34 (85)	53 (86)
Andere	1 (2)	4 (7)
Mehrere	0 (0)	1 (2)
Unbekannt	0 (0)	1 (2)
Nicht berichtet	0 (0)	0 (0)
Ethnizität, n (%), p = 0,1474		
hispanisch oder Latino	3 (8)	8 (13)
nicht hispanisch oder Latino	33 (82)	51 (82)
nicht berichtet	0 (0)	2 (3)
unbekannt/andere	4 (10)	1 (2)
Region (<i>post hoc</i>), n (%), p = 0,3925		
Europa	17 (42)	33 (53)
Nicht Europa	23 (57)	29 (47)
a: In der Studie REGAIN definiert als „Alter zum Zeitpunkt der ersten Infusion“. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: [6; 11-13]		

Tabelle 4-63: Charakterisierung der Studienpopulationen – für den indirekten Vergleich berücksichtigte krankheitsspezifische Charakteristika der Patienten (ADAPT vs. REGAIN)

Studie	ADAPT	REGAIN
Behandlungsgruppe		
Merkmal	Efgartigimod	Eculizumab
Statistisches Maß	N = 40	N = 62
Gruppe		
Dauer der Myasthenia gravis (Jahre), p = 0,8602		
n	40	62
Mittelwert	9,59	9,87
SD	7,62	8,11
Median	7,49	7,00
Minimum	0,96	1,30
Maximum	32,12	29,70
Durchgeführte Thymektomie aufgrund der Myasthenia gravis, n (%), p = 0,0991		
Ja	31 (78)	37 (60)
Nein	9 (22)	25 (40)
Zeit seit der Thymektomie (Jahre), p = 0,3441		
n	31	37
Mittelwert	9,40	11,00
SD	7,16	8,51
Median	8,38	NA
Minimum	0,47	NA
Maximum	25,58	NA
MGFA-Klasse während des Screenings, n (%), p = 0,3637		
Klasse IIa	9 (22)	10 (16)
Klasse IIb	8 (20)	8 (13)
Klasse IIIa	11 (28)	20 (32)
Klasse IIIb	12 (30)	17 (27)
Klasse IVa	0 (0)	4 (7)
Klasse IVb	0 (0)	3 (5)
MG-ADL-Gesamtskalenwert zu Baseline, p = 0,0091		
n	40	62
Mittelwert	9,18	10,50
SD	1,95	3,06
Median	9,00	10,00
Minimum	6,00	5,00
Maximum	15,00	18,00

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

Studie	ADAPT	REGAIN
Behandlungsgruppe Merkmal Statistisches Maß Gruppe	Efgartigimod N = 40	Eculizumab N = 62
QMG-Gesamtskalenwert zu Baseline, p = 0,2115		
n	40	62
Mittelwert	15,90	17,30
SD	5,71	5,10
Median	16,50	17,00
Minimum	4,00	6,00
Maximum	28,00	31,00
MGC-Gesamtskalenwert zu Baseline, p = 0,2564		
n	40	62
Mittelwert	19,02	20,40
SD	5,84	6,13
Median	19,00	21,00
Minimum	9,00	7,00
Maximum	33,00	35,00
MG-QoL15-Gesamtskalenwert ^b zu Baseline, p ≤ 0,0001		
n	40	62
Mittelwert	15,93	33,60
SD	5,85	12,21
Median	16,50	33,50
Minimum	4,00	6,00
Maximum	27,00	59,00
Vortherapie für Myasthenia gravis zum Zeitpunkt des Studienbeginns, n (%)		
≥ 2 Immunsuppressiva ^c	33 (82)	61 (98)
≥ 3 Immunsuppressiva ^c	3 (8)	31 (50)
Intravenöse Immunglobulinen ^c	2 (5)	51 (82)
Plasmaaustausch / Plasmapherese ^c	8 (20)	31 (50)
Begleitmedikation für Myasthenia gravis während der Studie		
Immunsuppressiva		
Kortikosteroide	36 (90)	47 (76)
Azathioprin	18 (45)	20 (32)
Mycophenolat-Mofetil	6 (15)	18 (29)
Ciclosporin	8 (20)	8 (13)
Tacrolimus	1 (2)	5 (8)

Studie	ADAPT	REGAIN
Behandlungsgruppe Merkmal Statistisches Maß Gruppe	Efgartigimod N = 40	Eculizumab N = 62
Methotrexat	0 (0)	4 (8)
Cyclophosphamid	2 (5)	2 (3)
Rituximab	0 (0)	0 (0)
Cholinesterase-Inhibitor	36 (90)	58 (94)
Protonenpumpen-Inhibitoren ^c	0 (0)	33 (53)
Immunglobulinen	0 (0)	3 (5)
<p>a: In der Studie REGAIN definiert als „Zeitraum zwischen der ersten Dosis – Datum der MG-Diagnose / 365,25“.</p> <p>b: In der REGAIN-Studie wird die nicht überarbeitete Version des MG QoL15 verwendet (Skala 0 - 60). Die Ergebnisse sind daher nur teilweise mit ADAPT vergleichbar, da hier die überarbeitete Version verwendet wird (Skala 0 - 30).</p> <p>c: Vorherige und begleitende immunsuppressive Myasthenia gravis-Therapien, die statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Studien aufweisen (p-Wert < 0,05).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quellen: [6; 11-13]</p>		

Studiendesign der Studie REGAIN

In der multizentrischen Phase-III-Studie REGAIN wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Eculizumab bei Patienten mit refraktärer Myasthenia gravis in einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie bewertet. Die Therapie mit Eculizumab erfolgte in der 26-wöchigen RCT-Phase.

Die Studie REGAIN wurde an insgesamt 76 Studienzentren in 14 Ländern durchgeführt: Kanada, Vereinigten Staaten, Argentinien, Brasilien, Belgien, Dänemark, Spanien, Deutschland, Italien, Niederlande, Schweden, Tschechische Republik, Ungarn und in der Türkei.

Bei der Studie REGAIN handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie über 26 Wochen zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit von Eculizumab zur intravenösen Infusion bei Patienten mit refraktärer Myasthenia gravis. Die Studie umfasst eine Screening-Phase von bis zu 4 Wochen, gefolgt von einer darauffolgenden 26-wöchigen doppelt-verblindeten Behandlungsphase und einem Safety Follow-up.

Es wurden erwachsene Patienten im Alter ab 18 Jahren eingeschlossen, bei denen eine Diagnose der Myasthenia gravis durch folgende Tests gestellt worden sein musste:

- a. Positiver serologischer Test auf AChR-Antikörper, wie beim Screening bestätigt, und
- b. Einer der folgenden Punkte:
 - I. Anamnese eines abnormalen neuromuskulären Übertragungstests, nachgewiesen durch Einzelfaserelektromyographie oder repetitive Nervenstimulation,
 - II. Positiver Anticholinesterase-Test in der Vorgeschichte (z. B. Edrophoniumchlorid-Test),
 - III. Nachgewiesene Verbesserung der Myasthenia gravis-Symptome unter oralen Cholinesterase-Inhibitoren beurteilt durch den Prüfarzt.

Beim Screening mussten die Patienten eine generalisierten Myasthenia gravis gemäß der MGFA-Klassen Klasse II bis IV aufweisen. Die Studienteilnehmer mussten zudem beim Screening und bei der Randomisierung (Tag 1) einen MG-ADL-Gesamtscore ≥ 6 Punkte haben. Weiterhin mussten auf eingeschlossene Patienten folgende Punkte zutreffen:

- a. Fehlgeschlagene Behandlung über 1 Jahr oder länger mit 2 oder mehr IST (entweder in Kombination oder als Monotherapie) (d. h. anhaltende Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens [anhaltende Schwäche, durchlebte Krisen, oder unfähig, IST zu tolerieren] trotz IST); oder
- b. Mindestens eine IST ist fehlgeschlagen und eine chronische Plasmapherese, Plasmaaustausch oder IVIG war erforderlich, um die Symptome zu kontrollieren (d. h. Patienten, die in den letzten 12 Monaten mindestens alle drei Monate eine Plasmaaustausch oder IVIG zur Behandlung von Muskelschwäche benötigten)
 - I. Zu den erlaubten ISTs gehörten unter anderem Glukokortikoide, Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil, Methotrexat, Ciclosporin, Tacrolimus oder Cyclophosphamid.

Die Patienten wurden 1:1 randomisiert und erhielten Eculizumab oder Placebo über einen Zeitraum von insgesamt 26 Wochen. Die Patienten erhielten zunächst 4 Wochen lang wöchentlich 900 mg Eculizumab (eine intravenöse Infusion von 3 Ampullen; jede Ampulle enthielt 300 mg Eculizumab) oder Placebo, eine Woche später 1200 mg Eculizumab oder Placebo und dann alle zwei Wochen 1200 mg Eculizumab oder Placebo. Diejenigen Patienten, die eine vorherige Therapie mit einem Cholinesterasehemmer, einem oralen Kortikosteroid oder anderen ISTs erhielten, setzten diese Behandlung während der gesamten Studie mit der gleichen Dosis und demselben Schema fort. Bei Einsatz von Plasmapherese oder Plasmaaustausch aufgrund einer klinischen Verschlechterung als Notfalltherapie, sollte den Patienten 60 Minuten nach Ende der Notfalltherapie eine zusätzliche Dosis von 2 Ampullen Eculizumab (entspricht 600 mg Eculizumab) oder einem entsprechenden Volumen Placebo intravenös verabreicht werden. Wenn die Notfalltherapie an einem Tag mit regulärer Verabreichung der Studienmedikation durchgeführt wurde, erhielten die Patienten die reguläre Anzahl von Ampullen innerhalb von 60 Minuten nach jeder PLEX-Sitzung.

Während des gesamten Studienverlaufs war es erlaubt, in Fällen, in denen bei einem Patienten eine zuvor im Protokoll festgelegte klinische Verschlechterung auftrat, eine Notfalltherapie anzuwenden. Diese Therapie könnte beispielsweise hochdosierte Glukokortikoide, PLEX oder IVIG umfassen. Die Behandlung wurde nach ärztlicher Maßgabe festgelegt. Zusätzliche Gabe von Studienmedikation war notwendig, wenn an Tagen ohne geplante Studienbehandlung eine Notfalltherapie mit PLEX oder IVIG durchgeführt wurde. Wenn die PLEX- oder IVIG-Infusion vor der Verabreichung der Studienmedikation an einem Dosierungstag erfolgte, war keine zusätzliche Dosierung der Studienmedikation erforderlich.

Als primärer Wirksamkeitsendpunkt der Studie wurde die Veränderung im Gesamtskalenwert des MG-ADL-Fragebogens analysiert. Sekundäre und tertiäre Endpunkte der Studie basierten auf dem QMG-Fragebogen, Neuro-QoL Fatigue, EQ-5D VAS und dem MG-ADL-Fragebogen.

Zeitraum und Datenschnitte

Die Studiendauer erstreckte sich vom 30. April 2014, als der erste Patient randomisiert wurde, bis zum 19. Februar 2016, dem Abschlusszeitpunkt des letzten teilnehmenden Patienten. Die primäre Analyse umfasste die 26-wöchige RCT-Phase für alle Patienten, die an der Studie teilnahmen.

Ähnlichkeit des Brückenkomparators Placebo + Standardtherapie in den Studien ADAPT und REGAIN

Beide Studien haben als Vergleichsarm Placebo zusätzlich zur Standardtherapie, die aus Immunsuppressiva (Kortikosteroide und NSID) und/oder Cholinesterase-Inhibitoren bestand. Dies entspricht den Empfehlungen der deutschen S2k-Leitlinie sowie der klinischen Versorgungsrealität in Deutschland. Somit kann der Brückenkomparator Placebo zusätzlich zur Standardtherapie als ein adäquater Brückenkomparator für den indirekten Vergleich nach Bucher *et al.* betrachtet werden.

Patientencharakteristika

Trotz einiger weniger Unterschiede in den demografischen Charakteristika zwischen den beiden Behandlungsgruppen besteht eine gute Vergleichbarkeit der krankheitsspezifischen Charakteristika zwischen refraktären Patienten unter Efgartigimod-Behandlung und jenen unter Eculizumab-Behandlung. Der MG-ADL-Gesamtskalenwert unterscheidet sich zwar statistisch signifikant zwischen den beiden Populationen, der Unterschied ist jedoch klinisch nicht relevant. Im Efgartigimod-Arm weisen die Patienten zu Baseline im Median einen MG-ADL-Gesamtskalenwert von 9 auf; im Eculizumab einen Gesamtskalenwert von 10. Hierbei handelt es sich also um 1 Punkt Unterschied. Dies liegt sowohl unterhalb der in der Literatur angeführten minimalen klinisch relevanten Unterschied (Minimal Clinically Important Difference, MCID) auf der MG-ADL-Skala mit 2 Punkten als auch unter dem Schwellenwert von 4 Punkten gemäß den IQWiG-Methoden 7.0 (15 % Skalenspannweite). Der Unterschied um 1 Punkt ist also zwar statistisch signifikant, aber klinisch nicht relevant. Bei dem Lebensqualitätsfragebogen MG-QoL15 ist anzumerken, dass in der REGAIN-Studie die nicht überarbeitete Version des MG-QoL15 verwendet (Skala 0 – 60) wurde. Die Ergebnisse sind daher nur teilweise mit ADAPT vergleichbar, da hier die überarbeitete Version verwendet

wurde (Skala 0 - 30). Insgesamt besteht also eine hinreichende Vergleichbarkeit der von Experten genannten wichtigen Störfaktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.6). Beide Gruppen umfassen stark vorbehandelte Patienten, bei denen auch die Liste der vorangegangenen Therapien dies bestätigt. In beiden Behandlungsgruppen erhielt die Mehrheit der Patienten eine leitliniengerechte Begleittherapie mit Cholinesterase-Inhibitoren sowie immunsuppressiver Therapie (Tabelle 4-60 und Tabelle 4-61). Insgesamt werden die Unterschiede zwischen den Patientenpopulationen als nicht schwerwiegend eingestuft, dass sie die Erfüllung der Ähnlichkeitsannahme infrage stellen. Die Patientenpopulationen werden daher für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs als hinreichend ähnlich eingeschätzt.

Zusammenfassung

Die Studien ADAPT und REGAIN weisen insgesamt ein sehr ähnliches Studiendesign auf, und auch die Patientenpopulationen sind hinreichend ähnlich. Bei den beiden Studien ADAPT und REGAIN handelt es sich um randomisierte, Placebo-kontrollierte (zusätzlich zur Standardtherapie) und multizentrische Studien, in die jeweils erwachsene Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis, die anti-AChR Antikörper-positiv sind, eingeschlossen wurden. Die Studie REGAIN hat jedoch ausschließlich therapierefraktäre Patienten mit generalisierte Myasthenia gravis eingeschlossen. Aus diesem Grund wurden für den indirekten Vergleich von Efgartigimod gegenüber Eculizumab nur die therapierefraktären Patienten der ADAPT-Studie berücksichtigt. In beiden Studien mussten die Patienten beim Screening eine generalisierte Myasthenia gravis gemäß der MGFA-Klassen II bis IV aufweisen. Es wurden in beiden Studien Patienten mit ihrer Standardtherapie (Immunsuppressiva und/oder Cholinesterase-Inhibitoren) eingeschlossen, die der deutschen S2k-Leitlinie entspricht. Auch die Zeiträume (ADAPT: 2018 – 2020; REGAIN: 2013 – 2016) der Studiendurchführung sind vergleichbar.

Trotz einiger weniger Unterschiede in den demographischen Charakteristika zwischen den Patienten, die Efgartigimod erhalten, und denen, die mit Eculizumab behandelt werden, zeigen die entscheidenden krankheitsspezifischen Charakteristika eine gute Vergleichbarkeit der beiden Patientenpopulationen. Somit weisen beide Studienpopulationen eine hinreichend ähnliche Symptomlast und Schwere der Erkrankung auf. Aus diesem Grund sind die Unterschiede der demographischen Charakteristika vernachlässigbar.

Die zwei Studien sind insgesamt hinreichend vergleichbar, um einen validen indirekten Vergleich zwischen Efgartigimod und Eculizumab durchführen zu können.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie ADAPT wurde vor allem in Studienzentren in Europa sowie in Kanada, den USA und Japan durchgeführt. So stammt ein Großteil der Studienteilnehmer aus der EU und ist kaukasischer Abstammung (Tabelle 4-21). Die in der Studie eingesetzte Vergleichstherapie (Placebo + Standardtherapie) ist im Einklang mit der deutschen S2k-Leitlinie und entspricht dem deutschen Versorgungskontext. Es konnte in den Analysen keine regionsbedingte Effektmodifikation identifiziert werden (Abschnitt 4.3.1.3.2). Weiterhin liegen keine Hinweise auf pharmakodynamische oder pharmakokinetische Unterschiede zwischen unterschiedlichen

Bevölkerungsgruppen vor, als dass sie sich auf die Studienergebnisse sowie ihre Interpretation im deutschen Kontext auswirken würden.

Die Studie CHAMPION wurde an 143 Studienzentren weltweit durchgeführt, vor allem in Studienzentren in Europa und Nordamerika. So stammt ein Großteil der Studienteilnehmer aus Europa (Tabelle 4-60). Insgesamt befinden sich 8 Studienzentren in Deutschland. Die in der Studie eingesetzte Vergleichstherapie (Placebo + Standardtherapie) ist im Einklang mit der deutschen S2k-Leitlinie und entspricht dem deutschen Versorgungskontext. Es konnten keine Einflussfaktoren gefunden werden, die gegen eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sprechen.

Die Studie REGAIN wurde an 114 Studienzentren weltweit durchgeführt, vor allem in Studienzentren in Europa. So stammt die Mehrheit der Studienteilnehmer aus Europa (Tabelle 4-62). Die in der Studie eingesetzte Vergleichstherapie (Placebo + Standardtherapie) ist im Einklang mit der deutschen S2k-Leitlinie und entspricht dem deutschen Versorgungskontext. Ähnlich wie für die Studie CHAMPION konnten keine Einflussfaktoren gefunden werden, die gegen eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sprechen.

In der Zusammenfassung zeigt sich, dass sowohl die Ergebnisse der Efgartigimod-Studie ADAPT als auch der Ravulizumab-Studie CHAMPION sowie der REGAIN-Studie für Eculizumab auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

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 4-64: Matrix der Operationalisierungen der zu vergleichenden Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Endpunkt	Operationalisierung	Studie		
		CHAMPION	REGAIN	ADAPT
MG-ADL-Score	Veränderung des MG-ADL-Scores von Baseline bis zu Woche 26	•	•	•
	Beste Ansprechrate des MG-ADL-Scores im Vergleich zu Baseline	•	•	•
	AUC der Veränderung des MG-ADL-Scores im Vergleich zu Baseline über 8 Wochen	NA	•	•
	AUC der Veränderung des MG-ADL-Scores im Vergleich zu Baseline über 10 Wochen	•	NA	•
	AUC der Veränderung des MG-ADL-Scores im Vergleich zu Baseline über 18 Wochen	•	NA	•
	AUC der Veränderung des MG-ADL-Scores im Vergleich zu Baseline über 20 Wochen	NA	•	•
	AUC der Veränderung des MG-ADL-Scores im Vergleich zu Baseline über 26 Wochen	•	•	•
	Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MG-ADL-Scores um ≥ 4 Punkte (bis) zu Woche 26	•	•	•
QMG-Score	Veränderung des QMG-Scores von Baseline bis zu Woche 26	•	•	•
	Beste Ansprechrate des QMG-Scores im Vergleich zu Baseline	•	•	•
	AUC der Veränderung des QMG-Scores im Vergleich zu Baseline über 8 Wochen	NA	•	•
	AUC der Veränderung des QMG-Scores im Vergleich zu Baseline über 10 Wochen	•	NA	•
	AUC der Veränderung des QMG-Scores im Vergleich zu Baseline über 18 Wochen	•	NA	•
	AUC der Veränderung des QMG-Scores im Vergleich zu Baseline über 20 Wochen	NA	•	•
	AUC der Veränderung des QMG-Scores im Vergleich zu Baseline über 26 Wochen	•	•	•
	Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des QMG-Scores um ≥ 6 Punkte (bis) zu Woche 26	•	•	•

Endpunkt	Operationalisierung	Studie		
		CHAMPION	REGAIN	ADAPT
MGC-Score	Veränderung des MGC-Scores von Baseline bis zu Woche 26	•	•	•
	Beste Ansprechrate des MGC-Scores im Vergleich zu Baseline	•	•	•
	AUC der Veränderung des MGC-Scores im Vergleich zu Baseline über 8 Wochen	NA	•	•
	AUC der Veränderung des MGC-Scores im Vergleich zu Baseline über 20 Wochen	NA	•	•
	AUC der Veränderung des MGC-Scores im Vergleich zu Baseline über 26 Wochen	NA	•	•
	Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MGC-Scores um ≥ 8 Punkte bis zu Woche 26	•	NA	•
EQ-5D VAS	Veränderung der EQ-5D VAS von Baseline bis zu Woche 26	•	NA	•
	Beste Ansprechrate der EQ-5D VAS im Vergleich zu Baseline	NA	NA	•
	Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte bis zu Woche 26	•	NA	•
MG-QoL15r-Score^a	Veränderung des MG-QoL15r-Scores von Baseline bis zu Woche 26	•	•	•
	Beste Ansprechrate der MG-QoL15r-Scores im Vergleich zu Baseline	•	•	•
	AUC der Veränderung des MG-QoL15r-Scores im Vergleich zu Baseline über 8 Wochen	NA	•	•
	AUC der Veränderung des MG-QoL15r-Scores im Vergleich zu Baseline über 10 Wochen	•	NA	•
	AUC der Veränderung des MG-QoL15r-Scores im Vergleich zu Baseline über 18 Wochen	•	NA	•
	AUC der Veränderung des MG-QoL15r-Scores im Vergleich zu Baseline über 20 Wochen	NA	•	•
	AUC der Veränderung des MG-QoL15r-Scores im Vergleich zu Baseline über 26 Wochen	•	•	•
	Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MG-QoL15r-Scores um ≥ 5 Punkte bis zu Woche 26	•	NA	•
Sicherheit^b	Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE	•	•	•
	UE differenziert nach Schweregrad (gemäß CTCAE Version 5.0)	•	•	•
	Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE	•	•	•
	UE, die zum Therapieabbruch führten	•	•	•

Endpunkt	Operationalisierung	Studie		
		CHAMPION	REGAIN	ADAPT
	UE, die zum Tod führten	•	•	•
	AESI: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	•	•	•
	UE differenziert nach Schweregrad (<i>post hoc</i> , Grad < 3; Grad ≥ 3)	•	NA	•
	Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT	•	•	•
	Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE nach SOC und PT	•	•	•
	UE differenziert nach Schweregrad (gemäß CTCAE Version 5.0) nach SOC und PT	•	•	•
	UE differenziert nach Schweregrad (<i>post hoc</i> , Grad < 3; Grad ≥ 3) nach SOC und PT	•	NA	•
<p>•: Analysen im Modul 4 berichtet; NA: Nicht verfügbar a: Die Studie REGAIN erhob den MG-QoL15. b: In die Analyse gingen alle bis Woche 26 aufgetretenen Ereignisse ein. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

4.3.2.1.3.1 Mortalität

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 4-65: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Efgartigimod	Ravulizumab	Eculizumab	Placebo
Indirekter Vergleich Efgartigimod vs. Ravulizumab					
1	ADAPT	•	NA	NA	•
1	CHAMPION	NA	•	NA	•
Indirekter Vergleich Efgartigimod vs. Eculizumab (refraktäre Patienten)					
1	ADAPT	•	NA	NA	•
1	REGAIN	NA	NA	•	•
•: Vorhanden; NA: Nicht verfügbar					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

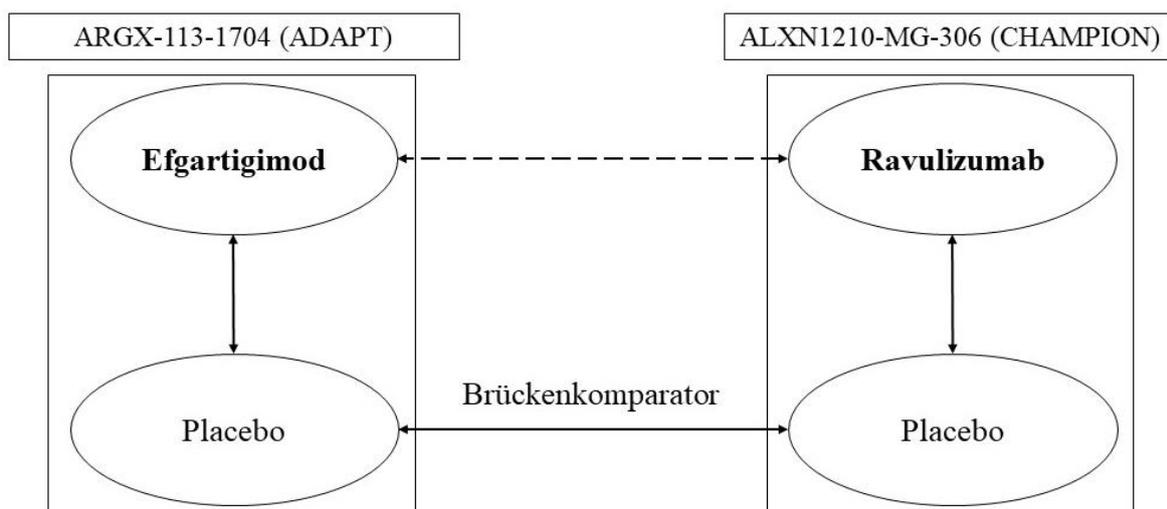


Abbildung 4-6: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs Efgartigimod vs. Ravulizumab über den Brückenkomparator Placebo

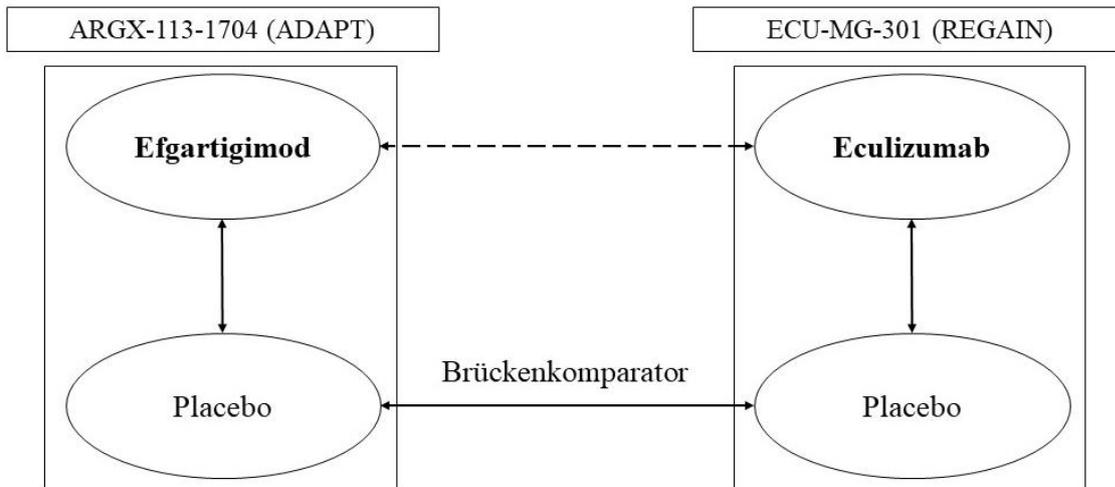


Abbildung 4-7: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs Efgartigimod vs. Eculizumab (refraktäre Patienten) über den Brückenkomparator Placebo

Die Mortalität wurde in den Studien ADAPT, CHAMPION und REGAIN nicht als eigenständiger Endpunkt erhoben, sondern im Rahmen der Erfassung von unerwünschten Ereignissen untersucht (siehe Abschnitt 4.3.2.1.3.4).

4.3.2.1.3.2 Morbidität

4.3.2.1.3.2.1 MG-ADL-Score – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-66: Operationalisierung von Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand des MG-ADL-Scores

Studie	Operationalisierung
ADAPT	Zu Angaben der Operationalisierung siehe Tabelle 4-28 Erläuterungen der statistischen Methodik befinden sich in Abschnitt 4.2.5.6.
CHAMPION	Der Erhebungszeitraum für den MG-ADL-Score umfasste die letzten 7 Tage oder die Zeit seit der letzten Visite, wenn das Intervall kürzer als 7 Tage war. Der MG-ADL wurde in der RCT-Phase zu Baseline und zu den dargestellten Zeitpunkten Woche 1, 4, 12, 18 und 26 (± 2 Tage) erhoben. Im Dossier dargestellt als: <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des MG-ADL-Scores im Vergleich von Baseline bis zu Woche 26 • Beste Ansprechrate des MG-ADL-Scores im Vergleich zu Baseline (Woche 4 vs. Woche 26) • AUC der Veränderung des MG-ADL-Scores im Vergleich zu Baseline über 10, 18 und 26 Wochen • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MG-ADL-Scores um ≥ 4 Punkte bis zu Woche 26 Die Datengrundlage der Neuauswertung nach Abschnitt 4.2.5.6 für die ITT_M-Population für die indirekten Vergleiche befindet sich in Anhang 4-K. Erläuterungen der statistischen Methodik befinden sich in Abschnitt 4.2.5.6.
REGAIN	Der MG-ADL-Score wurde in der RCT-Phase zu Baseline und zu den dargestellten Zeitpunkten Woche 1 – 4, 8, 12, 16, 20 und 26 erhoben. Im Dossier dargestellt als: <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des MG-ADL-Scores im Vergleich von Baseline bis zu Woche 26 • Beste Ansprechrate des MG-ADL-Scores im Vergleich zu Baseline (Woche 4 vs. Woche 2) • AUC der Veränderung des MG-ADL-Scores im Vergleich zu Baseline über 8, 20 und 26 Wochen • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MG-ADL-Scores um ≥ 4 Punkte zu Woche 26 Die Datengrundlage der Neuauswertung nach Abschnitt 4.2.5.6 für die mITT-Population für die indirekten Vergleiche befindet sich in Anhang 4-L. Erläuterungen der statistischen Methodik befinden sich in Abschnitt 4.2.5.6.
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 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand des MG-ADL-Scores in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ADAPT	Siehe Angaben in Tabelle 4-29					
CHAMPION	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
REGAIN	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sowohl in der Studie ADAPT mit Efgartigimod als auch in den Studien CHAMPION und REGAIN mit Ravulizumab und Eculizumab war das gesamte Studienpersonal sowie die Patienten verblindet. Das ITT-Prinzip wurde in allen Studien durch adäquate statistische Methoden umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere Faktoren, die das Potenzial zur Verzerrung beeinflussen könnten. Für den Endpunkt „Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand des MG-ADL-Scores“ ist daher mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial zu rechnen (Angaben zur Studie ADAPT befinden sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.1) [6].

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

Für die Angaben zur Studie CHAMPION für den Vergleich zu Ravulizumab wird verwiesen auf:

- Tabelle 4-68, Tabelle 4-69, Tabelle 4-70 und Tabelle 4-71

Für die Angaben zur Studie REGAIN für den Vergleich zu Eculizumab wird verwiesen auf:

- Tabelle 4-72, Tabelle 4-73, Tabelle 4-74 und Tabelle 4-75

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.

Indirekter Vergleich Efgartigimod vs. Ravulizumab

Tabelle 4-68: Ergebnisse für „Veränderung des MG-ADL-Scores im Vergleich von Baseline bis zu Woche 26“ aus RCT für den indirekten Vergleich Efgartigimod vs. Ravulizumab

Studie	ADAPT		CHAMPION	
Veränderung des MG-ADL-Scores im Vergleich zu Baseline (zu Woche 1)				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Ravulizumab	Placebo
n/N (%)	65/65 (100)	61/64 (95)	83/86 (97)	85/89 (96)
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-1,09 [-2,123; -0,058] 0,0385		-0,80 [-1,500; -0,100] 0,0265	
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,37 [-0,721; -0,016] 0,0393		-0,30 [-0,600; 0,000] 0,0496	
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-0,29 [-1,541; 0,961] 0,6624			
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,07 [-0,533; 0,393] 0,7795			

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

Studie	ADAPT		CHAMPION	
Veränderung des MG-ADL-Scores im Vergleich zu Baseline (zu Woche 4)				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Ravulizumab	Placebo
n/N (%)	63/65 (97)	62/64 (97)	84/86 (98)	84/89 (94)
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-2,88 [-3,915; -1,844] < 0,0001		-1,10 [-1,900; -0,200] 0,0119	
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,97 [-1,346; -0,603] < 0,0001		-0,35 [-0,660; -0,050] 0,0243	
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-1,78 [-3,115; -0,445] 0,0090			
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,62 [-1,101; -0,139] 0,0114			
Veränderung des MG-ADL-Scores im Vergleich zu Baseline (zu Woche 12)				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Ravulizumab	Placebo
n/N (%)	63/65 (97)	56/64 (88)	83/86 (97)	84/89 (94)
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-1,77 [-2,816; -0,716] 0,0010		-1,00 [-1,900; -0,200] 0,0206	
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,60 [-0,972; -0,235] 0,0015		-0,33 [-0,630; -0,020] 0,0337	
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-0,77 [-2,129; 0,589] 0,2699			
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,27 [-0,748; 0,208] 0,2719			
Veränderung des MG-ADL-Scores im Vergleich zu Baseline (zu Woche 18)				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Ravulizumab	Placebo
n/N (%)	62/65 (95)	55/64 (86)	82/86 (95)	82/89 (92)
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-0,42 [-1,480; 0,631] 0,4301		-1,30 [-2,200; -0,400] 0,0060	

Studie	ADAPT		CHAMPION	
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,15 [-0,509; 0,218] 0,4265		-0,40 [-0,710; -0,090] 0,0114	
LS MD [95 %-KI] p-Wert	0,88 [-0,508; 2,268] 0,2159			
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	0,25 [-0,228; 0,728] 0,3094			
Veränderung des MG-ADL-Scores im Vergleich zu Baseline (zu Woche 26)				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Ravulizumab	Placebo
n/N (%)	18/65 (28)	16/64 (25)	78/86 (91)	82/89 (92)
LS MD [95 %-KI] p-Wert	0,79 [-0,825; 2,395] 0,3387		-1,60 [-2,600; -0,700] 0,0009	
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	0,32 [-0,357; 0,999] 0,3609		-0,49 [-0,810; -0,180] 0,0024	
LS MD [95 %-KI] p-Wert	2,39 [0,515; 4,265] 0,0124			
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	0,81 [0,062; 1,558] 0,0334			
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Der indirekte Vergleich nach Bucher *et al.* zwischen Efgartigimod und der zVT Ravulizumab ergab zu den Wochen 4 und 26 einen statistisch signifikanten Unterschied der LS MD zwischen den beiden Behandlungsarmen (Woche 4: LS MD [95 %-KI]: -1,78 [-3,115; -0,445]; $p = 0,0090$; Woche 26: LS MD [95 %-KI]: 2,39 [0,515; 4,265]; $p = 0,0124$). Das Hedges' g weist in beiden Fällen darauf hin, dass es sich gemäß IQWiG-Kriterien nicht um einen klinisch relevanten Unterschied handelt.

Tabelle 4-69: Ergebnisse für „Beste Ansprechrate des MG-ADL-Scores im Vergleich zu Baseline (Woche 4 vs. Woche 26)“ aus RCT für den indirekten Vergleich Efgartigimod vs. Ravulizumab

Studie	ADAPT		CHAMPION	
Beste Ansprechrate des MG-ADL-Scores im Vergleich zu Baseline (Woche 4 vs. Woche 26)				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Ravulizumab	Placebo
n/N (%)	63/65 (97)	62/64 (97)	78/86 (91)	82/89 (92)
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-2,88 [-3,915; -1,844] < 0,0001		-1,60 [-2,600; -0,700] 0,0009	
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,97 [-1,346; -0,603] < 0,0001		-0,49 [-0,810; -0,180] 0,0024	
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-1,28 [-2,692; 0,132] 0,0753			
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,48 [-0,967; 0,007] 0,0530			
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Die Tabelle 4-69 vergleicht im Rahmen des indirekten Vergleichs nach Bucher *et al.* die beste Ansprechrate des MG-ADL-Scores im Vergleich zu Baseline zwischen Efgartigimod und Ravulizumab. Mit Efgartigimod wurde die beste Ansprechrate bereits früh zu Woche 4 erreicht während mit Ravulizumab zu Woche 26 die beste Ansprechrate des MG-ADL-Scores im Vergleich zu Baseline erreicht wurde. Die Mittelwertdifferenz ist zwischen den Behandlungsgruppen nicht statistisch signifikant und das Hedges' g weist ebenfalls darauf hin, dass es sich nicht um einen klinisch relevanten Unterschied gemäß IQWiG-Methoden handelt.

Tabelle 4-70: Ergebnisse für „AUC der Veränderung des MG-ADL-Scores im Vergleich zu Baseline über 10, 18 und 26 Wochen“ aus RCT für den indirekten Vergleich Efgartigimod vs. Ravulizumab

Studie	ADAPT		CHAMPION	
AUC der Veränderung des MG-ADL-Scores im Vergleich zu Baseline über 10 Wochen				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Ravulizumab	Placebo
N	65	64	86	89
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-17,79 [-27,618; -7,972] 0,0004		-10,45 [-19,218; -1,682] 0,0194	
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-7,34 [-20,507; 5,827] 0,2780			
AUC der Veränderung des MG-ADL-Scores im Vergleich zu Baseline über 18 Wochen				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Ravulizumab	Placebo
N	65	64	86	89
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-26,78 [-44,994; -8,566] 0,0040		-19,95 [-36,709; -3,191] 0,0195	
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-6,83 [-31,581; 17,921] 0,6008			
AUC der Veränderung des MG-ADL-Scores im Vergleich zu Baseline über 26 Wochen				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Ravulizumab	Placebo
N	65	64	86	89
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-25,33 [-54,195; 3,525] 0,0850		-31,55 [-56,653; -6,447] 0,0137	
LS MD [95 %-KI] p-Wert	6,22 [-32,029; 44,469] 0,7628			
Über 10 Wochen repräsentiert Woche 1, 2, 4 und 10. Über 18 Wochen repräsentiert Woche 1, 2, 4, 10, 12 und 18. Über 26 Wochen repräsentiert Woche 1, 2, 4, 10, 12, 18 und 26. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Der indirekte Vergleich der AUC der Veränderung des MG-ADL-Scores im Vergleich zu Baseline über 10, 18 und 26 Wochen ergab zu keinem Zeitpunkt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Efgartigimod und Ravulizumab. Es liegen numerische Vorteile für Efgartigimod über 10 und 18 Wochen vor.

Tabelle 4-71: Ergebnisse für „Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MG-ADL-Scores um ≥ 4 Punkte bis zu Woche 26“ aus RCT für den indirekten Vergleich Efgartigimod vs. Ravulizumab

Studie	ADAPT		CHAMPION	
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MG-ADL-Scores um ≥ 4 Punkte (zu Woche 1)				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Ravulizumab	Placebo
n/N (%)	18/65 (28)	7/64 (11)	16/83 (19)	12/85 (14)
RR [95 %-KI] p-Wert	2,43 [1,109; 5,336] 0,0265		1,30 [0,700; 2,700] 0,0002	
OR [95 %-KI] p-Wert	3,18 [1,184; 8,529] 0,0217		1,40 [0,600; 3,200] 0,3909	
RR [95 %-KI] p-Wert	1,87 [0,664; 5,265] 0,2389			
OR [95 %-KI] p-Wert	2,27 [0,623; 8,287] 0,2159			
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MG-ADL-Scores um ≥ 4 Punkte (zu Woche 4)				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Ravulizumab	Placebo
n/N (%)	40/65 (62)	14/64 (22)	27/84 (32)	22/84 (26)
RR [95 %-KI] p-Wert	2,78 [1,688; 4,584] 0,0001		1,20 [0,800; 2,000] < 0,0001	
OR [95 %-KI] p-Wert	5,26 [2,422; 11,443] < 0,0001		1,30 [0,700; 2,700] 0,3922	
RR [95 %-KI] p-Wert	2,32 [1,176; 4,563] 0,0150			
OR [95 %-KI] p-Wert	4,05 [1,446; 11,319] 0,0078			

Studie	ADAPT		CHAMPION	
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MG-ADL-Scores um ≥ 4 Punkte (zu Woche 12)				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Ravulizumab	Placebo
n/N (%)	31/65 (48)	11/64 (17)	36/83 (43)	25/84 (30)
RR [95 %-KI] p-Wert	2,83 [1,567; 5,100] 0,0006		1,50 [1,000; 2,200] < 0,0001	
OR [95 %-KI] p-Wert	4,71 [2,058; 10,765] 0,0002		1,80 [1,000; 3,400] 0,0712	
RR [95 %-KI] p-Wert	1,89 [0,928; 3,836] 0,0792			
OR [95 %-KI] p-Wert	2,62 [0,935; 7,322] 0,0665			
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MG-ADL-Scores um ≥ 4 Punkte (zu Woche 18)				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Ravulizumab	Placebo
n/N (%)	19/65 (29)	16/64 (25)	38/82 (46)	24/82 (29)
RR [95 %-KI] p-Wert	1,19 [0,696; 2,023] 0,5296		1,60 [1,100; 2,400] < 0,0001	
OR [95 %-KI] p-Wert	1,30 [0,573; 2,930] 0,5332		2,10 [1,100; 4,000] 0,0247	
RR [95 %-KI] p-Wert	0,74 [0,384; 1,440] 0,3867			
OR [95 %-KI] p-Wert	0,62 [0,219; 1,752] 0,3726			
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MG-ADL-Scores um ≥ 4 Punkte (zu Woche 26)				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Ravulizumab	Placebo
n/N (%)	9/65 (14)	8/64 (12)	37/78 (47)	22/82 (27)
RR [95 %-KI] p-Wert	1,10 [0,473; 2,550] 0,8280		1,80 [1,200; 2,700] < 0,0001	

Studie	ADAPT	CHAMPION
OR [95 %-KI] p-Wert	1,13 [0,381; 3,335] 0,8279	2,50 [1,300; 4,800] 0,0075
RR [95 %-KI] p-Wert		0,61 [0,240; 1,556] 0,3061
OR [95 %-KI] p-Wert		0,45 [0,127; 1,603] 0,2209
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Auch der indirekte Vergleich des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung des MG-ADL-Scores um ≥ 4 Punkte zeigt zu den frühen Wochen Vorteile zugunsten von Efgartigimod verglichen mit Ravulizumab mit einem statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Efgartigimod zu Woche 4 (RR [95 %-KI]: 2,32 [1,176; 4,563]; $p = 0,0150$).

Indirekter Vergleich Efgartigimod vs. Eculizumab (refraktäre Patienten)

Tabelle 4-72: Ergebnisse für „Veränderung des MG-ADL-Scores im Vergleich von Baseline bis zu Woche 26“ aus RCT für den indirekten Vergleich Efgartigimod vs. Eculizumab

Studie	ADAPT		REGAIN	
Veränderung des MG-ADL-Scores im Vergleich zu Baseline (zu Woche 1)				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Eculizumab	Placebo
n/N (%)	40/40 (100)	39/41 (95)	62/62 (100)	62/63 (98)
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-0,91 [-2,043; 0,223] 0,1136		-1,00 [-1,800; -0,200] 0,0125	
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,36 [-0,807; 0,083] 0,1127		-0,45 [-0,807; -0,094] 0,0132	
LS MD [95 %-KI] p-Wert		0,09 [-1,297; 1,477] 0,9067		
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert		0,09 [-0,481; 0,662] 0,7683		

Studie	ADAPT		REGAIN	
Veränderung des MG-ADL-Scores im Vergleich zu Baseline (zu Woche 2)				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Eculizumab	Placebo
n/N (%)	40/40 (100)	41/41 (100)	62/62 (100)	62/63 (98)
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-2,54 [-3,629; -1,449] < 0,0001		-2,00 [-3,000; -1,000] 0,0002	
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-1,04 [-1,502; -0,572] < 0,0001		-0,69 [-1,053; -0,330] 0,0002	
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-0,54 [-2,019; 0,939] 0,4838			
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,35 [-0,938; 0,242] 0,2499			
Veränderung des MG-ADL-Scores im Vergleich zu Baseline (zu Woche 3)				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Eculizumab	Placebo
n/N (%)	40/40 (100)	41/41 (100)	62/62 (100)	63/63 (100)
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-2,75 [-4,088; -1,411] 0,0001		-1,10 [-2,200; 0,000] 0,0505	
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,91 [-1,373; -0,455] 0,0001		-0,35 [-0,705; 0,002] 0,0512	
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-1,65 [-3,382; 0,082] 0,0615			
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,56 [-1,139; 0,022] 0,0589			
Veränderung des MG-ADL-Scores im Vergleich zu Baseline (zu Woche 4)				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Eculizumab	Placebo
n/N (%)	39/40 (98)	41/41 (100)	61/62 (98)	62/63 (98)
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-3,03 [-4,374; -1,686] < 0,0001		-2,00 [-3,200; -0,900] 0,0008	
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-1,01 [-1,477; -0,543] < 0,0001		-0,62 [-0,983; -0,259] 0,0008	

Studie	ADAPT		REGAIN	
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-1,03 [-2,799; 0,739] 0,2566			
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,39 [-0,981; 0,203] 0,1989			
Veränderung des MG-ADL-Scores im Vergleich zu Baseline (zu Woche 8)				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Eculizumab	Placebo
n/N (%)	39/40 (98)	40/41 (98)	58/62 (94)	62/63 (98)
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-0,71 [-2,117; 0,699] 0,3188		-1,90 [-3,300; -0,600] 0,0046	
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,23 [-0,669; 0,216] 0,3128		-0,52 [-0,886; -0,158] 0,0050	
LS MD [95 %-KI] p-Wert	1,19 [-0,761; 3,141] 0,2341			
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	0,29 [-0,282; 0,866] 0,3238			
Veränderung des MG-ADL-Scores im Vergleich zu Baseline (zu Woche 12)				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Eculizumab	Placebo
n/N (%)	40/40 (100)	35/41 (85)	58/62 (94)	61/63 (97)
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-2,20 [-3,712; -0,685] 0,0050		-1,60 [-2,900; -0,300] 0,0183	
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,68 [-1,143; -0,209] 0,0044		-0,44 [-0,808; -0,080] 0,0168	
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-0,60 [-2,595; 1,395] 0,5671			
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,24 [-0,829; 0,357] 0,4442			

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

Studie	ADAPT		REGAIN	
Veränderung des MG-ADL-Scores im Vergleich zu Baseline (zu Woche 16)				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Eculizumab	Placebo
n/N (%)	40/40 (100)	38/41 (93)	58/62 (94)	60/63 (95)
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-1,21 [-2,583; 0,162] 0,0829		-1,80 [-3,100; -0,400] 0,0096	
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,40 [-0,848; 0,049] 0,0801		-0,49 [-0,861; -0,128] 0,0082	
LS MD [95 %-KI] p-Wert	0,59 [-1,335; 2,515] 0,5595			
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	0,09 [-0,486; 0,675] 0,7627			
Veränderung des MG-ADL-Scores im Vergleich zu Baseline (zu Woche 20)				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Eculizumab	Placebo
n/N (%)	38/40 (95)	31/41 (76)	57/62 (92)	61/63 (97)
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-0,47 [-2,319; 1,380] 0,6136		-1,80 [-3,200; -0,400] 0,0107	
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,12 [-0,599; 0,351] 0,6332		-0,49 [-0,855; -0,122] 0,0090	
LS MD [95 %-KI] p-Wert	1,33 [-0,990; 3,650] 0,2642			
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	0,37 [-0,233; 0,970] 0,2317			
Veränderung des MG-ADL-Scores im Vergleich zu Baseline (zu Woche 26)				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Eculizumab	Placebo
n/N (%)	15/40 (38)	12/41 (29)	57/62 (92)	60/63 (95)
LS MD [95 %-KI] p-Wert	0,79 [-2,673; 4,263] 0,6386		-1,90 [-3,300; -0,600] 0,0058	
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	0,19 [-0,576; 0,946] 0,6373		-0,52 [-0,884; -0,147] 0,0061	

Studie	ADAPT	REGAIN
LS MD [95 %-KI] p-Wert	2,69 [-1,031; 6,411] 0,1571	
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	0,71 [-0,141; 1,552] 0,1021	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Der indirekte Vergleich der Veränderung des MG-ADL-Scores im Vergleich von Baseline bis zu Woche 26 zwischen Efgartigimod und Eculizumab ergab zu keinem gemessenen Zeitpunkt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-73: Ergebnisse für „Beste Ansprechrate des MG-ADL-Scores im Vergleich zu Baseline (Woche 4 vs. Woche 2)“ aus RCT für den indirekten Vergleich Efgartigimod vs. Eculizumab

Studie	ADAPT		REGAIN	
Beste Ansprechrate des MG-ADL-Scores im Vergleich zu Baseline (Woche 4 vs. Woche 2)				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Eculizumab	Placebo
n/N (%)	39/40 (98)	41/41 (100)	62/62 (100)	62/63 (98)
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-3,03 [-4,374; -1,686] < 0,0001		-2,00 [-3,000; -1,000] 0,0002	
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-1,01 [-1,477; -0,543] < 0,0001		-0,69 [-1,053; -0,330] 0,0002	
LS MD [95 %-KI] p-Wert		-1,03 [-2,705; 0,645] 0,2303		
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert		-0,32 [-0,910; 0,273] 0,2955		
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Die Tabelle 4-73 vergleicht im Rahmen des indirekten Vergleichs nach Bucher *et al.* die beste Ansprechrate des MG-ADL-Scores im Vergleich zu Baseline zwischen Efgartigimod und Eculizumab. Mit Efgartigimod wurde die beste Ansprechrate zu Woche 4 erreicht während mit Eculizumab zu Woche 2 die beste Ansprechrate des MG-ADL-Scores im Vergleich zu Baseline erreicht wurde. Der Mittelwertdifferenz ist zwischen den Behandlungsgruppen nicht statistisch signifikant und das Hedges' g weist ebenfalls darauf hin, dass es sich gemäß IQWiG-Kriterien nicht um einen klinisch relevanten Unterschied handelt.

Tabelle 4-74: Ergebnisse für „AUC der Veränderung des MG-ADL-Scores im Vergleich zu Baseline über 8, 20 und 26 Wochen“ aus RCT für den indirekten Vergleich Efgartigimod vs. Eculizumab

Studie	ADAPT		REGAIN	
AUC der Veränderung des MG-ADL-Scores im Vergleich zu Baseline über 8 Wochen				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Eculizumab	Placebo
N	40	41	62	63
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-15,19 [-24,797; -5,588] 0,0020		-12,90 [-21,385; -4,415] 0,0029	
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-2,29 [-15,106; 10,526] 0,7392			
AUC der Veränderung des MG-ADL-Scores im Vergleich zu Baseline über 20 Wochen				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Eculizumab	Placebo
N	40	41	62	63
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-31,19 [-58,569; -3,805] 0,0254		-33,90 [-58,367; -9,433] 0,0066	
LS MD [95 %-KI] p-Wert	2,71 [-34,010; 39,430] 0,8937			
AUC der Veränderung des MG-ADL-Scores im Vergleich zu Baseline über 26 Wochen				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Eculizumab	Placebo
N	40	41	62	63
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-30,21 [-73,103; 12,682] 0,1682		-45,00 [-77,421; -12,579] 0,0065	
LS MD [95 %-KI] p-Wert	14,79 [-38,976; 68,556] 0,6020			
Über 8 Wochen repräsentiert Woche 1, 2, 3, 4 und 8. Über 20 Wochen repräsentiert Woche 1, 2, 3, 4, 8, 12, 16 und 20. Über 26 Wochen repräsentiert Woche 1, 2, 3, 4, 8, 12, 16, 20 und 26. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Der indirekte Vergleich der AUC der Veränderung des MG-ADL-Scores im Vergleich zu Baseline über 8, 20 und 26 Wochen ergab zu keinem Zeitpunkt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Efgartigimod und Eculizumab.

Tabelle 4-75: Ergebnisse für „Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MG-ADL-Scores um ≥ 4 Punkte zu Woche 26“ aus RCT für den indirekten Vergleich Efgartigimod vs. Eculizumab

Studie	ADAPT		REGAIN	
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MG-ADL-Scores um ≥ 4 Punkte (zu Woche 26)				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Eculizumab	Placebo
n/N (%)	8/40 (20)	6/41 (15)	34/62 (55)	23/63 (37)
RR [95 %-KI] p-Wert	1,27 [0,498; 3,235] 0,6179		1,50 [1,011; 2,233] 0,0397	
OR [95 %-KI] p-Wert	1,36 [0,410; 4,492] 0,6176		2,11 [1,032; 4,323] 0,0397	
RR [95 %-KI] p-Wert	0,85 [0,306; 2,335] 0,7590			
OR [95 %-KI] p-Wert	0,64 [0,160; 2,598] 0,5475			
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Auch der indirekte Vergleich des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung des MG-ADL-Scores um ≥ 4 Punkte zu Woche 26 ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (RR [95 %-KI]: 0,85 [0,306; 2,335]; p = 0,7590).

Gesamtfazit zum Endpunkt „Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand des MG-ADL-Scores“

Die oben dargestellten Daten für den indirekten Vergleich von Efgartigimod mit Ravulizumab bzw. Eculizumab (refraktäre Patienten) zum Endpunkt „Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand des MG-ADL-Scores“ zeigen eine Überlegenheit von Efgartigimod gegenüber einer Behandlung mit Ravulizumab insbesondere in den frühen Wochen der Behandlung. Der MG-ADL-Score bewertet die Myasthenia gravis-Symptome und ihre Auswirkungen auf die täglichen Aktivitäten. Patienten in Efgartigimod-Behandlung profitieren von einem schnellen Wirkeintritt der Behandlung und somit einer frühen Milderung der Myasthenia gravis-Symptome sowie die frühe Erleichterung der täglichen Aktivitäten. Somit wird die Symptomlast der Erkrankung zu einem früheren

Zeitpunkt unter der Behandlung mit Efgartigimod reduziert. Das deutet darauf hin, dass die Symptome der Myasthenia gravis weniger ausgeprägt und/oder besser unter Kontrolle sind. Dies ist auf einer wirksamen Behandlung unter Efgartigimod zurückzuführen, die darauf abzielt, die Muskelschwäche zu verbessern.

Ergebnisse im Vergleich zum Brückenkomparator Placebo liegen für Efgartigimod; Ravulizumab sowie Eculizumab (refraktäre Patienten) im vorliegenden Anwendungsgebiet lediglich aus den Studien ADAPT (Efgartigimod), CHAMPION (Ravulizumab) und REGAIN (Eculizumab) vor, so dass hier keine Aussage im Hinblick auf die Homogenität der Ergebnisse möglich ist.

Da es für Efgartigimod und Ravulizumab bzw. Eculizumab keine direkt vergleichenden Studien gibt, entfällt hier entsprechend die Konsistenzprüfung im Hinblick auf Unterschiede zwischen direkter und indirekter Evidenz.

Angaben zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.2.1.2.

4.3.2.1.3.2.2 QMG-Score – indirekte Vergleiche aus 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 Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand des QMG-Scores

Studie	Operationalisierung
ADAPT	Zu Angaben der Operationalisierung siehe Tabelle 4-32 Erläuterungen der statistischen Methodik befinden sich in Abschnitt 4.2.5.6.
CHAMPION	<p>Der QMG-Score wurde in der RCT-Phase zu Baseline und zu den dargestellten Zeitpunkten Woche 1, 4, 12, 18 und 26 (± 2 Tage) erhoben.</p> <p>Im Dossier dargestellt als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des QMG-Scores im Vergleich von Baseline bis zu Woche 26 • Beste Ansprechrate des QMG-Scores im Vergleich zu Baseline (Woche 4 vs. Woche 18; Woche 4 vs. Woche 26) • AUC der Veränderung des QMG-Scores im Vergleich zu Baseline über 10, 18 und 26 Wochen • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des QMG-Scores um ≥ 6 Punkte bis zu Woche 26 <p>Die Datengrundlage der Neuauswertung nach Abschnitt 4.2.5.6 für die ITT_M-Population für die indirekten Vergleiche befindet sich in Anhang 4-K.</p> <p>Zusätzlich wurden Sensitivitätsanalysen berechnet, in denen Patienten ohne Wert zu dem betrachteten Zeitpunkt als Non-Responder ausgewertet werden, um das ITT-Prinzip zu wahren. Diese Analysen werden im Anhang 4-M dargestellt.</p> <p>Erläuterungen der statistischen Methodik befinden sich in Abschnitt 4.2.5.6.</p>
REGAIN	<p>Der QMG-Score wurde in der RCT-Phase zu Baseline und zu den dargestellten Zeitpunkten Woche 1 – 4, 8, 12, 16, 20 und 26 erhoben. Der QMG-Gesamtskalenwert in Woche 26 wurde abweichend vom finalen SAP (Version 3.0) – basierend auf Feedback der FDA – ohne das okuläre Item berechnet.</p> <p>Im Dossier dargestellt als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des QMG-Scores im Vergleich von Baseline bis zu Woche 26 • Beste Ansprechrate des QMG-Scores im Vergleich zu Baseline (Woche 4 vs. Woche 26) • AUC der Veränderung des QMG-Scores im Vergleich zu Baseline über 8, 20 und 26 Wochen • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des QMG-Scores um ≥ 6 Punkte zu Woche 26 <p>Die Datengrundlage der Neuauswertung nach Abschnitt 4.2.5.6 für die mITT-Population für die indirekten Vergleiche befindet sich in Anhang 4-L.</p> <p>Zusätzlich wurden Sensitivitätsanalysen berechnet, in denen Patienten ohne Wert zu dem betrachteten Zeitpunkt als Non-Responder ausgewertet werden, um das ITT-Prinzip zu wahren. Diese Analysen werden im Anhang 4-M dargestellt.</p> <p>Erläuterungen der statistischen Methodik befinden sich in Abschnitt 4.2.5.6.</p>
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 Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand des QMG-Scores in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ADAPT	Siehe Angaben in Tabelle 4-33					
CHAMPION	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
REGAIN	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sowohl in der Studie ADAPT mit Efgartigimod als auch in den Studien CHAMPION und REGAIN mit Ravulizumab und Eculizumab war das gesamte Studienpersonal sowie die Patienten verblindet. Das ITT-Prinzip wurde in allen Studien durch adäquate statistische Methoden umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere Faktoren, die das Potenzial zur Verzerrung beeinflussen könnten. Für den Endpunkt „Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand des QMG-Scores“ ist daher mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial zu rechnen (Angaben zur Studie ADAPT befinden sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.1) [6].

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

Für die Angaben zur Studie CHAMPION für den Vergleich zu Ravulizumab wird verwiesen auf:

- Tabelle 4-78, Tabelle 4-79, Tabelle 4-80 und Tabelle 4-81

Für die Angaben zur Studie REGAIN für den Vergleich zu Eculizumab wird verwiesen auf:

- Tabelle 4-82, Tabelle 4-83, Tabelle 4-84 und Tabelle 4-85

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.

Indirekter Vergleich Efgartigimod vs. Ravulizumab

Tabelle 4-78: Ergebnisse für „Veränderung des QMG-Scores im Vergleich von Baseline bis zu Woche 26“ aus RCT für den indirekten Vergleich Efgartigimod vs. Ravulizumab

Studie	ADAPT		CHAMPION	
Veränderung des QMG-Scores im Vergleich zu Baseline (zu Woche 1)				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Ravulizumab	Placebo
n/N (%)	64/65 (98)	59/62 (95)	81/86 (94)	81/89 (91)
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-2,88 [-4,289; -1,466] 0,0001		-1,20 [-2,000; -0,300] 0,0084	
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,72 [-1,086; -0,356] 0,0001		-0,37 [-0,680; -0,060] 0,0192	
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-1,68 [-3,324; -0,036] 0,0448			
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,35 [-0,829; 0,129] 0,1525			

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

Studie	ADAPT		CHAMPION	
Veränderung des QMG-Scores im Vergleich zu Baseline (zu Woche 4)				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Ravulizumab	Placebo
n/N (%)	62/65 (95)	59/62 (95)	79/86 (92)	76/89 (85)
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-5,18 [-6,602; -3,767] < 0,0001		-1,80 [-2,900; -0,700] 0,0012	
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-1,30 [-1,697; -0,910] < 0,0001		-0,48 [-0,800; -0,160] 0,0033	
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-3,38 [-5,149; -1,611] 0,0002			
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,82 [-1,327; -0,313] 0,0016			
Veränderung des QMG-Scores im Vergleich zu Baseline (zu Woche 12)				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Ravulizumab	Placebo
n/N (%)	63/65 (97)	54/62 (87)	73/86 (85)	72/89 (81)
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-3,10 [-4,527; -1,668] < 0,0001		-1,30 [-2,400; -0,100] 0,0292	
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,79 [-1,163; -0,408] < 0,0001		-0,34 [-0,660; -0,010] 0,0400	
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-1,80 [-3,626; 0,026] 0,0530			
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,45 [-0,948; 0,048] 0,0762			
Veränderung des QMG-Scores im Vergleich zu Baseline (zu Woche 18)				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Ravulizumab	Placebo
n/N (%)	62/65 (95)	52/62 (84)	79/86 (92)	72/89 (81)
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-2,18 [-3,618; -0,740] 0,0031		-2,00 [-3,200; -0,900] 0,0008	

Studie	ADAPT		CHAMPION	
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,56 [-0,932; -0,180] 0,0036		-0,52 [-0,840; -0,190] 0,0018	
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-0,18 [-2,026; 1,666] 0,8588			
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,04 [-0,537; 0,457] 0,8839			
Veränderung des QMG-Scores im Vergleich zu Baseline (zu Woche 26)				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Ravulizumab	Placebo
n/N (%)	16/65 (25)	13/62 (21)	76/86 (88)	78/89 (88)
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-1,82 [-3,998; 0,366] 0,1028		-2,00 [-3,200; -0,800] 0,0009	
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,59 [-1,342; 0,158] 0,1231		-0,50 [-0,820; -0,180] 0,0022	
LS MD [95 %-KI] p-Wert	0,18 [-2,289; 2,649] 0,8950			
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,09 [-0,905; 0,725] 0,8398			
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Der indirekte Vergleich zwischen Efgartigimod und Ravulizumab ergab ähnlich wie bei den MG-ADL-Endpunkten bereits früh in der Behandlung zu den Wochen 1 und 4 einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Efgartigimod (Woche 1: LS MD [95 %-KI]: -1,68 [-3,324; -0,036]; p = 0,0448; Woche 4: LS MD [95 %-KI]: -3,38 [-5,149; -1,611]; p = 0,0002). Das Hedges' g zu Woche 4 von -0,82 (95 %-KI: [-1,327; -0,313]) lag außerhalb des Irrelevanzbereichs und ist somit klinisch relevant.

Tabelle 4-79: Ergebnisse für „Beste Ansprechrate QMG-Scores im Vergleich zu Baseline (Woche 4 vs. Woche 18; Woche 4 vs. Woche 26)“ aus RCT für den indirekten Vergleich Efgartigimod vs. Ravulizumab

Studie	ADAPT		CHAMPION	
Beste Ansprechrate des QMG-Scores im Vergleich zu Baseline (Woche 4 vs. Woche 18)				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Ravulizumab	Placebo
n/N (%)	62/65 (95)	59/62 (95)	79/86 (92)	72/89 (81)
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-5,18 [-6,602; -3,767] < 0,0001		-2,00 [-3,200; -0,900] 0,0008	
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-1,30 [-1,697; -0,910] < 0,0001		-0,52 [-0,840; -0,190] 0,0018	
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-3,18 [-5,009; -1,351] 0,0007			
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,78 [-1,290; -0,270] 0,0028			
Beste Ansprechrate des QMG-Scores im Vergleich zu Baseline (Woche 4 vs. Woche 26)				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Ravulizumab	Placebo
n/N (%)	62/65 (95)	59/62 (95)	76/86 (88)	78/89 (88)
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-5,18 [-6,602; -3,767] < 0,0001		-2,00 [-3,200; -0,800] 0,0009	
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-1,30 [-1,697; -0,910] < 0,0001		-0,50 [-0,820; -0,180] 0,0022	
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-3,18 [-5,009; -1,351] 0,0007			
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,80 [-1,307; -0,293] 0,0020			
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Die Tabelle 4-79 vergleicht im Rahmen des indirekten Vergleichs nach Bucher *et al.* die beste Ansprechrate des QMG-Scores im Vergleich zu Baseline zwischen Efgartigimod und Ravulizumab. Mit Efgartigimod wurde die beste Ansprechrate bereits früh zu Woche 4 erreicht während mit Ravulizumab zu Woche 18 und 26 die beste Ansprechrate des QMG-Scores im Vergleich zu Baseline erreicht wurde. Die Mittelwertdifferenz ist zwischen den Behandlungsgruppen zu beiden Zeitpunkten zugunsten von Efgartigimod statistisch signifikant (Woche 4 vs. Woche 18: LS MD [95 %-KI]: -3,18 [-5,009; -1,351]; $p = 0,0007$; Woche 4 vs. Woche 26: LS MD [95 %-KI]: -3,18 [-5,009; -1,351]; $p = 0,0007$). Das Hedges' g liegt in beiden Vergleichen vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs und sind somit klinisch relevant.

Tabelle 4-80: Ergebnisse für „AUC der Veränderung des QMG-Scores im Vergleich zu Baseline über 10, 18 und 26 Wochen“ aus RCT für den indirekten Vergleich Efgartigimod vs. Ravulizumab

Studie	ADAPT		CHAMPION	
AUC der Veränderung des QMG-Scores im Vergleich zu Baseline über 10 Wochen				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Ravulizumab	Placebo
N	65	62	86	89
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-34,89 [-48,314; -21,474] < 0,0001		-16,27 [-27,105; -5,445] 0,0033	
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-18,61 [-35,860; -1,370] 0,0341			
AUC der Veränderung des QMG-Scores im Vergleich zu Baseline über 18 Wochen				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Ravulizumab	Placebo
N	65	62	86	89
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-55,53 [-80,383; -30,687] < 0,0001		-29,63 [-50,509; -8,761] 0,0054	
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-25,89 [-58,347; 6,557] 0,1178			
AUC der Veränderung des QMG-Scores im Vergleich zu Baseline über 26 Wochen				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Ravulizumab	Placebo
N	65	62	86	89
LS MD [95 %-KI]	-71,51 [-110,821; -32,206]		-46,08 [-77,245; -14,905]	

p-Wert	0,0004	0,0038
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-25,43 [-75,595; 24,735] 0,3253	
Über 10 Wochen repräsentiert Woche 1, 2, 4 und 10. Über 18 Wochen repräsentiert Woche 1, 2, 4, 10, 12 und 18. Über 26 Wochen repräsentiert Woche 1, 2, 4, 10, 12, 18 und 26. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Der indirekte Vergleich der AUC über 10, 18 und 26 Wochen ergab für AUC der Veränderung des QMG-Scores im Vergleich zu Baseline über 10 Wochen einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Efgartigimod und Ravulizumab zugunsten von Efgartigimod (LS MD [95 %-KI]: -18,61 [-35,860; -1,370]; p = 0,0341). Über 18 und 26 Wochen sind numerische Vorteile zugunsten von Efgartigimod zu beobachten.

Tabelle 4-81: Ergebnisse für „Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des QMG-Scores um ≥ 6 Punkte bis zu Woche 26“ aus RCT für den indirekten Vergleich Efgartigimod vs. Ravulizumab

Studie	ADAPT		CHAMPION	
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des QMG-Scores um ≥ 6 Punkte (zu Woche 1)				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Ravulizumab	Placebo
n/N (%)	14/65 (22)	1/62 (2)	10/81 (12)	2/81 (2)
RR [95 %-KI] p-Wert	12,27 [1,829; 82,310] 0,0098		4,90 [1,100; 21,700] < 0,0001	
OR [95 %-KI] p-Wert	19,03 [2,202; 164,414] 0,0074		5,60 [1,200; 26,500] 0,0178	
RR [95 %-KI] p-Wert	2,50 [0,223; 28,098] 0,4659			
OR [95 %-KI] p-Wert	3,40 [0,239; 48,301] 0,3727			

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

Studie	ADAPT		CHAMPION	
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des QMG-Scores um ≥ 6 Punkte (zu Woche 4)				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Ravulizumab	Placebo
n/N (%)	30/65 (46)	3/62 (5)	20/79 (25)	7/76 (9)
RR [95 %-KI] p-Wert	9,75 [3,184; 29,870] 0,0001		2,70 [1,200; 6,100] < 0,0001	
OR [95 %-KI] p-Wert	19,73 [5,459; 71,282] < 0,0001		3,30 [1,300; 8,200] 0,0097	
RR [95 %-KI] p-Wert	3,61 [0,905; 14,403] 0,0685			
OR [95 %-KI] p-Wert	5,98 [1,231; 29,045] 0,0264			
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des QMG-Scores um ≥ 6 Punkte (zu Woche 12)				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Ravulizumab	Placebo
n/N (%)	22/65 (34)	5/62 (8)	18/73 (25)	6/72 (8)
RR [95 %-KI] p-Wert	4,37 [1,784; 10,694] 0,0013		3,00 [1,300; 7,000] < 0,0001	
OR [95 %-KI] p-Wert	6,28 [2,199; 17,936] 0,0006		3,70 [1,400; 10,000] 0,0076	
RR [95 %-KI] p-Wert	1,46 [0,426; 4,978] 0,5600			
OR [95 %-KI] p-Wert	1,70 [0,403; 7,149] 0,4803			
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des QMG-Scores um ≥ 6 Punkte (zu Woche 18)				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Ravulizumab	Placebo
n/N (%)	16/65 (25)	5/62 (8)	26/79 (33)	7/72 (10)
RR [95 %-KI] p-Wert	3,26 [1,263; 8,409] 0,0145		3,40 [1,600; 7,200] < 0,0001	

Studie	ADAPT		CHAMPION	
OR [95 %-KI] p-Wert	4,11 [1,378; 12,247] 0,0112		4,60 [1,900; 11,300] 0,0005	
RR [95 %-KI] p-Wert	0,96 [0,286; 3,215] 0,9505			
OR [95 %-KI] p-Wert	0,89 [0,218; 3,659] 0,8847			
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des QMG-Scores um ≥ 6 Punkte (zu Woche 26)				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Ravulizumab	Placebo
n/N (%)	6/65 (9)	1/62 (2)	21/76 (28)	6/78 (8)
RR [95 %-KI] p-Wert	6,12 [0,696; 53,741] 0,1024		3,60 [1,500; 8,500] < 0,0001	
OR [95 %-KI] p-Wert	6,76 [0,747; 61,140] 0,0891		4,50 [1,700; 11,800] 0,0012	
RR [95 %-KI] p-Wert	1,70 [0,164; 17,647] 0,6697			
OR [95 %-KI] p-Wert	1,50 [0,135; 16,659] 0,7532			
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Der indirekte Vergleich des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung des QMG-Scores um ≥ 6 Punkte bis Woche 26 zeigt insbesondere zu den frühen Wochen numerische Vorteile zugunsten von Efgartigimod verglichen mit Ravulizumab jedoch ohne statistisch signifikante Ergebnisse.

Indirekter Vergleich Efgartigimod vs. Eculizumab (refraktäre Patienten)

Tabelle 4-82: Ergebnisse für „Veränderung des QMG-Scores im Vergleich von Baseline bis zu Woche 26“ aus RCT für den indirekten Vergleich Efgartigimod vs. Eculizumab

Studie	ADAPT		REGAIN	
Veränderung des QMG-Scores im Vergleich zu Baseline (zu Woche 1)				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Eculizumab	Placebo
n/N (%)	40/40 (100)	37/39 (95)	61/62 (98)	62/63 (98)
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-2,50 [-3,914; -1,088] 0,0007		-1,00 [-2,000; 0,100] 0,0644	
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,80 [-1,270; -0,338] 0,0008		-0,34 [-0,700; 0,012] 0,0584	
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-1,50 [-3,260; 0,260] 0,0946			
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,46 [-1,044; 0,132] 0,1283			
Veränderung des QMG-Scores im Vergleich zu Baseline (zu Woche 2)				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Eculizumab	Placebo
n/N (%)	40/40 (100)	39/39 (100)	62/62 (100)	62/63 (98)
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-4,09 [-5,669; -2,512] < 0,0001		-1,70 [-3,000; -0,500] 0,0071	
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-1,16 [-1,639; -0,682] < 0,0001		-0,48 [-0,834; -0,120] 0,0089	
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-2,39 [-4,403; -0,377] 0,0198			
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,68 [-1,281; -0,085] 0,0250			

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

Studie	ADAPT		REGAIN	
Veränderung des QMG-Scores im Vergleich zu Baseline (zu Woche 3)				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Eculizumab	Placebo
n/N (%)	40/40 (100)	39/39 (100)	62/62 (100)	63/63 (100)
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-4,54 [-6,312; -2,763] < 0,0001		-1,40 [-2,900; 0,000] 0,0472	
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-1,15 [-1,623; -0,668] < 0,0001		-0,35 [-0,700; 0,007] 0,0546	
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-3,14 [-5,432; -0,848] 0,0073			
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,80 [-1,399; -0,208] 0,0081			
Veränderung des QMG-Scores im Vergleich zu Baseline (zu Woche 4)				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Eculizumab	Placebo
n/N (%)	39/40 (98)	39/39 (100)	61/62 (98)	61/63 (97)
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-5,10 [-6,948; -3,261] < 0,0001		-1,80 [-3,300; -0,200] 0,0256	
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-1,25 [-1,734; -0,760] < 0,0001		-0,42 [-0,775; -0,058] 0,0229	
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-3,30 [-5,708; -0,892] 0,0073			
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,83 [-1,440; -0,228] 0,0070			
Veränderung des QMG-Scores im Vergleich zu Baseline (zu Woche 8)				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Eculizumab	Placebo
n/N (%)	39/40 (98)	37/39 (95)	58/62 (94)	61/63 (97)
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-1,38 [-2,911; 0,142] 0,0747		-2,70 [-4,300; -1,000] 0,0021	
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,41 [-0,869; 0,040] 0,0767		-0,57 [-0,937; -0,203] 0,0023	

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

Studie	ADAPT		REGAIN	
LS MD [95 %-KI] p-Wert	1,32 [-0,928; 3,568] 0,2525			
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	0,16 [-0,425; 0,745] 0,6039			
Veränderung des QMG-Scores im Vergleich zu Baseline (zu Woche 12)				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Eculizumab	Placebo
n/N (%)	40/40 (100)	33/39 (85)	58/62 (94)	60/63 (95)
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-3,11 [-5,156; -1,072] 0,0033		-2,50 [-4,300; -0,800] 0,0053	
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,72 [-1,195; -0,242] 0,0031		-0,52 [-0,889; -0,155] 0,0053	
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-0,61 [-3,299; 2,079] 0,6697			
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,20 [-0,801; 0,405] 0,5301			
Veränderung des QMG-Scores im Vergleich zu Baseline (zu Woche 16)				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Eculizumab	Placebo
n/N (%)	40/40 (100)	37/39 (95)	58/62 (94)	60/63 (95)
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-2,87 [-4,721; -1,021] 0,0028		-2,30 [-3,800; -0,700] 0,0056	
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,70 [-1,166; -0,244] 0,0030		-0,53 [-0,899; -0,164] 0,0046	
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-0,57 [-2,983; 1,843] 0,6564			
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,17 [-0,760; 0,422] 0,5872			

Studie	ADAPT		REGAIN	
Veränderung des QMG-Scores im Vergleich zu Baseline (zu Woche 20)				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Eculizumab	Placebo
n/N (%)	38/40 (95)	30/39 (77)	57/62 (92)	60/63 (95)
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-1,57 [-3,834; 0,685] 0,1685		-2,60 [-4,300; -1,000] 0,0022	
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,34 [-0,823; 0,142] 0,1680		-0,58 [-0,945; -0,205] 0,0023	
LS MD [95 %-KI] p-Wert	1,03 [-1,768; 3,828] 0,4800			
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	0,24 [-0,374; 0,844] 0,4583			
Veränderung des QMG-Scores im Vergleich zu Baseline (zu Woche 26)				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Eculizumab	Placebo
n/N (%)	13/40 (32)	9/39 (23)	56/62 (90)	60/63 (95)
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-2,88 [-6,991; 1,230] 0,1568		-3,00 [-4,600; -1,300] 0,0006	
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,64 [-1,511; 0,238] 0,1519		-0,67 [-1,044; -0,295] 0,0005	
LS MD [95 %-KI] p-Wert	0,12 [-4,309; 4,549] 0,9615			
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	0,03 [-0,923; 0,982] 0,9559			
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Der indirekte Vergleich der Veränderung des QMG-Scores im Vergleich zu Baseline bis Woche 26 zwischen Efgartigimod und Eculizumab ergab zu den Wochen 2 bis 4, also früh in der Behandlung, statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Efgartigimod (Woche 2: LS MD [95 %-KI]: -2,39 [-4,403; -0,377]; p = 0,0198; Woche 3: LS MD [95 %-KI]: -3,14 [-5,432; -0,848]; p = 0,0073; Woche 4: LS MD [95 %-KI]: -3,30 [-5,708; -0,892]; p = 0,0073). Das Hedges' g lag hier zu Woche 3 und 4 vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs und zeigt die klinische Relevanz der Ergebnisse.

Tabelle 4-83: Ergebnisse für „Beste Ansprechrate des QMG-Scores im Vergleich zu Baseline (Woche 4 vs. Woche 26)“ aus RCT für den indirekten Vergleich Efgartigimod vs. Eculizumab

Studie	ADAPT		REGAIN	
Beste Ansprechrate des QMG-Scores im Vergleich zu Baseline (Woche 4 vs. Woche 26)				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Eculizumab	Placebo
n/N (%)	39/40 (98)	39/39 (100)	56/62 (90)	60/63 (95)
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-5,10 [-6,948; -3,261] < 0,0001		-3,00 [-4,600; -1,300] 0,0006	
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-1,25 [-1,734; -0,760] < 0,0001		-0,67 [-1,044; -0,295] 0,0005	
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-2,10 [-4,574; 0,374] 0,0959			
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,58 [-1,196; 0,035] 0,0641			
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Der indirekte Vergleich der besten Ansprechrate des QMG-Scores im Vergleich zu Baseline vergleicht die beste Ansprechrate unter Efgartigimod zu Woche 4 mit Eculizumab zu Woche 26. Der Vergleich ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Tabelle 4-84: Ergebnisse für „AUC der Veränderung des QMG-Scores im Vergleich zu Baseline über 8, 20 und 26 Wochen“ aus RCT für den indirekten Vergleich Efgartigimod vs. Eculizumab

Studie	ADAPT		REGAIN	
AUC der Veränderung des QMG-Scores im Vergleich zu Baseline über 8 Wochen				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Eculizumab	Placebo
N	40	39	62	63
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-26,66 [-38,987; -14,331] < 0,0001		-13,80 [-24,796; -2,804] 0,0138	
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-12,86 [-29,379; 3,659] 0,1271			
AUC der Veränderung des QMG-Scores im Vergleich zu Baseline über 20 Wochen				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Eculizumab	Placebo
N	40	39	62	63
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-56,52 [-91,725; -21,312] 0,0017		-43,40 [-74,411; -12,389] 0,0061	
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-13,12 [-60,036; 33,796] 0,5957			
AUC der Veränderung des QMG-Scores im Vergleich zu Baseline über 26 Wochen				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Eculizumab	Placebo
N	40	39	62	63
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-69,88 [-123,803; -15,966] 0,0110		-60,20 [-101,288; -19,112] 0,0041	
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-9,68 [-77,468; 58,108] 0,7919			
Über 8 Wochen repräsentiert Woche 1, 2, 3, 4 und 8. Über 20 Wochen repräsentiert Woche 1, 2, 3, 4, 8, 12, 16 und 20. Über 26 Wochen repräsentiert Woche 1, 2, 3, 4, 8, 12, 16, 20 und 26. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Der indirekte Vergleich der AUC der Veränderung des QMG-Scores im Vergleich zu Baseline über 8, 20 und 26 Wochen ergab zu keinem Zeitpunkt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Efgartigimod und Eculizumab.

Tabelle 4-85: Ergebnisse für „Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des QMG-Scores um ≥ 6 Punkte zu Woche 26“ aus RCT für den indirekten Vergleich Efgartigimod vs. Eculizumab

Studie	ADAPT		REGAIN	
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des QMG-Scores um ≥ 6 Punkte (zu Woche 26)				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Eculizumab	Placebo
n/N (%)	5/40 (12)	0/39 (0)	24/62 (39)	9/63 (14)
RR [95 %-KI] p-Wert	3,25 [0,807; 13,056] 0,0974		2,71 [1,371; 5,355] 0,0020	
OR [95 %-KI] p-Wert	3,79 [0,799; 17,949] 0,0934		3,79 [1,586; 9,057] 0,0020	
RR [95 %-KI] p-Wert	1,20 [0,255; 5,648] 0,8295			
OR [95 %-KI] p-Wert	1,00 [0,168; 5,950] 0,9999			
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Der indirekte Vergleich des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung des QMG-Scores um ≥ 6 Punkte ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Gesamtfazit zum Endpunkt „Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand des QMG-Scores“

Die oben dargestellten Daten für den indirekten Vergleich von Efgartigimod mit Ravulizumab bzw. Eculizumab (refraktäre Patienten) zum Endpunkt „Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand des QMG-Scores“ zeigen eine Überlegenheit von Efgartigimod gegenüber einer Behandlung mit Ravulizumab insbesondere in den frühen Wochen der Behandlung. Patienten in Efgartigimod-Behandlung profitieren von einem schnellen Wirkeintritt der Behandlung und somit einer frühen Milderung der Myasthenia gravis-Symptome. Somit wird die Symptomlast der Erkrankung zu einem früheren Zeitpunkt unter der Behandlung mit Efgartigimod reduziert als unter Ravulizumab bzw. Eculizumab. Das deutet darauf hin, dass die Symptome der Myasthenia gravis unter Efgartigimod bereits früh weniger ausgeprägt und/oder besser unter Kontrolle sind. Dies ist auf

einer wirksamen Behandlung unter Efgartigimod zurückzuführen, die darauf abzielt, die Muskelschwäche zu verbessern. Für den Endpunkt des QMG-Scores zeigen sich auch statistische Vorteile in dem indirekten Vergleich, der ausschließlich die refraktäre Population betrachtet, eine besonders vulnerable Patientengruppe, bei denen die Krankheit resistent oder unempfindlich gegenüber den angewandten Therapien ist. Der indirekte Vergleich zeigt auch bei der gesonderten Betrachtung dieser Patienten statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Efgartigimod bereits früh in der Behandlung mit Efgartigimod.

Ergebnisse im Vergleich zum Brückenkomparator Placebo liegen für Efgartigimod; Ravulizumab sowie Eculizumab (refraktäre Patienten) im vorliegenden Anwendungsgebiet lediglich aus den Studien ADAPT (Efgartigimod), CHAMPION (Ravulizumab) und REGAIN (Eculizumab) vor, so dass hier keine Aussage im Hinblick auf die Homogenität der Ergebnisse möglich ist.

Da es für Efgartigimod und Ravulizumab bzw. Eculizumab keine direkt vergleichenden Studien gibt, entfällt hier entsprechend die Konsistenzprüfung im Hinblick auf Unterschiede zwischen direkter und indirekter Evidenz.

Angaben zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.2.1.2.

4.3.2.1.3.2.3 MGC-Score – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-86: Operationalisierung von Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik anhand des MGC-Scores

Studie	Operationalisierung
ADAPT	Zu Angaben der Operationalisierung siehe Tabelle 4-35 Erläuterungen der statistischen Methodik befinden sich in Abschnitt 4.2.5.6.
CHAMPION	Der MGC wurde in der RCT-Phase zu Baseline und zu den dargestellten Zeitpunkten Woche 1, 4, 12, 18 und 26 (± 2 Tage) erhoben. Im Dossier dargestellt als: <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des MGC-Scores von Baseline bis zu Woche 26 • Beste Ansprechrate des MGC-Scores im Vergleich zu Baseline (Woche 4 vs. Woche 26) • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MGC-Scores um ≥ 8 Punkte bis zu Woche 26 Die Datengrundlage der Neuauswertung nach Abschnitt 4.2.5.6 für die ITT_M-Population für die indirekten Vergleiche befindet sich in Anhang 4-K. Erläuterungen der statistischen Methodik befinden sich in Abschnitt 4.2.5.6.
REGAIN	Der MGC wurde in der RCT-Phase zu Baseline und zu den dargestellten Zeitpunkten Woche 1 – 4, 8, 12, 16, 20 und 26 erhoben. Im Dossier dargestellt als: <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des MGC-Scores von Baseline bis zu Woche 26 • Beste Ansprechrate des MGC-Scores im Vergleich zu Baseline (Woche 4 vs. Woche 8) • AUC der Veränderung des MGC-Scores im Vergleich zu Baseline über 8, 20 und 26 Wochen Die Datengrundlage der Neuauswertung nach Abschnitt 4.2.5.6 für die mITT-Population für die indirekten Vergleiche befindet sich in Anhang 4-L. Die Erläuterungen der statistischen Methodik befinden sich in Abschnitt 4.2.5.6.
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 4-87: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik anhand des MGC-Scores in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ADAPT	Siehe Angaben in Tabelle 4-36					
CHAMPION	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
REGAIN	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sowohl in der Studie ADAPT mit Efgartigimod als auch in den Studien CHAMPION und REGAIN mit Ravulizumab und Eculizumab war das gesamte Studienpersonal sowie die Patienten verblindet. Das ITT-Prinzip wurde in allen Studien durch adäquate statistische Methoden umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere Faktoren, die das Potenzial zur Verzerrung beeinflussen könnten. Für den Endpunkt „Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik anhand des MGC-Scores“ ist daher mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial zu rechnen (Angaben zur Studie ADAPT befinden sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.1) [6].

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

Für die Angaben zur Studie CHAMPION für den Vergleich zu Ravulizumab wird verwiesen auf:

- Tabelle 4-88, Tabelle 4-89 und Tabelle 4-90

Für die Angaben zur Studie REGAIN für den Vergleich zu Eculizumab wird verwiesen auf:

- Tabelle 4-91, Tabelle 4-92 und Tabelle 4-93

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.

Indirekter Vergleich Efgartigimod vs. Ravulizumab

Tabelle 4-88: Ergebnisse für „Veränderung des MGC-Scores im Vergleich von Baseline bis zu Woche 26“ aus RCT für den indirekten Vergleich Efgartigimod vs. Ravulizumab

Studie	ADAPT		CHAMPION	
Veränderung des MGC-Scores im Vergleich zu Baseline (zu Woche 1)				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Ravulizumab	Placebo
n/N (%)	64/65 (98)	60/64 (94)	81/86 (94)	82/89 (92)
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-1,99 [-4,108; 0,127] 0,0653		-0,50 [-1,800; 0,900] 0,4962	
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,33 [-0,685; 0,024] 0,0677		-0,09 [-0,400; 0,210] 0,5747	
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-1,49 [-4,002; 1,022] 0,2477			
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,24 [-0,708; 0,228] 0,3191			
Veränderung des MGC-Scores im Vergleich zu Baseline (zu Woche 4)				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Ravulizumab	Placebo
n/N (%)	63/65 (97)	61/64 (95)	79/86 (92)	79/89 (89)
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-5,97 [-8,087; -3,848] < 0,0001		-1,50 [-3,200; 0,200] 0,0885	
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,99 [-1,364; -0,616] < 0,0001		-0,25 [-0,560; 0,070] 0,1198	
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-4,47 [-7,178; -1,762] 0,0013			

Studie	ADAPT		CHAMPION	
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,74 [-1,229; -0,251] 0,0031			
Veränderung des MGC-Scores im Vergleich zu Baseline (zu Woche 12)				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Ravulizumab	Placebo
n/N (%)	63/65 (97)	54/64 (84)	73/86 (85)	77/89 (87)
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-3,07 [-5,227; -0,921] 0,0053		-0,80 [-2,500; 1,000] 0,3818	
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,52 [-0,886; -0,147] 0,0058		-0,13 [-0,450; 0,190] 0,4340	
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-2,27 [-5,041; 0,501] 0,1082			
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,39 [-0,879; 0,099] 0,1178			
Veränderung des MGC-Scores im Vergleich zu Baseline (zu Woche 18)				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Ravulizumab	Placebo
n/N (%)	62/65 (95)	53/64 (83)	81/86 (94)	77/89 (87)
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-1,28 [-3,448; 0,879] 0,2438		-2,00 [-3,800; -0,200] 0,0262	
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,22 [-0,584; 0,151] 0,2432		-0,33 [-0,640; -0,010] 0,0397	
LS MD [95 %-KI] p-Wert	0,72 [-2,059; 3,499] 0,6242			
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	0,11 [-0,374; 0,594] 0,6690			

Studie	ADAPT		CHAMPION	
Veränderung des MGC-Scores im Vergleich zu Baseline (zu Woche 26)				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Ravulizumab	Placebo
n/N (%)	15/65 (23)	12/64 (19)	77/86 (90)	81/89 (91)
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-0,91 [-4,420; 2,599] 0,6108		-2,90 [-4,800; -1,100] 0,0019	
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,19 [-0,952; 0,570] 0,6373		-0,46 [-0,780; -0,140] 0,0049	
LS MD [95 %-KI] p-Wert	1,99 [-1,965; 5,945] 0,3290			
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	0,27 [-0,556; 1,096] 0,5323			
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Der indirekte Vergleich zwischen Efgartigimod und Ravulizumab zum Endpunkt der Veränderung des MGC-Scores im Vergleich zu Baseline zeigt zu den frühen Wochen in Behandlung (Woche 1, 4 und 12) Vorteile zugunsten von Efgartigimod mit statistischer Signifikanz zu Woche 4 (LS MD [95 %-KI]: -4,47 [-7,178; -1,762]; p = 0,0013). Der Hedges' g mit -0,74 (95 %-KI: [-1,229; -0,251]) liegt hierbei außerhalb des Irrelevanzbereichs und ist klinisch relevant.

Tabelle 4-89: Ergebnisse für „Beste Ansprechrate MGC-Scores im Vergleich zu Baseline (Woche 4 vs. Woche 26)“ aus RCT für den indirekten Vergleich Efgartigimod vs. Ravulizumab

Studie	ADAPT		CHAMPION	
Beste Ansprechrate des MGC-Scores im Vergleich zu Baseline (Woche 4 vs. Woche 26)				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Ravulizumab	Placebo
n/N (%)	63/65 (97)	61/64 (95)	77/86 (90)	81/89 (91)
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-5,97 [-8,087; -3,848] < 0,0001		-2,90 [-4,800; -1,100] 0,0019	
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,99 [-1,364; -0,616] < 0,0001		-0,46 [-0,780; -0,140] 0,0049	
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-3,07 [-5,865; -0,275] 0,0311			
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,53 [-1,022; -0,038] 0,0345			
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Der Vergleich der besten Ansprechrate zwischen Efgartigimod (Woche 4) und Ravulizumab (Woche 26) ergibt einen statistisch signifikanten Vorteil im Efgartigimod-Arm (LS MD [95 %-KI]: -3,07 [-5,865; -0,275]; p = 0,0311). Das Hedges' g weist darauf hin, dass es sich gemäß IQWiG-Kriterien nicht um einen relevanten Unterschied handelt.

Tabelle 4-90: Ergebnisse für „Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MGC-Scores um ≥ 8 Punkte bis zu Woche 26“ aus RCT für den indirekten Vergleich Efgartigimod vs. Ravulizumab

Studie	ADAPT		CHAMPION	
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MGC-Scores um ≥ 8 Punkte (zu Woche 1)				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Ravulizumab	Placebo
n/N (%)	11/65 (17)	7/64 (11)	16/81 (20)	13/82 (16)
RR [95 %-KI] p-Wert	1,59 [0,650; 3,909] 0,3089		1,20 [0,600; 2,400] 0,0007	
OR [95 %-KI] p-Wert	1,72 [0,615; 4,787] 0,3022		1,30 [0,600; 2,900] 0,5352	
RR [95 %-KI] p-Wert	1,32 [0,426; 4,117] 0,6393			
OR [95 %-KI] p-Wert	1,32 [0,363; 4,823] 0,6845			
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MGC-Scores um ≥ 8 Punkte (zu Woche 4)				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Ravulizumab	Placebo
n/N (%)	32/65 (49)	9/64 (14)	29/79 (37)	17/79 (22)
RR [95 %-KI] p-Wert	3,55 [1,838; 6,842] 0,0002		1,70 [1,000; 2,900] < 0,0001	
OR [95 %-KI] p-Wert	5,83 [2,478; 13,725] 0,0001		2,10 [1,000; 4,300] 0,0376	
RR [95 %-KI] p-Wert	2,09 [0,896; 4,865] 0,0876			
OR [95 %-KI] p-Wert	2,78 [0,902; 8,547] 0,0747			

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

Studie	ADAPT		CHAMPION	
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MGC-Scores um ≥ 8 Punkte (zu Woche 12)				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Ravulizumab	Placebo
n/N (%)	27/65 (42)	12/64 (19)	29/73 (40)	26/77 (34)
RR [95 %-KI] p-Wert	2,32 [1,283; 4,200] 0,0054		1,20 [0,800; 1,800] < 0,0001	
OR [95 %-KI] p-Wert	3,37 [1,482; 7,656] 0,0037		1,30 [0,700; 2,600] 0,4086	
RR [95 %-KI] p-Wert	1,93 [0,943; 3,965] 0,0717			
OR [95 %-KI] p-Wert	2,59 [0,906; 7,415] 0,0753			
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MGC-Scores um ≥ 8 Punkte (zu Woche 18)				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Ravulizumab	Placebo
n/N (%)	20/65 (31)	10/64 (16)	34/81 (42)	23/77 (30)
RR [95 %-KI] p-Wert	1,99 [1,032; 3,839] 0,0399		1,40 [0,900; 2,100] < 0,0001	
OR [95 %-KI] p-Wert	2,51 [1,052; 5,976] 0,0381		1,70 [0,900; 3,300] 0,1144	
RR [95 %-KI] p-Wert	1,42 [0,651; 3,106] 0,3845			
OR [95 %-KI] p-Wert	1,48 [0,499; 4,368] 0,4911			
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MGC-Scores um ≥ 8 Punkte (zu Woche 26)				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Ravulizumab	Placebo
n/N (%)	5/65 (8)	3/64 (5)	35/77 (45)	23/81 (28)
RR [95 %-KI] p-Wert	1,52 [0,398; 5,765] 0,5418		1,60 [1,000; 2,400] < 0,0001	

Studie	ADAPT	CHAMPION
OR [95 %-KI] p-Wert	1,61 [0,350; 7,357] 0,5424	2,10 [1,100; 4,100] 0,0272
RR [95 %-KI] p-Wert		0,95 [0,233; 3,877] 0,9480
OR [95 %-KI] p-Wert		0,77 [0,146; 4,027] 0,7664
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Der indirekte Vergleich des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung des MGC-Scores um ≥ 8 Punkte bis Woche 26 zeigt insbesondere zu den frühen Wochen numerische Vorteile zugunsten von Efgartigimod verglichen mit Ravulizumab jedoch ohne statistisch signifikante Ergebnisse.

Indirekter Vergleich Efgartigimod vs. Eculizumab (refraktäre Patienten)

Tabelle 4-91: Ergebnisse für „Veränderung des MGC-Scores im Vergleich von Baseline bis zu Woche 26“ aus RCT für den indirekten Vergleich Efgartigimod vs. Eculizumab

Studie	ADAPT		REGAIN	
Veränderung des MGC-Scores im Vergleich zu Baseline (zu Woche 1)				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Eculizumab	Placebo
n/N (%)	40/40 (100)	39/41 (95)	61/62 (98)	62/63 (98)
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-1,85 [-3,944; 0,245] 0,0827		-1,70 [-3,200; -0,300] 0,0166	
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,40 [-0,843; 0,048] 0,0781		-0,43 [-0,786; -0,071] 0,0189	
LS MD [95 %-KI] p-Wert		-0,15 [-2,697; 2,397] 0,9155		
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert		0,03 [-0,544; 0,601] 0,9291		

Studie	ADAPT		REGAIN	
Veränderung des MGC-Scores im Vergleich zu Baseline (zu Woche 2)				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Eculizumab	Placebo
n/N (%)	40/40 (100)	41/41 (100)	62/62 (100)	63/63 (100)
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-5,51 [-7,916; -3,101] < 0,0001		-4,20 [-6,000; -2,400] < 0,0001	
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-1,02 [-1,480; -0,552] < 0,0001		-0,84 [-1,208; -0,475] < 0,0001	
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-1,31 [-4,316; 1,696] 0,4001			
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,18 [-0,771; 0,414] 0,5663			
Veränderung des MGC-Scores im Vergleich zu Baseline (zu Woche 3)				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Eculizumab	Placebo
n/N (%)	40/40 (100)	41/41 (100)	62/62 (100)	63/63 (100)
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-5,60 [-8,107; -3,095] < 0,0001		-2,80 [-4,900; -0,800] 0,0076	
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,99 [-1,455; -0,529] < 0,0001		-0,49 [-0,851; -0,139] 0,0065	
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-2,80 [-6,038; 0,438] 0,0898			
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,50 [-1,081; 0,090] 0,0969			
Veränderung des MGC-Scores im Vergleich zu Baseline (zu Woche 4)				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Eculizumab	Placebo
n/N (%)	39/40 (98)	41/41 (100)	61/62 (98)	62/63 (98)
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-6,19 [-8,976; -3,398] < 0,0001		-3,80 [-5,900; -1,600] 0,0007	
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,99 [-1,456; -0,524] < 0,0001		-0,63 [-0,990; -0,266] 0,0007	

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

Studie	ADAPT		REGAIN	
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-2,39 [-5,911; 1,131] 0,1845			
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,36 [-0,953; 0,229] 0,2324			
Veränderung des MGC-Scores im Vergleich zu Baseline (zu Woche 8)				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Eculizumab	Placebo
n/N (%)	39/40 (98)	40/41 (98)	58/62 (94)	62/63 (98)
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-1,39 [-4,188; 1,411] 0,3261		-4,60 [-7,100; -2,200] 0,0003	
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,22 [-0,665; 0,220] 0,3350		-0,69 [-1,059; -0,321] 0,0002	
LS MD [95 %-KI] p-Wert	3,21 [-0,510; 6,930] 0,0905			
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	0,47 [-0,107; 1,047] 0,1104			
Veränderung des MGC-Scores im Vergleich zu Baseline (zu Woche 12)				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Eculizumab	Placebo
n/N (%)	40/40 (100)	34/41 (83)	58/62 (94)	61/63 (97)
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-4,12 [-6,973; -1,259] 0,0054		-2,80 [-5,400; -0,200] 0,0324	
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,67 [-1,144; -0,203] 0,0053		-0,40 [-0,760; -0,034] 0,0320	
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-1,32 [-5,183; 2,543] 0,5133			
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,27 [-0,868; 0,323] 0,3755			

Studie	ADAPT		REGAIN	
Veränderung des MGC-Scores im Vergleich zu Baseline (zu Woche 16)				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Eculizumab	Placebo
n/N (%)	39/40 (98)	37/41 (90)	58/62 (94)	60/63 (95)
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-2,92 [-5,635; -0,195] 0,0361		-3,20 [-5,700; -0,800] 0,0108	
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,49 [-0,947; -0,033] 0,0353		-0,47 [-0,838; -0,106] 0,0115	
LS MD [95 %-KI] p-Wert	0,28 [-3,381; 3,941] 0,8897			
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,02 [-0,605; 0,568] 0,9557			
Veränderung des MGC-Scores im Vergleich zu Baseline (zu Woche 20)				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Eculizumab	Placebo
n/N (%)	37/40 (92)	29/41 (71)	57/62 (92)	61/63 (97)
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-1,05 [-4,632; 2,541] 0,5619		-3,70 [-6,400; -1,100] 0,0063	
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,15 [-0,632; 0,341] 0,5570		-0,53 [-0,894; -0,159] 0,0050	
LS MD [95 %-KI] p-Wert	2,65 [-1,809; 7,109] 0,2467			
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	0,38 [-0,234; 0,987] 0,2291			
Veränderung des MGC-Scores im Vergleich zu Baseline (zu Woche 26)				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Eculizumab	Placebo
n/N (%)	12/40 (30)	9/41 (22)	57/62 (92)	60/63 (95)
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-2,73 [-9,273; 3,814] 0,3880		-2,90 [-6,000; -0,700] 0,0134	
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,38 [-1,257; 0,491] 0,4013		-0,46 [-0,825; -0,090] 0,0147	

Studie	ADAPT	REGAIN
LS MD [95 %-KI] p-Wert	0,17 [-6,890; 7,230] 0,9658	
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	0,08 [-0,872; 1,026] 0,8826	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Der indirekte Vergleich zwischen Efgartigimod und Eculizumab zum Endpunkt der Veränderung des MGC-Scores im Vergleich zu Baseline ergibt zu keinem verglichenen Zeitpunkt statistisch signifikant unterschiedliche Ergebnisse zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Tabelle 4-92: Ergebnisse für „Beste Ansprechrate des MGC-Scores im Vergleich zu Baseline (Woche 4 vs. Woche 8)“ aus RCT für den indirekten Vergleich Efgartigimod vs. Eculizumab

Studie	ADAPT		REGAIN	
Beste Ansprechrate des MGC-Scores im Vergleich zu Baseline (Woche 4 vs. Woche 8)				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Eculizumab	Placebo
n/N (%)	39/40 (98)	41/41 (100)	58/62 (94)	62/63 (98)
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-6,19 [-8,976; -3,398] < 0,0001		-4,60 [-7,100; -2,200] 0,0003	
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,99 [-1,456; -0,524] < 0,0001		-0,69 [-1,059; -0,321] 0,0002	
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-1,59 [-5,302; 2,122] 0,4086			
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,30 [-0,895; 0,296] 0,3285			
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Der Vergleich der besten Ansprechrate zwischen Efgartigimod (Woche 4) und Eculizumab (Woche 8) ergibt einen numerischen Vorteil zugunsten von Efgartigimod, welcher jedoch nicht statistisch signifikant ist.

Tabelle 4-93: Ergebnisse für „AUC der Veränderung des MGC-Scores im Vergleich zu Baseline über 8, 20 und 26 Wochen“ aus RCT für den indirekten Vergleich Efgartigimod vs. Eculizumab

Studie	ADAPT		REGAIN	
AUC der Veränderung des MGC-Scores im Vergleich zu Baseline über 8 Wochen				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Eculizumab	Placebo
N	40	41	62	63
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-31,20 [-50,555; -11,853] 0,0016		-27,50 [-42,951; -12,049] 0,0005	
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-3,70 [-28,462; 21,062] 0,7822			
AUC der Veränderung des MGC-Scores im Vergleich zu Baseline über 20 Wochen				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Eculizumab	Placebo
N	40	41	62	63
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-64,20 [-118,162; -10,230] 0,0196		-68,30 [-114,301; -22,299] 0,0037	
LS MD [95 %-KI] p-Wert	4,10 [-66,810; 75,010] 0,9170			
AUC der Veränderung des MGC-Scores im Vergleich zu Baseline über 26 Wochen				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Eculizumab	Placebo
N	40	41	62	63
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-75,52 [-159,332; 8,290] 0,0770		-89,60 [-151,513; -27,687] 0,0046	
LS MD [95 %-KI] p-Wert	14,08 [-90,117; 118,277] 0,8033			
Über 8 Wochen repräsentiert Woche 1, 2, 3, 4 und 8. Über 20 Wochen repräsentiert Woche 1, 2, 3, 4, 8, 12, 16 und 20. Über 26 Wochen repräsentiert Woche 1, 2, 3, 4, 8, 12, 16, 20 und 26. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Der indirekte Vergleich der AUC der Veränderung des MGC-Scores im Vergleich zu Baseline über 8, 20 und 26 Wochen ergibt zu keinem Zeitpunkt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Efgartigimod und Eculizumab.

Gesamtfazit zum Endpunkt „Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik anhand des MGC-Scores“

Die oben dargestellten Daten für den indirekten Vergleich von Efgartigimod mit Ravulizumab bzw. Eculizumab (refraktäre Patienten) zum Endpunkt „Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik anhand des MGC-Scores“ zeigen eine Überlegenheit von Efgartigimod gegenüber einer Behandlung mit Ravulizumab in den frühen Wochen der Behandlung. Patienten in Efgartigimod-Behandlung profitieren von einem schnellen Wirkeintritt der Behandlung und somit einer frühen Verbesserung der Muskelschwäche. Somit wird die Symptomlast der Erkrankung zu einem früheren Zeitpunkt unter der Behandlung mit Efgartigimod reduziert als unter Ravulizumab bzw. Eculizumab. Das deutet darauf hin, dass die Symptome der Myasthenia gravis unter Efgartigimod bereits früh weniger ausgeprägt und/oder besser unter Kontrolle sind. Dies ist auf einer wirksamen Behandlung unter Efgartigimod zurückzuführen, die darauf abzielt, die Muskelschwäche zu verbessern.

Ergebnisse im Vergleich zum Brückenkomparator Placebo liegen für Efgartigimod; Ravulizumab sowie Eculizumab (refraktäre Patienten) im vorliegenden Anwendungsgebiet lediglich aus den Studien ADAPT (Efgartigimod), CHAMPION (Ravulizumab) und REGAIN (Eculizumab) vor, so dass hier keine Aussage im Hinblick auf die Homogenität der Ergebnisse möglich ist.

Da es für Efgartigimod und Ravulizumab bzw. Eculizumab keine direkt vergleichenden Studien gibt, entfällt hier entsprechend die Konsistenzprüfung im Hinblick auf Unterschiede zwischen direkter und indirekter Evidenz.

Angaben zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.2.1.2.

4.3.2.1.3.2.4 EQ-5D VAS – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-94: Operationalisierung von Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik anhand des EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
ADAPT	Zu Angaben der Operationalisierung siehe Tabelle 4-38 Erläuterungen der statistischen Methodik befinden sich in Abschnitt 4.2.5.6.
CHAMPION	Der EQ-5D VAS wurde in der RCT-Phase zu Baseline und zu den dargestellten Zeitpunkten Woche 4, 12, 18 und 26 (± 2 Tage) erhoben. Im Dossier dargestellt als: <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des EQ-5D VAS von Baseline bis zu Woche 26 • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte bis zu Woche 26 Die Datengrundlage der Neuauswertung nach Abschnitt 4.2.5.6 für die ITT_M-Population für die indirekten Vergleiche befindet sich in Anhang 4-K. Erläuterungen der statistischen Methodik befinden sich in Abschnitt 4.2.5.6.
REGAIN	Für die Studie REGAIN liegen keine Daten vor, die für einen indirekten Vergleich verwendet werden können.
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 4-95: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik anhand des EQ-5D VAS in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ADAPT	Siehe Angaben in Tabelle 4-39					
CHAMPION	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
REGAIN	Nicht zutreffend.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sowohl in der Studie ADAPT mit Efgartigimod als auch in der Studie CHAMPION mit Ravulizumab war das gesamte Studienpersonal sowie die Patienten verblindet. Das ITT-Prinzip wurde in beiden Studien durch adäquate statistische Methoden umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere Faktoren, die das Potenzial zur Verzerrung beeinflussen könnten. Für den Endpunkt „Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik anhand des EQ-5D VAS“ ist daher mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial zu rechnen (Angaben zur Studie ADAPT befinden sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.1) [6].

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik anhand des 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.

Für die Angaben zur Studie CHAMPION für den Vergleich zu Ravulizumab wird verwiesen auf:

- Tabelle 4-96 und Tabelle 4-97

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.

Indirekter Vergleich Efgartigimod vs. Ravulizumab

Tabelle 4-96: Ergebnisse für „Veränderung des EQ-5D VAS im Vergleich von Baseline bis zu Woche 26“ aus RCT für den indirekten Vergleich Efgartigimod vs. Ravulizumab

Studie	ADAPT		CHAMPION	
Veränderung der EQ-5D VAS im Vergleich zu Baseline (zu Woche 4)				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Ravulizumab	Placebo
n/N (%)	63/65 (97)	62/64 (97)	85/86 (99)	84/89 (94)
LS MD [95 %-KI] p-Wert	13,27 [8,456; 18,089] < 0,0001		2,70 [-1,600; 7,000] 0,2129	
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	0,96 [0,593; 1,336] < 0,0001		0,17 [-0,130; 0,470] 0,2700	
LS MD [95 %-KI] p-Wert	10,57 [4,157; 16,983] 0,0013			
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	0,79 [0,313; 1,267] 0,0012			
Veränderung der EQ-5D VAS im Vergleich zu Baseline (zu Woche 12)				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Ravulizumab	Placebo
n/N (%)	63/65 (97)	54/64 (84)	84/86 (98)	87/89 (98)
LS MD [95 %-KI] p-Wert	5,87 [0,963; 10,777] 0,0192		1,70 [-3,400; 6,700] 0,5207	
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	0,43 [0,065; 0,801] 0,0218		0,09 [-0,210; 0,390] 0,5681	
LS MD [95 %-KI] p-Wert	4,17 [-2,876; 11,216] 0,2487			
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	0,34 [-0,135; 0,815] 0,1611			

Studie	ADAPT		CHAMPION	
Veränderung der EQ-5D VAS im Vergleich zu Baseline (zu Woche 18)				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Ravulizumab	Placebo
n/N (%)	62/65 (95)	53/64 (83)	82/86 (95)	82/89 (92)
LS MD [95 %-KI] p-Wert	0,40 [-4,532; 5,329] 0,8738		3,20 [-1,600; 7,900] 0,1889	
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	0,03 [-0,337; 0,396] 0,8818		0,18 [-0,120; 0,490] 0,2501	
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-2,80 [-9,628; 4,028] 0,4295			
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,15 [-0,627; 0,327] 0,5487			
Veränderung der EQ-5D VAS im Vergleich zu Baseline (zu Woche 26)				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Ravulizumab	Placebo
n/N (%)	15/65 (23)	12/64 (19)	77/86 (90)	82/89 (92)
LS MD [95 %-KI] p-Wert	0,80 [-7,303; 8,895] 0,8472		1,30 [-4,000; 6,600] 0,6374	
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	0,07 [-0,687; 0,832] 0,8667		0,07 [-0,240; 0,380] 0,6711	
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-0,50 [-10,164; 9,164] 0,9259			
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	0,00 [-0,820; 0,820] 1,0000			
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Der indirekte Vergleich zwischen Efgartigimod und Ravulizumab zum Endpunkt der Veränderung der EQ-5D VAS im Vergleich zu Baseline zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Efgartigimod zu Woche 4 (LS MD [95 %-KI]: 10,57 [4,157; 16,983]; $p = 0,0013$), welcher ebenfalls einen relevanten Vorteil aufweist (Hedges' g [95 %-KI]: 0,79

[0,313; 1,267]; $p = 0,0012$).

Tabelle 4-97: Ergebnisse für „Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte bis zu Woche 26“ aus für den indirekten Vergleich Efgartigimod vs. Ravulizumab

Studie	ADAPT		CHAMPION	
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte (zu Woche 4)				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Ravulizumab	Placebo
n/N (%)	34/65 (52)	13/64 (20)	23/85 (27)	16/84 (19)
RR [95 %-KI] p-Wert	2,51 [1,483; 4,240] 0,0006		1,40 [0,800; 2,500] < 0,0001	
OR [95 %-KI] p-Wert	4,11 [1,874; 9,025] 0,0004		1,60 [0,800; 3,200] 0,2226	
RR [95 %-KI] p-Wert	1,79 [0,826; 3,891] 0,1400			
OR [95 %-KI] p-Wert	2,57 [0,901; 7,325] 0,0773			
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte (zu Woche 12)				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Ravulizumab	Placebo
n/N (%)	21/65 (32)	9/64 (14)	22/84 (26)	14/87 (16)
RR [95 %-KI] p-Wert	2,25 [1,132; 4,480] 0,0208		1,60 [0,900; 3,000] < 0,0001	
OR [95 %-KI] p-Wert	2,83 [1,188; 6,728] 0,0188		1,80 [0,900; 3,800] 0,1118	
RR [95 %-KI] p-Wert	1,41 [0,564; 3,508] 0,4740			
OR [95 %-KI] p-Wert	1,57 [0,509; 4,853] 0,4397			

Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte (zu Woche 18)				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Ravulizumab	Placebo
n/N (%)	15/65 (23)	12/64 (19)	24/82 (29)	21/82 (26)
RR [95 %-KI] p-Wert	1,25 [0,641; 2,438] 0,5115		1,20 [0,700; 1,900] < 0,0001	
OR [95 %-KI] p-Wert	1,34 [0,559; 3,222] 0,5100		1,20 [0,600; 2,400] 0,5557	
RR [95 %-KI] p-Wert	1,04 [0,452; 2,398] 0,9300			
OR [95 %-KI] p-Wert	1,12 [0,365; 3,412] 0,8569			
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte (zu Woche 26)				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Ravulizumab	Placebo
n/N (%)	5/65 (8)	4/64 (6)	23/77 (30)	18/82 (22)
RR [95 %-KI] p-Wert	1,21 [0,331; 4,401] 0,7753		1,40 [0,800; 2,300] < 0,0001	
OR [95 %-KI] p-Wert	1,23 [0,306; 4,919] 0,7723		1,50 [0,700; 3,100] 0,2497	
RR [95 %-KI] p-Wert	0,86 [0,214; 3,495] 0,8487			
OR [95 %-KI] p-Wert	0,82 [0,170; 3,963] 0,8168			
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Der indirekte Vergleich des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung des EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte bis Woche 26 zeigt zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Gesamtfazit zum Endpunkt „Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik anhand des EQ-5D VAS“

Die oben dargestellten Daten für den indirekten Vergleich von Efgartigimod mit Ravulizumab zum Endpunkt „Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik anhand des EQ-5D VAS“ zeigen eine Überlegenheit von Efgartigimod gegenüber einer Behandlung mit Ravulizumab in den frühen Wochen der Behandlung. Patienten in Efgartigimod-Behandlung profitieren von einem schnellen Wirkeintritt der Behandlung und somit einer frühen Verbesserung des Gesundheitszustands. Somit wird die Symptomlast der Erkrankung zu einem früheren Zeitpunkt unter der Behandlung mit Efgartigimod reduziert als unter Ravulizumab. Das deutet darauf hin, dass die Symptome der Myasthenia gravis unter Efgartigimod bereits früh weniger ausgeprägt und/oder besser unter Kontrolle sind. Dies ist auf einer wirksamen Behandlung unter Efgartigimod zurückzuführen, die darauf abzielt, die Muskelschwäche zu verbessern.

Ergebnisse im Vergleich zum Brückenkomparator Placebo liegen für Efgartigimod und Ravulizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet lediglich aus den Studien ADAPT (Efgartigimod) und CHAMPION (Ravulizumab) vor, so dass hier keine Aussage im Hinblick auf die Homogenität der Ergebnisse möglich ist.

Da es für Efgartigimod und Ravulizumab keine direkt vergleichenden Studien gibt, entfällt hier entsprechend die Konsistenzprüfung im Hinblick auf Unterschiede zwischen direkter und indirekter Evidenz.

Angaben zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.2.1.2.

4.3.2.1.3.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

4.3.2.1.3.3.1 MG-QoL15r-Score – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-98: Operationalisierung von Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des MG-QoL15r-Scores

Studie	Operationalisierung
ADAPT	Zu Angaben der Operationalisierung siehe Tabelle 4-41 Erläuterungen der statistischen Methodik befinden sich in Abschnitt 4.2.5.6.
CHAMPION	Der MG-QoL15r-Score wurde in der RCT-Phase zu Baseline und zu den dargestellten Zeitpunkten Woche 4, 12, 18 und 26 (± 2 Tage) erhoben. Im Dossier dargestellt als: <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des MG-QoL15r-Scores von Baseline bis zu Woche 26 • Beste Ansprechrate des MG-QoL15r-Scores im Vergleich zu Baseline (Woche 4 vs. Woche 26) • AUC der Veränderung des MG-QoL15r-Scores im Vergleich zu Baseline über 10, 18 und 26 Wochen • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MG-QoL15r-Scores um ≥ 5 Punkte bis zu Woche 26 Die Datengrundlage der Neuauswertung nach Abschnitt 4.2.5.6 für die ITT_M-Population für die indirekten Vergleiche befindet sich in Anhang 4-K. Erläuterungen der statistischen Methodik befinden sich in Abschnitt 4.2.5.6.
REGAIN	In der REGAIN-Studie wird die nicht überarbeitete Version des MG-QoL15 verwendet. Die 15 Fragen werden anhand einer 5-Punkte-Skala von 0 (nie) bis 4 (sehr viel) bewertet. Der Gesamtskalenwert des MG-QoL15 reicht von 0 bis 60. Höhere Werte zeigen eine größere Unzufriedenheit mit MG-bezogenen Funktionsstörungen an. Beim MG-QoL15r handelt sich um eine verkürzte Version MG-QoL, um eine schnellere und leichter interpretierbare Erfassung zu ermöglichen. Die 15 Fragen werden auf einer Bewertungsskala von 0 (gar nicht) bis 2 (sehr stark) bewertet. Die Ergebnisse sind daher teilweise mit ADAPT-Studie vergleichbar, da in dem indirekten Vergleich die überarbeitete Version verwendet wird (Skala 0 - 30). <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des MG-QoL15r-Scores von Baseline bis zu Woche 26 • Beste Ansprechrate des MG-QoL15r-Scores im Vergleich zu Baseline (Woche 4 vs. Woche 8) • AUC der Veränderung des MG-QoL15r-Scores im Vergleich zu Baseline über 8, 20 und 26 Wochen Die Datengrundlage der Neuauswertung nach Abschnitt 4.2.5.6 für die mITT-Population für die indirekten Vergleiche befindet sich in Anhang 4-L. Erläuterungen der statistischen Methodik befinden sich in Abschnitt 4.2.5.6.
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 4-99: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des MG-QoL15r in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ADAPT	Siehe Angaben in Tabelle 4-42					
CHAMPION	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
REGAIN	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sowohl in der Studie ADAPT mit Efgartigimod als auch in den Studien CHAMPION und REGAIN mit Ravulizumab und Eculizumab war das gesamte Studienpersonal sowie die Patienten verblindet. Das ITT-Prinzip wurde in allen Studien durch adäquate statistische Methoden umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere Faktoren, die das Potenzial zur Verzerrung beeinflussen könnten. Für den Endpunkt „Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des MG-QoL15r“ ist daher mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial zu rechnen (Angaben zur Studie ADAPT befinden sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.1) [6].

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

Für die Angaben zur Studie CHAMPION für den Vergleich zu Ravulizumab für den Vergleich zu Ravulizumab wird verwiesen auf:

- Tabelle 4-100, Tabelle 4-101, Tabelle 4-102 und Tabelle 4-103

Für die Angaben zur Studie REGAIN für den Vergleich zu Eculizumab wird verwiesen auf:

- Tabelle 4-104, Tabelle 4-105 und Tabelle 4-106

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.

Indirekter Vergleich Efgartigimod vs. Ravulizumab

Tabelle 4-100: Ergebnisse für „Veränderung des MG-QoL15r-Scores im Vergleich von Baseline bis zu Woche 26“ aus RCT für den indirekten Vergleich Efgartigimod vs. Ravulizumab

Studie	ADAPT		CHAMPION	
Veränderung des MG-QoL15r-Scores im Vergleich zu Baseline (zu Woche 4)				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Ravulizumab	Placebo
n/N (%)	63/65 (97)	62/64 (97)	85/86 (99)	85/89 (96)
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-5,33 [-7,032; -3,626] < 0,0001		-1,70 [-3,200; -0,200] 0,0296	
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-1,10 [-1,474; -0,720] < 0,0001		-0,29 [-0,590; -2,000] 0,4281	
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-3,63 [-5,893; -1,367] 0,0017			
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,81 [-1,609; -0,011] 0,0467			
Veränderung des MG-QoL15r-Scores im Vergleich zu Baseline (zu Woche 12)				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Ravulizumab	Placebo
n/N (%)	63/65 (97)	54/64 (84)	84/86 (98)	87/89 (98)
LS MD	-3,35		-1,60	

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

Studie	ADAPT		CHAMPION	
[95 %-KI] p-Wert	[-5,083; -1,619] 0,0002		[-3,200; 0,100] 0,0589	
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,70 [-1,076; -0,326] 0,0003		-0,26 [-0,560; 0,040] 0,0891	
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-1,75 [-4,126; 0,626] 0,1493			
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,44 [-0,920; 0,040] 0,0721			
Veränderung des MG-QoL15r-Scores im Vergleich zu Baseline (zu Woche 18)				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Ravulizumab	Placebo
n/N (%)	62/65 (95)	53/64 (83)	82/86 (95)	81/89 (91)
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-2,57 [-4,311; -0,833] 0,0039		-1,50 [-3,100; 0,200] 0,0785	
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,54 [-0,914; -0,167] 0,0046		-0,24 [-0,550; 0,060] 0,1230	
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-1,07 [-3,451; 1,311] 0,3852			
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,30 [-0,782; 0,182] 0,2247			
Veränderung des MG-QoL15r-Scores im Vergleich zu Baseline (zu Woche 26)				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Ravulizumab	Placebo
n/N (%)	15/65 (23)	12/64 (19)	78/86 (91)	82/89 (92)
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-1,30 [-4,061; 1,469] 0,3581		-1,70 [-3,400; 0,100] 0,0636	
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,34 [-1,110; 0,421] 0,3908		-0,26 [-0,570; 0,050] 0,1000	
LS MD [95 %-KI]	0,40 [-2,869; 3,669]			

Studie	ADAPT	CHAMPION
p-Wert	0,8221	
Hedges' g [95 %-KI]	-0,08 [-0,906; 0,746]	
p-Wert	0,8597	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Der indirekte Vergleich des Endpunkts Veränderung des MG-QoL15r-Scores im Vergleich zu Baseline bis Woche 26 ergibt Vorteile für die Patienten im Efgartigimod-Arm mit einer statistischen Signifikanz des LS MD zu Woche 4 (LS MD [95 %-KI]: -3,63 [-5,893; -1,367]; $p = 0,0017$), welcher jedoch nicht klinisch relevant ist, da sich das Hedges' g nicht außerhalb des Irrelevanzbereichs befindet.

Tabelle 4-101: Ergebnisse für „Beste Ansprechrate des MG-QoL15r-Scores im Vergleich zu Baseline (Woche 4 vs. Woche 26)“ aus RCT für den indirekten Vergleich Efgartigimod vs. Ravulizumab

Studie	ADAPT		CHAMPION	
Beste Ansprechrate des MG-QoL15r-Scores im Vergleich zu Baseline (Woche 4 vs. Woche 26)				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Ravulizumab	Placebo
n/N (%)	63/65 (97)	62/64 (97)	78/86 (91)	82/89 (92)
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-5,33 [-7,032; -3,626] < 0,0001		-1,70 [-3,400; 0,100] 0,0636	
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-1,10 [-1,474; -0,720] < 0,0001		-0,26 [-0,570; 0,050] 0,1000	
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-3,63 [-6,068; -1,192] 0,0036			
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,84 [-1,328; -0,352] 0,0008			
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Der indirekte Vergleich der besten Ansprechrate des MG-QoL15r-Scores im Vergleich zu Baseline verglich die beste Ansprechrate mit Efgartigimod in der Studie ADAPT (Woche 4) mit der besten Ansprechrate mit Ravulizumab in der Studie CHAMPION (Woche 26). Für den Vergleich liegen signifikante Ergebnisse vor, welche auch relevant sind, da sich das Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs befindet (LS MD [95 %-KI]: -3,63

[-6,068; -1,192]; p = 0,0036; Hedges' g [95 %-KI]: -0,84 [-1,328; -0,352]).

Tabelle 4-102: Ergebnisse für „AUC der Veränderung des MG-QoL15r-Scores im Vergleich zu Baseline über 10, 18 und 26 Wochen“ aus RCT für den indirekten Vergleich Efgartigimod vs. Ravulizumab

Studie	ADAPT		CHAMPION	
AUC der Veränderung des MG-QoL15r-Scores im Vergleich zu Baseline über 10 Wochen				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Ravulizumab	Placebo
N	65	64	86	89
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-32,50 [-48,660; -16,347] 0,0001		-16,19 [-27,070; -5,310] 0,0036	
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-16,31 [-35,788; 3,168] 0,1005			
AUC der Veränderung des MG-QoL15r-Scores im Vergleich zu Baseline über 18 Wochen				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Ravulizumab	Placebo
N	65	64	86	89
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-54,91 [-84,890; -24,921] 0,0004		-29,48 [-50,443; -8,517] 0,0059	
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-25,43 [-62,015; 11,155] 0,1740			
AUC der Veränderung des MG-QoL15r-Scores im Vergleich zu Baseline über 26 Wochen				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Ravulizumab	Placebo
N	65	64	86	89
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-70,38 [-118,352; -22,402] 0,0041		-45,88 [-77,167; -14,593] 0,0041	
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-24,50 [-81,774; 32,774] 0,4092			
Über 10 Wochen repräsentiert Woche 1, 2, 4 und 10.				
Über 18 Wochen repräsentiert Woche 1, 2, 4, 10, 12 und 18.				
Über 26 Wochen repräsentiert Woche 1, 2, 4, 10, 12, 18 und 26.				
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Der indirekte Vergleich der AUC der Veränderung des MG-QoL15r-Scores im Vergleich zu Baseline über 10, 18 und 26 Wochen ergibt keine signifikanten Unterschiede zwischen Efgartigimod und Ravulizumab zu keinem der verglichenen Zeitspannen.

Tabelle 4-103: Ergebnisse für „Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MG-QoL15r-Scores um ≥ 5 Punkte bis zu Woche 26“ aus RCT für den indirekten Vergleich Efgartigimod vs. Ravulizumab

Studie	ADAPT		CHAMPION	
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MG-QoL15r-Scores um ≥ 5 Punkte (zu Woche 4)				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Ravulizumab	Placebo
n/N (%)	39/65 (60)	13/64 (20)	27/85 (32)	20/85 (24)
RR [95 %-KI] p-Wert	3,01 [1,774; 5,116] < 0,0001		1,30 [0,800; 2,200] < 0,0001	
OR [95 %-KI] p-Wert	6,23 [2,767; 14,031] < 0,0001		1,50 [0,800; 2,900] 0,2486	
RR [95 %-KI] p-Wert	2,32 [1,113; 4,816] 0,0244			
OR [95 %-KI] p-Wert	4,15 [1,474; 11,705] 0,0071			
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MG-QoL15r-Scores um ≥ 5 Punkte (zu Woche 12)				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Ravulizumab	Placebo
n/N (%)	33/65 (51)	12/64 (19)	31/84 (37)	24/87 (28)
RR [95 %-KI] p-Wert	2,74 [1,560; 4,814] 0,0005		1,30 [0,900; 2,100] < 0,0001	
OR [95 %-KI] p-Wert	4,51 [2,033; 9,989] 0,0002		1,50 [0,800; 2,900] 0,2016	
RR [95 %-KI] p-Wert	2,11 [1,042; 4,265] 0,0378			
OR [95 %-KI] p-Wert	3,01 [1,080; 8,370] 0,0348			

Studie	ADAPT		CHAMPION	
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MG-QoL15r-Scores um ≥ 5 Punkte (zu Woche 18)				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Ravulizumab	Placebo
n/N (%)	31/65 (48)	18/64 (28)	34/82 (41)	29/81 (36)
RR [95 %-KI] p-Wert	1,69 [1,071; 2,666] 0,0243		1,20 [0,800; 1,700] < 0,0001	
OR [95 %-KI] p-Wert	2,41 [1,138; 5,091] 0,0216		1,30 [10,700; 2,400] 0,4685	
RR [95 %-KI] p-Wert	1,41 [0,779; 2,545] 0,2596			
OR [95 %-KI] p-Wert	1,85 [0,643; 5,341] 0,2558			
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MG-QoL15r-Scores um ≥ 5 Punkte (zu Woche 26)				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Ravulizumab	Placebo
n/N (%)	5/65 (8)	6/64 (9)	33/78 (42)	26/82 (32)
RR [95 %-KI] p-Wert	0,77 [0,242; 2,435] 0,6535		1,33 [0,886; 2,010] 0,1648	
OR [95 %-KI] p-Wert	0,74 [0,203; 2,702] 0,6492		1,58 [0,827; 3,015] 0,1648	
RR [95 %-KI] p-Wert	0,58 [0,170; 1,964] 0,3857			
OR [95 %-KI] p-Wert	0,47 [0,110; 1,991] 0,3087			
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Der indirekte Vergleich des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung des MG-QoL15r-Scores um ≥ 5 Punkte ergibt Vorteile zugunsten von Efgartigimod insbesondere zu den frühen Wochen unter Behandlung mit statistisch signifikanten Unterschieden zu Woche 4 und 12 (Woche 4: RR [95 %-KI]: 2,32 [1,113; 4,816]; p = 0,0244; Woche 12: RR [95 %-KI]: 2,11

[1,042; 4,265]; $p = 0,0378$). In beiden Fällen handelt es sich um klinisch relevante Ergebnisse.

Indirekter Vergleich Efgartigimod vs. Eculizumab (refraktäre Patienten)

Tabelle 4-104: Ergebnisse für Veränderung des MG-QoL15r-Scores im Vergleich von Baseline bis zu Woche 26 aus RCT für den indirekten Vergleich Efgartigimod vs. Eculizumab

Studie	ADAPT		REGAIN	
Veränderung des MG-QoL15r-Scores im Vergleich zu Baseline (zu Woche 4)				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Eculizumab	Placebo
n/N (%)	39/40 (98)	41/41 (100)	61/62 (98)	61/63 (97)
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-5,10 [-7,601; -2,609] 0,0001		-3,60 [-7,100; -0,200] 0,0395	
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,91 [-1,376; -0,452] 0,0001		-0,37 [-0,730; -0,014] 0,0415	
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-1,50 [-5,758; 2,758] 0,4999			
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,54 [-1,123; 0,048] 0,0716			
Veränderung des MG-QoL15r-Scores im Vergleich zu Baseline (zu Woche 8)				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Eculizumab	Placebo
n/N (%)	39/40 (98)	40/41 (98)	57/62 (92)	62/63 (98)
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-2,52 [-5,050; 0,009] 0,0508		-7,30 [-11,100; -3,600] 0,0002	
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,45 [-0,896; -0,002] 0,0481		-0,71 [-1,086; -0,343] 0,0002	
LS MD [95 %-KI] p-Wert	4,78 [0,257; 9,303] 0,0380			
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	0,26 [-0,318; 0,847] 0,3797			

Studie	ADAPT		REGAIN	
Veränderung des MG-QoL15r-Scores im Vergleich zu Baseline (zu Woche 12)				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Eculizumab	Placebo
n/N (%)	40/40 (100)	34/41 (83)	57/62 (92)	61/63 (97)
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-3,79 [-6,387; -1,184] 0,0050		-5,10 [-9,300; -0,800] 0,0193	
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,68 [-1,152; -0,211] 0,0047		-0,44 [-0,810; -0,079] 0,0172	
LS MD [95 %-KI] p-Wert	1,31 [-3,673; 6,293] 0,6188			
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,24 [-0,832; 0,362] 0,4481			
Veränderung des MG-QoL15r-Scores im Vergleich zu Baseline (zu Woche 16)				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Eculizumab	Placebo
n/N (%)	39/40 (98)	37/41 (90)	58/62 (94)	60/63 (95)
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-2,83 [-5,496; -0,166] 0,0377		-5,80 [-10,100; -1,600] 0,0076	
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,49 [-0,942; -0,029] 0,0351		-0,50 [-0,864; -0,131] 0,0078	
LS MD [95 %-KI] p-Wert	2,97 [-2,046; 7,986] 0,2485			
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	0,01 [-0,579; 0,595] 0,9811			
Veränderung des MG-QoL15r-Scores im Vergleich zu Baseline (zu Woche 20)				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Eculizumab	Placebo
n/N (%)	37/40 (92)	29/41 (71)	57/62 (92)	61/63 (97)
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-1,21 [-3,954; 1,528] 0,3796		-6,50 [-10,700; -2,300] 0,0028	
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,22 [-0,708; 0,267] 0,3830		-0,57 [-0,937; -0,200] 0,0025	

Studie	ADAPT		REGAIN	
LS MD [95 %-KI] p-Wert	5,29 [0,275; 10,305] 0,0384			
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	0,35 [-0,264; 0,961] 0,2677			
Veränderung des MG-QoL15r-Scores im Vergleich zu Baseline (zu Woche 26)				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Eculizumab	Placebo
n/N (%)	12/40 (30)	9/41 (22)	57/62 (92)	60/63 (95)
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-2,43 [-7,523; 2,672] 0,3266		-7,20 [-11,500; -3,000] 0,0010	
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,45 [-1,326; 0,428] 0,3192		-0,63 [-1,001; -0,258] 0,0009	
LS MD [95 %-KI] p-Wert	4,77 [-1,867; 11,407] 0,1595			
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	0,18 [-0,774; 1,133] 0,7250			
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Der indirekte Vergleich der Veränderung des MG-QoL15r-Scores im Vergleich zu Baseline ergibt statistisch signifikante Unterschiede zwischen Efgartigimod und Eculizumab zu den Wochen 8 und 20, diese sind jedoch gemäß IQWiG-Kriterien nicht klinisch relevant.

Tabelle 4-105: Ergebnisse für „Beste Ansprechrate des MG-QoL15r-Scores im Vergleich zu Baseline (Woche 4 vs. Woche 8)“ aus RCT für den indirekten Vergleich Efgartigimod vs. Eculizumab

Studie	ADAPT		REGAIN	
Beste Ansprechrate des MG-QoL15r-Scores im Vergleich zu Baseline (Woche 4 vs. Woche 8)				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Eculizumab	Placebo
n/N (%)	39/40 (98)	41/41 (100)	57/62 (92)	62/63 (98)
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-5,10 [-7,601; -2,609] 0,0001		-7,30 [-11,100; -3,600] 0,0002	
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,91 [-1,376; -0,452] 0,0001		-0,71 [-1,086; -0,343] 0,0002	
LS MD [95 %-KI] p-Wert	2,20 [-2,305; 6,705] 0,3439			
Hedges' g [95 %-KI] p-Wert	-0,20 [-0,789; 0,398] 0,5297			
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Im Rahmen des indirekten Vergleichs der besten Ansprechrate des MG-QoL15r-Scores im Vergleich zu Baseline wurde die beste Ansprechrate unter Efgartigimod in der Studie ADAPT (Woche 4) mit der besten Ansprechrate unter Eculizumab in der Studie REGAIN (Woche 8) verglichen. Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-106: Ergebnisse für „AUC der Veränderung des MG-QoL15r-Scores im Vergleich zu Baseline über 8, 20 und 26 Wochen“ aus RCT für den indirekten Vergleich Efgartigimod vs. Eculizumab

Studie	ADAPT		REGAIN	
AUC der Veränderung des MG-QoL15r-Scores im Vergleich zu Baseline über 8 Wochen				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Eculizumab	Placebo
N	40	41	62	63
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-25,46 [-40,311; -10,612] 0,0008		-29,00 [-50,355; -7,645] 0,0078	
LS MD [95 %-KI] p-Wert	3,54 [-22,470; 29,550] 0,8018			
AUC der Veränderung des MG-QoL15r-Scores im Vergleich zu Baseline über 20 Wochen				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Eculizumab	Placebo
N	40	41	62	63
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-59,39 [-105,414; -13,371] 0,0114		-100,20 [-171,550; -28,850] 0,0059	
LS MD [95 %-KI] p-Wert	40,81 [-44,093; 125,713] 0,3518			
AUC der Veränderung des MG-QoL15r-Scores im Vergleich zu Baseline über 26 Wochen				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Eculizumab	Placebo
N	40	41	62	63
LS MD [95 %-KI] p-Wert	-70,31 [-139,046; -1,568] 0,0446		-141,30 [-237,895; -44,705] 0,0042	
LS MD [95 %-KI] p-Wert	70,99 [-47,564; 189,544] 0,2431			
Über 8 Wochen repräsentiert Woche 4 und 8. Über 20 Wochen repräsentiert Woche 4, 8, 12, 16 und 20. Über 26 Wochen repräsentiert Woche 4, 8, 12, 16, 20 und 26. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Der indirekte Vergleich der AUC der Veränderung des MG-QoL15r-Scores im Vergleich zu Baseline über 8, 20 und 26 Wochen ergibt keine signifikanten Unterschiede zwischen Efgartigimod und Eculizumab.

Gesamtfazit zum Endpunkt „Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des MG-QoL15r-Scores“

Die oben dargestellten Daten für den indirekten Vergleich von Efgartigimod mit Ravulizumab bzw. Eculizumab (refraktäre Patienten) zum Endpunkt „Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des MG-QoL15r-Scores“ zeigen eine Überlegenheit von Efgartigimod gegenüber einer Behandlung mit Ravulizumab insbesondere in den frühen Wochen der Behandlung. Patienten in Efgartigimod-Behandlung profitieren von einem schnellen Wirkeintritt der Behandlung und somit einer frühen Milderung der Myasthenia gravis-Symptome. Somit wird die Symptomlast der Erkrankung zu einem früheren Zeitpunkt unter der Behandlung mit Efgartigimod reduziert. Dies führt bereits früh zu einer Verbesserung des psychischen und sozialen Wohlbefindens. Das deutet darauf hin, dass die Symptome der Myasthenia gravis unter Efgartigimod bereits früh weniger ausgeprägt und/oder besser unter Kontrolle sind. Dies ist auf einer wirksamen Behandlung unter Efgartigimod zurückzuführen, die darauf abzielt, die Muskelschwäche zu verbessern.

Ergebnisse im Vergleich zum Brückenkomparator Placebo liegen für Efgartigimod; Ravulizumab sowie Eculizumab (refraktäre Patienten) im vorliegenden Anwendungsgebiet lediglich aus den Studien ADAPT (Efgartigimod), CHAMPION (Ravulizumab) und REGAIN (Eculizumab) vor, so dass hier keine Aussage im Hinblick auf die Homogenität der Ergebnisse möglich ist.

Da es für Efgartigimod und Ravulizumab bzw. Eculizumab keine direkt vergleichenden Studien gibt, entfällt hier entsprechend die Konsistenzprüfung im Hinblick auf Unterschiede zwischen direkter und indirekter Evidenz.

Angaben zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.2.1.2.

4.3.2.1.3.4 Sicherheit

4.3.2.1.3.4.1 Unerwünschte Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-107: Operationalisierung von UE

Studie	Operationalisierung
ADAPT	Zu Angaben der Operationalisierung siehe Tabelle 4-44 Erläuterungen der statistischen Methodik befinden sich in Abschnitt 4.2.5.6.
CHAMPION	<p>Die Anzahl der UE und SUE wurde gemäß SOC und PT unter Anwendung der MedDRA-Version 24.0 klassifiziert.</p> <p>Im Dossier dargestellte indirekte Vergleiche: <u>UE bis Woche 26</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE • UE differenziert nach Schweregrad • Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE • UE, die zum Therapieabbruch führten • UE, die zum Tod führten • UE von besonderem Interesse (AESI) SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen • UE differenziert nach Schweregrad (<i>post hoc</i>, Grad < 3; Grad ≥ 3) <p>Die Datengrundlage der Neuauswertung nach Abschnitt 4.2.5.6 für die ITT_M-Population für die indirekten Vergleiche befindet sich in Anhang 4-K.</p> <p>Im Anhang 4-J zusätzlich nach SOC und PT bis Woche 26 (exklusiver SOC und PT, die eine statistische Signifikanz aufwiesen. Diese sind in Modul 4A dargestellt):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE • Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE • UE differenziert nach Schweregrad • UE differenziert nach Schweregrad (<i>post hoc</i>, Grad ≥ 3; Grad < 3) <p>Erläuterungen der statistischen Methodik befinden sich in Abschnitt 4.2.5.6.</p>
REGAIN	<p>Die Gesamtzahl der UE und SUE wurde während der RCT-Phase erfasst und nach SOC und bevorzugter Bezeichnung unter Anwendung der MedDRA-Version 18.1 klassifiziert.</p> <p>Im Dossier dargestellte indirekte Vergleiche: <u>UE bis Woche 26</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE • UE differenziert nach Schweregrad • Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE • UE, die zum Tod führten • UE, die zum Therapieabbruch führten • UE von besonderem Interesse (AESI) SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Studie	Operationalisierung
	<p>Die Datengrundlage der Neuauswertung nach Abschnitt 4.2.5.6 für die mITT-Population für die indirekten Vergleiche befindet sich in Anhang 4-L.</p> <p>Im Anhang 4-J zusätzlich nach SOC und PT bis Woche 26 (exklusiver SOC und PT, die eine statistische Signifikanz aufwiesen. Diese sind in Modul 4A dargestellt):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE • Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE • UE differenziert nach Schweregrad <p>Erläuterungen der statistischen Methodik befinden sich in Abschnitt 4.2.5.6.</p>
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 4-108: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ADAPT	Siehe Angaben in Tabelle 4-45					
CHAMPION	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
REGAIN	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sowohl in der Studie ADAPT mit Efgartigimod als auch in den Studien CHAMPION und REGAIN mit Ravulizumab und Eculizumab war das gesamte Studienpersonal sowie die Patienten verblindet. Das ITT-Prinzip wurde in allen Studien durch adäquate statistische Methoden umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patienten erhoben wurde, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere Faktoren, die das Potenzial zur Verzerrung beeinflussen könnten. Für den Endpunkt „unerwünschte Ereignisse“ ist daher mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial zu rechnen (Angaben zur Studie ADAPT befinden sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.1) [6].

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.

Für die Angaben zur Studie CHAMPION für den Vergleich zu Ravulizumab wird verwiesen auf:

- Tabelle 4-109

Für die Angaben zur Studie REGAIN für den Vergleich zu Eculizumab wird verwiesen auf:

- Tabelle 4-110

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.

Indirekter Vergleich Efgartigimod vs. Ravulizumab

Tabelle 4-109: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT für den indirekten Vergleich Efgartigimod vs. Ravulizumab

Studie	ADAPT		CHAMPION	
Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Ravulizumab	Placebo
n/N (%)	49/65 (75)	55/64 (86)	78/86 (91)	77/89 (87)
RR [95 %-KI] p-Wert	0,86 [0,729; 1,014] 0,0724		1,00 [0,900; 1,200] 0,4783	
OR [95 %-KI] p-Wert	0,41 [0,157; 1,079] 0,0712		1,50 [0,600; 3,900] 0,4783	
RR [95 %-KI] p-Wert	0,86 [0,691; 1,070] 0,1778			
OR [95 %-KI] p-Wert	0,27 [0,071; 1,047] 0,0580			
Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Ravulizumab	Placebo
n/N (%)	41/65 (63)	45/64 (70)	65/86 (76)	66/89 (74)
RR [95 %-KI] p-Wert	0,88 [0,686; 1,131] 0,3207		1,00 [0,900; 1,200] 0,8630	
OR [95 %-KI] p-Wert	0,68 [0,324; 1,439] 0,3157		1,10 [0,500; 2,100] 0,8630	
RR [95 %-KI] p-Wert	0,88 [0,660; 1,174] 0,3919			
OR [95 %-KI] p-Wert	0,62 [0,220; 1,740] 0,3684			

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

Studie	ADAPT		CHAMPION	
Anzahl der Patienten mit mindestens einem moderaten UE				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Ravulizumab	Placebo
n/N (%)	29/65 (45)	29/64 (45)	39/86 (45)	30/89 (34)
RR [95 %-KI] p-Wert	0,96 [0,657; 1,391] 0,8152		1,30 [0,900; 2,000] 0,1245	
OR [95 %-KI] p-Wert	0,92 [0,458; 1,850] 0,8170		1,60 [0,900; 3,000] 0,1245	
RR [95 %-KI] p-Wert	0,74 [0,427; 1,277] 0,2816			
OR [95 %-KI] p-Wert	0,57 [0,229; 1,445] 0,2418			
Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UE				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Ravulizumab	Placebo
n/N (%)	6/65 (9)	7/64 (11)	19/86 (22)	14/89 (16)
RR [95 %-KI] p-Wert	0,82 [0,299; 2,270] 0,7074		1,40 [0,800; 2,600] 0,3356	
OR [95 %-KI] p-Wert	0,81 [0,257; 2,525] 0,7104		1,50 [0,700; 3,300] 0,3356	
RR [95 %-KI] p-Wert	0,59 [0,181; 1,892] 0,3776			
OR [95 %-KI] p-Wert	0,54 [0,136; 2,148] 0,3885			
Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Ravulizumab	Placebo
n/N (%)	3/65 (5)	6/64 (9)	20/86 (23)	14/89 (16)
RR [95 %-KI] p-Wert	0,51 [0,140; 1,860] 0,3079		1,50 [0,800; 2,700] 0,2528	

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

Studie	ADAPT		CHAMPION	
OR [95 %-KI] p-Wert	0,49 [0,119; 1,983] 0,3148		1,60 [0,800; 3,500] 0,2528	
RR [95 %-KI] p-Wert	0,34 [0,081; 1,420] 0,1393			
OR [95 %-KI] p-Wert	0,31 [0,063; 1,499] 0,1446			
Anzahl der Patienten mit UE, die zum Tod führten				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Ravulizumab	Placebo
n/N (%)	0/65 (0)	0/64 (0)	2/86 (2)	0/89 (0)
RR [95 %-KI] p-Wert	0,98 [0,020; 48,895] 1,0000		5,20 [0,300; 106,200] 0,2401	
OR [95 %-KI] p-Wert	0,98 [0,019; 50,380] 1,0000		5,30 [0,300; 111,900] 0,2401	
RR [95 %-KI] p-Wert	0,19 [0,001; 25,048] 0,5147			
OR [95 %-KI] p-Wert	0,19 [0,001; 25,568] 0,5133			
Anzahl der Patienten mit Therapieunterbrechung aufgrund eines UE				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Ravulizumab	Placebo
n/N (%)	2/65 (3)	2/64 (3)	2/86 (2)	3/89 (3)
RR [95 %-KI] p-Wert	1,01 [0,157; 6,533] 0,9895		0,70 [0,100; 4,000] 1,0000	
OR [95 %-KI] p-Wert	1,01 [0,145; 7,055] 0,9897		0,70 [0,100; 4,200] 1,0000	
RR [95 %-KI] p-Wert	1,44 [0,105; 19,866] 0,7964			

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

Studie	ADAPT		CHAMPION	
OR [95 %-KI] p-Wert	1,44 [0,097; 21,371] 0,8019			
Anzahl der Patienten mit UE von besonderem Interesse – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Ravulizumab	Placebo
n/N (%)	29/65 (45)	23/64 (36)	38/86 (44)	28/89 (31)
RR [95 %-KI] p-Wert	1,19 [0,795; 1,795] 0,3928		1,40 [1,000; 2,100] 0,0887	
OR [95 %-KI] p-Wert	1,37 [0,662; 2,846] 0,3948		1,70 [0,900; 3,200] 0,0887	
RR [95 %-KI] p-Wert	0,85 [0,490; 1,475] 0,5748			
OR [95 %-KI] p-Wert	0,81 [0,307; 2,118] 0,6747			
Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE Grad < 3				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Ravulizumab	Placebo
n/N (%)	49/65 (75)	55/64 (86)	77/86 (90)	74/89 (83)
RR [95 %-KI] p-Wert	0,86 [0,729; 1,014] 0,0724		1,10 [1,000; 1,200] 0,2737	
OR [95 %-KI] p-Wert	0,41 [0,157; 1,079] 0,0712		1,70 [0,700; 4,200] 0,2737	
RR [95 %-KI] p-Wert	0,78 [0,648; 0,944] 0,0105			
OR [95 %-KI] p-Wert	0,24 [0,065; 0,899] 0,0338			

Studie	ADAPT		CHAMPION	
Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE Grad ≥ 3				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Ravulizumab	Placebo
n/N (%)	6/65 (9)	7/64 (11)	20/86 (23)	15/89 (17)
RR [95 %-KI] p-Wert	0,82 [0,299; 2,270] 0,7074		1,40 [0,800; 2,500] 0,3461	
OR [95 %-KI] p-Wert	0,81 [0,257; 2,525] 0,7104		1,50 [0,700; 3,200] 0,3461	
RR [95 %-KI] p-Wert	0,59 [0,183; 1,873] 0,3735			
OR [95 %-KI] p-Wert	0,54 [0,137; 2,130] 0,3854			
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE < Grad 3 nach SOC und PT - SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Ravulizumab	Placebo
n/N (%)	3/65 (5)	6/64 (9)	14/86 (16)	3/89 (3)
RR [95 %-KI] p-Wert	0,49 [0,123; 1,967] 0,3162		4,80 [1,400; 16,200] 0,0045	
OR [95 %-KI] p-Wert	0,47 [0,111; 2,007] 0,3091		5,60 [1,500; 20,200] 0,0045	
RR [95 %-KI] p-Wert	0,10 [0,016; 0,651] 0,0157			
OR [95 %-KI] p-Wert	0,08 [0,012; 0,589] 0,0126			
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Im indirekten Vergleich wurde für den Anteil der Patienten mit ≥ 1 UE kein statistisch signifikant erhöhtes Risiko unter Behandlung mit Efgartigimod im Vergleich zur Behandlung mit Ravulizumab beobachtet. Unter Efgartigimod wurde bei 49 (75 %) bzw. unter Ravulizumab

bei 78 (91 %) der Patienten ≥ 1 UE berichtet. Das relative Risiko betrug 0,86 (95 %-KI: [0,691; 1,070]; $p = 0,1778$).

Für die Rate der Patienten mit ≥ 1 milden UE wurde kein statistisch signifikant erhöhtes Risiko unter Behandlung mit Efgartigimod im Vergleich zur Behandlung mit Ravulizumab beobachtet. Mit Efgartigimod berichteten 41 (63 %) Patienten über mindestens ein mildes UE, mit Ravulizumab waren es 65 (76 %) Patienten. Das relative Risiko betrug 0,88 (95 %-KI: [0,660; 1,174]; $p = 0,3919$).

Auch für die Rate der Patienten mit ≥ 1 moderaten UE wurde kein statistisch signifikant erhöhtes Risiko unter Behandlung mit Efgartigimod im Vergleich zur Behandlung mit Ravulizumab beobachtet. Mit Efgartigimod berichteten 29 (45 %) Patienten über mindestens ein moderates UE, mit Ravulizumab waren es 39 (45 %) Patienten. Das relative Risiko betrug 0,74 (95 %-KI: [0,427; 1,277]; $p = 0,2816$).

Für die Rate der Patienten mit ≥ 1 schweren UE wurde ebenfalls kein statistisch signifikant erhöhtes Risiko unter Behandlung mit Efgartigimod im Vergleich zur Behandlung mit Ravulizumab beobachtet. Mit Efgartigimod berichteten 6 (9 %) Patienten über mindestens ein schweres UE, mit Ravulizumab waren es 19 (22 %) Patienten. Das relative Risiko betrug 0,59 (95 %-KI: [0,181; 1,892]; $p = 0,3776$).

Die Rate der Patienten mit ≥ 1 SUE zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungen. Mit Efgartigimod berichteten 3 (5 %) Patienten über mindestens ein SUE, mit Ravulizumab waren es 20 (23 %) Patienten. Das relative Risiko betrug 0,34 (95 %-KI: [0,081; 1,420]; $p = 0,1393$).

Eine zusammengefasste Betrachtung der Schweregrade (≥ 1 UE Grad < 3 und ≥ 1 UE Grad ≥ 3) ergab einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Efgartigimod im Vergleich zur Behandlung mit Ravulizumab für die Rate der Patienten mit ≥ 1 UE Grad < 3 . Mit Efgartigimod berichteten 49 (75 %) Patienten über mindestens ein moderates UE, mit Ravulizumab waren es 77 (90 %) Patienten. Das relative Risiko betrug 0,78 (95 %-KI: [0,648; 0,944]; $p = 0,0105$). Für die Rate der Patienten mit ≥ 1 UE Grad ≥ 3 wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen beobachtet.

Unter der Efgartigimod-Behandlung sind keine UE, die zum Tod führten, aufgetreten. Unter der Behandlung mit Ravulizumab führten bei 2 (2 %) Patienten UE zum Tod. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist jedoch nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 0,19 [0,001; 25,048]; $p = 0,5147$).

Zum Abbruch der Efgartigimod-Behandlung führten UE bei 2 (3 %) der Patienten und zum Abbruch der Ravulizumab-Behandlung führten UE bei ebenfalls 2 (2 %) der Patienten. Somit ist dies vergleichbar zwischen den Behandlungsgruppen.

Es zeigte sich für UE von besonderem Interesse (SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die UE-Auswertungen nach SOC zeigten statistisch signifikant mehr Patienten mit ≥ 1 UE und ≥ 1 UE < Grad 3 in der SOC-Klasse „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ im Ravulizumab-Arm versus Efgartigimod-Arm (Patienten mit ≥ 1 UE RR: 0,16 [0,029; 0,858]; $p = 0,0322$; Patienten mit ≥ 1 UE < Grad 3 RR: 0,10 [0,016; 0,651]; $p = 0,0157$). Die weiteren Auswertungen nach SOC und PT ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen und befinden sich in Anhang 4-J.

Indirekter Vergleich Efgartigimod vs. Eculizumab (refraktäre Patienten)

Tabelle 4-110: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT für den indirekten Vergleich Efgartigimod vs. Eculizumab

Studie	ADAPT		REGAIN	
Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Eculizumab	Placebo
n/N (%)	29/40 (72)	35/41 (85)	53/62 (85)	56/63 (89)
RR [95 %-KI] p-Wert	0,81 [0,656; 1,002] 0,0521		0,96 [0,841; 1,100] 0,5689	
OR [95 %-KI] p-Wert	0,28 [0,075; 1,052] 0,0594		0,74 [0,256; 2,118] 0,5689	
RR [95 %-KI] p-Wert	0,84 [0,655; 1,083] 0,1811			
OR [95 %-KI] p-Wert	0,38 [0,070; 2,064] 0,2658			
Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Eculizumab	Placebo
n/N (%)	25/40 (62)	29/41 (71)	49/62 (79)	52/63 (83)
RR [95 %-KI] p-Wert	0,85 [0,636; 1,134] 0,2672		0,96 [0,807; 1,136] 0,6186	
OR [95 %-KI] p-Wert	0,56 [0,202; 1,561] 0,2685		0,80 [0,327; 1,947] 0,6186	
RR [95 %-KI] p-Wert	0,89 [0,634; 1,242] 0,4972			
OR [95 %-KI] p-Wert	0,70 [0,181; 2,729] 0,6224			

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

Studie	ADAPT		REGAIN	
Anzahl der Patienten mit mindestens einem moderaten UE				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Eculizumab	Placebo
n/N (%)	16/40 (40)	14/41 (34)	26/62 (42)	34/63 (54)
RR [95 %-KI] p-Wert	1,09 [0,615; 1,915] 0,7776		0,78 [0,536; 1,126] 0,1782	
OR [95 %-KI] p-Wert	1,14 [0,463; 2,796] 0,7783		0,62 [0,304; 1,249] 0,1782	
RR [95 %-KI] p-Wert	1,40 [0,712; 2,765] 0,3333			
OR [95 %-KI] p-Wert	1,85 [0,590; 5,808] 0,2955			
Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UE				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Eculizumab	Placebo
n/N (%)	5/40 (12)	4/41 (10)	8/62 (13)	16/63 (25)
RR [95 %-KI] p-Wert	1,63 [0,416; 6,354] 0,4853		0,51 [0,235; 1,100] 0,0762	
OR [95 %-KI] p-Wert	1,70 [0,381; 7,627] 0,4853		0,44 [0,171; 1,108] 0,0762	
RR [95 %-KI] p-Wert	3,21 [0,670; 15,374] 0,1452			
OR [95 %-KI] p-Wert	3,91 [0,668; 22,838] 0,1305			

Studie	ADAPT		REGAIN	
Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Eculizumab	Placebo
n/N (%)	2/40 (5)	4/41 (10)	9/62 (15)	18/63 (29)
RR [95 %-KI] p-Wert	0,64 [0,110; 3,728] 0,6202		0,51 [0,247; 1,043] 0,0562	
OR [95 %-KI] p-Wert	0,63 [0,102; 3,877] 0,6174		0,42 [0,174; 1,037] 0,0562	
RR [95 %-KI] p-Wert	1,26 [0,188; 8,445] 0,8236			
OR [95 %-KI] p-Wert	1,48 [0,196; 11,259] 0,7158			
Anzahl der Patienten mit UE, die zum Tod führten				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Eculizumab	Placebo
n/N (%)	0/40 (0)	0/41 (0)	0/62 (0)	0/63 (0)
RR [95 %-KI] p-Wert	1,02 [0,021; 50,417] 1,0000		1,02 [0,020; 50,411] 1,0000	
RR [95 %-KI] p-Wert	1,01 [0,004; 250,706] 0,9979			
Anzahl der Patienten mit Therapieunterbrechung aufgrund eines UE				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Eculizumab	Placebo
n/N (%)	1/40 (2)	1/41 (2)	4/62 (6)	0/63 (0)
RR [95 %-KI] p-Wert	1,00 [0,063; 15,988] 1,0000		9,14 [0,503; 166,323] 0,0557	
OR [95 %-KI] p-Wert	1,00 [0,063; 15,988] 1,0000		9,77 [0,515; 185,395] 0,0557	
RR [95 %-KI] p-Wert	0,11 [0,002; 6,030] 0,2830			
OR [95 %-KI] p-Wert	0,10 [0,002; 5,820] 0,2722			

Studie	ADAPT		REGAIN	
Anzahl der Patienten mit UE von besonderem Interesse - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Eculizumab	Placebo
n/N (%)	15/40 (38)	18/41 (44)	41/62 (66)	36/63 (57)
RR [95 %-KI] p-Wert	0,80 [0,475; 1,337] 0,3894		1,16 [0,876; 1,529] 0,3017	
OR [95 %-KI] p-Wert	0,67 [0,270; 1,663] 0,3886		1,46 [0,709; 3,023] 0,3017	
RR [95 %-KI] p-Wert	0,69 [0,384; 1,244] 0,2200			
OR [95 %-KI] p-Wert	0,46 [0,143; 1,463] 0,1887			
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 moderaten UE nach SOC und PT - PT Kopfschmerzen				
Behandlungsarm	Efgartigimod	Placebo	Eculizumab	Placebo
n/N (%)	5/40 (12)	1/41 (2)	1/62 (2)	5/63 (8)
RR [95 %-KI] p-Wert	4,63 [0,564; 38,029] 0,1535		0,20 [0,024; 1,690] 0,2074	
OR [95 %-KI] p-Wert	4,63 [0,562; 38,193] 0,1544		0,19 [0,022; 1,677] 0,2074	
RR [95 %-KI] p-Wert	22,78 [1,156; 448,877] 0,0395			
OR [95 %-KI] p-Wert	24,35 [1,169; 507,152] 0,0390			
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Im indirekten Vergleich wurde für den Anteil der Patienten mit ≥ 1 UE kein statistisch signifikant erhöhtes Risiko unter Behandlung mit Efgartigimod im Vergleich zur Behandlung mit Eculizumab beobachtet. Unter Efgartigimod wurde bei 29 (72 %) bzw. unter Eculizumab bei 53 (85 %) der Patienten ≥ 1 UE berichtet. Das relative Risiko betrug 0,84 (95 %-KI: [0,655; 1,083]; p = 0,1811).

Für die Rate der Patienten mit ≥ 1 milden UE wurde kein statistisch signifikant erhöhtes Risiko unter Behandlung mit Efgartigimod im Vergleich zur Behandlung mit Eculizumab beobachtet. Mit Efgartigimod berichteten 25 (62 %) Patienten über mindestens ein mildes UE, mit Eculizumab waren es 49 (79 %) Patienten. Das relative Risiko betrug 0,89 (95 %-KI: [0,634; 1,242]; $p = 0,4972$).

Auch für die Rate der Patienten mit ≥ 1 moderaten UE wurde kein statistisch signifikant erhöhtes Risiko unter Behandlung mit Efgartigimod im Vergleich zur Behandlung mit Eculizumab beobachtet. Mit Efgartigimod berichteten 16 (40 %) Patienten über mindestens ein moderates UE, mit Eculizumab waren es 8 (13 %) Patienten. Das relative Risiko betrug 1,40 (95 %-KI: [0,712; 2,765]; $p = 0,3333$).

Für die Rate der Patienten mit ≥ 1 schweren UE wurde ebenfalls kein statistisch signifikant erhöhtes Risiko unter Behandlung mit Efgartigimod im Vergleich zur Behandlung mit Eculizumab beobachtet. Mit Efgartigimod berichteten 5 (12 %) Patienten über mindestens ein schweres UE, mit Eculizumab waren es 6 (13 %) Patienten. Das relative Risiko betrug 3,21 (95 %-KI: [0,670; 15,374]; $p = 0,1452$).

Die Rate der Patienten mit ≥ 1 SUE zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungen. Mit Efgartigimod berichteten 2 (5 %) Patienten über mindestens ein SUE, mit Eculizumab waren es 9 (15 %) Patienten. Das relative Risiko betrug 1,26 (95 %-KI: [0,188; 8,445]; $p = 0,8236$).

Sowohl unter Efgartigimod als auch unter Eculizumab-Behandlung traten keine Todesfälle auf.

Zum Abbruch der Efgartigimod-Behandlung führten UE bei 1 (2 %) Patienten und zum Abbruch der Eculizumab-Behandlung führten UE bei ebenfalls 4 (6 %) der Patienten. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95 %-KI]: 0,11 [0,002; 6,030]; $p = 0,2830$).

Es zeigte sich für UE von besonderem Interesse (SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die UE-Auswertungen der moderaten UE nach SOC und PT zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied in dem PT „Kopfschmerzen“ mit einem RR von 22,78 [1,156; 448,877]; $p = 0,0395$. Die weiteren Auswertungen nach SOC und PT ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen und befinden sich in Anhang 4-J.

Gesamtfazit zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“

Die oben dargestellten Daten für den indirekten Vergleich von Efgartigimod mit Ravulizumab bzw. Eculizumab (refraktäre Patienten) zum Endpunkt „unerwünschte Ereignisse“ zeigen eine bessere Verträglichkeit von Efgartigimod im gesamten Anwendungsgebiet gegenüber Ravulizumab, da sowohl die Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE Grad < 3 als auch

die Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE Grad < 3 in der SOC-Klasse „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ im Efgartigimod-Arm signifikant geringer ausfiel. Gegenüber Eculizumab (refraktäre Patienten) zeigen sich keine relevanten Unterschiede in der Sicherheit.

Ergebnisse im Vergleich zum Brückenkomparator Placebo liegen für Efgartigimod; Ravulizumab sowie Eculizumab (refraktäre Patienten) im vorliegenden Anwendungsgebiet lediglich aus den Studien ADAPT (Efgartigimod), CHAMPION (Ravulizumab) und REGAIN (Eculizumab) vor, so dass hier keine Aussage im Hinblick auf die Homogenität der Ergebnisse möglich ist.

Da es für Efgartigimod und Ravulizumab bzw. Eculizumab keine direkt vergleichenden Studien gibt, entfällt hier entsprechend die Konsistenzprüfung im Hinblick auf Unterschiede zwischen direkter und indirekter Evidenz.

Angaben zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.2.1.2.

4.3.2.1.3.5 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Aufgrund der Diversität der Subgruppen in den drei Studien ADAPT, CHAMPION und REGAIN und den resultierenden Unsicherheiten in den Ergebnissen wird darauf verzichtet, Darstellungen der Subgruppenanalysen vorzunehmen.

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).

Tabelle 4-111: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	Quelle
Efgartigimod	
ADAPT	Studienprotokoll [49] Statistischer Analyseplan [80] Studienbericht [4] ClinicalTrials.gov (NCT03669588) [75; 76] EU-CTR (2018-002132-25) [77; 78] ICTRP (NCT03669588) [79] Zusatzauswertungen (Anhang 4-G, Anhang 4-H, Anhang 4-I, Anhang 4-J, Anhang 4-K, Anhang 4-L, Anhang 4-M) Publikationen und weitere Quellen [35; 48; 68-74]
Ravulizumab	
CHAMPION	ClinicalTrials.gov (NCT03920293) [94; 95] EU-CTR (2018-003243-39) [96; 97] ICTRP (2018-003243-39) [98] Zusatzauswertungen (Anhang 4-J, Anhang 4-K, Anhang 4-M) Publikation und weitere Quellen [6-10; 73; 74; 82; 83].
Eculizumab	
REGAIN	ClinicalTrials.gov (NCT01997229) [99; 100] EU-CTR (2013-003589-15) [101; 102] ICTRP (NCT01997229) [103] Zusatzauswertungen (Anhang 4-J, Anhang 4-L, Anhang 4-M) Publikation und weitere Quellen [11-14; 73; 74; 84-93]
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 4-112: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-113: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-114: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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

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

Tabelle 4-115: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-116: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-117: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.1 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Bei Efgartigimod handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden (Orphan Drug). Die Aufrechterhaltung des Orphan Drug-Status wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens bestätigt [1]. Aufgrund der Überschreitung der 30 Millionen Euro-Grenze wird ein Nutzenbewertungsdossier mit entsprechenden Nachweisen des Zusatznutzens gegenüber der durch den G-BA bestimmten zVT eingereicht. Folgende zVT wurde durch den G-BA festgelegt: Ravulizumab oder Eculizumab (refraktäre Patienten) [2]. Für das vorliegende Nutzendossier wurde dem G-BA gefolgt; ein adjustierter indirekter Vergleich liegt gegenüber beiden Präparaten vor.

Für die Nutzenbewertung von Efgartigimod liegt für die vorliegende Indikation „Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis bei erwachsenen Patienten, die AChR-AK-positiv sind, zusätzlich zur Standardtherapie“ die Studie ADAPT vor. Bei der ADAPT-Studie handelt es sich um eine doppelt-verblindete, randomisierte, klinische, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie, in der erwachsene an generalisierter Myasthenia gravis erkrankte Patienten mit Efgartigimod als add-on zur patientenindividuellen Standardtherapie und einer patientenindividuellen Standardtherapie + Placebo behandelt wurden. Studienteilnehmer mussten eine stabile Dosis ihrer Myasthenia gravis-Therapie in Form von AChE-Hemmern, Steroiden oder NSID erhalten. Diese wurde im Rahmen der Studie fortgeführt. Gemäß den Angaben zur Evidenzklassifizierung nach § 5(6) im 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA entspricht die Studie der Evidenzstufe Ib. Zudem wurde basierend auf den drei RCTs ADAPT, CHAMPION und REGAIN ein indirekter Vergleich nach Bucher *et al.* durchgeführt. Auch die beiden RCTs CHAMPION und REGAIN entsprechen gemäß obiger Einstufung der Evidenzstufe Ib.

Die Vollständigkeit des Studienpools wurde durch die geforderte systematische Suche in Studienregistern bestätigt (4.2.3.3 und 4.3.2.1.1). In den RCTs ADAPT, CHAMPION und REGAIN wurden patientenrelevante Endpunkte zur Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit erhoben. Die Umsetzung der Verblindung und des ITT-Prinzips war adäquat. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Somit ist die Aussagekraft der Studien insgesamt als hoch einzustufen. Die Studienqualität war für alle Studien hoch und die für die Bewertung herangezogenen Endpunkte waren valide. Das Verzerrungspotenzial war auf Studienebene sowie für die Endpunkte niedrig.

Indirekte Vergleiche

Gemäß der Verfahrensordnung des G-BA müssen im Falle fehlender Studien höchster Evidenzstufe Belege der bestverfügbaren Evidenz vorgelegt werden. Die im vorliegenden Nutzendossier präsentierte Evidenz erfüllt diese Anforderung vollumfänglich und bietet zwei

adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher *et al.* gegenüber den bestimmten zVT Ravulizumab und Eculizumab (refraktäre Patienten). Zwischen den drei Studien ADAPT (Efgartigimod), CHAMPION (Ravulizumab) und ADAPT (Eculizumab) besteht eine hohe Vergleichbarkeit des Studiendesigns. Bei allen drei RCTS handelt es sich um doppelt-verblindete, randomisierte, klinische, Placebo-kontrollierte Phase-III--Studien. Die Dauer aller drei RCTS erstreckt sich über 26 Wochen. Alle drei Studien wurden innerhalb vergleichbarer Zeiträume durchgeführt und zeichnen sich auch auf der Ebene der Zeitpunkte der Studien durch eine gute Vergleichbarkeit aus (ADAPT: 2018 – 2020; CHAMPION:2019 – 2023; REGAIN: 2013 – 2016). Für den indirekten Vergleich wurden ausschließlich valide Endpunkte verwendet, die zwischen den Studien übereinstimmen, um den Zusatznutzen von Efgartigimod im Vergleich zu den zVT nachzuweisen. Aufgrund der guten Vergleichbarkeit der Komparatorarme in den Studien – in allen drei Studien Placebo + die patientenindividuelle Standardtherapie – können diese als Brückenkomparator im Rahmen der indirekten Vergleiche nach Bucher *et al.* verwendet werden.

Anders als Efgartigimod mit dem zyklischen Behandlungsschema, erfolgt die Gabe von Ravulizumab und Eculizumab kontinuierlich. Entsprechend sind auch die Ergebnisse zu Ravulizumab und Eculizumab in den Quellen, aus denen die Daten zu den beiden zVT für den indirekten Vergleich extrahiert wurden, kontinuierlich dargestellt. Aus diesem Grund sind die Auswertungen im vorliegenden Dossier nicht mehr nach Behandlungszyklen erfolgt, sondern nach Zeit seit Behandlungsbeginn, um eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu erlauben. Diese Neuauswertung wurde speziell für die indirekten Vergleiche durchgeführt, um eine hohe Aussagekraft der Ergebnisse der indirekten Vergleiche zu gewährleisten.

Weiterhin besteht eine gute Vergleichbarkeit zwischen den Studienpopulationen der drei RCTs, insbesondere bei den krankheitspezifischen Charakteristika, wie Abschnitt 4.3.2.1.2 entnommen werden kann. So sind die Patienten bezüglich der Schwere der Erkrankung hinreichend ähnlich. Der MG-ADL-Score ist zwischen den Studienpopulationen sehr vergleichbar. Der MG-ADL erhebt umfassend das Ausmaß der Einschränkungen in der muskulären Funktionalität in verschiedenen, charakteristisch von der gMG betroffenen Körperbereichen sowie in der Ausübung elementarer Alltagsaktivitäten. Somit waren die Patienten in allen drei Studien ähnlich stark in der Ausübung der Alltagsaktivitäten eingeschränkt. Der QMG wurde durch die MGFA u. a. als Erhebungsinstrument zur Bestimmung der Krankheitsschwere der Betroffenen eingesetzt. Sein Gesamtscore zeigt eine Vergleichbarkeit zwischen der Studienpopulation der ADAPT-Studie und den Studien der zVT (CHAMPION und REGAIN), um einen indirekten Vergleich zu ermöglichen. Darüber hinaus erhielt die Mehrheit der Patienten in allen drei Studien eine leitliniengerechte Begleittherapie mit Cholinesterase-Inhibitoren sowie immunsuppressiver Therapie. Die Studienpopulationen werden daher für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs als hinreichend ähnlich eingeschätzt.

Insgesamt wird deutlich, dass die vorliegenden indirekten Vergleiche nicht nur auf die bestverfügbare Evidenz zurückgreifen, sondern auch eine sorgfältige Vergleichbarkeit der

Studien sowie der Studienpopulationen gewährleisten. Auf Grundlage dieser indirekten Vergleiche ist der G-BA in der Lage, das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.1 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

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

Die Ableitung des Zusatznutzens von Efgartigimod beruht im Wesentlichen auf die indirekten Vergleiche der Ergebnisse der Zulassungsstudie ADAPT für Efgartigimod und der Zulassungsstudien CHAMPION für Ravulizumab sowie REGAIN für Eculizumab. Im Hinblick auf die aus Studien vorliegende Evidenz für Efgartigimod liegen zum einen Ergebnisse aus indirekten Vergleichen nach Bucher *et al.* unter Verwendung von Placebo als Brückenkompator gegenüber Ravulizumab basierend auf der Studie ADAPT zu Efgartigimod und der Studie CHAMPION zu Ravulizumab bzw. gegenüber Eculizumab basierend auf der

Studie REGAIN vor. Des Weiteren wird die Evidenz der Studie ADAPT im Vergleich zu Placebo + SoC herangezogen, auf der die Zulassung von Efgartigimod basiert.

Für die Bestimmung der Aussagesicherheit wurde gemäß IQWiG-Methodenpapier 7.0 verfahren [19]. Wie in Abschnitt 4.4.1 des vorliegenden Dossiers beschrieben, liegt für die Studien ADAPT, CHAMPION und REGAIN eine hohe Ergebnissicherheit vor. Entsprechend kann auf Basis der dargestellten Ergebnisse ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet werden.

Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Für die beiden indirekten Vergleiche (Efgartigimod [ADAPT] vs. Ravulizumab [CHAMPION] bzw. Efgartigimod [ADAPT] vs. Eculizumab [REGAIN]) dient Placebo + SoC als Brückenkompator, da dies in allen drei Studien den Vergleichsarm darstellte. Die Vergleiche werden gemäß den Vorgaben des IQWiG als adjustierter Vergleich nach Bucher *et al.* durchgeführt [19]. Die indirekten Vergleiche wurden für diejenigen Endpunkte durchgeführt, zu denen argenx Daten für die durch den G-BA bestimmten Komparatoren aus Veröffentlichungen, Zulassungsdokumenten und Publikationen extrahieren konnte.

Patienten unter einer Therapie mit Efgartigimod zusätzlich zur Standardtherapie zeigen eine frühzeitige Abschwächung schwerwiegender Symptome und somit eine bedeutsame Verbesserung des Alltags der Patienten. Es ist zu beachten, dass es in der Studie ADAPT aufgrund des Wechsels in die Erweiterungsstudie ADAPT+ nach Woche 20 zu einer deutlichen Abnahme der Patientenzahlen in der Studie kam, mit einer Rücklaufquote < 70 %.

Mortalität

In den Studien ADAPT und REGAIN sind keine Todesfälle aufgetreten; in der Studie CHAMPION traten zwei Todesfälle auf. Insgesamt zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Efgartigimod und Ravulizumab.

Morbidität

Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand des Myasthenia gravis Activities of Daily Living (MG-ADL)-Scores

Der patientenberichtete MG-ADL-Fragebogen erfasst typische Einschränkungen des täglichen Lebens durch die Myasthenia gravis. Dabei kann der MG-ADL-Gesamtscore einen Wert von null bis 24 annehmen, wobei höhere Werte eine höhere Symptomlast implizieren [20]. Da der MG-ADL-Fragebogen elementare Alltagsaktivitäten wie das Zähneputzen oder das Aufstehen aus einem Stuhl abfragt, zeigt der Endpunkt die Beeinträchtigung durch die Myasthenia gravis im Leben der Patienten auf [21]. Zudem ist der Endpunkt patientenberichtet und verdeutlicht die direkt wahrgenommene Beeinträchtigung der Patienten im normalen Alltag [21]. Entsprechend wird der Endpunkt anhand der Zielgrößenkategorie schwerwiegende bzw. schwere Symptomatik ausgewertet.

Efgartigimod vs. Ravulizumab (gesamtes Anwendungsgebiet)

Anhand der „Veränderung des MG-ADL-Scores im Vergleich von Baseline bis Woche 26“ konnte eine statistisch signifikante Verbesserung zugunsten von Efgartigimod früh im Laufe der Behandlung zu Woche 4 im indirekten Vergleich von Efgartigimod vs. Ravulizumab sowie nach 26 Wochen gezeigt werden. Es wird ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen abgeleitet. Unter Efgartigimod wurde insbesondere eine Verbesserung im Vergleich zu Ravulizumab vor allem in den frühen Wochen der Behandlung beobachtet. Der Vergleich der „Besten Ansprechrate des MG-ADL-Scores im Vergleich zu Baseline“ verglich die Wochen mit der besten Ansprechrate zwischen Efgartigimod (beste Ansprechrate = Woche 4) und Ravulizumab (beste Ansprechrate = Woche 26). Es zeigte sich zwar ein Vorteil zugunsten von Efgartigimod, dieser war jedoch statistisch nicht signifikant (Least Square Mittelwertdifferenz [LS MD]: -1,28 [-2,692; 0,132] p = 0,0753). Die Responderanalyse des „Anteils der Patienten mit einer Verbesserung des MG-ADL-Scores um ≥ 4 Punkte“ (entspricht 15 % Responseschwelle) zeigte im Rahmen des indirekten Vergleichs Efgartigimod vs. Ravulizumab, dass unter Efgartigimod die Responsekriterien bereits zu Woche 4 erreicht wurden. Mit einem relativen Risiko (RR) von 2,32 [1,176; 4,563]; p = 0,0150 ist dieser Vorteil statistisch signifikant und von beträchtlichem Ausmaß. Es ist anzumerken, dass unter einer Behandlung mit Efgartigimod, zusätzlich zur Standardtherapie, innerhalb der ersten 4 Studienwochen eine starke Verbesserung des MG-ADL-Scores zu beobachten war. In den darauffolgenden Wochen war zunächst eine Verschlechterung, erkennbar an einem Anstieg des Scores aufgrund des Aussetzens der Infusionen, zu erkennen. Die Dauer, bis eine erneute Behandlungsbedürftigkeit eintritt, ist patientenindividuell. Die Patienten befanden sich nach Woche 8 teilweise bereits in einem erneuten Behandlungszyklus mit Efgartigimod oder standen kurz vor einer erneuten Behandlungsbedürftigkeit, sodass der Effekt über alle Patienten hinweg in der jeweiligen Woche nicht so groß war wie zu Studienbeginn.

Zusammenfassend erreichen Patienten unter Efgartigimod-Behandlung signifikant früher eine Milderung der Symptomatik, welche aufrechterhalten wird. Da der MG-ADL-Fragebogen gezielt den Einfluss der Myasthenia gravis auf zentrale Alltagstätigkeiten abfragt, impliziert die frühzeitige Abschwächung schwerwiegender Symptome durch Efgartigimod in den Endpunkten des MG-ADL eine bedeutsame Verbesserung des Alltags der Patienten bereits früh in der Behandlung. Neben der physischen Verbesserung der Muskelstärke übt Efgartigimod zusätzlich zur Standardtherapie durch den Erhalt der Eigenständigkeit der Patienten einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität der Betroffenen aus. Entsprechend Arzneimittel-Nutzenverordnung (AM-NutzenV) § 5 Absatz 7 ergibt sich für den Endpunkt „Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand des MG-ADL-Scores“ ein **Zusatznutzen mit dem Ausmaß beträchtlich**.

Efgartigimod vs. Eculizumab (refraktäre Patienten)

Zwischen Efgartigimod und Eculizumab wurden im indirekten Vergleich der „Veränderung des MG-ADL-Scores im Vergleich von Baseline bis zu Woche 26“ keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt. Der Vergleich der „Besten Ansprechrate des MG-ADL-Scores im Vergleich zu Baseline“ verglich die Wochen mit der besten Ansprechrate zwischen

Efgartigimod (beste Ansprechrate = Woche 4) und Eculizumab (beste Ansprechrate = Woche 2). Es zeigte sich ein Vorteil zugunsten von Efgartigimod, welcher jedoch statistisch nicht signifikant ist (Woche 4 vs. Woche 2: LS MD: -1,03 [-2,705; 0,645] $p = 0,2303$). Die Responderanalyse des „Anteils der Patienten mit einer Verbesserung des MG-ADL-Scores um ≥ 4 Punkte“ zu Woche 26 ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Efgartigimod und Eculizumab (RR: 0,85 [0,306; 2,335] $p = 0,7590$).

Ein **Zusatznutzen** für den Endpunkt in der gesonderten Betrachtung der refraktären Patienten ist damit **nicht belegt**.

Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand des Quantitativer Myasthenia gravis (QMG)-Scores

Beim QMG handelt sich um einen Arzt-berichteten Fragebogen. Der QMG-Fragebogen erfasst die Funktionen verschiedener Muskelgruppen sowie die Ausdauer der Muskelkraft und bildet somit die Myasthenia gravis-spezifische Symptomatik sowie die Krankheitsschwere der Betroffenen ab [22-24]. Die Gesamtskala des QMG-Fragebogens erstreckt sich von 0 bis 39 Punkten, wobei höhere Werte für eine höhere Krankheitslast stehen [22]. Obwohl die Symptome, die im QMG-Instrument erfasst werden, nicht direkt von den Patienten selbst berichtet werden, sind sie klinisch deutlich erkennbar. Die Relevanz dieser Symptome für die Patienten wird durch die Bewertung eines Arztes bestätigt und bleibt daher aussagekräftig. Entsprechend wird der Endpunkt anhand der Zielgrößenkategorie nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Symptomatik ausgewertet.

Efgartigimod vs. Ravulizumab (gesamtes Anwendungsgebiet)

Der indirekte Vergleich der Veränderung des QMG-Scores im Vergleich von Baseline bis zu Woche 26 zwischen Efgartigimod und Ravulizumab ergab ähnlich wie bei den MG-ADL-Auswertungen bereits früh in der Behandlung zu den Wochen 1 und 4 einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Efgartigimod. Das Hedges' g zu Woche 4 von -0,82 (95 %-KI: [-1,327; -0,313]) lag außerhalb des Irrelevanzbereichs und ist somit klinisch relevant in geringem Ausmaß. Mit Efgartigimod wurde die beste Ansprechrate bereits früh zu Woche 4 erreicht, während unter Ravulizumab-Behandlung zu Woche 18 und 26 die beste Ansprechrate des QMG-Scores im Vergleich zu Baseline erreicht wurde. Die Mittelwertdifferenz war zwischen den Behandlungsgruppen zu beiden Zeitpunkten zugunsten von Efgartigimod statistisch signifikant (Woche 4 vs. Woche 18: LS MD: -3,18 [-5,009; -1,351]; $p = 0,0007$; Woche 4 vs. Woche 26: LS MD: -3,18 [-5,009; -1,351]; $p = 0,0007$). Die Hedges' g lagen in beiden Vergleichen vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs und sind somit klinisch relevant in geringem Ausmaß (Woche 4 vs. Woche 18: Hedges' g: -0,78 [-1,290; -0,270]); Woche 4 vs. Woche 26: Hedges' g: -0,80 [-1,307; -0,293]. Der indirekte Vergleich des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung des QMG-Scores um ≥ 6 Punkte bis Woche 26 zeigte insbesondere zu den frühen Wochen numerische Vorteile zugunsten von Efgartigimod verglichen mit Ravulizumab jedoch ohne statistisch signifikante Ergebnisse. Der Vergleich der AUC der Veränderung über 10 Wochen zeigte ebenfalls statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Efgartigimod im Vergleich zu Ravulizumab. Es wird ein nicht quantifizierbarer

Zusatznutzen beansprucht (siehe Abschnitt 4.2.5.6).

Das zentrale Symptom der Myasthenia gravis stellt die belastungsabhängige Muskelschwäche dar, die sowohl bezüglich der betroffenen Muskelgruppen als auch der Intensität fluktuiert [25]. Der QMG-Fragebogen quantifiziert die belastungsabhängige Ausdauer der Muskelkraft als charakteristisches Symptom der Erkrankung. Der Vorteil des QMG-Scores stellt für die betroffenen Patienten eine Verbesserung der muskulären Ausdauer und Belastbarkeit im Alltag bereits sehr früh in der Behandlung mit Efgartigimod dar. Insgesamt lässt sich basierend auf dem frühen Ansprechen unter der Behandlung mit Efgartigimod ein **geringer Zusatznutzen** für Efgartigimod ableiten.

Efgartigimod vs. Eculizumab (refraktäre Patienten)

Die Veränderung des QMG-Scores im Vergleich von Baseline bis Woche 26 zwischen Efgartigimod und Eculizumab ergab zu den Wochen 2 bis 4, also früh in der Behandlung, statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Efgartigimod (Woche 2: LS MD: -2,39 [-4,403; -0,377]; $p = 0,0198$; Woche 3: LS MD: -3,14 [-5,432; -0,848]; $p = 0,0073$; Woche 4: LS MD: -3,30 [-5,708; -0,892]; $p = 0,0073$). Das Hedges' g lag hier zu Woche 3 und 4 (Woche 3: Hedges' g: -0,80 [-1,399; -0,208]; Woche 4: Hedges' g: -0,83 [-1,440; -0,228]) vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs und zeigt die klinische Relevanz der Ergebnisse in geringem Ausmaß. Der indirekte Vergleich der besten Ansprechrate des QMG-Scores im Vergleich zu Baseline verglich die beste Ansprechrate unter Efgartigimod zu Woche 4 mit Eculizumab zu Woche 26. Der Vergleich ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Substanzen (LS MD: -2,10 [-4,574; 0,374] $p = 0,0959$). Dies gilt auch für den Vergleich des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung des QMG-Scores um ≥ 6 Punkte zwischen Efgartigimod und Eculizumab zu Woche 26.

In der Gesamtbetrachtung dieses Endpunkts ergibt sich ein **geringer Zusatznutzen** für Efgartigimod.

Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand des Myasthenia gravis Composite (MGC)-Scores

Der MGC-Fragebogen kombiniert sowohl selbstberichtete Informationen von Patienten als auch Angaben von Ärzten. Der Fragebogen erfasst in Form der Muskelstärke sowie der bulbären und respiratorischen Funktion der Patienten charakteristische Symptome der Myasthenia gravis. Dabei kann der MGC-Gesamtscore einen Wert von 0 bis 50 annehmen, wobei höhere Werte für eine höhere Krankheitslast stehen [26; 27]. Der Endpunkt wird anhand der Zielgrößenkategorie nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Symptomatik ausgewertet.

Efgartigimod vs. Ravulizumab (gesamtes Anwendungsgebiet)

Anhand des indirekten Vergleichs zwischen Efgartigimod und Ravulizumab zum Endpunkt der Veränderung des MGC-Scores im Vergleich zu Baseline wurden zu den frühen Wochen in Behandlung Vorteile zugunsten von Efgartigimod mit statistischer Signifikanz zu Woche 4 (LS MD: -4,47 [-7,178; -1,762]; $p = 0,0013$) beobachtet. Das Hedges' g mit -0,74 (95 %-KI:

[-1,229; -0,251]) lag hierbei vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs und ist klinisch relevant in geringem Ausmaß. Der Vergleich der besten Ansprechrate zwischen Efgartigimod (Woche 4) und Ravulizumab (Woche 26) ergab einen statistisch signifikanten Vorteil im Efgartigimod-Arm (LS MD: -3,07 [-5,865; -0,275]; $p = 0,0311$). Es wird ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen abgeleitet. Der indirekte Vergleich des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung des MGC-Scores um ≥ 8 Punkte bis Woche 26 zeigte insbesondere zu den frühen Wochen – in Einklang mit den MG-ADL- und QMG-Auswertungen – numerische Vorteile zugunsten von Efgartigimod verglichen mit Ravulizumab, jedoch ohne statistisch signifikante Ergebnisse.

In der Gesamtbetrachtung dieses Endpunkts ergibt sich ein **geringer Zusatznutzen** für Efgartigimod.

Efgartigimod vs. Eculizumab (refraktäre Patienten)

Der indirekte Vergleich zwischen Efgartigimod und Eculizumab zum Endpunkt der Veränderung des MGC-Scores im Vergleich zu Baseline ergab zu keinem verglichenen Zeitpunkt statistisch signifikant unterschiedliche Ergebnisse zwischen den beiden Substanzen. Der Vergleich der besten Ansprechrate zwischen Efgartigimod (Woche 4) und Eculizumab (Woche 8) ergab zwar einen numerischen Vorteil zugunsten von Efgartigimod (LS MD: -1,59 [-5,302; 2,122] $p = 0,4086$), welcher jedoch nicht statistisch signifikant ist.

Zusammenfassend wird für diesen Endpunkt für den indirekten Vergleich gegenüber Eculizumab (refraktäre Population) ein **nicht belegter Zusatznutzen** abgeleitet.

Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand der Euro Quality of Life 5 Dimensions Visuellen Analogskala (EQ-5D VAS)

Die EQ-5D VAS erfasst den allgemeinen Gesundheitszustand der Patienten auf einer Skala von 0 bis 100, wobei eine Zunahme des Wertes eine Verbesserung des Gesundheitszustandes des Patienten darstellt [28]. Der Endpunkt wird anhand der Zielgrößenkategorie nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Symptomatik ausgewertet.

Efgartigimod vs. Ravulizumab (gesamtes Anwendungsgebiet)

Der indirekte Vergleich zwischen Efgartigimod und Ravulizumab zum Endpunkt der mittleren Veränderung der EQ-5D VAS im Vergleich zu Baseline zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Efgartigimod zu Woche 4 (LS MD: 10,57 [4,157; 16,983]; $p = 0,0013$), welcher ebenfalls einen relevanten Vorteil in geringem Ausmaß aufweist (Hedges' g : 0,79 [0,313; 1,267]). Auch im Rahmen dieses Endpunktes werden somit frühe Vorteile zugunsten einer Efgartigimod-Behandlung sichtbar. Dieser signifikante Vorteil zeigte, dass eine Behandlung mit Efgartigimod frühzeitig eine Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands von Myasthenia gravis Patienten bewirkt, der durch die Erkrankung und ihre fluktuierende Symptomatik vielfältig beeinträchtigt ist. Bezüglich der klinisch relevanten Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte bis Woche 26 wurden zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede zwischen den beiden Substanzen beobachtet.

Insgesamt lässt sich für den Endpunkt der Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand der EQ-5D VAS ein **geringer Zusatznutzen** für Efgartigimod ableiten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item Scale - Revised (MG-QoL15r)-Scores

Bei dem MG-QoL15r-Fragebogen handelt es sich um einen validierten Fragebogen zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die durchgeführten Analysen entsprechen den Anforderungen des IQWiG Methodenpapiers 7.0 [19]. Entsprechend wird dieser Endpunkt für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens anhand der Zielgrößenkategorie „schwerwiegende Symptome und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität“ ausgewertet.

Efgartigimod vs. Ravulizumab (gesamtes Anwendungsgebiet)

Der indirekte Vergleich des Endpunkts Veränderung des MG-QoL15r-Scores im Vergleich von Baseline bis zu Woche 26 ergab Vorteile für die Patienten im Efgartigimod-Arm mit einer statistischen Signifikanz zu Woche 4 (LS MD: -3,63 [-5,893; -1,367]; $p = 0,0017$). Es zeigt sich ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen. Der Vergleich der besten Ansprechrate des MG-QoL15r-Scores im Vergleich zu Baseline verglich die beste Ansprechrate unter Efgartigimod in der Studie ADAPT (Woche 4) mit der besten Ansprechrate mit Ravulizumab in der Studie CHAMPION (Woche 26). Hierbei zeigten sich statistisch signifikante Ergebnisse, welche klinisch relevant sind, da sich das Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs im beträchtlichen Ausmaß befand (LS MD: -3,63 [-6,068; -1,192]; $p = 0,0036$; Hedges' g: -0,84 [-1,328; -0,352]). Bezüglich der klinisch relevanten Verbesserung des MG-QoL15r-Scores um ≥ 5 Punkte wurden Vorteile zugunsten von Efgartigimod insbesondere zu den frühen Wochen mit statistisch signifikanten Unterschieden zu Woche 4 und 12 aufgezeigt (Woche 4: RR: 2,32 [1,113; 4,816]; $p = 0,0244$; Woche 12: RR: 2,11 [1,042; 4,265]; $p = 0,0378$). In beiden Fällen handelt es sich um klinisch relevante Ergebnisse von beträchtlichem (Woche 4) und geringem (Woche 12) Ausmaß.

Somit wird für den Endpunkt insgesamt ein **Zusatznutzen** von **beträchtlichem Ausmaß** abgeleitet, da im natürlichen Verlauf der Erkrankungen keinerlei Verbesserung auftritt.

Der MG-QoL15r-Fragebogen bildet die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten anhand der vier Themengebiete Mobilität, Symptome, allgemeines und emotionales Wohlbefinden ab [29]. Insbesondere bei unzureichend therapierten Patienten geht die Myasthenia gravis mit psychischen Komorbiditäten wie Depressionen, affektiven Störungen oder Angststörungen einher, die einen signifikant negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten haben [25; 30-33]. Der beträchtliche Zusatznutzen von Efgartigimod bezüglich des MG-QoL15r-Scores äußert sich somit in einer bedeutsamen Verbesserung der vielfältig eingeschränkten Lebensqualität der Patienten schon sehr früh unter der Behandlung mit Efgartigimod, die sowohl in der Bewältigung des Alltags, als auch im Rahmen des Sozial- und

Berufslebens deutlich wird [25; 30-32; 34]. Dies spiegelt sich auch in den Endpunkten der Morbidität wider.

Efgartigimod vs. Eculizumab (refraktäre Patienten)

Der indirekte Vergleich der Veränderung des MG-QoL15r-Scores im Vergleich zu Baseline ergab statistisch signifikante Unterschiede zwischen Efgartigimod und Eculizumab zu den Wochen 8 und 20, welche nicht quantifizierbar sind. Im Rahmen des indirekten Vergleichs der besten Ansprechrate des MG-QoL15r-Scores im Vergleich zu Baseline wurde die beste Ansprechrate unter Efgartigimod in der Studie ADAPT (Woche 4) mit der besten Ansprechrate unter Eculizumab in der Studie REGAIN (Woche 8) verglichen. Hier zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Es wird insgesamt ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** abgeleitet.

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Efgartigimod vs. Ravulizumab (gesamtes Anwendungsgebiet)

Die Auswertung der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis (UE) Grad < 3 bis Woche 26 ergab einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Efgartigimod (RR: 0,78 [0,648; 0,944]; p = 0,0105) in geringem Ausmaß. Zudem zeigten die Auswertungen zu den UEs Grad < 3 nach der Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) und Preferred Term (PT) einen statistisch signifikanten Vorteil (RR: 0,10 [0,016; 0,651] p = 0,0157) zugunsten von Efgartigimod in der SOC-Klasse „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ in erheblichem Ausmaß.

Es konnte kein UE identifiziert werden, das unter Efgartigimod gegenüber einer Ravulizumab-Therapie statistisch häufiger auftritt, sodass Efgartigimod insgesamt ein sehr gutes Sicherheitsprofil besitzt. Auch die EMA geht davon aus, dass das Sicherheitsprofil von Efgartigimod bei Patienten mit gMG akzeptabel ist. Dies begründet die EMA darin, dass im Allgemeinen die Behandlung mit Efgartigimod gut vertragen wurde, wobei die Inzidenz von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE), schweren UEs und UEs, die zum Abbruch der Behandlung führten, gering war [5]. Patienten, die zusätzlich zur Standardtherapie mit Efgartigimod behandelt werden, werden durch die Therapie somit nicht zusätzlich belastet und es zeigen sich ausschließlich positive Effekte unter Efgartigimod gegenüber Ravulizumab.

Zusammenfassend kann für den Endpunkt der unerwünschten Ereignisse **ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für die Therapie mit Efgartigimod abgeleitet werden.

Efgartigimod vs. Eculizumab (refraktäre Patienten)

Die UE-Auswertungen der moderaten UE nach SOC und PT zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied in dem PT „Kopfschmerzen“ mit einem RR von 22,78 [1,156; 448,877]; p = 0,0395. Der statistisch signifikante Unterschied ist gemäß IQWiG-

Methoden jedoch geringfügig (geringfügig: $1 \leq \text{KI-Obergrenze}$) und ein Zusatznutzen ist nicht belegt. Für keine weitere Auswertung innerhalb der Nutzendimension Sicherheit lagen statistisch signifikante Unterschiede zwischen Efgartigimod und Eculizumab vor. Eine Therapie mit Efgartigimod gegenüber Eculizumab beinhaltet somit keine zusätzliche Belastung für den Patienten.

Zusammenfassend kann für den Endpunkt der unerwünschten Ereignisse **kein Hinweis auf einen Zusatznutzen** für die Therapie mit Efgartigimod in der gesonderten Betrachtung der refraktären Patienten abgeleitet werden.

Weitere vorliegende Evidenz zu Efgartigimod

Weitere Evidenz liefert unmittelbar auch die ADAPT-Studie selbst. Der Vergleich erfolgt gegenüber Placebo + SoC in der Intention-to-treat (ITT⁺)-Population, die alle AChR-AK-positiven Studienteilnehmer einschließt, die zu einer Behandlungsgruppe randomisiert wurden. Die Studie ADAPT weist eine Gesamtstudiendauer von 26 Wochen auf. Gemäß Studienprotokoll konnten Studienteilnehmer, die nach Woche 18 eine erneute Behandlung benötigten, in die einarmige Erweiterungsstudie ADAPT+ übertreten, um eine langfristige Behandlung mit Efgartigimod zu erhalten.

Die Auswertungen im vorliegenden Dossier sind nicht wie im ersten Nutzenbewertungsverfahren nach Behandlungszyklen erfolgt, sondern nach Zeit seit Behandlungsbeginn, um eine Vergleichbarkeit der beiden indirekten Vergleiche herzustellen. Somit erfolgen die Auswertungen nach Zeit seit Behandlungsbeginn über die gesamte Studiendauer von 26 Wochen und erfüllen die Kriterien des G-BA, der eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen als notwendig erachtet. Für die Auswertungen nach Zyklen wird auf das Modul 4 im ersten Nutzenbewertungsverfahren verwiesen [35]. Im Rahmen des ersten Nutzenbewertungsverfahrens hat der G-BA einen beträchtlichen Zusatznutzen für Efgartigimod zusätzlich zur Standardtherapie festgestellt [36].

Mortalität

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

Morbidität

Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand des MG-ADL-Scores

Bezüglich der klinisch relevanten Verbesserung des MG-ADL-Scores- um ≥ 4 Punkte an 4 aufeinanderfolgenden Wochen kann ein beträchtlicher Zusatznutzen von Efgartigimod gegenüber Placebo + SoC gezeigt werden: RR: 1,86 [1,299; 2,658]; $p = 0,0007$.

Im Durchschnitt beträgt die Dauer der klinischen Verbesserung des MG-ADL-Scores um ≥ 4 Punkte im Efgartigimod-Arm 10,18 und im Placebo + SoC-Arm 5,81 Wochen, somit ist die Dauer der klinischen Verbesserung doppelt so lang im Efgartigimod-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Efgartigimod und

bestätigt den Vorteil von Efgartigimod gegenüber Placebo + SoC bis Woche 26 (LS MD: 4,47 [1,819; 7,121]; $p = 0,0011$). Dieser Unterschied im Vergleich zu Placebo + SoC auf Basis des Hedges' g ist als relevant einzustufen, da dieses vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs lag (95 % KI: [0,232; 0,937]).

Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand des QMG-Scores

In der Studie ADAPT trat bei 49 % der Patienten im Efgartigimod-Behandlungsarm und bei 13 % der Patienten im Placebo + SoC-Behandlungsarm eine Verbesserung des QMG-Scores um ≥ 6 Punkte über mindestens 4 aufeinanderfolgenden Wochen bis Woche 26 auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Efgartigimod (RR [95 % KI]: 3,88 [1,954; 7,692]; $p = 0,0001$) und entspricht einem Zusatznutzen mit dem Ausmaß beträchtlich.

Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand des MGC-Scores

In der Studie ADAPT trat bei 55 % der Patienten im Efgartigimod-Behandlungsarm und bei 28 % der Patienten im Placebo + SoC-Behandlungsarm eine Verbesserung des MGC-Scores um ≥ 8 Punkte über mindestens 4 aufeinanderfolgenden Wochen bis Woche 26 auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Efgartigimod (RR [95 %-KI]: 2,00 [1,291; 3,099]; $p = 0,0019$) und von beträchtlichem Ausmaß.

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

In der Studie ADAPT trat bei 48 % der Patienten im Efgartigimod-Behandlungsarm und bei 27 % der Patienten im Placebo + SoC-Behandlungsarm eine Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte über mindestens 4 aufeinanderfolgende Wochen bis Woche 26 auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Efgartigimod (RR [95 %-KI]: 1,82 [1,134; 2,906]; $p = 0,0131$).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des MG-QoL15r-Scores

In der Studie ADAPT trat bei 65 % der Patienten im Efgartigimod-Behandlungsarm und bei 39 % der Patienten im Placebo + SoC-Behandlungsarm eine Verbesserung des MG-QoL15r-Scores um ≥ 5 Punkte über mindestens 4 aufeinanderfolgende Wochen bis Woche 26 auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Efgartigimod- (RR [95 %-KI]: 1,66 [1,165; 2,379]; $p = 0,0052$) und somit kann hier von einem Zusatznutzen von beträchtlichem Ausmaß ausgegangen werden.

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Die Auswertungen zu den unerwünschten Ereignissen befinden sich in Anhang 4-G.

Für alle Auswertungen innerhalb der Nutzendimension Sicherheit auf der Ebene der Gesamtraten lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Efgartigimod und Placebo + SoC vor. Hinsichtlich der UE nach SOC und PT (unabhängig vom Schweregrad) lassen sich statistisch signifikante Unterschiede (PT: „Infektion der oberen Atemwege“, auch als UE von besonderem Interesse in der Studie definiert) zu Ungunsten von Efgartigimod nachweisen. Da Efgartigimod eine vorübergehende Verringerung des Immunglobulin G (IgG)-Spiegels verursacht, kann sich das Infektionsrisiko erhöhen. Die mit statistischer Signifikanz zu Ungunsten von Efgartigimod aufgetretenen Ergebnisse stehen im Einklang mit dem im Rahmen der Zulassung von Efgartigimod beurteilten und in Form des Abschnitts 4.8 (Fachinformation) dargestellten Sicherheitsprofils, welches durch die EMA auch als aus klinischer Sicht akzeptabel und günstig mit beherrschbaren Nebenwirkungen eingestuft wurde [5].

Insgesamt besitzt Efgartigimod ein sehr gutes Sicherheitsprofil. Patienten, die zusätzlich zur Standardtherapie mit Efgartigimod behandelt werden, werden durch die Therapie somit nicht zusätzlich belastet. Es findet sich somit kein Hinweis auf einen Schaden oder einen Zusatznutzen für die Therapie mit Efgartigimod gegenüber Placebo.

Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss von Patienten der MGFA-Klasse IIa

Die Sensitivitätsanalyse der Studienpopulation der Studie ADAPT unter Ausschluss von Patienten der MGFA-Klasse IIa zeigt, dass die Ergebnisse der Wirksamkeit zu den Ergebnissen der ITT-Population gleichgerichtet sind. Zudem sind die Ergebnisse der Sicherheit zwischen den beiden Populationen (ITT vs. Ausschluss MGFA-Klasse IIa) vergleichbar (Anhang 4-I). Somit repräsentieren die Ergebnisse der ITT-Population der Studie ADAPT die der Patienten mit hoher Krankheitsaktivität/-schwere gemäß S2k-Leitlinie.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Zusammenfassung der Nutzendimension Morbidität

Zusammenfassend betrachtet aus den beiden indirekten Vergleichen gegenüber den zVT Ravulizumab und Eculizumab (refraktäre Patienten) sowie der verfügbaren Evidenz der ADAPT Studie selbst, die supportiv betrachtet wird, zeigten Patienten unter einer Therapie mit Efgartigimod zusätzlich zur Standardtherapie eine frühzeitige Abschwächung schwerwiegender Symptome und somit eine bedeutsame Verbesserung des Alltags der Patienten. Zudem wird frühzeitig eine Verbesserung der Myasthenia gravis-spezifischen Muskelschwäche unter einer Therapie mit Efgartigimod erreicht, die sich über alle erhobenen Fragebögen hinweg konsistent zeigt. Im Rahmen der Behandlung mit Efgartigimod zusätzlich zur Standardtherapie erfolgt eine schnelle Verbesserung der Patienten, die oft bereits nach nur

4 Wochen unter Therapie zu einer spürbaren Reduktion der Symptomatik führt und im Laufe der Studie fortgeführt wird. Die verwendeten Schwellenwerte von 15 % der jeweiligen Skalenspannweite übersteigen hierbei die in der klinischen Praxis akzeptierten Schwellenwerte für die kleinsten relevanten Unterschiede (Minimal Important Difference, MID) [37-40]. Hieraus ergab sich für die Nutzendimension der Morbidität insgesamt ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Zusammenfassung der Nutzendimension Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Zusammenfassung der Nutzendimension Sicherheit

Insgesamt konnte in der Sicherheit eine bessere Verträglichkeit von Efgartigimod im gesamten Anwendungsgebiet gegenüber Ravulizumab gezeigt werden, da signifikant weniger Patienten mindestens ein UE Grad < 3 als auch ≥ 1 UE Grad < 3 in der SOC-Klasse „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ im Efgartigimod-Arm erlitten. Zusammenfassend liegt für die Nutzendimension Sicherheit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** vor.

Zusammenfassung zum Zusatznutzen

Insgesamt kann durch eine Behandlung mit Efgartigimod zusätzlich zur Standardtherapie bereits innerhalb weniger Wochen eine deutliche Reduktion der Symptomlast sowie eine bedeutsame Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Myasthenia gravis Patienten erzielt werden. Dabei stellt Efgartigimod eine sehr gut verträgliche Therapie dar. Der abgeleitete Zusatznutzen stützt sich insbesondere auf das konsistent frühe Ansprechen auf die Efgartigimod-Therapie sowohl im Vergleich zu Ravulizumab im gesamten Anwendungsgebiet als auch im Vergleich zu Eculizumab in der gesonderten Betrachtung der refraktären Patienten. Für Patienten mit gMG stellt eine Behandlung, die sehr schnell wirkt, aus mehreren Gründen einen Zusatznutzen zu aktuell vorhandenen Therapien im vorliegenden Anwendungsgebiet dar:

- **Schnelle Symptomlinderung:** Eine rasche Wirksamkeit der Behandlung trägt dazu bei, dass die Patienten schnell eine Linderung ihrer gMG-Symptome erfahren können, indem die Auswirkungen der Muskelschwäche und -ermüdung reduziert werden.
- **Wiedererlangung der Selbstständigkeit:** Eine schnelle Wirksamkeit ermöglicht den Patienten schneller zu einem Zustand der Selbstständigkeit zurückzukehren. Alltägliche Aktivitäten, die aufgrund der Muskelschwäche eingeschränkt waren, könnten schneller wieder aufgenommen werden.
- **Verbesserung der Lebensqualität:** Durch die schnelle Linderung von gMG-Symptomen wird die Lebensqualität der Patienten verbessert. Somit können Patienten soziale Aktivitäten wieder aufnehmen, beruflichen Verpflichtungen nachkommen und insgesamt ein aktiveres Leben führen.

Tabelle 4-118: Zusammenfassung und Ausmaß des Zusatznutzens der patientenrelevanten Ergebnisse von Efgartigimod im Vergleich zu Ravulizumab (gesamtes Anwendungsgebiet)

Endpunkt	Indirekter Vergleich Efgartigimod (N = 65) vs. Placebo (N = 64) Ravulizumab (N = 86) vs. Placebo (N = 89) Effektmaß [95 %-KI], p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Todesfälle ^a	RR: 0,19 [0,001; 25,048], p = 0,5147	Nicht belegt
Morbidität		
<i>MG-ADL-Score</i>		
Mittlere Veränderung zu Woche 4	LS MD: -1,78 [-3,115; -0,445], p = 0,0090 Hedges' g: -0,62 [-1,101; -0,139]	Nicht quantifizierbar
Mittlere Veränderung zu Woche 26	LS MD: 2,39 [0,515; 4,265], p = 0,0124 Hedges' g: 0,81 [0,062; 1,558]	Nicht quantifizierbar
Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Woche 4 (15 % Responseschwelle)	RR: 2,32 [1,176; 4,563], p = 0,0150	Beträchtlich (schwerwiegend)
<i>QMG-Score</i>		
Mittlere Veränderung zu Woche 1	LS MD: -1,68 [-3,324; -0,036], p = 0,0448 Hedges' g: -0,35 [-0,829; 0,129]	Nicht quantifizierbar
Mittlere Veränderung zu Woche 4	LS MD: -3,38 [-5,149; -1,611], p = 0,0002 Hedges' g: -0,82 [-1,327; -0,313]	Gering (nicht schwerwiegend)
Beste Ansprechrate (Woche 4 vs. Woche 18)	LS MD: -3,18 [-5,009; -1,351], p = 0,0007 Hedges' g: -0,78 [-1,290; -0,270]	Gering (nicht schwerwiegend)
Beste Ansprechrate (Woche 4 vs. Woche 26)	LS MD: -3,18 [-5,009; -1,351], p = 0,0007 Hedges' g: -0,80 [-1,307; -0,293]	Gering (nicht schwerwiegend)
AUC der Veränderung im Vergleich zu Baseline über 10 Wochen	LS MD: -18,61[-35,860; -1,370] p = 0,0341	Nicht quantifizierbar
<i>MGC-Score</i>		
Mittlere Veränderung zu Woche 4	LS MD: -4,47 [-7,178; -1,762], p = 0,0013 Hedges' g: -0,74 [-1,229; -0,251]	Gering (nicht schwerwiegend)
Beste Ansprechrate (Woche 4 vs. Woche 26)	LS MD: -3,07 [-5,865; -0,275], p = 0,0311 Hedges' g: -0,53 [-1,022; -0,038]	Nicht quantifizierbar
<i>EQ-5D VAS</i>		
Mittlere Veränderung zu Woche 4	LS MD: 10,57 [4,157; 16,983], p = 0,0013 Hedges' g: 0,79 [0,313; 1,267]	Gering (nicht schwerwiegend)
Lebensqualität		
<i>MG-QoL15r-Score</i>		
Mittlere Veränderung zu	LS MD: -3,63 [-5,893; -1,367], p = 0,0017 Hedges' g: -0,81 [-1,609; -0,011]	Nicht quantifizierbar

Endpunkt	Indirekter Vergleich Efgartigimod (N = 65) vs. Placebo (N = 64) Ravulizumab (N = 86) vs. Placebo (N = 89) Effektmaß [95 %-KI], p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Woche 4		
Beste Ansprechrate (Woche 4 vs. Woche 26)	LS MD: -3,63 [-6,068; -1,192], p = 0,0036 Hedges' g: -0,84 [-1,328; -0,352]	Beträchtlich
Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Woche 4	RR: 2,32 [1,113; 4,816], p = 0,0244	Beträchtlich
Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Woche 12	RR: 2,11 [1,042; 4,265], p = 0,0378	Gering
Sicherheit		
Patienten mit ≥ 1 UE (Grad < 3)	RR: 0,78 [0,648; 0,944], p = 0,0105	Gering
Patienten mit ≥ 1 UE Grad < 3 nach SOC und PT, SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	RR: 0,10 [0,016; 0,651], p = 0,0157	Erheblich
<p>a: Todesfälle wurden im Rahmen der Endpunktkategorie der Sicherheit erhoben. Zur Berechnung der AUC-Analysen über 10 Wochen wurden entsprechend die LS MW-Werte zu Woche 1, 2, 4 und 10 in den beiden Studien herangezogen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Tabelle 4-119: Zusammenfassung und Ausmaß des Zusatznutzens der patientenrelevanten Ergebnisse von Efgartigimod im Vergleich zu Eculizumab (refraktäre Patienten)

Endpunkt	Indirekter Vergleich Efgartigimod (N = 40) vs. Placebo (N = 41) Eculizumab (N = 62) vs. Placebo (N = 63) Effektmaß [95 %-KI], p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Todesfälle ^a	RR: 1,01 [0,004; 250,706], p = 0,9979	Nicht belegt
Morbidität		
<i>MG-ADL-Score</i>		
Zusatznutzen nicht belegt		
<i>QMG-Score</i>		
Mittlere Veränderung zu Woche 2	LS MD: -2,39 [-4,403; -0,377], p = 0,0198 Hedges' g: -0,68 [-1,281; -0,085]	Nicht quantifizierbar
Mittlere Veränderung zu Woche 3	LS MD: -3,14 [-5,432; -0,848], p = 0,0073 Hedges' g: -0,80 [-1,399; -0,208]	Gering (nicht schwerwiegend)
Mittlere Veränderung zu Woche 4	LS MD: -3,30 [-5,708; -0,892], p = 0,0073 Hedges' g: -0,83 [-1,440; -0,228]	Gering (nicht schwerwiegend)
<i>MGC-Score</i>		
Zusatznutzen nicht belegt		
Lebensqualität		
<i>MG-QoL15r-Score</i> ^b		
Mittlere Veränderung zu Woche 8	LS MD: 4,78 [0,257; 9,303], p = 0,0380 Hedges' g: 0,26 [-0,318; 0,847]	Nicht quantifizierbar
Mittlere Veränderung zu Woche 20	LS MD: 5,29 [0,275; 10,305], p = 0,0384 Hedges' g: 0,35 [-0,264; 0,961]	Nicht quantifizierbar
Sicherheit		
Patienten mit ≥ 1 moderaten UE nach SOC und PT – PT: Kopfschmerzen	RR: 22,78 [1,156; 448,877], p = 0,0395	Nicht belegt
<p>a: Todesfälle wurden im Rahmen der Endpunktkategorie der Sicherheit erhoben.</p> <p>b: In der REGAIN-Studie wird die nicht überarbeitete Version des MG-QoL15 verwendet (Skala 0 - 60). Die Ergebnisse sind daher nur teilweise mit ADAPT vergleichbar, da hier die überarbeitete Version verwendet wird (Skala 0 - 30). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

In der Gesamtschau zeigt sich, dass das Therapieziel gemäß Leitlinie, die bestmögliche Krankheitskontrolle unter Wiederherstellung bzw. Erhalt der Lebensqualität des Patienten, unter der Behandlung mit Efgartigimod frühzeitig erreicht wird [41]. Unter Berücksichtigung der Aussagesicherheit der dargelegten Daten liegen insgesamt nur positive Effekte vor und es

zeigt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Efgartigimod gegenüber Ravulizumab (gesamtes Anwendungsgebiet inkl. refraktäre Patienten) oder Eculizumab (refraktäre Patienten) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis, die AChR-AK-positiv sind, zusätzlich zur Standardtherapie.

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 4.3.1 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 4-120: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis, die AChR-AK positiv sind, zusätzlich zur Standardtherapie	Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Da keine direkt vergleichende Evidenz für den Vergleich von Efgartigimod gegenüber der zVT Ravulizumab bzw. Eculizumab vorliegt, wurde ein indirekter Vergleich basierend auf den jeweiligen Zulassungsstudien durchgeführt. Für die indirekten Vergleiche der Efgartigimod-Studie ADAPT vs. der Ravulizumab- und Eculizumab-Studie dient Placebo als Brückenkomparator, da dies in allen drei Studien den Vergleichsarm darstellte. Der Vergleich wird gemäß den Vorgaben des IQWiG als adjustierter Vergleich nach Bucher *et al.* durchgeführt [19].

Die Studien werden unter Bewertung aller vorliegenden Informationen für einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Placebo als hinreichend ähnlich angesehen.

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

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.

alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

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) 2022. Orphan Maintenance Assessment Report - Vyvgart (Efgartigimod alfa), Treatment of myasthenia gravis, EU/3/18/1992.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2023-B-268 - Efgartigimod alfa zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis (gMG).
3. Bucher, H. C., Guyatt, G. H., Griffith, L. E. & Walter, S. D. 1997. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of clinical epidemiology*, 50, 683-91.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

4. argenx BV 2020. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of ARGX-113 in Patients With Myasthenia Gravis Having Generalized Muscle Weakness (ADAPT). Clinical Study Report (18.08.2020).
5. European Medicines Agency (EMA) 2022. Assessment report Vyvgart, International non-proprietary name: efgartigimod alfa.
6. Alexion Pharma Germany GmbH 2022. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ravulizumab (Ultomiris®) - Alexion Pharma Germany GmbH - Modul 4 A - Generalisierte Myasthenia gravis - Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen - Stand: 17.10.2022.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2023. Ravulizumab (generalisierte Myasthenia gravis - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Projekt: A22-115 Version 1.1 - Stand: 11.04.2023 - IQWiG-Berichte - Nr. 1509.
8. Vu, T., Meisel, A., Mantegazza, R., Annane, D., Katsuno, M., Aguzzi, R., Enayetallah, A., Beasley, K. N., Rampal, N. & Howard, J. F. 2022. Supplementary Appendix - Terminal Complement Inhibitor Ravulizumab in Generalized Myasthenia Gravis.
9. Vu, T., Meisel, A., Mantegazza, R., Annane, D., Katsuno, M., Aguzzi, R., Enayetallah, A., Beasley, K. N., Rampal, N. & Howard, J. F. 2022. Terminal Complement Inhibitor Ravulizumab in Generalized Myasthenia Gravis. *NEJM Evidence*, 1, EVIDoA2100066.
10. Kang, C. 2023. Ravulizumab: A Review in Generalised Myasthenia Gravis. *Drugs*, 83, 717-23.
11. Howard, J. F., Jr., Utsugisawa, K., Benatar, M., Murai, H., Barohn, R. J., Illa, I., Jacob, S., Vissing, J., Burns, T. M., Kissel, J. T., Muppidi, S., Nowak, R. J., O'Brien, F., Wang, J. J. & Mantegazza, R. 2017. Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Lancet Neurol*, 16, 976-86.
12. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2020. CADTH common drug review, Clinical Review Report, Eculizumab (Soliris), Alexion Pharma Canada Corporation, Indication: Adult patients with generalized myasthenia gravis.
13. European Medicines Agency (EMA) 2017. Soliris: CHMP extension of indication variation assessment report (1 August 2017).
14. Food and Drug Administration (FDA) 2017. CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH (CDER) - Approval Package for: - APPLICATION NUMBER: - BLA 125166Orig1s422 - Trade Name: Soliris - Generic or Proper Name: Eculizumab concentrated solution for intravenous infusion, 300 mg (10 mg/mL) - Sponsor: Alexion Pharmaceuticals, Inc. - Approval Date: October 23, 2017 - Indication: For the use of Soliris (eculizumab) for the treatment of adult patients with generalized myasthenia

- gravis (gMG) who are anti-acetylcholine receptor (AChR) antibody positive and for proposed modifications for the proposed REMS. .
15. argenx BV 2023. Fachinformation - Vyvgart 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Efgartigimod alfa - Stand: Dezember 2023.
 16. argenx BV 2023. Fachinformation - Vyvgart 1 000 mg Injektionslösung - Efgartigimod alfa - Stand: Dezember 2023.
 17. Alexion Europe SAS 2023. Fachinformation - ULTOMIRIS - Ravulizumab - Stand: 07.2023.
 18. Alexion Europe SAS 2023. Fachinformation - Soliris 300 mg - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Eculizumab - Stand: 07.2023.
 19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden. Version 7.0.
 20. Wolfe, G. I., Herbelin, L., Nations, S. P., Foster, B., Bryan, W. W. & Barohn, R. J. 1999. Myasthenia gravis activities of daily living profile. *Neurology*, 52, 1487-9.
 21. Petersson, M., Feresiadou, A., Jons, D., Ilinca, A., Lundin, F., Johansson, R., Budzianowska, A., Roos, A. K., Kagstrom, V., Gunnarsson, M., Sundstrom, P., Piehl, F. & Brauner, S. 2021. Patient-Reported Symptom Severity in a Nationwide Myasthenia Gravis Cohort: Cross-sectional Analysis of the Swedish GEMG Study. *Neurology*.
 22. Barohn, R. J., McIntire, D., Herbelin, L., Wolfe, G. I., Nations, S. & Bryan, W. W. 1998. Reliability testing of the quantitative myasthenia gravis score. *Ann N Y Acad Sci*, 841, 769-72.
 23. Bedlack, R. S., Simel, D. L., Bosworth, H., Samsa, G., Tucker-Lipscomb, B. & Sanders, D. B. 2005. Quantitative myasthenia gravis score: assessment of responsiveness and longitudinal validity. *Neurology*, 64, 1968-70.
 24. Katzberg, H. D., Barnett, C., Merkies, I. S. & Bril, V. 2014. Minimal clinically important difference in myasthenia gravis: outcomes from a randomized trial. *Muscle Nerve*, 49, 661-5.
 25. Twork, S., Wiesmeth, S., Klewer, J., Pohlau, D. & Kugler, J. 2010. Quality of life and life circumstances in German myasthenia gravis patients. *Health Qual Life Outcomes*, 8, 129.
 26. Burns, T. M. 2012. The MG composite: an outcome measure for myasthenia gravis for use in clinical trials and everyday practice. *Ann N Y Acad Sci*, 1274, 99-106.
 27. Burns, T. M., Conaway, M., Sanders, D. B., Composite, M. G. & Group, M.-Q. S. 2010. The MG Composite: A valid and reliable outcome measure for myasthenia gravis. *Neurology*, 74, 1434-40.

28. EuroQol Research Foundation 2019. EQ-5D-5L User Guide. Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument. Version 3.0.
29. Burns, T. M., Sadjadi, R., Utsugisawa, K., Gwathmey, K. G., Joshi, A., Jones, S., Bril, V., Barnett, C., Guptill, J. T., Sanders, D. B., Hobson-Webb, L., Juel, V. C., Massey, J., Gable, K. L., Silvestri, N. J., Wolfe, G., Cutter, G., Nagane, Y., Murai, H., Masuda, M., Farrugia, M. E., Carmichael, C., Birnbaum, S., Hogrel, J. Y., Nafissi, S., Fatehi, F., Ou, C., Liu, W. & Conaway, M. 2016. International clinimetric evaluation of the MG-QOL15, resulting in slight revision and subsequent validation of the MG-QOL15r. *Muscle Nerve*, 54, 1015-22.
30. Jacob, S. 2018. Refractory Myasthenia Gravis - Patient Burden and the Need for New Therapeutic Targets. *Eur Neurol Rev*, 13(1), 18-20.
31. Schneider-Gold, C., Hagenacker, T., Melzer, N. & Ruck, T. 2019. Understanding the burden of refractory myasthenia gravis. *Ther Adv Neurol Disord*, 12, 1756286419832242.
32. Lehnerer, S., Jacobi, J., Schilling, R., Grittner, U., Marbin, D., Gerischer, L., Stascheit, F., Krause, M., Hoffmann, S. & Meisel, A. 2022. Burden of disease in myasthenia gravis: taking the patient's perspective. *J Neurol*.
33. Law, C., Flaherty, C. V. & Bandyopadhyay, S. 2020. A Review of Psychiatric Comorbidity in Myasthenia Gravis. *Cureus*, 12, e9184.
34. Sieb, J. P. 2014. Myasthenia gravis: an update for the clinician. *Clin Exp Immunol*, 175, 408-18.
35. argenx Germany GmbH 2022. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Efgartigimod alfa (Vyvgart®) - argenx Germany GmbH - Modul 4 A - Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis bei erwachsenen Patienten, die AChR-Antikörper positiv sind, zusätzlich zur Standardtherapie - Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen - Stand: 31.08.2022.
36. 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+).
37. Muppidi, S. 2012. The myasthenia gravis-specific activities of daily living profile. *Ann N Y Acad Sci*, 1274, 114-9.
38. Muppidi, S., Wolfe, G. I., Conaway, M., Burns, T. M., Mg, C. & Mg-Qol15 Study, G. 2011. MG-ADL: still a relevant outcome measure. *Muscle Nerve*, 44, 727-31.
39. Barnett, C., Herbelin, L., Dimachkie, M. M. & Barohn, R. J. 2018. Measuring Clinical Treatment Response in Myasthenia Gravis. *Neurol Clin*, 36, 339-53.

40. European Medicines Agency (EMA) 2019. Soliris (Eculizumab). EPAR - Medicine Overview. https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/soliris-epar-medicine-overview_en.pdf.
41. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) 2022. Leitlinie für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome (Stand: 05/2023).
42. Schulz, K. F., Altman, D. G., Moher, D. & Group, C. 2010. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*, 340, c332.
43. Keller, C. W., Pawlitzki, M., Wiendl, H. & Lunemann, J. D. 2021. Fc-Receptor Targeted Therapies for the Treatment of Myasthenia gravis. *Int J Mol Sci*, 22.
44. Garzon-Orjuela, N., van der Werf, L., Prieto-Pinto, L. C., Lasalvia, P., Castaneda-Cardona, C. & Rosselli, D. 2019. Quality of life in refractory generalized myasthenia gravis: A rapid review of the literature. *Intractable Rare Dis Res*, 8, 231-8.
45. Keeseey, J. C. 2004. Clinical evaluation and management of myasthenia gravis. *Muscle Nerve*, 29, 484-505.
46. Stetefeld, H. & Schroeter, M. 2019. SOP myasthenic crisis. *Neurol Res Pract*, 1, 19.
47. Muppidi, S., Silvestri, N. J., Tan, R., Riggs, K., Leighton, T. & Phillips, G. A. 2022. Utilization of MG-ADL in myasthenia gravis clinical research and care. *Muscle Nerve*.
48. Howard, J. F., Jr., Bril, V., Vu, T., Karam, C., Peric, S., Margania, T., Murai, H., Bilinska, M., Shakarishvili, R., Smilowski, M., Guglietta, A., Ulrichs, P., Vangeneugden, T., Utsugisawa, K., Verschuuren, J., Mantegazza, R. & Group, A. I. S. 2021. Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*, 20, 526-36.
49. argenx BVBA 2019. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of ARGX-113 in Patients with Myasthenia Gravis Having Generalized Muscle Weakness. Clinical Trial Protocol v3.0 (11.07.2019).
50. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2021-B-380. Efgartigimod zur Behandlung generalisierter Myasthenia Gravis.
51. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Efgartigimod alfa.
52. Sanders, D. B., Tucker-Lipscomb, B. & Massey, J. M. 2003. A simple manual muscle test for myasthenia gravis: validation and comparison with the QMG score. *Ann N Y Acad Sci*, 998, 440-4.

53. Barnett, C., Katzberg, H., Nabavi, M. & Bril, V. 2012. The quantitative myasthenia gravis score: comparison with clinical, electrophysiological, and laboratory markers. *J Clin Neuromuscul Dis*, 13, 201-5.
54. Sharshar, T., Chevret, S., Mazighi, M., Chillet, P., Huberfeld, G., Berreotta, C., Houfani, M. & Gajdos, P. 2000. Validity and reliability of two muscle strength scores commonly used as endpoints in assessing treatment of myasthenia gravis. *J Neurol*, 247, 286-90.
55. Barnett, C., Merkies, I. S., Katzberg, H. & Bril, V. 2015. Psychometric Properties of the Quantitative Myasthenia Gravis Score and the Myasthenia Gravis Composite Scale. *J Neuromuscul Dis*, 2, 301-11.
56. Burns, T. M., Conaway, M. R., Cutter, G. R., Sanders, D. B. & Muscle Study, G. 2008. Construction of an efficient evaluative instrument for myasthenia gravis: the MG composite. *Muscle Nerve*, 38, 1553-62.
57. 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). https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6788/2020-08-20_AM-RL-XII_Siponimod_D-513_TrG.pdf.
58. Greiner, W., Claes, C., Busschbach, J. J. & von der Schulenburg, J. M. 2005. Validating the EQ-5D with time trade off for the German population. *Eur J Health Econ*, 6, 124-30.
59. Pickard, A. S., Neary, M. P. & Cella, D. 2007. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes*, 5, 70.
60. Osoba, D., Rodrigues, G., Myles, J., Zee, B. & Pater, J. 1998. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol*, 16, 139-44.
61. Luo, Y., Dong, X., Peng, Y., Cui, B., Yan, C., Jin, W., Li, Y., Zhou, R., Huang, K. & Yang, H. 2021. Evaluation of outcome measures for myasthenia gravis subgroups. *J Clin Neurosci*, 91, 270-5.
62. Burns, T. M., Conaway, M. R., Cutter, G. R., Sanders, D. B. & Muscle Study, G. 2008. Less is more, or almost as much: a 15-item quality-of-life instrument for myasthenia gravis. *Muscle Nerve*, 38, 957-63.
63. argenx Germany GmbH 2022. Nachberechnungen zu Efgartigimod. Studie ARGX-113-1704 (ADAPT).
64. Pufulete, M., Mahadevan, K., Johnson, T. W., Pithara, C., Redwood, S., Benedetto, U., Higgins, J. P. T. & Reeves, B. C. 2022. Confounders and co-interventions identified in non-randomized studies of interventions. *Journal of clinical epidemiology*, 148, 115-23.

65. argenx Germany GmbH 2024. Bericht - Identifikation von Störfaktoren.
66. Altman, D. G. & Bland, J. M. 2011. How to obtain the confidence interval from a P value. *BMJ*, 343, d2090.
67. R Core Team 2023. A Language and Environment for Statistical Computing_. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <https://www.R-project.org/>.
68. Anonymous 2021. Correction to Lancet Neurol 2021; 20: 526–36 (The Lancet Neurology (2021) 20(7) (526–536), (S1474442221001599), (10.1016/S1474-4422(21)00159-9)). *Lancet neurology*, 20, e5-.
69. Dewilde, S., Qi, C. Z., Phillips, G., Iannazzo, S. & Janssen, M. F. 2023. Association Between Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living (MG-ADL) and EQ-5D-5L Utility Values: The Additional Effect of Efgartigimod on Utilities. *Advances in therapy*, 40, 1818-29.
70. Diener, H. C. 2021. Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Efgartigimod – die ADAPT-Studie. *Psychopharmakotherapie*, 28, 219-20.
71. Saccà, F., Barnett, C., Vu, T., Peric, S., Phillips, G. A., Zhao, S., Qi, C. Z., Gelinias, D., Chiroli, S. & Verschuuren, J. 2023. Efgartigimod improved health-related quality of life in generalized myasthenia gravis: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study (ADAPT). *J Neurol*, 270, 2096-105.
72. Bril, V., Howard, J. F., Jr., Karam, C., De Bleecker, J. L., Murai, H., Utsugisawa, K., Ulrichs, P., Brauer, E., Zhao, S., Mantegazza, R. & Vu, T. 2024. Effect of efgartigimod on muscle group subdomains in participants with generalized myasthenia gravis: post hoc analyses of the phase 3 pivotal ADAPT study. *European journal of neurology*, 31, e16098.
73. Chen, H., Qiu, Y., Yin, Z., Wang, Z., Tang, Y., Ni, H., Lu, J., Chen, Z., Kong, Y. & Wang, Z. 2023. Efficacy and safety of the innovative monoclonal antibodies in adults with generalized myasthenia gravis: a Bayesian network analysis. *Frontiers in immunology*, 14, 1280226.
74. Saccà, F., Pane, C., Espinosa, P. E., Sormani, M. P. & Signori, A. 2023. Efficacy of innovative therapies in myasthenia gravis: A systematic review, meta-analysis and network meta-analysis. *European journal of neurology*, 30, 3854-67.
75. ClinicalTrials.gov (CT) 2022. An Efficacy and Safety Study of ARGX-113 in Patients With Myasthenia Gravis Who Have Generalized Muscle Weakness (ADAPT) - NCT03669588. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03669588?term=NCT03669588&draw=2&rank=1>.
76. ClinicalTrials.gov (CT) 2022. An Efficacy and Safety Study of ARGX-113 in Patients With Myasthenia Gravis Who Have Generalized Muscle Weakness (ADAPT) - NCT03669588 - Results. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03669588?tab=results>.

77. EU Clinical Trials Register (EU-CTR) 2022. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of ARGX-113 in Patients with Myasthenia Gravis Having Generalized Muscle Weakness - 2018-002132-25. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-002132-25>.
78. EU Clinical Trials Register (EU-CTR) 2022. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of ARGX-113 in Patients with Myasthenia Gravis Having Generalized Muscle Weakness - 2018-002132-25 - Results. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-002132-25/results>.
79. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP) 2022. An Efficacy and Safety Study of ARGX-113 in Patients With Myasthenia Gravis Who Have Generalized Muscle Weakness ADAPT - NCT03669588. <https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT03669588>.
80. Argenx 2020. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of ARGX-113 in Patients with Myasthenia Gravis Having Generalized Muscle Weakness. Statistical Analysis Plan v2.0 (08.05.2020).
81. argenx BV 2022. Zulassungsdossier Efgartigimod alfa - Kapitel 2.5 Clinical Overview.
82. Vu, T., Meisel, A., Mantegazza, R., Annane, D., Katsuno, M., Aguzzi, R., Enayetallah, A., Beasley, K. N., Rampal, N. & Howard, J. F. 2023. Summary of Research: Terminal Complement Inhibitor Ravulizumab in Generalized Myasthenia Gravis. *Neurology and Therapy*, 12, 1435-8.
83. Vu, T., Wiendl, H., Katsuno, M., Reddel, S. W. & Howard, J. F., Jr. 2023. Ravulizumab in Myasthenia Gravis: A Review of the Current Evidence. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 19, 2639-55.
84. Andersen, H., Mantegazza, R., Wang, J. J., O'Brien, F., Patra, K. & Howard, J. F., Jr. 2019. Eculizumab improves fatigue in refractory generalized myasthenia gravis. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*, 28, 2247-54.
85. Chen, R., Zhang, N., Gao, L., Zhong, Y., Xu, L., Liu, H., Zheng, Q. & Li, L. 2021. Quantitative evaluation of drug efficacy in the treatment of myasthenia gravis. *Expert opinion on investigational drugs*, 30, 1231-40.
86. Frisaldi, E., Shaibani, A., Vollert, J., Ferrero, B., Carrino, R., Ibraheem, H. D., Vase, L. & Benedetti, F. 2019. The placebo response in myasthenia gravis assessed by quantitative myasthenia gravis score: A meta-analysis. *Muscle Nerve*, 59, 671-8.
87. Mantegazza, R., O'Brien, F. L., Yountz, M. & Howard, J. F., Jr. 2020. Consistent improvement with eculizumab across muscle groups in myasthenia gravis. *Annals of clinical and translational neurology*, 7, 1327-39.

88. Mantegazza, R., Wolfe, G. I., Muppidi, S., Wiendl, H., Fujita, K. P., O'Brien, F. L., Booth, H. D. E. & Howard, J. F., Jr. 2021. Post-intervention Status in Patients With Refractory Myasthenia Gravis Treated With Eculizumab During REGAIN and Its Open-Label Extension. *Neurology*, 96, e610-e8.
89. Mercedes, M. G. & Yolanda, B. I. 2019. Eculizumab in refractory generalized myasthenia gravis. *European journal of clinical pharmacy*, 21, 155-9.
90. Song, Z., Zhang, J., Meng, J., Jiang, G., Yan, Z., Yang, Y., Chen, Z., You, W., Wang, Z. & Chen, G. 2021. Different Monoclonal Antibodies in Myasthenia Gravis: A Bayesian Network Meta-Analysis. *Frontiers in pharmacology*, 12, 790834.
91. Vissing, J., Jacob, S., Fujita, K. P., O'Brien, F. & Howard, J. F. 2020. 'Minimal symptom expression' in patients with acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalized myasthenia gravis treated with eculizumab. *J Neurol*, 267, 1991-2001.
92. Wang, L., Huan, X., Xi, J. Y., Wu, H., Zhou, L., Lu, J. H., Zhang, T. S. & Zhao, C. B. 2019. Immunosuppressive and monoclonal antibody treatment for myasthenia gravis: A network meta-analysis. *CNS neuroscience & therapeutics*, 25, 647-58.
93. Institute for clinical and economic review (ICER) 2021. Eculizumab and Efgartigimod for the Treatment of Myasthenia Gravis: Effectiveness and Value (Final report: October 20, 2021).
94. ClinicalTrials.gov (CT) 2019. Safety and Efficacy Study of Ravulizumab in Adults With Generalized Myasthenia Gravis - NCT03920293. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03920293>.
95. ClinicalTrials.gov (CT) 2019. Safety and Efficacy Study of Ravulizumab in Adults With Generalized Myasthenia Gravis - NCT03920293 - Results. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03920293?tab=results>.
96. EU Clinical Trials Register (EU-CTR) 2019. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ravulizumab in Complement-Inhibitor-Naïve Adult Patients With Generalized Myasthenia Gravis - 2018-003243-39. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003243-39.
97. EU Clinical Trials Register (EU-CTR) 2019. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ravulizumab in Complement-Inhibitor-Naïve Adult Patients With Generalized Myasthenia Gravis - 2018-003243-39 - Results. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-003243-39/results>.
98. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP) 2019. Study to evaluate the safety and efficacy of ravulizumab in adult patients with generalized Myasthenia Gravis who have never been treated with a complement inhibitor - 2018-003243-39. <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003243-39-DE>.

99. ClinicalTrials.gov (CT) 2013. Safety and Efficacy of Eculizumab in Refractory Generalized Myasthenia Gravis (REGAIN Study) - NCT01997229. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01997229>.
100. ClinicalTrials.gov (CT) 2013. Safety and Efficacy of Eculizumab in Refractory Generalized Myasthenia Gravis (REGAIN Study) - NCT01997229 - Results. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01997229?tab=results>.
101. EU Clinical Trials Register (EU-CTR) 2014. A Randomized, Double-Blind, Placebocontrolled, Multi-Center Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Eculizumab in Subjects with Refractory Generalized Myasthenia Gravis (Gmg) - 2013-003589-15. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003589-15.
102. EU Clinical Trials Register (EU-CTR) 2014. A Randomized, Double-Blind, Placebocontrolled, Multi-Center Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Eculizumab in Subjects with Refractory Generalized Myasthenia Gravis (Gmg) - 2013-003589-15 - Results. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-003589-15/results>.
103. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP) 2014. Safety and Efficacy of Eculizumab in Refractory Generalized Myasthenia Gravis (REGAIN Study) - NCT01997229. <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01997229>.

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	16.01.2024	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
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	"myasthenia gravis"[Mesh] OR "myasthenia gravis"[tiab]	21167
#2	"goldflam"[tiab] AND ("disease"[tiab] OR "syndrome"[tiab])	23
#3	#1 OR #2	21167
#4	(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])	1461813
#5	"efgartigimod alfa"[Supplementary Concept] OR "efgartigimod"[tiab]	83
#6	"vyvgart"[tiab]	4
#7	"ARGX 113"[tiab] OR "ARGX-113"[tiab] OR "ARGX113"[tiab] OR "fc abdeg"[tiab] OR "fc-abdeg"[tiab] OR "fcabdeg"[tiab]	4
#8	#5 OR #6 OR #7	83
#9	#3 AND #4 AND #8	15

Datenbankname	Cochrane Library	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	16.01.2024	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Nur klinische Studien [Trials]	
Zeile	Suche	Treffer
#1	MeSH descriptor: [Myasthenia Gravis] explode all trees	338
#2	"myasthenia gravis":ti,ab,kw	884
#3	"goldflam":ti,ab,kw AND ("disease":ti,ab,kw OR "syndrome":ti,ab,kw)	0
#4	#1 OR #2 OR #3	897
#5	"efgartigimod":ti,ab,kw	109
#6	"vyvgart":ti,ab,kw	3
#7	"ARGX 113":ti,ab,kw OR "ARGX-113":ti,ab,kw OR "ARGX113":ti,ab,kw OR "fc abdeg":ti,ab,kw OR "fc-abdeg":ti,ab,kw OR "fcabdeg":ti,ab,kw	32
#8	#5 OR #6 OR #7	117
#9	#4 AND #8	65

Cochrane Reviews	0
Cochrane Protocols	0

Trials	65
Editorials	0
Special Collections	0
Clinical Answers	0

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	EMBASE	
Datum der Suche	16.01.2024	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Filter für RCT nach Wong <i>et al.</i> , 2006; max sen/pre	
Zeile	Suche	Treffer
#1	'myasthenia gravis'/exp OR 'myasthenia gravis':ti,ab,kw	31610
#2	'goldflam':ti,ab,kw AND ('disease':ti,ab,kw OR 'syndrome':ti,ab,kw)	26
#3	#1 OR #2	31612
#4	'random*':ab,ti,kw OR 'placebo*':de,ab,ti,kw OR ((double NEXT/1 blind*):ab,ti,kw)	2311322
#5	'efgartigimod alfa'/exp OR 'efgartigimod':ti,ab,kw	300
#6	'vyvgart':ti,ab,kw	5
#7	'ARGX 113':ti,ab,kw OR 'ARGX-113':ti,ab,kw OR 'ARGX113':ti,ab,kw OR 'fc abdeg':ti,ab,kw OR 'fc-abdeg':ti,ab,kw OR 'fcabdeg':ti,ab,kw	9
#8	#5 OR #6 OR #7	301
#9	#3 AND #4 AND #8	82

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Für Efgartigimod siehe Anhang 4-A1.

Suche nach RCT mit Ravulizumab für einen indirekten Vergleich:

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	16.01.2024	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
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	"myasthenia gravis"[Mesh] OR "myasthenia gravis"[tiab]	21167
#2	"goldflam"[tiab] AND ("disease"[tiab] OR "syndrome"[tiab])	23
#3	#1 OR #2	21167
#4	(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])	1461860
#5	"ravulizumab"[Supplementary Concept] OR "ravulizumab"[tiab]	194
#6	"ultomiris"[tiab]	14
#7	("ALXN1210"[tiab] OR "ALXN-1210"[tiab] OR "ALXN 1210"[tiab] OR "ALXN1810"[tiab] OR "ALXN-1810"[tiab] OR "ALXN 1810"[tiab])	18
#8	#5 OR #6 OR #7	195
#9	#3 AND #4 AND #8	11

Datenbankname	Cochrane Library	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	16.01.2024	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Nur klinische Studien [Trials]	
Zeile	Suche	Treffer
#1	MeSH descriptor: [Myasthenia Gravis] explode all trees	338
#2	"myasthenia gravis":ti,ab,kw	884
#3	"goldflam":ti,ab,kw AND ("disease":ti,ab,kw OR "syndrome":ti,ab,kw)	0
#4	#1 OR #2 OR #3	897
#5	"ravulizumab":ti,ab,kw	178
#6	"ultomiris":ti,ab,kw	11
#7	("ALXN1210":ti,ab,kw OR "ALXN-1210":ti,ab,kw OR "ALXN 1210":ti,ab,kw OR "ALXN1810":ti,ab,kw OR "ALXN-1810":ti,ab,kw OR "ALXN 1810":ti,ab,kw)	57
#8	#5 OR #6 OR #7	186
#9	#4 AND #8	26

Cochrane Reviews	0
Cochrane Protocols	0
Trials	26
Editorials	0
Special Collections	0
Clinical Answers	0

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	EMBASE	
Datum der Suche	16.01.2024	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Filter für RCT nach Wong <i>et al.</i> , 2006; max sen/pre	
Zeile	Suche	Treffer
#1	'myasthenia gravis'/exp OR 'myasthenia gravis':ti,ab,kw	31556
#2	'goldflam':ti,ab,kw AND ('disease':ti,ab,kw OR 'syndrome':ti,ab,kw)	26
#3	#1 OR #2	31558
#4	'random*':ab,ti,kw OR 'placebo*':de,ab,ti,kw OR ((double NEXT/1 blind*):ab,ti,kw)	2311322
#5	'ravulizumab'/exp OR 'ravulizumab':ti,ab,kw	806
#6	'ultomiris':ti,ab,kw	9
#7	'ALXN1210':ti,ab,kw OR 'ALXN-1210':ti,ab,kw OR 'ALXN 1210':ti,ab,kw OR 'ALXN1810':ti,ab,kw OR 'ALXN-1810':ti,ab,kw OR 'ALXN 1810':ti,ab,kw	57
#8	#5 OR #6 OR #7	808
#9	#3 AND #4 AND #8	40

Suche nach RCT mit Eculizumab für einen indirekten Vergleich:

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	16.01.2024	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
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	"myasthenia gravis"[Mesh] OR "myasthenia gravis"[tiab]	21167
#2	"goldflam"[tiab] AND ("disease"[tiab] OR "syndrome"[tiab])	23
#3	#1 OR #2	21167
#4	(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])	1461860
#5	"eculizumab"[Supplementary Concept] OR "eculizumab"[tiab]	2684
#6	"elizaria"[tiab] OR "soliris"[tiab] OR "bekemv"[tiab]	63
#7	"5G1.1"[tiab] OR "5G11"[tiab] OR "5G1-1"[tiab] OR "H5G1.1"[tiab] OR "H5G1-1"[tiab] OR "H5G11"[tiab] OR "ABP 959"[tiab] OR "ABP-959"[tiab] OR "ABP959"[tiab] OR "BCD 148"[tiab] OR "BCD-148"[tiab] OR "BCD148"[tiab] OR SB12[tiab] OR "anti-C5"[tiab]	557
#8	#5 OR #6 OR #7	2997
#9	#3 AND #4 AND #8	39

Datenbankname	Cochrane Library	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	16.01.2024	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Nur klinische Studien [Trials]	
Zeile	Suche	Treffer
#1	MeSH descriptor: [Myasthenia Gravis] explode all trees	338
#2	"myasthenia gravis":ti,ab,kw	884
#3	"goldflam":ti,ab,kw AND ("disease":ti,ab,kw OR "syndrome":ti,ab,kw)	0
#4	#1 OR #2 OR #3	897
#5	"eculizumab":ti,ab,kw	472
#6	"elizaria":ti,ab,kw OR "soliris":ti,ab,kw OR "bekemv":ti,ab,kw	41

#7	"5G1.1":ti,ab,kw OR "5G11":ti,ab,kw OR "5G1-1":ti,ab,kw OR "H5G1.1":ti,ab,kw OR "H5G1-1":ti,ab,kw OR "H5G11":ti,ab,kw OR "ABP 959":ti,ab,kw OR "ABP-959":ti,ab,kw OR "ABP959":ti,ab,kw OR "BCD 148":ti,ab,kw OR "BCD-148":ti,ab,kw OR "BCD148":ti,ab,kw OR SB12:ti,ab,kw OR "anti-C5":ti,ab,kw	85
#8	#5 OR #6 OR #7	509
#9	#4 AND #8	74

Cochrane Reviews	0
Cochrane Protocols	0
Trials	74
Editorials	0
Special Collections	0
Clinical Answers	0

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	EMBASE	
Datum der Suche	16.01.2024	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Filter für RCT nach Wong <i>et al.</i> , 2006; max sen/pre	
Zeile	Suche	Treffer
#1	'myasthenia gravis'/exp OR 'myasthenia gravis':ti,ab,kw	31556
#2	'goldflam':ti,ab,kw AND ('disease':ti,ab,kw OR 'syndrome':ti,ab,kw)	26
#3	#1 OR #2	31558
#4	'random*':ab,ti,kw OR 'placebo*':de,ab,ti,kw OR ((double NEXT/1 blind*):ab,ti,kw)	2311322
#5	'eculizumab'/exp OR 'eculizumab':ti,ab,kw	9999
#6	'elizaria':ti,ab,kw OR 'soliris':ti,ab,kw OR 'bekemv':ti,ab,kw	127
#7	'5G1.1':ti,ab,kw OR '5G11':ti,ab,kw OR '5G1-1':ti,ab,kw OR 'H5G1.1':ti,ab,kw OR 'H5G1-1':ti,ab,kw OR 'H5G11':ti,ab,kw OR 'ABP 959':ti,ab,kw OR 'ABP-959':ti,ab,kw OR 'ABP959':ti,ab,kw OR 'BCD 148':ti,ab,kw OR 'BCD-148':ti,ab,kw OR 'BCD148':ti,ab,kw OR SB12:ti,ab,kw OR 'anti-C5':ti,ab,kw	957
#8	#5 OR #6 OR #7	10432
#9	#3 AND #4 AND #8	122

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/
Datum der Suche	18.01.2024
Suchstrategie	Intervention: efgartigimod OR vyvgart OR ARGX113 OR "ARGX-113" OR "ARGX 113" OR "fc abdeg" OR "fc-abdeg" OR "fcabdeg" Condition: "myasthenia gravis" OR (goldflam AND (disease OR syndrome)) Study type: Interventional Studies (Clinical Trials)
Treffer	8

Studienregister	EU Clinical Trials Register (EUCTR)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	16.01.2024
Suchstrategie	(efgartigimod OR vyvgart OR ARGX113 OR "ARGX-113" OR "ARGX 113" OR "fc abdeg" OR "fc-abdeg" OR "fcabdeg") AND ("myasthenia gravis" OR (goldflam AND (disease OR syndrome)))
Treffer	8

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)
Internetadresse	https://trialssearch.who.int/
Datum der Suche	16.01.2024
Suchstrategie	(efgartigimod OR vyvgart OR ARGX113 OR "ARGX-113" OR "ARGX 113" OR "fc abdeg" OR "fc-abdeg" OR "fcabdeg") AND ("myasthenia gravis" OR (goldflam AND (disease OR syndrome)))
Treffer	62 Einträge für 25 Studien

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Für Efgartigimod siehe Anhang 4-B1.

Suche nach RCT mit Ravulizumab für einen indirekten Vergleich:

Studienregister	ClinicalTrials.gov (CT)
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	18.01.2024
Suchstrategie	Intervention: ravulizumab OR ultomiris OR "ALXN-1210" OR "ALXN 1210" OR ALXN1210 OR "ALXN-1810" OR "ALXN 1810" OR ALXN1810 Condition: "myasthenia gravis" OR (goldflam AND (disease OR syndrome)) Study type: Interventional Studies (Clinical Trials)
Treffer	2

Studienregister	EU Clinical Trials Register (EUCTR)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	16.01.2024
Suchstrategie	(ravulizumab OR ultomiris OR "ALXN-1210" OR "ALXN 1210" OR ALXN1210 OR "ALXN-1810" OR "ALXN 1810" OR ALXN1810 OR "1803171-55-2") AND ("myasthenia gravis" OR (goldflam AND (disease OR syndrome)))
Treffer	1

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)
Internetadresse	https://trialssearch.who.int/
Datum der Suche	16.01.2024
Suchstrategie	(ravulizumab OR ultomiris OR "ALXN-1210" OR "ALXN 1210" OR ALXN1210 OR "ALXN-1810" OR "ALXN 1810" OR ALXN1810 OR "1803171-55-2") AND ("myasthenia gravis" OR (goldflam AND (disease OR syndrome)))
Treffer	16 Einträge für 6 Studien

Suche nach RCT mit Eculizumab für einen indirekten Vergleich:

Studienregister	ClinicalTrials.gov (CT)
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	18.01.2024
Suchstrategie	Intervention: eculizumab OR eculizumab OR elizaria OR soliris OR bekemv OR 5G1.1 OR 5G11 OR 5G1-1 OR H5G1.1 OR H5G1-1 OR H5G11 OR ABP959 OR "ABP-959" OR "ABP 959" OR BCD148 OR "BCD-148" OR "BCD 148" OR SB12 OR "anti-C5" Condition: "myasthenia gravis" OR (goldflam AND (disease OR syndrome)) Study type: Interventional Studies (Clinical Trials)
Treffer	4

Studienregister	EU Clinical Trials Register (EUCTR)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	16.01.2024
Suchstrategie	(eculizumab OR eculizumab OR elizaria OR soliris OR bekemv OR 5G1.1 OR 5G11 OR 5G1-1 OR H5G1.1 OR H5G1-1 OR H5G11 OR ABP959 OR "ABP-959" OR "ABP 959" OR BCD148 OR "BCD-148" OR "BCD 148" OR SB12 OR "anti-C5") AND ("myasthenia gravis" OR (goldflam AND (disease OR syndrome)))
Treffer	4

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	16.01.2024
Suchstrategie	(eculizumab OR eculizumab OR elizaria OR soliris OR bekemv OR 5G1.1 OR 5G11 OR 5G1-1 OR H5G1.1 OR H5G1-1 OR H5G11 OR ABP959 OR "ABP-959" OR "ABP 959" OR BCD148 OR "BCD-148" OR "BCD 148" OR SB12 OR "anti-C5") AND ("myasthenia gravis" OR (goldflam AND (disease OR syndrome)))
Treffer	34 Einträge für 11 Studien

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Autor, Titel und Jahr der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
1	Chen, R., <i>et al.</i> ; Quantitative evaluation of drug efficacy in the treatment of myasthenia gravis; 2021	Publikationstyp
2	Dos Santos, J.B.R., <i>et al.</i> ; Abdeg technology for the treatment of myasthenia gravis: efgartigimod drug experience; 2022	Publikationstyp
3	jRCT, J.; An efficacy and safety study of ARGX-113 in patients with myasthenia gravis who have generalized muscle weakness; 2019	Duplikat zur Registersuche
4	NCT; A Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of ARGX-113 in Patients With Myasthenia Gravis Who Have Generalized Muscle Weakness; 2016	Duplikat zur Registersuche
5	NCT; An Efficacy and Safety Study of ARGX-113 in Patients With Myasthenia Gravis Who Have Generalized Muscle Weakness; 2018	Duplikat zur Registersuche
6	Song, Z., <i>et al.</i> ; Different Monoclonal Antibodies in Myasthenia Gravis: A Bayesian Network Meta-Analysis; 2022	Studiendauer
7	Tice, J.A., <i>et al.</i> ; The effectiveness and value of eculizumab and efgartigimod for generalized myasthenia gravis; 2022	Studiendauer

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Für Efgartigimod siehe Anhang 4-C1.

Suche nach RCT mit Ravulizumab für einen indirekten Vergleich:

Nr.	Autor, Titel und Jahr der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
1	Bernuy-Guevara, C., <i>et al.</i> ; The Inhibition of Complement System in Formal and Emerging Indications: Results from Parallel One-Stage Pairwise and Network Meta-Analyses of Clinical Trials and Real-Life Data Studies; 2020	Endpunkte
2	Euctr, N.L.; Study to evaluate the safety and efficacy of ravulizumab in adult patients with generalized Myasthenia Gravis who have never been treated with a complement inhibitor; 2019	Duplikat zur Registersuche
3	Meisel, A., <i>et al.</i> ; Long-term efficacy and safety of ravulizumab in adults with anti-acetylcholine receptor antibody-positive generalized myasthenia gravis: results from the phase 3 CHAMPION MG open-label extension; 2023	Studiendesign
4	NCT; Safety and Efficacy Study of Ravulizumab in Adults With Generalized Myasthenia Gravis; 2019	Duplikat zur Registersuche
5	Vanoli, F., <i>et al.</i> ; Ravulizumab for the treatment of myasthenia gravis; 2023	Publikationstyp

Nr.	Autor, Titel und Jahr der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
6	Vu, T., <i>et al.</i> ; Ravulizumab pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients with generalized myasthenia gravis; 2023	Endpunkte

Suche nach RCT mit Eculizumab für einen indirekten Vergleich:

Nr.	Autor, Titel und Jahr der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
1	Bernuy-Guevara, C., <i>et al.</i> ; The Inhibition of Complement System in Formal and Emerging Indications: Results from Parallel One-Stage Pairwise and Network Meta-Analyses of Clinical Trials and Real-Life Data Studies; 2020	Studiendesign
2	Dhillon, S.; Eculizumab: A Review in Generalized Myasthenia Gravis; 2018	Endpunkte
3	Euctr, B.E.; STUDY OF ECULIZUMAB IN REFRACTORY GENERALIZED MYASTHENIA GRAVIS (GMG)SUBJECTS; 2014	Duplikat zur Registersuche
4	Howard, J.F., Jr.; Myasthenia gravis: the role of complement at the neuromuscular junction; 2018	Publikationstyp
5	Howard, J.F., <i>et al.</i> ; A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of eculizumab in patients with refractory generalized myasthenia gravis; 2013	Studiendauer
6	Howard, J.F., Jr., <i>et al.</i> ; QMG and MG-ADL correlations: Study of eculizumab treatment of myasthenia gravis; 2017	Studiendesign
7	Howard, J.F., Jr., <i>et al.</i> ; Long-term efficacy of eculizumab in refractory generalized myasthenia gravis: responder analyses; 2021	Vergleichstherapie
8	Jacob, S., <i>et al.</i> ; Response to eculizumab in patients with myasthenia gravis recently treated with chronic IVIg: a subgroup analysis of REGAIN and its open-label extension study; 2020	Patientenpopulation
9	Monteleone, J.P.R., <i>et al.</i> ; Eculizumab Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Patients With Generalized Myasthenia Gravis; 2021	Endpunkte
10	NCT; Safety and Efficacy Study of Eculizumab in Patients With Refractory Generalized Myasthenia Gravis; 2008	Duplikat zur Registersuche
11	NCT; Safety and Efficacy of Eculizumab in Refractory Generalized Myasthenia Gravis (REGAIN Study); 2013	Duplikat zur Registersuche
12	Nowak, R.J., <i>et al.</i> ; Concomitant Immunosuppressive Therapy Use in Eculizumab-Treated Adults With Generalized Myasthenia Gravis During the REGAIN Open-Label Extension Study; 2020	Studiendesign
13	Siddiqi, Z.A., <i>et al.</i> ; Eculizumab in refractory generalized myasthenia gravis previously treated with rituximab: subgroup analysis of REGAIN and its extension study; 2021	Patientenpopulation
14	Suzuki, S.; Targeted molecular therapy for myasthenia gravis; 2021	Publikationstyp
15	Tice, J.A., <i>et al.</i> ; The effectiveness and value of eculizumab and efgartigimod for generalized myasthenia gravis; 2022	Endpunkte

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 Registereinträge 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

ClinicalTrials.gov (Efgartigimod)					
Nr.	ID	Title	Jahr	Link	Ein-Ausschlussgrund
1	NCT02965573	A Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of ARGX-113 in Patients With Myasthenia Gravis Who Have Generalized Muscle Weakness	2016	https://clinicaltrials.gov/study/NCT02965573	A6 - Studiendauer
2	NCT03669588	An Efficacy and Safety Study of ARGX-113 in Patients With Myasthenia Gravis Who Have Generalized Muscle Weakness	2018	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03669588	eingeschlossen
3	NCT03770403	A Safety and Tolerability Study of ARGX-113 in Patients With Myasthenia Gravis Who Have Generalized Muscle Weakness.	2019	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03770403	A5 - Studiendesign
4	NCT04735432	Evaluating the Pharmacodynamic Noninferiority of Efgartigimod PH20 SC Administered Subcutaneously as Compared to Efgartigimod Administered Intravenously in Patients With Generalized Myasthenia Gravis	2021	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04735432	A6 - Studiendauer
5	NCT04818671	Evaluating the Long-Term Safety and Tolerability of Efgartigimod PH20 SC Administered Subcutaneously in Patients With Generalized Myasthenia Gravis	2021	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04818671	A5 - Studiendesign
6	NCT04833894	Evaluating the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of Efgartigimod Administered Intravenously in Children With Generalized Myasthenia Gravis	2021	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04833894	A1 - Patientenpopulation
7	NCT04980495	An Open-label Study to Investigate the Clinical Efficacy of Different Dosing Regimens of Efgartigimod IV in Patients With Generalized Myasthenia Gravis	2021	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04980495	A5 - Studiendesign

ClinicalTrials.gov (Efgartigimod)					
Nr.	ID	Title	Jahr	Link	Ein-Ausschlussgrund
8	NCT05374590	Evaluating Long-term Safety of Efgartigimod Administered Intravenously and Efgartigimod PH20 Administered Subcutaneously in Children With Generalized Myasthenia Gravis	2022	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05374590	A1 - Patientenpopulation

EU-CTR (Efgartigimod)					
Nr.	ID	Title	Jahr	Link	Ein-Ausschlussgrund
1	2016-002938-73	A Randomized, Double blind, Placebo Controlled Phase II Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of ARGX 113 in Patients with Myasthenia Gravis who have Generalized Muscle Weakness	2016	https://www.clinicaltrialregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002938-73	A6 - Studiendauer
2	2018-002133-37	A Long-Term, Single-Arm, Open-Label, Multicenter, Phase 3 Follow-on Trial of ARGX-113-1704 to Evaluate the Safety and Tolerability of ARGX-113 in Patients with Myasthenia Gravis having Generalized	2019	https://www.clinicaltrialregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002133-37	A5 - Studiendesign
3	2018-002132-25	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of ARGX-113 in Patients with Myasthenia Gravis Having Generalized Muscle	2019	https://www.clinicaltrialregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002132-25	eingeschlossen
4	2020-004086-38	A Long-Term, Single-Arm, Open-label, Multicenter Phase 3 Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Multiple Subcutaneous Injections of Efgartigimod PH20 SC in Patients With Generalized Myasthenia Gravis	2021	https://www.clinicaltrialregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004086-38	A5 - Studiendesign
5	2020-005841-18	Open-label Uncontrolled Trial to Evaluate Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety, and Activity of Efgartigimod in Children From 2 to Less Than 18 Years of Age With Generalized Myasthenia Gravis	2021	https://www.clinicaltrialregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005841-18	A5 - Studiendesign
6	2021-002504-12	A Phase 3b, Randomized, Open-label, Parallel-Group Study to Evaluate Different Dosing Regimens of Intravenous Efgartigimod to Maximize and Maintain Clinical Benefit in Patients With Generalized Mya	2021	https://www.clinicaltrialregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002504-12	A5 - Studiendesign

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

EU-CTR (Efgartigimod)					
Nr.	ID	Title	Jahr	Link	Ein-Ausschlussgrund
7	2020-004085-19	A Phase 3, Randomized, Open-Label, Parallel-Group Study to Compare the Pharmacodynamics, Pharmacokinetics, Efficacy, Safety, Tolerability, and Immunogenicity of Multiple Subcutaneous Injections of	2021	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004085-19	A5 - Studiendesign
8	2021-002460-46	A Long-term, Single-Arm, Open-label, Multicenter, Follow-on Trial of ARGX113-2006 to Evaluate Safety of Efgartigimod Administered Intravenously in Children With Generalized Myasthenia Gravis	2022	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002460-46	A5 - Studiendesign

ICTRP (Efgartigimod)					
Nr.	ID	Title	Jahr	Link	Ein-Ausschlussgrund
1	NCT02965573	A Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of ARGX-113 in Patients With Myasthenia Gravis Who Have Generalized Muscle Weakness	2016	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02965573	A6 - Studiendauer
2	NCT03770403	A Safety and Tolerability Study of ARGX-113 in Patients With Myasthenia Gravis Who Have Generalized Muscle Weakness	2018	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03770403	A5 - Studiendesign
3	NCT03669588	An Efficacy and Safety Study of ARGX-113 in Patients With Myasthenia Gravis Who Have Generalized Muscle Weakness	2018	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03669588	eingeschlossen
4	JPRN-jRCT2080224994	An efficacy and safety study of ARGX-113 in patients with myasthenia gravis who have generalized muscle weakness (ADAPT)	2019	https://jrct.niph.go.jp/lat-est-detail/jRCT2080224994	eingeschlossen
5	JPRN-jRCT2080225049	A Safety and Tolerability Study of ARGX-113 in Patients With Myasthenia Gravis Who Have Generalized Muscle Weakness. (ADAPT+)	2020	https://jrct.niph.go.jp/lat-est-detail/jRCT2080225049	A5 - Studiendesign
6	NCT04833894	Evaluating the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of Efgartigimod Administered Intravenously in Children With Generalized Myasthenia Gravis	2021	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04833894	A1 - Patientenpopulation
7	NCT04818671	Evaluating the Long-Term Safety and Tolerability of Efgartigimod PH20 SC Administered Subcutaneously in Patients With Generalized Myasthenia Gravis	2021	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04818671	A5 - Studiendesign

ICTRP (Efgartigimod)					
Nr.	ID	Title	Jahr	Link	Ein-Ausschlussgrund
8	NCT04777734	Efgartigimod Expanded Access for Generalized Myasthenia Gravis	2021	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04777734	A5 - Studiendesign
9	NCT04735432	Evaluating the Pharmacodynamic Noninferiority of Efgartigimod PH20 SC Administered Subcutaneously as Compared to Efgartigimod Administered Intravenously in Patients With Generalized Myasthenia Gravis	2021	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04735432	A5 - Studiendesign
10	Eucr2020-004085-19-Hu	Evaluating the Pharmacodynamic Noninferiority of Efgartigimod PH20 Administered Subcutaneously as Compared to Efgartigimod Administered Intravenously in Patients With Generalized Myasthenia Gravis	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004085-19	A5 - Studiendesign
11	Eucr2021-002504-12-It	A Phase 3b, Randomized, Open-label, Parallel-Group Study to Evaluate Different Dosing Regimens of Intravenous Efgartigimod to Maximize and Maintain Clinical Benefit in Patients With Generalized Myasthenia Gravis (gMG)	2021	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002504-12	A5 - Studiendesign
12	Eucr2021-002504-12-Es	An open-label study to investigate the clinical efficacy of different dosing regimens of efgartigimod IV in patients with generalized myasthenia gravis	2021	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002504-12	A5 - Studiendesign
13	Eucr2021-002504-12-Pl	An open-label study to investigate the clinical efficacy of different dosing regimens of efgartigimod IV in patients with generalized myasthenia gravis	2021	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002504-12	A5 - Studiendesign
14	EUCTR2020-005841-18-Outside-EU/EEA	Evaluating the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of Efgartigimod Administered Intravenously in Children With Generalized Myasthenia Gravis	2021	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005841-18	A5 - Studiendesign
15	Eucr2020-005841-18-Be	Evaluating the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of Efgartigimod Administered Intravenously in Children With Generalized Myasthenia Gravis	2021	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005841-18	A5 - Studiendesign
16	Eucr2020-004086-38-Hu	Evaluating the Long-term Safety and Tolerability of Efgartigimod PH20 SC Administered Subcutaneously in Patients With Generalized Myasthenia Gravis	2021	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004086-38	A5 - Studiendesign
17	Eucr2021-002460-46-Be	Evaluating Long-term Safety of Efgartigimod Administered Intravenously in Children With Generalized Myasthenia Gravis	2022	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002460-46	A5 - Studiendesign

ICTRP (Efgartigimod)					
Nr.	ID	Title	Jahr	Link	Ein- Ausschlussgrund
				dract_number:2021-002460-46	
18	Euctr2021-002460-46-Pl	Evaluating Long-term Safety of Efgartigimod Administered Intravenously in Children With Generalized Myasthenia Gravis	2022	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002460-46	A5 - Studiendesign
19	Euctr2021-002460-46-Fr	Evaluating Long-term Safety of Efgartigimod Administered Intravenously in Children With Generalized Myasthenia Gravis	2022	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002460-46	A5 - Studiendesign
20	Euctr2021-002460-46-Es	Evaluating Long-term Safety of Efgartigimod Administered Intravenously in Children With Generalized Myasthenia Gravis	2022	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002460-46	A5 - Studiendesign
21	Euctr2016-002938-73-Be	A Study of the safety and effectiveness of ARGX-113 in Patients with Myasthenia Gravis who have Generalized Muscle Weakness	2016	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002938-73	A6 - Studiendauer
22	Euctr2018-002133-37-Nl	A safety and tolerability study of ARGX-113 in patients with myasthenia gravis who have generalized muscle weakness	2018	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002133-37	A5 - Studiendesign
23	ChiCTR200066880	Clinical licensing application and a prospective, observational study of Efgartigimod Alfa Injection	2022	https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=183410	A5 - Studiendesign
24	JPRN-jRCT2021210016	A Phase 3 study of Efgartigimod PH20 SC in patient with Generalized Myasthenia Gravis	2021	https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2021210016	A5 - Studiendesign
25	JPRN-jRCT2021210043	Evaluating the Long-Term Safety and Tolerability of Efgartigimod PH20 SC Administered Subcutaneously in Patients With Generalized Myasthenia Gravis	2021	https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2021210043	A5 - Studiendesign

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**Suche nach RCT mit Ravulizumab für einen indirekten Vergleich:**

ClinicalTrials.gov (Ravulizumab)					
Nr.	ID	Title	Jahr	Link	Ein-Ausschlussgrund
1	NCT03920293	Safety and Efficacy Study of Ravulizumab in Adults With Generalized Myasthenia Gravis	2019	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03920293	eingeschlossen
2	NCT05644561	Evaluation of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Ravulizumab Administered Intravenously in Pediatric Participants With Generalized Myasthenia Gravis (gMG)	2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05644561	A5 - Studiendesign

EU-CTR (Ravulizumab)					
Nr.	ID	Title	Jahr	Link	Ein-Ausschlussgrund
1	2018-003243-39	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ravulizumab in Complement-Inhibitor-Naïve Adult Patients With Generalized Myasthenia Gravis	2019	https://www.clinicaltrialregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2018-003243-39	eingeschlossen

ICTRP (Ravulizumab)					
Nr.	ID	Title	Jahr	Link	Ein-Ausschlussgrund
1	Euctr2020-000761-16-Gb	Study of ravulizumab in pediatric participants with HSCT-TMA	2020	https://www.clinicaltrialregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2020-000761-16	A5 - Studiendesign
2	NCT05644561	Evaluation of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Ravulizumab Administered Intravenously in Pediatric Participants With Generalized Myasthenia Gravis (gMG)	2022	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05644561	A5 - Studiendesign
3	Drks00032104	Impact of complement inhibitor therapy on ICU/IMC care of generalized myasthenia gravis patients in Germany - a retrospective analysis	2023	http://drks.de/search/en/trial/DRKS00032104	A5 - Studiendesign

ICTRP (Ravulizumab)					
Nr.	ID	Title	Jahr	Link	Ein-Ausschlussgrund
4	Euctr2018-003243-39-De	Study to evaluate the safety and efficacy of ravulizumab in adult patients with generalized Myasthenia Gravis who have never been treated with a complement inhibitor	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003243-39	eingeschlossen
5	JPRN-jRCT2031230150	Phase 3 PK and PD Study of Ravulizumab IV in Pediatric Participants with gMG	2023	https://jrct.niph.go.jp/lat-est-detail/jRCT2031230150	A5 - Studiendesign
6	Drks00030410	Real world treatment satisfaction of MG patients with complement-inhibitors in Germany - a multicenter non-interventional trial	2022	http://drks.de/search/en/trial/DRKS00030410	A5 - Studiendesign

Suche nach RCT mit Eculizumab für einen indirekten Vergleich:

ClinicalTrials.gov (Eculizumab)					
Nr.	ID	Title	Jahr	Link	Ein-Ausschlussgrund
1	NCT00727194	Safety and Efficacy Study of Eculizumab in Patients With Refractory Generalized Myasthenia Gravis	2008	https://clinicaltrials.gov/study/NCT00727194	A5 - Studiendesign
2	NCT01997229	Safety and Efficacy of Eculizumab in Refractory Generalized Myasthenia Gravis (REGAIN Study)	2013	https://clinicaltrials.gov/study/NCT01997229	eingeschlossen
3	NCT02301624	Extension Study of ECU-MG-301 to Evaluate Safety and Efficacy of Eculizumab in Refractory Generalized Myasthenia Gravis	2014	https://clinicaltrials.gov/study/NCT02301624	A5 - Studiendesign
4	NCT03759366	A Phase 3 Open-Label Study of Eculizumab in Pediatric Participants With Refractory Generalized Myasthenia Gravis (gMG)	2018	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03759366	A1 - Patientenpopulation

EU-CTR (Eculizumab)					
Nr.	ID	Title	Jahr	Link	Ein-Ausschlussgrund
1	2009-014669-13	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Cross-Over, Multi-Center Study of Eculizumab in Patients with Generalized Myasthenia Gravis (gMG) Who Have Moderate to Severe Muscle Weakness Despite	2009	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014669-13	A5 - Studiendesign

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

EU-CTR (Eculizumab)					
Nr.	ID	Title	Jahr	Link	Ein-Ausschlussgrund
2	2013-003589-15	A Randomized, Double-Blind, Placebo controlled, Multi-Center Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Eculizumab in Subjects with Refractory Generalized Myasthenia Gravis (Gmg)	2014	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003589-15	eingeschlossen
3	2013-002191-41	A PHASE III, OPEN-LABEL, EXTENSION TRIAL OF ECU-MG-301 TO EVALUATE THE SAFETY AND EFFICACY OF ECULIZUMAB IN SUBJECTS WITH REFRACTORY GENERALIZED MYASTHENIA GRAVIS (gMG)	2014	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002191-41	A5 - Studiendesign
4	2016-001384-37	An Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Eculizumab in Pediatric Patients with Refractory Generalized Myasthenia Gravis (gMG)	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001384-37	A1 - Patientenpopulation

ICTRP (Eculizumab)					
Nr.	ID	Title	Jahr	Link	Ein-Ausschlussgrund
1	NCT03759366	A Phase 3 Open-Label Study of Eculizumab in Pediatric Participants With Refractory Generalized Myasthenia Gravis (gMG)	2018	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03759366	A1 - Patientenpopulation
2	Euctr2013-002191-41-Be	EXTENSION STUDY OF ECU-MG-301 TO EVALUATE ECULIZUMAB IN REFRACTORY GENERALIZED MYASTHENIA GRAVIS (GMG) SUBJECTS	2014	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002191-41	A5 - Studiendesign
3	Euctr2013-002191-41-Gb	EXTENSION STUDY OF ECU-MG-301 TO EVALUATE ECULIZUMAB IN REFRACTORY GENERALIZED MYASTHENIA GRAVIS (GMG) SUBJECTS	2014	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002191-41	A5 - Studiendesign
4	Euctr2016-001384-37-De	An Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Eculizumab in Pediatric Patients with Refractory Generalized Myasthenia Gravis (gMG)	2018	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001384-37	A1 - Patientenpopulation

ICTRP (Eculizumab)					
Nr.	ID	Title	Jahr	Link	Ein-Ausschlussgrund
5	Eucr2016-001384-37-N1	An Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Eculizumab in Pediatric Patients with Refractory Generalized Myasthenia Gravis (gMG)	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001384-37	A1 - Patientenpopulation
6	Drks00032104	Impact of complement inhibitor therapy on ICU/IMC care of generalized myasthenia gravis patients in Germany - a retrospective analysis	2023	http://drks.de/search/en/trial/DRKS00032104	A5 - Studiendesign
7	JPRN-jRCTs031190015	Prospective multi-center study on pathophysiological features of generalized myasthenia gravis(MG)patients treated with eculizumab	2019	https://jrct.niph.go.jp/lat-est-detail/jRCTs031190015	A5 - Studiendesign
8	Eucr2009-014669-13-Gb	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Cross-Over, Multi-Center Study of Eculizumab in Patients with Generalized Myasthenia Gravis (gMG) Who Have Moderate to Severe Muscle Weakness Despite Treatment with Immunosuppressants. - C08-001	2009	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014669-13	A5 - Studiendesign
9	Drks00030410	Real world treatment satisfaction of MG patients with complement-inhibitors in Germany - a multicenter non-interventional trial	2022	http://drks.de/search/en/trial/DRKS00030410	A5 - Studiendesign
10	NCT00727194	Safety and Efficacy Study of Eculizumab in Patients With Refractory Generalized Myasthenia Gravis	2008	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00727194	A5 - Studiendesign
11	NCT01997229	Safety and Efficacy of Eculizumab in Refractory Generalized Myasthenia Gravis (REGAIN Study)	2013	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01997229	eingeschlossen

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 4-121 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 4-121 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-121 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ADAPT

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäres Studienziel</p> <p>Bewertung der Wirksamkeit von Efgartigimod gemessen anhand des Anteils an MG-ADL-Respondern im ersten Behandlungszyklus in der AChR-AK-positiven Population</p> <p>Sekundäre Studienziele</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der Wirksamkeit gemessen anhand des Anteils an QMG-Respondern im ersten Behandlungszyklus in der AChR-AK-positiven Population • Bewertung der Wirksamkeit gemessen anhand des Anteils an MG-ADL-Respondern im ersten Behandlungszyklus in der Gesamtpopulation • Bewertung der Wirksamkeit gemessen anhand des Anteils der Studiendauer, in der die AChR-AK-positive Population eine klinisch relevante Verbesserung des MG-ADL-Gesamtscores aufweist • Bewertung der Wirksamkeit anhand der Dauer bis zur Qualifizierung für eine erste Wiederholung der Behandlung in der AChR-AK-positiven Population • Bewertung des Einsetzens der Wirksamkeit anhand des Anteils an „frühen MG-ADL-Respondern“ im ersten Behandlungszyklus in der AChR-AK-positiven Population • Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit in der Gesamtpopulation und in Subgruppen <p>Hypothese</p> <p>Die Nullhypothese besagte, dass kein Unterschied im Anteil der MG-ADL-Responder zwischen dem Vergleichsarm und dem Efgartigimod-Behandlungsarm besteht.</p> <p>Die Prüfung der primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte erfolgte sequenziell, wie unter Punkt 6a dargestellt. Erwies sich ein Endpunkt als nicht signifikant, wurden die nachfolgenden Endpunkte nicht ausgewertet.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Studienorganisation: multizentrisch</p> <p>Phase: III</p> <p>Studiendesign: zwei-armig, parallel, Placebo-kontrolliert</p> <p>Allokation: Randomisiert (Zuteilungsverhältnis 1:1)</p> <p>Verblindung: doppelt-verblindet</p> <p>Studienhorizont: Die Studie besteht aus einer 2-wöchigen Screening-Phase, einem initialen 8-wöchigen Behandlungszyklus, der in eine 3-wöchige Behandlungsperiode und eine 5-wöchige Follow-up Periode unterteilt ist, sowie einer Phase zwischen zwei Behandlungszyklen variabler Länge. Ein erneuter Behandlungszyklus wurde in Abhängigkeit vom klinischen Ansprechen des Patienten initiiert. Die Gesamtstudiedauer beträgt 28 Wochen, einschließlich der 2-wöchigen Screening-Phase.</p> <p>Studienteilnehmer, die die Studie abschlossen, konnten in die offene, einarmige Erweiterungsstudie ARGX-113-1705 (ADAPT+) aufgenommen werden. Darüber hinaus konnten Studienteilnehmer, die sich nach Tag 127 für eine erneute Behandlung qualifizierten, frühzeitig in die offene Erweiterungsstudie ARGX113-1705 übertreten.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Änderungen im Studienprotokoll</p> <p>Das Studienprotokoll in der Version 1.0 stammt vom 15.06.2018 und wurde insgesamt zweimal geändert.</p> <p>Version 2.0 des Studienprotokolls vom 28.11.2018 beinhaltet folgende Hauptänderungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • In Version 1.0 des Protokolls wurde als Kriterium zur Qualifikation für eine erneute Behandlung die Beendigung des vorherigen Behandlungszyklus, einschließlich der Prozeduren in Visite 9 definiert. Um Fälle abzudecken, in denen Visite 9 fehlt, wurde die Definition eines beendeten Behandlungszyklus angepasst und als ein Zeitraum von acht Wochen nach der ersten Dosis der Studienmedikation beschrieben. • In Version 1.0 des Protokolls wurde für das Ausschlusskriterium 7 die Autoimmunthyreoiditis anstelle eines Beispiels, als Spezifizierung bekannter Autoimmunerkrankungen angeführt. Diese Angabe wurde korrigiert, indem spezifische Autoimmunerkrankungen als Beispiele für bekannte Autoimmunerkrankungen angeführt wurden. • Es wurde ergänzt, dass der Antikörperstatus (AChR-AK/ muskelspezifischer Kinase-Autoantikörper [MuSK-AK] Serotyp) aus der medizinischen Vor-geschichte des Patienten zwecks einer lückenlosen Stratifizierung bei der Randomisierung verwendet werden sollte, sofern kein Analyseergebnis des Serotyps innerhalb der 2-wöchigen Screening-Phase verfügbar war. • Die Definition des Studienendes als die letzte Visite des letzten Patienten wurde ergänzt. • Es wurde erläutert, dass die Verwendung verbotener Therapien zu einem Therapieabbruch führen.

		<ul style="list-style-type: none"> • Eine mehr als einmalige Verwendung von PLEX oder Immunoabsorption während des Studienzeitraums, wurde als verbotene Therapie definiert und ergänzt. • Es wurde verdeutlicht, dass die Bewertungen beim QMG und MGC durch einen geschulten Mitarbeiter durchgeführt werden können, und nicht zwangsläufig durch einen Arzt. • Es wurde ergänzt, dass für weibliche Patienten eine separate schriftliche Einverständniserklärung in Bezug auf Schwangerschaften notwendig war, sofern diese durch lokale Regularien erforderlich war. • Im Rahmen der tertiären Endpunkte wurde in Version 1.0 des Protokolls die Bestimmung von Efgartigimod-Konzentrationen im Plasma beschrieben. Da die Efgartigimod-Konzentration jedoch im Serum zu bestimmen ist wurden die Angaben entsprechend angepasst. <p>Version 3.0 des Studienprotokolls vom 11.07.2019 beinhaltet folgende Hauptänderungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Screening-Frist konnte um weitere fünf Kalendertage erweitert werden, falls das Laborergebnis zur Bestimmung des AChR-AK/MuSK-AK Serotyps nicht rechtzeitig innerhalb des zweiwöchigen Screening-Fensters verfügbar war. Die Verwendung des Serostatus aus der Vorgeschichte des Patienten wurde nicht mehr gestattet. • Gemäß Version 2.0 des Studienprotokolls war die Anwendung jedweder Vakzine im Rahmen der Studie verboten. Dieses Verbot wurde auf Lebendimpfstoffe und attenuierte Vakzine eingeschränkt. • Um das Infektionsrisiko im Rahmen einer Senkung des IgG-Spiegels sicher zu monitorieren, wurden Infektionen als UE von besonderem Interesse definiert und systematisch erfasst. <p>Landesspezifische Amendments des Studienprotokolls</p> <p>Für die Tschechische Republik, die Niederlande, Großbritannien und Japan wurden landesspezifische Amendments des Studienprotokolls angefertigt. Es ist nicht zu erwarten, dass die landesspezifischen Änderungen zu einer Verzerrung der Studienergebnisse führten.</p> <p><u>Tschechische Republik</u></p> <p>Version 1.1 des Studienprotokoll vom 15.06.2018^b beinhaltet folgende Hauptänderungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gemäß Auflage der zuständigen Behörde wurde die Empfehlung zur vorherigen Rücksprache mit den medizinischen Verantwortlichen beim Sponsor und Dienstleister vor Gabe einer Rescue-Therapie gelöscht und die Formulierung zur Entblindung in Notfallsituationen leicht geändert. <p><u>Niederlande</u></p> <p>Version 2.1 des Studienprotokoll vom 08.02.2019^b beinhaltet folgende Hauptänderungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auf Wunsch der niederländischen Ethikkommission wurden die Angaben zur Aufbewahrung von Proben nach Ende der Studie angepasst. <p><u>Großbritannien</u></p> <p>Version 1.1 des Studienprotokoll vom 04.12.2018^b beinhaltet folgende Hauptänderungen:</p>
--	--	--

		<ul style="list-style-type: none"> • Gemäß der Rückmeldung der Zulassungsbehörde in Großbritannien, wurde für das Ausschlusskriterium 1 die folgende Ergänzung vorgenommen: Sexuelle Enthaltsamkeit war nur zulässig, wenn dies die bevorzugte und übliche Lebensweise der Patientin war. Periodische Abstinenz (kalendarische, symptothermale oder post-ovulatorische Methoden) wurden nicht akzeptiert. <p><u>Japan</u></p> <p>Version 1.1 des Studienprotokoll vom 28.09.2018 beinhaltet folgende Hauptänderungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Da in Japan Personen in einem Alter ≥ 20 Jahren als erwachsen definiert sind, wurde die Altersangabe in Einschlusskriterium 2 von ≥ 18 Jahre zu ≥ 20 Jahre angepasst • Nach Konsultation der japanischen Zulassungsbehörde wurden für die Bestimmung des AUC bei Japanern vier zusätzliche Pharmakokinetik-Blutentnahmen in jedem Behandlungszyklus aufgenommen • Nach Konsultation der japanischen Zulassungsbehörde wurden für japanische Patienten folgende Regeln ergänzt: • Besondere Vorsichtsmaßnahmen und Regeln wurden zur Gewährleistung der Patientensicherheit definiert: die ersten fünf Patienten wurden einzeln nacheinander randomisiert und jeweils zunächst für 24 Stunden beobachtet. Bei ausreichend guter Sicherheit/Verträglichkeit nach Einschätzung des Prüfarztes konnte ein weiterer Patient randomisiert werden oder, wenn nötig, die Beobachtungsdauer verlängert werden. Außerdem wurde die Bewertung entblindeter Daten zu einem frühen Zeitpunkt durch das Data Safety Monitoring Board (DSMB) zu folgenden Zeitpunkten festgelegt: <ul style="list-style-type: none"> ○ bei Auftreten eines behandlungsbedingten UE vom Grad ≥ 3 nach CTCAE innerhalb von 24 Stunden nach erster Dosis der Studienmedikation und ○ nachdem die ersten 5 (oder 8 Patienten, falls weniger als zwei der ersten fünf Patienten mit Efgartigimod behandelt wurden) ihre erste Dosis der Studienmedikation erhalten haben <p>Das DSMB erteilte abschließend auf Grundlage dieser Bewertung eine Empfehlung zur Aufhebung der definierten Regeln und zur Fortsetzung der Randomisierung.</p> <p>Version 1.3 des Studienprotokoll vom 03.12.2018^b beinhaltet folgende Hauptänderungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gemäß Auflage der japanischen Zulassungsbehörde wurde das Ausschlusskriterium „Bekannte Hypersensitivität gegen einen der Bestandteile von Efgartigimod oder Placebo in der Vorgeschichte“ ergänzt <p>Version 3.1 des Studienprotokoll vom 11.07.2019 beinhaltet folgende Hauptänderungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Regeln zur Randomisierung japanischer Patienten wurden angepasst so, dass die ersten acht japanischen Patienten sequenziell randomisiert werden sollten. Gemäß dem Protokoll sollten drei weitere Patienten sequenziell randomisiert werden, sofern durch das DSMB bestätigt wurde, dass weniger als zwei, der ersten fünf Patienten mit Efgartigimod behandelt wurden. Die Regelung wurde angepasst und zwei fixe DSMB-Meetings nach
--	--	--

		<p>der Randomisierung der ersten fünf und acht Patienten festgelegt, um eine teilweise Entblindung, durch Kenntnis der Anzahl an Patienten, die mit Efgartigimod behandelt wurden, zu verhindern.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es wurde ergänzt, dass Patienten spätestens am 06.04.2020 ein Übertritt in die offene Erweiterungsstudie ARGX-113-1705 angeboten werden sollte <p>Änderungen zwischen dem Studienprotokoll und dem statistischen Analyseplan</p> <p>Änderungen zwischen Protokoll Version 3.0 (11.07.2018) und statistischen Analyseplan Version 1.0 (14.01.2020):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es wurde eine Sensitivitätsanalyse mit Patienten durchgeführt, die gemäß der medizinischen Vorgeschichte AChR-AK positiv waren und gemäß Analyse des zentralen Labors AChR-AK negativ waren. Diese Sensitivitätsanalyse wurde ergänzt, da eine geringe Anzahl der eingeschlossenen Patienten eine Diskrepanz des Antikörperstatus zwischen der medizinischen Vorgeschichte und dem zentralen Labortest aufwies. • Es wurde ergänzt, dass der pharmakokinetische Parameter AUC_{0-t} für japanische Studienteilnehmer zu Visite 1 und 4 berechnet werden sollte <p>Änderungen im statistischen Analyseplan</p> <p>Der statistische Analyseplan in der Version 1.0 stammt vom 14.01.2020 und wurde einmalig geändert.</p> <p>Version 2.0 des statistischen Analyseplans vom 08.05.2020 beinhaltet folgende Hauptänderungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es wurde ergänzt, dass einmalige Fehldosierungen der Infusion als übereinstimmend mit der geplanten Behandlung gewertet werden sollten • Es wurde ergänzt, dass Werte bezüglich der Sicherheits- und Pharmakodynamik-Analysen, die oberhalb der Nachweisgrenze waren, von den Analysen ausgeschlossen werden sollten • Es wurde ergänzt, dass alle im statistischen Analyseplan beschriebenen Analysen für die Subgruppe Japaner (ja, nein) durchgeführt werden sollten, um diese für die Beantragung der Zulassung in Japan zu verwenden • Die Darstellung von deskriptiven Statistiken nach Studienvisite wurde auf Visiten mit insgesamt mindestens zehn Studienteilnehmern beschränkt • Die Dokumentation von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19 wurde ergänzt • Die Darstellung folgender Daten wurde ergänzt: <ul style="list-style-type: none"> ○ Anzahl der Patienten mit mindestens einer, zwei bzw. drei Myasthenia gravis-spezifischen Vortherapien ○ Ergebnisse der logistischen Regression für Ansprechen mittels MG-ADL und Ansprechen mittels QMG in Behandlungszyklus 2 ○ deskriptiven Statistiken des MG-ADL nach Anzahl von Behandlungszyklen • Für die Analyse der Pharmakodynamik wurden folgende Zeitpunkte für jeden Behandlungszyklus ergänzt:
--	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Maximaler Abfall im Vergleich zu Baseline zu Studienbeginn sowie zu Baseline zu Beginn des Behandlungszyklus ○ Minimaler Wert nach Baseline • Es wurde die Definition von infusionsbedingten Reaktionen ergänzt und die separate Darstellung dieser festgelegt <p>Änderungen zwischen dem statistischen Analyseplan und dem Studienbericht</p> <p>Änderungen zwischen dem statistischen Analyseplan Version 2.0 (08.05.2020) und dem Studienbericht (18.08.2020):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gemäß statistischen Analyseplan sollten deskriptive Statistiken für die Pharmakokinetik (PK)- und Pharmakodynamik (PD)-Analysen nach Stratifikationsfaktoren wie randomisiert dargestellt werden. Da Patienten anhand fehlerhafter Stratifikationsfaktoren randomisiert wurden, wurden die tatsächlichen Stratifikationsfaktoren separat für die PK- und PD-Analysen verwendet.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <p>Studienteilnehmer mussten die folgenden Kriterien erfüllen, um in die Studie aufgenommen zu werden:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Fähigkeit, die Anforderungen der Studie zu verstehen, eine schriftliche Einverständniserklärung nach erfolgter Aufklärung zu erteilen und die Anweisungen des Studienprotokolls einzuhalten 2. Männlich oder weiblich im Alter ≥ 18 Jahre (nur in Japan: männlich oder weiblich im Alter ≥ 20 Jahre) 3. Diagnose einer Myasthenia gravis mit generalisierter Muskelschwäche, die die klinischen Kriterien für die Diagnose einer Myasthenia gravis der Klassen II, III, IVa und IVb, gemäß der Definition der MGFA erfüllt. Die Diagnose sollte dokumentiert und durch mindestens einen der folgenden Tests unterstützt sein: <ul style="list-style-type: none"> • Abnormale neuromuskuläre Übertragungen in der medizinischen Vorgeschichte, nachgewiesen durch Einzelfaser-Elektromyographie oder repetitive Nervenstimulation • Positiver Edrophoniumchlorid-Test in der Vorgeschichte • Nachgewiesene Besserung der Myasthenia gravis Symptome unter der Behandlung mit oralen AChE-Inhibitoren, nach Ermessen des behandelnden Arztes 4. MG-ADL-Gesamtscore ≥ 5 Punkte zum Screening und bei Studienbeginn, wobei mehr als 50 % des Gesamtscores auf nicht-okuläre Symptome zurückzuführen sein mussten 5. Stabile Dosis der Myasthenia gravis-Behandlung (SoC) vor dem Screening. Die begleitende Behandlung der Myasthenia gravis war auf AChE-Inhibitoren, Steroide und NSIDs beschränkt. Für Patienten, die NSIDs, Steroide und/oder AChE-Inhibitoren als Begleitmedikation erhielten, galten folgende Bedingungen für eine stabile Dosis:

		<ul style="list-style-type: none"> • NSIDs (z. B. Azathioprin, Methotrexat, Cyclosporin, Tacrolimus, Mycophenolatmofetil und Cyclophosphamid): Die Behandlung musste mindestens sechs Monate vor dem Screening begonnen haben und die Dosis durfte innerhalb von drei Monaten vor dem Screening nicht verändert worden sein • Steroide: Die Behandlung musste mindestens drei Monate vor dem Screening begonnen haben und die Dosis durfte innerhalb des Monats vor dem Screening nicht verändert worden sein • AChE-Inhibitoren: Es musste eine stabile Dosis, ohne Dosisescalation innerhalb von zwei Wochen vor dem Screening, vorliegen. Der Patient musste, entsprechend der Empfehlung im überarbeiteten Handbuch des QMG-Fragebogens der MGFA, die Einnahme eines AChE-Inhibitors mindestens 12 Stunden vor der QMG-Bewertung pausieren. <p>Ausschlusskriterien</p> <p>Studienteilnehmer, die eines der folgenden Kriterien erfüllten, wurden von der Studie ausgeschlossen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Schwangere und stillende Frauen sowie Frauen, die beabsichtigten, während der Studie oder innerhalb von 90 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation schwanger zu werden. Frauen im gebärfähigen Alter sollten zum Screening einen negativen Serumschwangerschaftstest und bei Studienbeginn, vor der Verabreichung der ersten Dosis der Studienmedikation, einen negativen Urinschwangerschaftstest vorweisen. Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Studie und bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation eine hochwirksame Methode zur Empfängnisverhütung (d. h. Schwangerschaftsrate < 1 % pro Jahr) anwenden. Sie mussten seit mindestens einem Monat eine stabile hormonelle Methode zur Empfängnisverhütung mit Östrogen-Gestagen-Kombinationspräparaten zur Ovulationshemmung, Gestagen-Monopräparaten mit Ovulationshemmung, ein Intrauterinpessar oder intrauterine Hormonfreisetzungssysteme anwenden, einen bilateralen Eileiterverschluss oder einen vasktomierten Partner haben oder sich zu einer kontinuierlichen Abstinenz von heterosexuellen Sexualkontakten bereiterklären. (Nur Großbritannien: Sexuelle Enthaltensamkeit war nur zulässig, wenn dies die bevorzugte und übliche Lebensweise der Patientin war. Periodische Abstinenz (kalendarische, symptothermale oder post-ovulatorische Methoden) wurden nicht akzeptiert.) 2. Sexuell aktive Männer, die nicht beabsichtigten während der Studie oder bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation eine wirksame Methode der Empfängnisverhütung (wie oben erwähnt) anzuwenden. Sterilisierte männliche Patienten, die eine Vasektomie mit dokumentierter Aspermie nach dem Eingriff hatten, oder männliche Patienten mit einer nicht gebärfähigen Partnerin konnten eingeschlossen werden 3. Patienten der MGFA-Klassen I und V
--	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> 4. Sekundäre Verschlechterung der Muskelschwäche als Folge von Infektionen oder Medikamenten (Aminoglykoside, Fluorchinolone, Betablocker usw.) 5. Bekannte Seropositivität oder positiver Test auf eine aktive Virusinfektion zum Screening mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV), ausgenommen Patienten mit Seropositivität aufgrund einer HBV-Impfung, dem Hepatitis-C-Virus (HCV) oder dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) 6. Bekannte schwere bakterielle, virale oder Pilzinfektion oder jedwede erhebliche Infektion, die eine stationäre oder parenterale antimikrobielle Therapie innerhalb von acht Wochen vor dem Screening erforderten 7. Bekannte Autoimmunerkrankung außer Myasthenia gravis (z. B. Autoimmunthyreoiditis, rheumatoide Arthritis), die eine akkurate Bewertung der klinischen Symptome beeinträchtigen könnte 8. IgG-Gesamtspiegel < 6 g/l zum Screening 9. Dokumentation eines fehlenden klinischen Ansprechens auf einen PLEX 10. Verwendung eines Prüfpräparats innerhalb von drei Monaten oder fünf Halbwertszeiten des Präparats (je nachdem, welcher Zeitraum länger ist) vor dem Screening 11. Intravenöse, subkutane oder intramuskuläre Verabreichung von Immunglobulinen oder PLEX innerhalb eines Monats vor dem Screening 12. Maligne Erkrankungen in der Vorgeschichte, einschließlich maligner Thymome oder myeloproliferativer oder lymphoproliferativer Erkrankungen, es sei denn, sie galten durch eine angemessene Behandlung als geheilt und es gab seit ≥ 3 Jahren vor dem Screening keine Anzeichen für eine Wiederauftreten. Patienten mit vollständig exzidiertem nicht-Melanom-Hautkrebs (z. B. Basalzellkarzinom oder Plattenepithelkarzinom) oder einem Carcinoma in situ der Zervix waren zu jedem Zeitpunkt zugelassen. 13. Thymektomie, wenn diese < 3 Monate vor dem Screening durchgeführt wurde oder während der Studiendauer durchgeführt werden sollte 14. Klinische Hinweise auf andere schwerwiegende Erkrankungen oder kürzlich durchgeführte größere Operationen, die die Ergebnisse der Studie verfälschen oder den Patienten einem unangemessenen Risiko aussetzen konnten. Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion konnten eingeschlossen werden. 15. Vorherige Teilnahme an einer klinischen Studie mit Efgartigimod 16. Impfung (z. B. Grippeimpfung) innerhalb von vier Wochen vor dem Screening 17. Verwendung von monoklonalen Antikörpern wie Rituximab und Eculizumab innerhalb von sechs Monaten vor der ersten Dosis der Studienmedikation 18. Nur Japan: bekannte Hypersensitivität gegen einen der Bestandteile von Efgartigimod oder Placebo in der Vorgeschichte

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Kriterien für eine erneute Behandlung</p> <p>Erneute Behandlungszyklen wurden auf Basis des Ansprechens des Studienteilnehmers, gemessen anhand des MG-ADL-Fragebogens, eingeleitet. Um erneut behandelt zu werden, mussten Studienteilnehmer alle folgenden Kriterien erfüllen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Abschluss des vorherigen Behandlungszyklus (d. h. Abschluss der 3-wöchigen Behandlungsphase und der 5-wöchigen Follow-up Phase) 2. MG-ADL-Gesamtscore ≥ 5 Punkte, wobei $> 50\%$ des Gesamtscores auf nicht-okuläre Symptome zurückzuführen sein musste 3. Der nachfolgende Behandlungszyklus konnte spätestens an Tag 127 begonnen und innerhalb der 26-wöchigen Studienphase abgeschlossen werden <p>Studienteilnehmer, die in einem vorangegangenen Behandlungszyklus MG-ADL-Responder waren, mussten dieses Ansprechen verloren haben (< 2 Punkte Verringerung des MG-ADL-Gesamtscores in Behandlungszyklus n [Cn] im Vergleich zu Baseline des Behandlungszyklus [CnB])</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Studienorganisation</p> <p>Sponsor: argenx BVBA</p> <p>Studiendurchführung</p> <p>56 Studienzentren in 15 Ländern (Deutschland, Belgien, Tschechische Republik, Dänemark, Frankreich, Georgien, Ungarn, Italien, Niederlande, Polen, Serbien, Russland, Kanada, USA und Japan)</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Efgartigimod</p> <p>Efgartigimod wurde in einer Dosis von 10 mg/kg Körpergewicht, maximal jedoch 1.200 mg, als intravenöse Infusion verabreicht. Bei jeder Verabreichung wurde ein Volumen von 125 ml über einen Zeitraum von einer Stunde verabreicht. Hierzu wurde eine entsprechende Verdünnung in einer 0,9%igen Kochsalzlösung vor Ort vorbereitet. Pro Behandlungszyklus wurden vier Infusionen Efgartigimod verabreicht (Tag 1, 8, 15 und 22).</p> <p>Die bestehende SoC-Therapie des Patienten wurde unverändert fortgeführt.</p> <p>Placebo</p> <p>Placebo mit der gleichen Formulierung, ohne Efgartigimod, wurde analog zu Efgartigimod als intravenöse Infusion verabreicht. Bei jeder Verabreichung wurde ein Volumen von 125 ml über einen Zeitraum von einer Stunde verabreicht. Pro Behandlungszyklus wurden vier Infusionen Placebo verabreicht (Tag 1, 8, 15 und 22).</p> <p>Die bestehende SoC-Therapie des Patienten wurde unverändert fortgeführt.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Endpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prozentualer Anteil AChR-AK positiver Patienten mit einer Verbesserung des MG-ADL-Gesamtscores um ≥ 2 Punkte über einen Zeitraum von mindestens vier aufeinanderfolgenden Wochen mit der ersten Verbesserung spätestens eine Woche nach der letzten Dosis der Studienmedikation in Behandlungszyklus 1 (C1), im Vergleich zu Baseline des ersten Behandlungszyklus (C1B) <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prozentualer Anteil AChR-AK positiver Patienten mit einer Verbesserung des QMG-Gesamtscores um ≥ 3 Punkte über einen Zeitraum von mindestens vier aufeinanderfolgenden Wochen mit der ersten Verbesserung spätestens eine Woche nach der letzten Dosis der Studienmedikation in C1, im Vergleich zu C1B • Prozentualer Anteil der Gesamtpopulation (AChR-AK positive und AChR-AK negative) mit einer Verbesserung des MG-ADL-Gesamtscores um ≥ 2 Punkte über einen Zeitraum von mindestens vier aufeinanderfolgenden Wochen mit der ersten Verbesserung spätestens eine Woche nach der letzten Dosis der Studienmedikation C1, im Vergleich zu C1B • Prozentualer Anteil der Studiendauer, bis einschließlich Tag 126, in der AChR-AK positive Patienten eine klinisch relevante Reduktion des MG-ADL-Gesamtscores im Vergleich zu Baseline des Studienbeginns aufwiesen • Zeit bis zur Qualifikation für eine erneute Behandlung AChR-AK positiver Patienten ab Woche 4 (Visite 5), bewertet mittels MG-ADL-Gesamtscore im Vergleich zu C1B • Prozentualer Anteil AChR-AK positiver Patienten mit einem frühen Ansprechen, definiert als Verbesserung des MG-ADL-Gesamtscores um ≥ 2 Punkte, über einen Zeitraum von mindestens vier aufeinanderfolgenden Wochen mit der ersten Verbesserung nach einer oder spätestens zwei Infusionen der Studienmedikation im ersten Behandlungszyklus. In der Praxis war Woche 2 der letzte Zeitpunkt, zu dem der Beginn des Ansprechens möglich war, um als frühes Ansprechen zu gelten. <p>Tertiäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prozentualer Anteil AChR-AK positiver Patienten mit einer Verbesserung des MG-ADL-Gesamtscores um ≥ 2 Punkte über einen Zeitraum von mindestens vier aufeinanderfolgenden Wochen mit der ersten Verbesserung spätestens eine Woche nach der letzten Dosis der Studienmedikation ab Behandlungszyklus 2 (C2), im Vergleich zu Baseline des jeweiligen Behandlungszyklus (CnB) • Prozentualer Anteil AChR-AK positiver Patienten mit einer Verbesserung des QMG-Gesamtscores um ≥ 3 Punkte über einen Zeitraum von mindestens vier aufeinanderfolgenden Wochen mit der ersten Verbesserung spätestens eine Woche nach der letzten Dosis der Studienmedikation ab C2, im Vergleich zu CnB

		<ul style="list-style-type: none"> • Prozentualer Anteil der Gesamtpopulation (AChR-AK positive und AChR-AK negative) mit einer Verbesserung des MG-ADL-Gesamtscores um ≥ 2 Punkte über einen Zeitraum von mindestens vier aufeinanderfolgenden Wochen mit der ersten Verbesserung spätestens eine Woche nach der letzten Dosis der Studienmedikation ab C2, im Vergleich zu CnB • Prozentualer Anteil der Studiendauer, bis einschließlich Tag 126, in dem Patienten der Gesamtpopulation eine klinisch relevante Reduktion des MG-ADL-Gesamtscores im Vergleich zu Baseline des Studienbeginns aufwiesen • Veränderung des MG-QoL15r-Gesamtscores zu jedem Zeitpunkt, im Vergleich zu Baseline (Baseline zu Studienbeginn und CnB) <p>Explorative Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Charakterisierung der Response anhand des MG-ADL pro Behandlungszyklus <ul style="list-style-type: none"> ○ Einsetzen der Response (erste Verbesserung um ≥ 2 Punkte in einer Abfolge von vier Wochen/ fünf Bewertungen) ○ Dauer der Response in Tagen und kategorisiert in Wochen ○ Ausmaß des Ansprechens (maximale Verbesserung im Vergleich zu CnB) ○ Minimaler MG-ADL innerhalb der Dauer des Ansprechens • Charakterisierung der Responder anhand des QMG pro Behandlungszyklus • Charakterisierung der klinisch relevanten Verbesserung anhand des MG-ADL (d. h. Verbesserung des MG-ADL-Gesamtscores um ≥ 2 Punkte) <ul style="list-style-type: none"> ○ Einsetzen der klinisch relevanten Verbesserung (erste Verbesserung des MG-ADL-Gesamtscores um ≥ 2 Punkte) ○ Dauer der klinisch relevanten Verbesserung in Tagen und kategorisiert in Wochen ○ Ausmaß der klinisch relevanten Verbesserung (maximale Verbesserung im Vergleich zu Baseline zu Studienbeginn) ○ Minimaler MG-ADL innerhalb der Dauer der klinisch relevanten Verbesserung • Charakterisierung der klinisch relevanten Verbesserung anhand des QMG (d. h. Verbesserung des QMG-Gesamtscores um ≥ 3 Punkte) • Überblick zu Respondern bzw. nicht-Respondern anhand des MG-ADL im ersten sowie den nachfolgenden Behandlungszyklen • Tatsächliche Werte des MG-ADL-Gesamtscores und den einzelnen Items, sowie ihre Veränderung im Vergleich zu Baseline (Baseline zu Studienbeginn und CnB) • Tatsächliche Werte des QMG-Gesamtscores und den einzelnen Items, sowie ihre Veränderung im Vergleich zu Baseline (Baseline zu Studienbeginn und CnB)
--	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Tatsächliche Werte des MGC-Gesamtscores und den einzelnen Items, sowie ihre Veränderung im Vergleich zu Baseline (Baseline zu Studienbeginn und CnB) • Häufigkeitstabelle zum EQ-5D-5L (d. h. Mobilität, Selbstversorgung, übliche Aktivitäten, Schmerzen/Beschwerden, Angst/Depression) zu jedem Zeitpunkt • Veränderung der EQ-5D-5L VAS zu jedem Zeitpunkt im Vergleich zu Baseline (Baseline zu Studienbeginn und CnB) <p>Sicherheit</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE • Bewertung der Suizidalität • klinische Labortests • Bestimmung der Vitalparameter • Elektrokardiogramme • physische Untersuchung
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Änderungen im Studienprotokoll</p> <p>Änderungen zwischen Protokoll Version 2.0 (28.11.2018) und Protokoll Version 3.0 (11.07.2019):</p> <ul style="list-style-type: none"> • In Version 2.0 des Studienprotokolls wurde als sekundärer Endpunkt die Zeit bis zur Qualifikation für eine erneute Behandlung AChR-AK positiver Patienten ab Beginn des ersten Behandlungszyklus, bewertet mittels MG-ADL-Gesamtscore im Vergleich zu Baseline des ersten Behandlungszyklus (C1B) definiert. Da jedoch eine erneute Behandlung erst nach Erhalt von vier Dosen der Studienmedikation (ein Behandlungszeitraum) möglich war, wurde eine Anpassung des Endpunktes vorgenommen und der betrachtete Zeitraum bis zur Qualifikation für eine erneute Behandlung ab Woche 4 (Visite 5) des ersten Behandlungszyklus definiert.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Planung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geplant waren insgesamt 150 Studienteilnehmer, hiervon sollten etwa 16 Studienteilnehmer Japaner sein • Maximal 20 % der Studienteilnehmer sollten AChR-AK negativ sein <p>Fallzahlbestimmung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Fallzahlen wurden so kalkuliert, um mit einem Wirkungsgrad von 90 % und einem 2-seitigen Signifikanzniveau von 5 % einen Behandlungsunterschied von 29 % für das Ansprechen mittels MG-ADL-Fragebogen zugunsten der Efgartigimod-Gruppe detektieren zu können. Bei dem Behandlungsunterschied von 29 % handelt es sich um einen gewichteten Durchschnitt des Behandlungsunterschieds nach folgenden Parametern:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ 80 % AChR-AK positive Patienten mit einem Behandlungsunterschied von 35 % ○ 20 % AChR-AK negative Patienten mit einem Behandlungsunterschied von 5 % • Für die Fallzahlbestimmung wurden zudem folgende Parameter angenommen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Ansprechen mittels MG-ADL-Fragebogen im Vergleichsarm von 30 % ○ Abbruchrate von 10 %
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Interimsanalyse</p> <p>Für die vorliegende Studie war gemäß Studienprotokoll keine Interimsanalyse geplant. Es wurde keine ungeplante Interimsanalyse vorgenommen.</p> <p>Gründe für den vorzeitigen Studienabbruch</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studienteilnehmer konnten die Studie zu jeder Zeit auf eigenen Wunsch abbrechen • Studienteilnehmer mussten die Studie vorzeitig abbrechen, wenn sie eines der folgenden Kriterien erfüllten: <ul style="list-style-type: none"> ○ Zurückziehen der Einverständniserklärung ○ Vorzeitiges Verletzen des Randomisierungs-codes durch den Prüfarzt oder das Personal ○ Der Prüfarzt war nach Rücksprache mit dem medizinischen Verantwortlichen beim Sponsor der Ansicht, dass ein Studienabbruch zum Besten Wohl des Patienten war <p>Kriterien für einen vorzeitigen Abbruch der Behandlung</p> <p>Bei einem vorzeitigen Abbruch der Behandlung verblieb der Patient in der Studie und wurde weiterhin gemäß Protokoll nachbeobachtet. Die Behandlung musste bei Auftreten eines der folgenden Kriterien abgebrochen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • im Falle einer Schwangerschaft • bei Anwendung einer Rescue-Therapie • ein SUE, das lebensbedrohlich war oder ein ernsthaftes Sicherheitsrisiko für den Patienten darstellte • Einnahme unzulässiger Medikation laut Protokoll
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die 1:1 Randomisierung erfolgte mittels IRT
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Randomisierung erfolgte anhand der folgenden Stratifizierungsfaktoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Japaner (ja, nein) • AChR-AK Status (positiv, negativ) • Begleitende Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis mit nicht-steroidalen Immunsuppressiva (ja, nein) <p>Maximal 20 % der Studienteilnehmer durften AChR-AK negativ sein.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die 1:1 Randomisierung erfolgte mittels IRT. Die Patienten, die Prüfarzte und das klinische Personal sowie der Sponsor waren bezüglich der Zugehörigkeit der Studienteilnehmer zu dem Efgartigimod-Behandlungsarmen und dem Vergleichsarm verblindet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgte mittels IRT. Der Randomisierungscode wurde durch den IRT-Anbieter verwahrt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) verblindet b) verblindet c) verblindet Im Fall eines medizinischen Notfalls konnte die Verblindung über das IRT aufgehoben werden. Die Entblindung des Prüfarztes sollte nur im Fall eines UE erfolgen, das Kenntnis der Studienmedikation für eine geeignete Behandlung erforderte. In einem solchen Fall sollten zuvor der medizinische Monitor und der Sponsor kontaktiert werden. Die Umstände der Entblindung mussten im elektronischen Prüfbogen (electronic Case Report Form, eCRF) dokumentiert werden. Studienteilnehmer, für die die Randomisierung aufgehoben wurde, mussten die Studie abbrechen.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	<ul style="list-style-type: none"> • Identische Verabreichung als intravenöse Infusion mit einem Volumen von 125 ml • Placebo mit den gleichen physikalischen Eigenschaften wie Efgartigimod • Identische Verpackung und Verpackungsgröße • Identische Beschriftung
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Allgemeine Vorgehensweise <ul style="list-style-type: none"> • Die primären und sekundären Endpunkte wurden in einer streng hierarchischen Reihenfolge auf einen Typ I Fehler getestet, hierbei diente das 2-seitige 5 %-Alpha-Niveau des primären Endpunktes als Gatekeeper für die Prüfung der sekundären Endpunkte. • Erwies sich ein Endpunkt als nicht signifikant, mit einem Signifikanzniveau von 5 %, wurden die nachfolgenden Endpunkte nicht ausgewertet.

		<p>Primärer Endpunkt</p> <p><u>MG-ADL-Gesamtscore: Verbesserung um ≥ 2 Punkte über einen Zeitraum von mindestens 4 aufeinanderfolgenden Wochen des ersten Behandlungszyklus (AChR-AK positive Population)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Analyse des primären Endpunktes erfolgte auf Basis der modified intention-to-treat (mITT)-Population sowie der Per-Protokoll (PP)-Population, anhand der AChR-AK positiven Patienten. • Die Analyse des primären Endpunktes erfolgte sowohl anhand der Werte der Stratifikationsfaktoren, die für die Randomisierung verwendet wurden und den tatsächlichen Werten. • Der primäre Endpunkt wurde mittels 2-seitigen exakten Tests unter Verwendung logistischer Regression analysiert. Dabei erfolgte eine Stratifizierung für die Stratifikationsfaktoren Japaner (ja, nein) und begleitende Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis mit nicht-steroidalen Immunsuppressiva (ja, nein) unter Verwendung des MG-ADL-Scores zu Baseline als Kovariate mit einem 2-seitigen Signifikanzniveau von 5 %. • Der Behandlungseffekt wurde als OR zusammen mit einem 95 %-Konfidenzintervall und 2-seitigem p-Wert dargestellt. • Zur Überprüfung des Typ I Fehlers wird das 2-seitige 5 %-Alpha-Niveau des primären Endpunktes getestet. • Für die Primäranalyse wurden folgende Sensitivitätsanalysen durchgeführt: <ul style="list-style-type: none"> ○ Analyse anhand der PP-Population ○ Analyse anhand der mITT-Population unter Verwendung einer Imputation, bei der fehlende Daten zu den Visiten in Woche 1 bis Woche 8 als nicht Erreichen einer Verbesserung von ≥ 2 Punkten des MG-ADL betrachtet wurden • Für die Stratifikationsfaktoren Japaner (ja, nein) und Begleitende Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis mit nicht-steroidalen Immunsuppressiva (ja, nein) erfolgte eine Analyse mittels Cochran-Mantel-Haenszel Statistik. Der Behandlungseffekt wurde hierbei als Odds Ratio zusammen mit einem 95 %-Konfidenzintervall und 2-seitigem p-Wert sowie einer adjustierten Differenz der Anteile mit 95 %-Konfidenzintervall und 2-seitigen p-Wert dargestellt. • Für Subgruppenanalysen des primären Endpunktes wurden Ansprechraten sowie die Unterschiede in den Ansprechraten zwischen den Behandlungsgruppen, jeweils mit 95 %-Wald-Konfidenzgrenzen berechnet. <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Analyse der sekundären Endpunkte erfolgte auf Basis der mITT-Population. • Eine Sensitivitätsanalyse der sekundären Endpunkte erfolgte anhand der PP-Population. <p><u>QMG-Score: Verbesserung um ≥ 3 Punkte über einen Zeitraum von mindestens 4 aufeinanderfolgenden Wochen des ersten Behandlungszyklus (AChR-AK positive)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Endpunkt wurde mittels 2-seitigen exakten Test unter Verwendung logistischer Regression analysiert. Dabei erfolgte eine Stratifizierung für die Stratifikationsfaktoren Japaner (ja,
--	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>nein) und begleitende Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis mit nicht-steroidalen Immunsuppressiva (ja, nein).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für Subgruppenanalysen des Endpunktes wurden Ansprechraten sowie die Unterschiede in den Ansprechraten zwischen den Behandlungsgruppen, jeweils mit 95 %-Wald-Konfidenzgrenzen berechnet. <p><u>MG-ADL-Gesamtscore: Verbesserung um ≥ 2 Punkte über einen Zeitraum von mindestens 4 aufeinanderfolgenden Wochen des ersten Behandlungszyklus (Gesamtpopulation)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Endpunkt wurde mittels 2-seitigen exakten Test unter Verwendung logistischer Regression analysiert. Dabei erfolgte eine Stratifizierung für die Stratifikationsfaktoren Japaner (ja, nein) und begleitende Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis mit nicht-steroidalen Immunsuppressiva (ja, nein), sowie dem AChR-AK Status als zusätzlichen Stratifizierungsfaktor unter Verwendung des MG-ADL-Scores zu Baseline als Kovariate mit einem 2-seitigen Signifikanzniveau von 5 %. • Für Subgruppenanalysen des Endpunktes wurden Ansprechraten sowie die Unterschiede in den Ansprechraten zwischen den Behandlungsgruppen, jeweils mit 95 %-Wald-Konfidenzgrenzen berechnet. <p><u>MG-ADL-Gesamtscore: Dauer der klinisch relevanten Verbesserung (AChR-AK positive)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Endpunkt wurde mittels ANCOVA-Modell unter Verwendung der erhaltenen Behandlung gemäß Randomisierung und des MG-ADL-Scores zu Baseline als Kovariaten analysiert. Es erfolgte eine Stratifizierung für die Stratifikationsfaktoren Japaner (ja, nein) und begleitende Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis mit nicht-steroidalen Immunsuppressiva (ja, nein). • Folgende Daten wurden für die Analyse mittels ANCOVA-Modell dargestellt: <ul style="list-style-type: none"> ○ LS-MW mit SE und 95 %-Konfidenzintervall pro Behandlungsgruppe ○ LS-MW-Differenz mit SE und 95 %-Konfidenzintervall zwischen den Behandlungsarmen ○ 2-seitiger p-Wert zur Prüfung von Unterschieden zwischen den Behandlungsgruppen <p><u>MG-ADL-Gesamtscore: Dauer bis zur Qualifikation für eine erneute Behandlung (AChR-AK positive)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Endpunkt wurde mittels Kaplan-Meier-Analyse (stratifizierter Log-Rank-Test), mit Stratifikation gemäß der Stratifikationsvariablen analysiert. • Folgende Daten wurden für die Kaplan-Meier-Analyse dargestellt: <ul style="list-style-type: none"> ○ Anzahl und prozentualer Anteil der Ereignisse ○ Anzahl und prozentualer Anteil der zensierten Beobachtungen ○ 25. Perzentil mit 95 %-Konfidenzintervall ○ Median mit 95 %-Konfidenzintervall ○ 75. Perzentil mit 95 %-Konfidenzintervall

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ p-Wert zur Prüfung von Unterschieden zwischen den Behandlungsgruppen unter Verwendung des stratifizierten Log-Rank-Tests <p><u>MG-ADL-Gesamtscore: Patienten mit frühem Ansprechen im ersten Behandlungszyklus (AChR-AK positive)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Endpunkt wurde mittels 2-seitigen exakten Test unter Verwendung logistischer Regression analysiert. Dabei erfolgte eine Stratifizierung für die Stratifikationsfaktoren Japaner (ja, nein) und begleitende Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis mit nicht-steroidalen Immunsuppressiva (ja, nein) unter Verwendung des MG-ADL-Scores zu Baseline als Kovariate mit einem 2-seitigen Signifikanzniveau von 5 %. • Für Subgruppenanalysen des Endpunktes wurden Ansprechraten sowie die Unterschiede in den Ansprechraten zwischen den Behandlungsgruppen, jeweils mit 95 %-Wald-Konfidenzgrenzen berechnet. <p>Studienpopulationen</p> <p><u>Screening Population</u> Die Population schließt alle Studienteilnehmer ein, die eine schriftliche Einwilligungserklärung erteilt haben.</p> <p><u>ITT-Population</u> Die Population schließt alle Studienteilnehmer ein, die zu einer Behandlungsgruppe randomisiert wurden. Die Analyse erfolgte entsprechend der Randomisierung, unabhängig von der tatsächlichen Behandlung.</p> <p><u>mITT-Population</u> Die Population schließt alle Studienteilnehmer ein, die zu einer Behandlungsgruppe randomisiert wurden und für die ein MG-ADL-Score zu Baseline und mindestens ein Score nach Baseline vorlag. Die Analyse erfolgte entsprechend der Randomisierung, unabhängig von der tatsächlichen Behandlung. Diese Population wurde für die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte herangezogen.</p> <p><u>PP-Population</u> Die Population stellt eine Teilpopulation der mITT-Population dar und schließt Studienteilnehmer ein, die mindestens drei der vier Infusionen innerhalb des ersten Behandlungszyklus erhalten haben und keine wesentlichen Protokollabweichungen hatten. Die Analyse erfolgte entsprechend der Randomisierung, unabhängig von der tatsächlichen Behandlung. Diese Population wurde für die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte herangezogen.</p> <p><u>Sicherheitspopulation</u> Die Population schließt alle Studienteilnehmer ein, die mindestens eine Dosis, oder eine Teildosis, der Studienmedikation erhalten haben. Die Analyse erfolgte entsprechend der tatsächlichen Behandlung. Diese Population wurde für die Analyse der Sicherheitsendpunkte herangezogen.</p> <p><u>PK-Population</u> Die Population stellt eine Teilpopulation der Sicherheitspopulation dar und schließt Patienten des Vergleichsarms aus. Die Population schließt Studienteilnehmer ein, für die mindestens eine</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		PK-Bestimmung nach erfolgter Verabreichung von Efgartigimod vorlag.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen</p> <p>Die folgenden Subgruppenmerkmale waren <i>a priori</i> definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Japaner (ja, nein) • Begleitende Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis mit nicht-steroidalen Immunsuppressiva (ja, nein) • AChR-AK Status (positiv, negativ) • Altersgruppe zu Baseline (18 – 64 Jahre, \geq 65 Jahre) • Geschlecht (männlich, weiblich) • Ethnizität (schwarz oder afroamerikanisch, asiatisch, weiß) • Region (USA, Japan, Rest der Welt) • MG-ADL-Score zu Baseline (5 – 7, 8 – 9, \geq 10) • Anzahl Behandlungszyklen (1, 2, 3)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) n = 167</p> <ul style="list-style-type: none"> • Efgartigimod: n = 84 • Placebo: n = 83 <p>b)</p> <p>Behandlungszyklus 1: n = 167</p> <ul style="list-style-type: none"> • Efgartigimod: n = 84 • Placebo: n = 83 <p>Behandlungszyklus 2: n = 120</p> <ul style="list-style-type: none"> • Efgartigimod: n = 63 • Placebo: n = 57 <p>Behandlungszyklus 3: n = 10</p> <ul style="list-style-type: none"> • Efgartigimod: n = 7 • Placebo: n = 3 <p>c)</p> <p>mITT-Population (n = 167)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Efgartigimod: n = 84 • Placebo: n = 83 <p>PP-Population (n = 140)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Efgartigimod: n = 69 • Placebo: n = 71
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach	<p>Behandlungszyklus 1</p> <p><u>Efgartigimod (n = 4)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • UE (n = 2) • Protokollverletzung (n = 1)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Randomisierung mit Angabe von Gründen	<ul style="list-style-type: none"> • Rescue-Therapie (n = 1) <u>Placebo (n = 9)</u> • UE (n = 2) • verbotene Medikamente (n = 1) • Rescue-Therapie (n = 2) • Entscheidung des Sponsors (n = 2) • Rücknahme der Einverständniserklärung (n = 2) <p>Behandlungszyklus 2</p> <p><u>Efgartigimod (n = 1)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • UE (n = 1) <p><u>Placebo (n = 1)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Rücknahme der Einverständniserklärung (n = 1) <p>Behandlungszyklus 3</p> <p>Es brach kein Patient die Studie/Medikation ab oder wurde ausgeschlossen.</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Einschluss des ersten Patienten: 22.08.2018</p> <p>Beendigung der Studie durch den letzten Patienten: 06.04.2020</p> <p>Datum des Studienberichts: 18.08.2020</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde gemäß Prüfplan beendet.
<p>a: nach CONSORT 2010 [42]</p> <p>b: Aufgrund individueller Genehmigungsprozesse in den jeweiligen Ländern liegt das Datum der landesspezifischen Versionen des Studienprotokolls nach dem Datum der Version 2.0 bzw. der Version 3.0 des (Master) Studienprotokolls.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: [4; 49; 80]</p>		

Tabelle 4-122 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CHAMPION

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von Ravulizumab bei Komplement-Inhibitor-naiven erwachsenen Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelt verblindete, Placebo-kontrollierte, multizentrische Phase-3-Studie im Zuteilungsverhältnis 1 : 1 mit 26-wöchiger doppelt verblindeter Behandlungsphase und anschließender offener Extensionsphase mit Ravulizumab-Behandlung bis zu 4 Jahre.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Amendment 1 (Global):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klarstellung, dass die Bewertung der Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) Baseline-/Screening-Version an Tag 1 erfolgt und die Bewertung der C-SSRS Version seit dem letzten Besuch bei den folgenden Visiten stattfindet • EQ-5D-5L und MG-QoL15r wurden aus dem Abschnitt zur Zuständigkeit durch klinische Gutachter sowie MG-Beurteilungen entfernt, da diese Instrumente von den Patienten ausgefüllt werden. • Aktualisierte Zeitpunkte und Dosierungen für die Verabreichung zusätzlicher Studienmedikation, wenn eine PLEX- oder IVIG-Notfallmedikation durchgeführt wird • Angabe, dass der C-SSRS durch den Prüfarzt oder einen entsprechend geschulten Beauftragten verwaltet wird • Hinzufügen einer Sprache beim Bericht von suspected serious adverse reactions (SUSARs) zur Angleichung an regulatorisches Feedback zum Ravulizumab Programm <p>Amendment 1.1/1.2 (Deutschland/Frankreich):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügen von 3 neuen Ausschlusskriterien für ungeklärte Infektionen, aktive Infektionen innerhalb von 14 Tagen oder Fieber innerhalb von 7 Tagen nach Verabreichung der Studienmedikation (gefordert vom Paul-Ehrlich-Institut/Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé) <p>Amendment 2 (Global):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erweiterung der explorativen Endpunkte um die Veränderung der MG-ADL- und QMG-Subkomponentenskalenwerte relativ zu Baseline sowie um die Inzidenz von Hospitalisierungen/MG-bezogenen Hospitalisierungen und klinischer Verschlechterung/myasthenen Krise. Es wurde klargestellt, dass die Endpunkte während der gesamten Studie bewertet werden. • Bewertung der Myasthenia gravis Foundation of America - Post-Interventional Status (MGFA-PIS) entfällt an Tag 1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Visiten in den Wochen 3, 8, 14, 22 und 40 wurden gestrichen; die Anzahl der Visiten, bei denen MG-QoL15r, Neuro-QoL Fatigue und EQ-5D-5L erhoben werden, wurde reduziert; erweitertes Besuchsfenster und reduzierte/verlegte PK/Freie C5 und ADA-Erhebungen während der Verlängerungsphase. • Präzisierung der Datenerhebung zur MG-Anamnese, einschließlich der 2-Jahres-Krankenhausanamnese. Entfernung einer falschen Aussage über die Beibehaltung eines Patienten, der während des Screenings eine klinische Verschlechterung/myasthene Krise während des Screening-Zeitraums erlitt (im Widerspruch zu Abschnitt 5.4). • Überarbeitung von Einschlusskriterium 2 und 3 zur Klarstellung, dass die MG-Diagnose mindestens 6 Monate vor dem Screening erfolgen muss und dass die Eignung durch ein positives AChR-Antikörper Testergebnis beim Screening und durch einen abnormalen neuromuskulären Übertragungstest und/oder Verbesserung der MG-Symptome mit Behandlung mit oralen Cholinesterase-Inhibitoren entweder in der Vergangenheit oder während des Screenings bestätigt werden muss. • Überarbeitung von Ausschlusskriterium 1 und 2, um Patienten mit Thymom im Stadium 1 oder 2 (kein Thymuskarzinom), die behandelt wurden zuzulassen und Patienten mit Thymektomie oder jeglicher Thymusoperation auszuschließen • Hinzufügen von 3 neuen Ausschlusskriterien für ungeklärte Infektionen, aktive Infektionen innerhalb von 14 Tagen oder Fieber innerhalb von 7 Tagen nach Verabreichung der Studienmedikation (auf globaler Ebene) • Hinzugefügt, dass MG-spezifische Medikamente oder Therapien (z. B. Thymektomie, ISTs einschließlich Glukokortikoide, IVIG und PLEX) innerhalb von 2 Jahren vor dem Screening erfasst werden sollen • Hinzufügen chronischer PLEX – und IVIG-Therapien als unzulässige Medikamente und Therapien • Neuer Abschnitt zur Beschreibung der Bewertung der klinischen MGFA-Klassifikation an Tag 1 • Hinzufügen von Zeitpunkten (Lebenszeit und das letzte Jahr [12 Monate]) für die Bewertung von Suizidgedanken und Verhaltensweisen (C-SSRS) <p>Administrative Change Letter 4:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des MG-ADL-Skalenwerts von 3 Punkten oder eine Verschlechterung um 2 Skaleneinheiten relativ zu Baseline bei einer der einzelnen MG-Aktivitäten des täglichen Lebens, mit Ausnahme von Diplopie oder Ptosis, die nach Einschätzung des Prüfarztes mit einer signifikanten symptomatischen Verschlechterung verbunden sind

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Amendment 2.1 (Vereinigtes Königreich):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der MGFA-PIS an Tag 1 entfällt • Visite in den Wochen 3, 8, 14, 22 und 40 wurden gestrichen; Anzahl der Visiten, bei denen MG-QoL15r und Neuro-QoL Fatigue erhoben werden, wurde reduziert • Hinzufügen der Erhebung des Körpergewichts in alle Visiten, um eine korrekte Dosierung sicherzustellen • Klarstellung der Erfassung der MG-Anamnese, einschließlich Hospitalisierungen in den letzten 2 Jahren • Festlegung, dass zuerst der MG-ADL-Fragebogen durchgeführt werden muss und der QMG-Fragebogen an zweiter Stelle • Überarbeitung von Einschlusskriterium 2 und 3 zur Klarstellung, dass die MG-Diagnose mindestens 6 Monate vor dem Screening erfolgen muss und dass die Eignung durch ein positives AChR-Antikörper Testergebnis beim Screening und durch einen abnormalen neuromuskulären Übertragungstest und/oder Verbesserung der MG-Symptomen mit Behandlung mit oralen Cholinesterase-Inhibitoren entweder in der Vergangenheit oder während des Screenings bestätigt werden muss. • Überarbeitung von Ausschlusskriterium 1 und 2, um Patienten mit Thymom im Stadium 1 oder 2 (kein Thymuskarzinom), die behandelt wurden zuzulassen und Patienten mit Thymektomie oder jeglicher Thymusoperation auszuschließen • Hinzufügen von 3 neuen Ausschlusskriterien für ungeklärte Infektionen, aktive Infektionen innerhalb von 14 Tagen oder Fieber innerhalb von 7 Tagen nach Verabreichung der Studienmedikation • Hinzugefügt, dass MG-spezifische Medikamente oder Therapien (z. B. Thymektomie, ISTs einschließlich Glukokortikoide, IVIG und PLEX innerhalb von 2 Jahren vor dem Screening erfasst werden sollen • In Tabelle 7 und Tabelle 8 (Sektion 6.5.1.4) sind die anwendbaren Tage der ergänzenden Dosierung hinzugefügt worden sowie die Dosen. Die entsprechenden Verdünnungsmittel und Gesamtvolumina in der Placebo-Gruppe (offene Extensionsphase) in Verbindung mit der verblindeten Ravulizumab Initialdosis, die an Tag 183 verabreicht wurde, wurden korrigiert • Hinzufügen chronischer PLEX- und IVIG-Therapien als unzulässige Medikamente und Therapien • Hinzufügen von Zeitpunkten (Lebenszeit und das letzte Jahr [12 Monate]) für die Bewertung von Suizidgedanken und Verhaltensweisen (C-SSRS) <p>Administrative Change Letter 6:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klärung, dass wenn PLEX oder IVIG bei planmäßigen Dosierungsvisiten verabreicht wird, die reguläre Dosierung innerhalb von 4 Stunden nach Beendigung von PLEX oder IVIG begonnen wird

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Amendment 2.3/2.4 (Deutschland/Japan/Spanien/ Frankreich):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Umstellung aller Patienten in den betroffenen Ländern von der 10 mg/ml-Formulierung auf die 100 mg/ml-Formulierung von Ravulizumab während der Extensionsphase
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <p>Ein für die Studie geeigneter Patient musste alle folgenden Einschlusskriterien erfüllen, um für diese Studie in Frage zu kommen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Männliche und weibliche Patienten müssen zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung ≥ 18 Jahre alt sein. 2. Die Diagnose MG muss mindestens 6 Monate (180 Tage) vor dem Datum des Screening-Termins gestellt worden sein, wie durch protokollspezifische Kriterien bestätigt (siehe unten). 3. Die MG-Diagnose muss durch die folgenden Tests gestellt werden: <ol style="list-style-type: none"> a. Positiver serologischer Test auf Acetylcholinrezeptor (AChR)-Antikörper, wie beim Screening bestätigt, und b. Einer der folgenden Punkte: <ol style="list-style-type: none"> i. Anamnese eines abnormalen neuromuskulären Übertragungstests, nachgewiesen durch Einzelfaser-Elektromyographie oder repetitive Elektromyographie ii. Positiver Anti-Cholinesterase-Test in der Vorgeschichte (z.B. Edrophonium-Test) iii. Nachgewiesene Verbesserung der MG-Symptome unter oralen Cholinesterase-Inhibitoren beurteilt durch den Prüfarzt 4. Die MGFA Klinische Klassifikation Klasse II bis IV liegt beim Screening vor. 5. Das MG-ADL-Profil muss beim Screening und bei der Randomisierung (Tag 1) ≥ 6 sein. 6. Patienten, die mit einer der folgenden Substanzen behandelt werden, müssen eine konstante Dosierung für die unten angegebenen Zeiträume vor dem Datum des Screening-Besuchs erhalten haben: <ul style="list-style-type: none"> • Azathioprin: Patienten müssen seit ≥ 6 Monaten (180 Tagen) mit Azathioprin behandelt worden sein und seit ≥ 2 Monaten (60 Tagen) eine konstante Dosierung erhalten. • Immunsuppressive Therapien (d.h. Mycophenolat-Mofetil, Methotrexat, Ciclosporin, Tacrolimus oder Cyclophosphamid), müssen seit ≥ 3 Monaten (90 Tagen) mit der IST behandelt worden sein und seit ≥ 1 Monat (30 Tagen) eine konstante Dosierung erhalten haben. • Orale Glukokortikoide müssen seit ≥ 4 Wochen (28 Tagen) in einer stabilen Dosis eingenommen worden sein.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Ein Cholinesterase-Inhibitor muss zum Zeitpunkt des Screening-Besuchs bereits seit ≥ 2 Wochen (14 Tagen) in einer stabilen Dosis verabreicht worden sein. <ol style="list-style-type: none"> 7. Um das Risiko einer Meningokokken-Infektion (<i>N. meningitidis</i>) zu verringern, müssen alle Patienten gegen Meningokokken geimpft sein, und zwar innerhalb der letzten 3 Jahre vor oder zum Zeitpunkt der Einleitung der Studienmedikation. Patienten, die weniger als 2 Wochen nach einer Meningokokken-Impfung mit der Behandlung mit der Studienmedikation beginnen, müssen bis 2 Wochen nach der werden. 8. Körpergewicht ≥ 40 kg zum Zeitpunkt der Untersuchung. Patienten im gebärfähigen Alter und Patienten mit Partnern im gebärfähigen Alter müssen die im Protokoll festgelegten Verhütungsvorschriften zur Vermeidung einer Schwangerschaft während der Behandlung und für 8 Monate nach der letzten Dosis der Studienmedikation einhalten. 9. Patienten müssen in der Lage sein, eine unterzeichnete Einwilligung nach Aufklärung zu geben. Dies schließt die Einhaltung der Anforderungen und Einschränkungen ein, die in der Einverständniserklärung (Informed Consent Form, ICF) und in diesem Prüfplan aufgeführt sind. <p>Ausschlusskriterien</p> <p>Ein Patient, der eines der folgenden Ausschlusskriterien erfüllte, kam für diese Studie nicht in Frage:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Vorhandensein eines aktiven oder unbehandelten Thymoms sowie Thymuskarzinoms oder bösartiger Erkrankungen des Thymus in der Vorgeschichte, es sei denn, sie gelten durch eine angemessene Behandlung als geheilt und es gibt keine Anzeichen für ein Wiederauftreten seit ≥ 5 Jahren vor dem Screening. 2. Thymektomie in der Vorgeschichte innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening. 3. Überempfindlichkeit gegen einen der Bestandteile der Studienmedikation in der Vorgeschichte, einschließlich Überempfindlichkeit gegen murine Proteine. 4. Anamnese einer <i>N. meningitidis</i>-Infektion. 5. Infektion mit HIV, nachgewiesen durch HIV-1- oder HIV-2-Antikörper Titer. 6. Bekannter medizinischer oder psychologischer Zustand oder Risikofaktor, der nach Ansicht des Prüfarztes die uneingeschränkte Teilnahme des Patienten an der Studie beeinträchtigen, ein zusätzliches Risiko für den Patienten darstellt oder die Beurteilung des Patienten oder das Ergebnis der Studie beeinträchtigen könnten. 7. Krankenhausaufenthalt von ≥ 24 Stunden, unabhängig der Gründe, innerhalb der letzten 4 Wochen (28 Tage) vor dem Screening.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>8. Klinische Merkmale, die nach Ansicht des Prüfarztes auf eine myasthene Krise/Exazerbation oder klinische Verschlechterung zum Zeitpunkt des Screening-Besuchs oder zu einem Zeitpunkt vor der Randomisierung hindeuten.</p> <p>9. Weibliche Patienten, die schwanger werden wollen oder derzeit schwanger sind oder stillen.</p> <p>10. Patientinnen, die beim Screening oder an Tag 1 einen positiven Schwangerschaftstest vorweisen können.</p> <p>11. Anwendung der folgenden Substanzen innerhalb des unten angegebenen Zeitraums:</p> <ul style="list-style-type: none"> • IVIG innerhalb der letzten 4 Wochen (28 Tage) vor der Randomisierung (Tag 1) • Anwendung von Plasmaaustausch innerhalb der letzten 4 Wochen (28 Tage) vor der Randomisierung (Tag 1) • Anwendung von Rituximab innerhalb der letzten 6 Monate (180 Tage) vor dem Screening <p>12. Patienten, die zuvor eine Behandlung mit Komplementinhibitoren erhalten haben (z. B. Eculizumab).</p> <p>13. Teilnahme an einer anderen interventionellen Behandlungsstudie oder Anwendung einer experimentellen Therapie innerhalb von 30 Tagen vor Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation an Tag 1 in dieser Studie oder innerhalb von 5 Halbwertszeiten der Studienmedikation, je nachdem, welcher Wert größer ist</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Sponsor war Alexion Pharmaceuticals, Inc, 121 Seaport Boulevard Boston, MA 02210 USA.</p> <p>Es waren insgesamt 85 Studienzentren in 13 Ländern beteiligt: Kanada, Tschechische Republik, Dänemark, Frankreich, Deutschland, Israel, Italien, Japan, Niederlande, Niederlanden, Südkorea, Spanien, Schweiz und die Vereinigten Staaten.</p> <p>Die Studienzentren wurden in regelmäßigen Abständen von einer klinischen Forschungsorganisation (CRO; Syneos Health, Inc.) besucht und überwacht (vor den COVID-19-Beschränkungen ab März 2020). Die Monitore waren für die Überprüfung der Einhaltung des Protokolls und der guten klinischen Praxis, sowie der Vollständigkeit, Genauigkeit und Konsistenz der Daten zuständig.</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Studienphase: 26 Wochen</p> <p>Während der doppelt verblindeten Studienphase erhielten die Patienten, je nachdem in welche Gruppe sie randomisiert wurden entweder die Prüfindervention (Ravulizumab) oder die Vergleichsintervention (Placebo):</p> <p><i>Prüfindervention</i> Ravulizumab (Ultomiris®), verdünnt in 0,9 % NaCl, verabreicht als intravenöse Infusion mit körperrgewichtabhängiger folgender Dosierung: Initialdosis an Tag 1:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>≥ 40 bis < 60 kg: 2400 mg ≥ 60 bis < 100 kg: 2700 mg ≥ 100 kg: 3000 mg</p> <p>Erhaltungsdosis an Tag 15 und anschließend alle 8 Wochen bis zum Ende der randomisierten Behandlungsphase: ≥ 40 bis < 60 kg: 3000 mg ≥ 60 bis < 100 kg: 3300 mg ≥ 100 kg: 3600 mg</p> <p><i>Vergleichsintervention</i> Das Placebo wurde nach dem gleichen Schema wie die Prüferintervention und ebenfalls als intravenöse Infusion verabreicht.</p> <p>Extensionsphase: bis 4 Jahre Nach Abschluss der Untersuchungen an Tag 183 (Woche 26) erhielten die Patienten in der Placebo-Gruppe und die Patienten in der Ravulizumab-Gruppe eine verblindete Ravulizumab-Dosis von 900 mg (Initialdosis für die Placebo-Gruppe), um die Verblindung der RCT-Phase aufrechtzuerhalten. Ab Woche 28 begannen alle Patienten mit offenen Ravulizumab-Erhaltungsdosen alle 8 Wochen.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Endpunkt: Der primäre Endpunkt war der Nachweis der Wirksamkeit von Ravulizumab im Vergleich zu Placebo, beruhend auf der Veränderung im Gesamtskalenwert MG-ADL-Fragebogens von der Baseline bis zum Ende der doppelt verblindeten Studienphase (Woche 26).</p> <p>Sekundäre Endpunkte: Der sekundäre Endpunkt war die Wirksamkeit von Ravulizumab im Vergleich zu Placebo der anhand folgender Kriterien aufzuzeigen war:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung im Gesamtskalenwert des QMG-Fragebogens • Veränderung im Gesamtskalenwert des MG-QoL15r-Fragebogens • Veränderung im Gesamtskalenwert des Quality of Life in Neurological Disorders Fatigue (Neuro-QoL Fatigue) Fragebogens • Verbesserung um mindestens 3 Punkte im MG-ADL-Gesamtskalenwert Fragebogen • Verbesserung um mindestens 5 Punkte im QMG-Gesamtskalenwert <p>Explorative Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des MGC-Gesamtskalenwerts • Klinische MGFA-PIS Kategorie • Veränderung des EQ-5D-5L Skalenwertes

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des MG-ADL-Skalenwert der Subkomponenten (bulbär, Extremitäten, Atmung und okulär) • Veränderung des QMG-Skalenwerts der Subkomponenten (bulbär, Extremitäten, Atmung und okulär) • Inzidenz von Hospitalisierungen/MG-bedingten Hospitalisierungen. • Inzidenz der klinischen Verschlechterung/myasthenen Krisen <p>PK/PD Parameter:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der Serum-Ravulizumab-Konzentration über die Zeit • Veränderung der Konzentration von freiem C5 im Serum im Laufe der Zeit. • Auftreten von behandlungsbedingten Anti-drug Antikörpern (ADA) im Zeitverlauf. <p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ermittelt anhand des MG-QoL15 Fragebogens als Veränderung im Gesamtskalenwert sowie Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert <p>Sicherheit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz von unerwünschten Ereignissen und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen • Veränderungen bei Vitalparametern und Laborwerten <p>Erhebungszeitpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MG-ADL: Visite 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, sowie ggf. Early Escape Visite und/ oder Visite bei klinischer Verschlechterung • QMG: Visite 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, sowie ggf. Early Escape Visite und/ oder Visite bei klinischer Verschlechterung • MG-QoL15r: Visite 1, 2, 5, 7, 8, 9, sowie ggf. Early Escape Visite • Neuro-QoL Fatigue: Visite 1, 2, 5, 7, 8, 9, sowie ggf. Early Escape Visite • MGC-Gesamtskalenwert: Visite 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, sowie ggf. Early Escape Visite und/ oder Visite bei klinischer Verschlechterung • MGFA-PIS: Visite 5, 7, 8, 9, sowie ggf. Early Escape Visite • EQ-5D-5L: Visite 1, 2, 5, 7, 8, 9, sowie ggf. Early Escape Visite • Inzidenz von Hospitalisierungen/MG-bedingten Hospitalisierungen: Visite 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, sowie ggf. Early Escape Visite und/ oder Visite bei klinischer Verschlechterung • Klinische Labortests: Visite 1, 2, 4, 6, 8, 9, sowie ggf. Early Escape Visite und/ oder Visite bei klinischer Verschlechterung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der Konzentration von freiem C5 im Serum im Laufe der Zeit: Visite 2, 4, 6, 8, 9, sowie ggf. Early Escape Visite und/ oder Visite bei klinischer • Auftreten von behandlungsbedingten ADA im Zeitverlauf: Visite 2, 6, 8, 9, sowie ggf. Early Escape Visite und/ oder Visite bei klinischer • UE: Visite 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, sowie ggf. Early Escape Visite und/ oder Visite bei klinischer Verschlechterung • Vitalparameter und Laborwerte: Visite 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, sowie ggf. Early Escape Visite und/ oder Visite bei klinischer Verschlechterung
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Im Zuge des Amendments 2/2.1 wurden sekundäre und explorative Endpunkte überarbeitet, um die Belastung der Patienten durch eine Verringerung der Besuchshäufigkeit zu verringern.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Circa 160 Patienten wurden zufällig Ravulizumab und Placebo in einem Verhältnis von 1 : 1 (Ravulizumab : Placebo) zugeteilt, stratifiziert nach dem Faktor „Region“ (Nordamerika, Europa, Asien-Pazifik und Japan), um mindestens 90 % nominale Power zu gewährleisten, um die Nullhypothese eines fehlenden Behandlungsunterschieds für die primären und sekundären Endpunkte auf der Grundlage eines zweiseitigen Typ I-Fehlers (α) = 5 % auszuschließen. Die Annahmen für die Berechnung der statistischen Power basieren auf der Studie ALXN1210-MG-306. Nähere Informationen sind in Abschnitt 10.15 (Appendix 15) zu finden.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für die Studie ALXN1210-MG-306 ist während der RCT-Phase keine Zwischenanalyse geplant. Die primäre Analyse wurde durchgeführt, nachdem der letzte Patient die RCT-Phase abgeschlossen hat, die Datenbank gesperrt war und der Randomisierungsplan der Studie entblindet war. Die endgültige Analyse und Berichterstattung erfolgten nach Abschluss der Studie.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden am ersten Tag randomisiert, nachdem der Prüfarzt ihre Eignung festgestellt hatte. Die Patienten wurden 1 : 1 entweder einer IV-Infusion mit Ravulizumab oder einer IV-Infusion mit Placebo zugeteilt. Die Patienten wurden zentral anhand interaktiver Antworttechnologie (Interactive Response Technology, IRT) randomisiert. Der randomisierte Code wurde vom IRT-Anbieter verwaltet. Während der Open-Label-Extension wurden regelmäßige Analysen und Berichte gemäß den gesetzlichen Bestimmungen durchgeführt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patienten wurden nach dem Faktor „Region“ (Nordamerika, Europa, Asien-Pazifik und Japan) stratifiziert.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der	Nach Abschluss der Untersuchungen der RCT-Phase an Tag 183 (Woche 26) erhielten die Patienten in der Placebo -Gruppe und die Patienten in der Ravulizumab-Gruppe eine verblindete Ravulizumab-Dosis von 900 mg (Initialdosis für die Placebo-Gruppe),

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	um die Verblindung der der RCT-Phase aufrechtzuerhalten. Ab Woche 28 begannen alle Patienten mit offenen Ravulizumab-Erhaltungsdosen alle 8 Wochen.
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?	Keine näheren Angaben. Die Randomisierung innerhalb der einzelnen Strata fand mittels IRT statt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<ol style="list-style-type: none"> a. Die Patienten waren während der 26-wöchigen doppelt verblindeten Studienphase verblindet. b. Diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten (Prüfarzte und jegliches Personal am Studienstandort, jegliches Personal des Sponsors und von diesem beauftragte Personen), waren während der 26-wöchigen doppelt verblindeten Studienphase verblindet. c. Diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten waren ebenfalls verblindet. <ul style="list-style-type: none"> • Die Aufrechterhaltung der doppelten Verblindung wurde durch die Verwendung identischer Studienkits und Etiketten für Ravulizumab und Placebo gewährleistet. Das Placebo Präparat und das Ravulizumab Präparat sahen identisch aus. • Der Randomisierungscode wurde vom IRT-Anbieter verwaltet. • Im Anschluss an den 26-wöchigen RCT-Phase erhielten Patienten des Kontrollarms eine Initialdosis Ravulizumab, während Patienten des Ravulizumab-Arms eine verblindete Dosis von 900 mg Ravulizumab erhielten. • Anschließend erhielten alle Patienten ab Woche 28 eine Open-Label Erhaltungsdosis von 900 mg Ravulizumab. Die verblindete Dosis von 900 mg Ravulizumab wurde für Patienten des Ravulizumab-Arms ausgewählt, um die Aufrechterhaltung der vollständigen C5-Inhibition bis zur nächsten geplanten Erhaltungsdosis zu Woche 28 zu gewährleisten. • Eine Entblindung kam nur in Frage, um die Sicherheit des Patienten sicherzustellen. Wenn der Prüfarzt eine Entblindung für erforderlich hielt, sollte er einen hinreichenden Versuch unternehmen, den Sponsor zu kontaktieren, um eine mögliche Entblindung zu besprechen. Nachdem der Prüfarzt einen solchen hinreichenden Versuch unternommen hatte, konnte er die Behandlung des Patienten mit Hilfe eines IRT entblinden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Dafür musste der Prüfarzt das Datum, Uhrzeit und den Entblindungsgrund vermerken. Zudem sollte der Prüfarzt den Medical Monitor über die Entblindung des Patienten informieren. Allerdings sollte der Prüfarzt dem Medical Monitor die Zuteilung zum Studienarm nicht mitteilen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wenn es sich um eine unerwartete oder damit zusammenhängende, SUE handelte, wurde die Verblindung nur für diesen speziellen Patienten unterbrochen. Die Verblindung wurde für die Personen, die für die laufende Durchführung der Studie verantwortlich waren (z. B. Management, Monitore, Prüfarzte usw.) beibehalten, und für diejenigen, die nach Abschluss der Studie für die Datenanalyse und die Interpretation der Ergebnisse zuständig waren, wie z. B. das Personal für biometrische Daten. • Unverblindete Informationen waren nur denjenigen zugänglich, die an der Sicherheitsberichterstattung an Gesundheitsbehörden, Independent Ethics Committee (IECs) und/oder Institutional Review Board (IRBs) beteiligt sein mussten. • Jeder Patient, der während der Studie entblindet wurde, wurde aus der Studie ausgeschlossen. • Die Prüfarzte erhielt nur verblindete Informationen, es sei denn, unverblindete Informationen wurden aus Sicherheitsgründen für notwendig erachtet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht angezeigt. Sowohl Ravulizumab als auch Placebo wurden als Infusionen in gleicher Menge verabreicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Zusammenfassende Ergebnisse werden anhand der randomisierten Behandlungsgruppen dargestellt. Für alle Endpunkte, die auch in der unverblindeten Extensionsphase erhoben wurden, wird die Darstellung der Ergebnisse um diese Ergebnisse ergänzt. Sofern nicht anders angegeben, sollten Daten, die bei einer außerplanmäßigen Visite erhoben wurden, in die Patientenlisten aufgenommen werden, aber zwecks der zusammenfassenden Tabellen sollte keine Zuordnung zur planmäßigen Visite vorgenommen werden. Ungeplante Visiten sollten jedoch bei der Berechnung der Baseline berücksichtigt werden.</p> <p>Kontinuierliche numerische Endpunkte Kontinuierliche numerische Endpunkte werden mit folgenden Angaben beschrieben: Anzahl an Patienten ohne fehlende Daten (n), Mittelwert und SD, Minimum, Median und Maximum.</p> <p>Kategorische Endpunkte Für kategorische Endpunkte werden die Anzahl und prozentualen Anteile der Patienten mit jedem möglichen Ergebnis dargestellt. Der Nenner für Prozente wird Personen mit fehlenden Daten einschließen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Konfirmatorische Testung Formal konfirmatorische statistische Hypothesentestung fand wie folgt statt: Die sekundären Endpunkte wurden sequenziell getestet, sofern die primäre Analyse statistisch signifikant war ($\alpha = 0,05$), sodass der Gesamt-Typ-1-Fehler über alle formalen Vergleiche $\leq 5\%$ bleibt.</p> <p>Hypothesentest und Signifikanzniveau Zur statistischen Bewertung des Signifikanzniveaus der patientenrelevanten Endpunkte wurden hierarchische Hypothesentests durchgeführt. Die primäre Hypothese betrifft den primären patientenrelevanten Endpunkt. Sofern die Nullhypothese für diesen verworfen wurde, wurden die sekundären Hypothesen der sekundären Endpunkte geprüft. Darüber hinaus wurden die Hypothesen der explorativen Endpunkte geprüft.</p> <p>Primäre Hypothese Die primäre Hypothese für diese Studie lautet, dass Ravulizumab dem Placebo überlegen ist, was mit einer Verbesserung im MG-ADL-Gesamtskalenwert in Woche 26 einhergeht. Der Behandlungseffekt basiert auf dem primären Endpunkt und wurde anhand der Differenz der Mittelwerte zwischen der Ravulizumab-Gruppe und der Placebo-Gruppe bei der Veränderung im MG-ADL-Gesamtskalenwert in Woche 26 gegenüber der Baseline, unabhängig von der Rescue-Therapie geschätzt. Ein niedrigerer Wert des entsprechenden Schätzwertes deutet auf einen vorteilhaften Behandlungseffekt hin.</p> <p>Sekundäre Hypothesen Die folgenden sekundären Hypothesen wurden in die schrittweise Multiplizitätsanpassung einbezogen (sofern die Nullhypothese für den primären Endpunkt verworfen wird):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ravulizumab ist dem Placebo hinsichtlich der Veränderung im QMG-Gesamtskalenwert in Woche 26 überlegen. 2. Ravulizumab ist dem Placebo in Bezug auf eine Verbesserung im QMG-Gesamtskalenwert um mindestens 5 Punkte in Woche 26 gegenüber der Baseline überlegen. 3. Ravulizumab ist dem Placebo bei der Verbesserung im MG-QoL15r Gesamtskalenwert in Woche 26 überlegen. 4. Ravulizumab ist dem Placebo bei der Verbesserung im Neuro-QoL Fatigue Gesamtskalenwert in Woche 26 überlegen. 5. Ravulizumab ist dem Placebo in Bezug auf eine Verbesserung im MG-ADL-Gesamtskalenwert um mindestens 3 Punkte in Woche 26 gegenüber der Baseline überlegen. <p>Die Studie wurde so angelegt, dass der gesamte zweiseitige Typ-I-Fehler von $\alpha = 0,05$ kontrolliert wurde. Die primäre Nullhypothese wurde zunächst bei $\alpha = 0,05$ getestet. Falls statistisch signifikant, wurden fünf sekundäre Hypothesen mit einem geschlossenen Testverfahren in der folgenden Reihenfolge auf Überlegenheit getestet:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> 1. Veränderung im QMG-Gesamtskalenwert in Woche 26 im Vergleich zu Baseline. 2. Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von mindestens 5 Punkten im QMG-Gesamtskalenwert in Woche 26 im Vergleich zu Baseline. 3. Veränderung im MG-QoL15r-Gesamtskalenwert in Woche 26 im Vergleich zu Baseline. 4. Veränderung im Neuro-QoL-Fatigue-Gesamtskalenwert in Woche 26 im Vergleich zu Baseline. 5. Patientenanteil mit einer Verbesserung von mindestens 3 Punkten im MG-ADL-Gesamtskalenwert in Woche 26 im Vergleich zu Baseline. <p>Die Tests wurden von (#1) bis (#5) durchgeführt, und wenn keine statistische Signifikanz erreicht wurde (p-Wert > 0,05), wurden die nachfolgenden Endpunkte als statistisch nicht-signifikant angesehen und alle angezeigten p-Werte aus Analysen der unteren Hierarchie wurden als nominal angesehen. Schätzungen und Konfidenzintervalle wurden für alle diese sekundären Endpunkte berechnet, unabhängig vom Ergebnis des geschlossenen Testverfahrens.</p> <p>Bei diesem vordefinierten geschlossenen Testverfahren war keine Anpassung des Typ-I-Fehlers erforderlich.</p> <p>Hypothesen im Zusammenhang mit den explorativen Endpunkten</p> <p>Die explorativen Hypothesen lauten wie folgt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 6. Ravulizumab ist dem Placebo hinsichtlich der Veränderung im MGC-Gesamtskalenwert in Woche 26 überlegen. 7. Ravulizumab ist dem Placebo im MGFA-PIS in Woche 26 überlegen. 8. Ravulizumab ist dem Placebo hinsichtlich der Veränderung im EQ-5D-5L Skalenwert in Woche 26 überlegen. 9. Ravulizumab ist dem Placebo hinsichtlich der Veränderung im MG-ADL-Skalenwert der Subkomponenten (bulbär, Extremitäten, Atmung und okulär) in Woche 26 überlegen. 10. Ravulizumab ist dem Placebo hinsichtlich der Veränderung im QMG-Skalenwert der Subkomponenten (bulbär, Extremitäten, Atmung und okulär) in Woche 26 überlegen. 11. Ravulizumab ist dem Placebo hinsichtlich der Verringerung der Inzidenz in den Hospitalisierungen/MG-bedingten Hospitalisierungen überlegen. 12. Ravulizumab ist dem Placebo hinsichtlich der Verringerung der Häufigkeit von klinischer Verschlechterung oder myasthenen Krisen überlegen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Deskriptive Statistik Für andere Analysen konnte ein deskriptiver p-Wert berechnet werden. Dies stellt ein Maß für das Ausmaß der Behandlungsgruppen-Unterschiede dar, relativ zur beobachteten Variabilität dieser Unterschiede. Der Begriff „statistisch signifikant“ wird hier nur deskriptiv genannt, nicht konfirmatorisch.</p> <p>Analyse des primären Endpunktes Die primäre Analyse vergleicht Ravulizumab mit Placebo hinsichtlich der Patienten, die den primären Endpunkt erreichen. Dieser ist definiert als die Differenz der Mittelwerte des Ravulizumab-Arms und des Kontrollarms in Woche 26 zu Baseline, unabhängig zur Rescue-Therapie. Ein niedrigerer Wert deutet auf einen positiven Behandlungseffekt hin. Die Baseline der RCT-Phase war definiert als der letzte verfügbare Messwert vor der ersten Infusion der Studienmedikation.</p> <p>Analyse der sekundären Endpunkte Die sekundären Endpunkte wurden hierarchisch auf Überlegenheit geprüft. Sofern die primäre Analyse des primären Endpunkts zu einem $\alpha = 0,05$ statistisch signifikant war, wurde statistisches Hypothesen-Testen der sekundären Endpunkte in einer festgelegten Reihenfolge durchgeführt. Wenn ein Test statistisch signifikant war ($\alpha = 0,05$), dann wird die in der Reihenfolge nächste statistische Analyse getestet (zu einem $\alpha = 0,05$). Wenn an einem Punkt der Reihenfolge eine bestimmte Hypothese nicht statistisch signifikant ist ($\alpha = 0,05$), wird das formale statistische Hypothesentesten beendet und keiner der folgenden Tests wird als statistisch signifikant betrachtet. Punktschätzungen und KI wurden für alle sekundären Wirksamkeitsendpunkte zu deskriptiven Zwecken berechnet, unabhängig davon, ob ein Mangel an Signifikanz eines Tests die Bewertung der nachfolgenden Tests ausschließt. Zusätzliche Zusammenfassungen des Anteils der Patienten mit Reduktionen um verschieden Anzahl von Punkten im MG-ADL-Gesamtskalenwert von Baseline bis Woche 26, unabhängig von der Notfallmedikation, wurden nach Behandlungsgruppen erstellt. Ebenso wurden Zusammenfassungen des Anteils der Patienten mit verschiedenen Punktreduzierungen im QMG-Gesamtskalenwert von Baseline bis Woche 26 nach Behandlungsgruppen erstellt. Diese Zusammenfassungen wurden zusätzlich für Patienten erstellt, die während der RCT-Phase eine Notfallmedikation erhalten haben, für Patienten, die kein Notfallmedikation erhalten haben, und für Patienten, die ab dem Zeitpunkt der Verabreichung der Notfallmedikation als Non-Responder eingestuft wurden.</p> <p>Sicherheits-Analysen Die Ergebnisse zur Sicherheit werden gelistet und für die Safety Population dargestellt. Zudem wurden alle Sicherheits-Analysen für Patienten während des Ravulizumab behandelten Zeitraums für das Ravulizumab treated Set durchgeführt. Die Baseline ist definiert als die</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>letzte verfügbare Visite vor der ersten Infusion mit der Studienmedikation.</p> <p>Hämatologie, Serum-Biochemie und Urinanalyse Für die Patienten in der mit Ravulizumab behandelten Gruppe werden die absoluten Werte und die Veränderungen der zentralen Laborparameter (kontinuierliche Variablen) gegenüber der Baseline bei jeder Visite, aufgeschlüsselt nach Behandlungssequenzen, deskriptiv zusammengefasst.</p> <p>Immunogenität Die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten, die bestätigte positive ADAs und ggf. Anti-Drug neutralisierende Antikörper entwickelten, wurden nach Behandlungsgruppe und Visite zusammengefasst.</p> <p>Weitere Sicherheitsdaten Für jeden EKG-Parameter (einschließlich PR-, QRS-, QT- und QTcF-Werte) sowie für die Veränderung gegenüber der Baseline werden deskriptive Statistiken nach Visite und Behandlungsarm vorgelegt. Es wird eine Analyse der Ausreißer durchgeführt, in der die Häufigkeit und der Prozentsatz der Patienten, die eines der folgenden Ausreißer-Kriterien erfüllen, zusammengefasst werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • QT, QTcF Intervall > 450 ms • QT, QTcF Intervall > 480 ms • QT, QTcF Intervall > 500 ms • QT, QTcF Intervall zu Baseline um > 30 ms gestiegen • QT, QTcF Intervall zu Baseline um > 60 ms gestiegen <p>Es wird eine Auflistung der EKG-Ergebnisse vorgelegt.</p> <p>Pharmakokinetik (PK) PK wird für die PK-Population analysiert.</p> <p>Lebensqualität (QoL) Lebensqualität wird für die Full Analysis Set (FAS)-Population dargestellt. Für jedes der gesundheitsbezogenen Lebensqualität-Instrumente (HrQoL, Health-related Quality of Life) werden Änderung von Baseline im Gesamtskalenwert, Skalenwert und zusammenfassende Skalenwerte, sofern geeignet, für jeden erhobenen Zeitpunkt insgesamt und je Behandlungsgruppe dargestellt.</p> <p><i>MG-QoL15r</i> Der MG-QoL15r ist ein Instrument zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, das speziell für Patienten mit MG entwickelt wurde. Die 15 Items werden anhand einer 3-Punkte-Skala von 0 (nie) bis 2 (sehr viel) bewertet. Der Gesamtskalenwert des MG-QoL15r reicht von 0 bis 30. Höhere Werte zeigen eine größere Unzufriedenheit mit MG-bezogenen Funktionsstörungen an.</p> <p>PK Analyse der zusätzlichen krankheitsbezogenen Biomarkern Wo adäquate Daten vorliegen, werden zusammenfassende Tabellen der Änderung und/oder prozentualen Änderung von Baseline in</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>explorativen Krankheits-bezogenen Biomarkern für jeden Zeitpunkt insgesamt und je Behandlungsgruppe dargestellt. Diese Analysen werden ggf. in einem separaten Bericht gezeigt.</p> <p>Extensionsphase</p> <p>Nach Beenden der kompletten Studie werden die Analysen ebenfalls auf kumulativen Daten von der doppelt verblindeten Phase und der offenen Studienphase hinsichtlich der Behandlung mit Ravulizumab durchgeführt. Diese kumulativen Analysen werden als Extensionsanalysen bezeichnet und als unterstützend und nicht konfirmatorisch bewertet. Die Baseline der Extensionsphase war definiert als die letzte verfügbare Bewertung vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation in der Extensionsphase. Üblicherweise war die Baseline Erhebung der Extensionsphase die Erhebung an Tag 183. Falls der Cholinesterase-Inhibitoren nicht mindestens 10 Stunden vor der Verabreichung des QMG-Tests abgesetzt wurde, wurde die Bewertung der vorherigen Visite als Baseline verwendet.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Zusammenfassungen der primären und sekundären Endpunkte während der RCT-Phase werden für die folgenden Subgruppen nach Behandlungsarmen erstellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Region, • Geschlecht, • Bevölkerungsgruppe, • Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation (18 bis 65 Jahre und > 65 Jahre), • Verwendung von IST zu Baseline (Glukokortikoid, Glukokortikoid + IST, keine), • Jahre zwischen Diagnose bis zum Informed Consent (\leq Median, $>$ Median), • MGFA (II, III und IV) • Kategorien des Ausgangskörpergewichts (≥ 40 bis < 60 kg, ≥ 60 bis < 100 kg und ≥ 100 kg).
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 4-9
13a	<p>Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die</p> <p>a) randomisiert wurden,</p> <p>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,</p> <p>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</p>	<p>a) Insgesamt wurden 175 Patienten randomisiert (86 im Ravulizumab-Arm und 89 im Placebo-Arm).</p> <p>b) 175 wurden in das FAS (enthält alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben), 175 in das Safety Set und 175 in das PK Analysis Set aufgenommen.</p> <p>c) Alle Patienten des FAS, des Safety Sets und des PK Analysis Sets, wurden für die Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt.</p> <p>79 Probanden wurden in das Open-Label Extension Set aufgenommen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Zum klinischen Cut-off-Datum hatten 75 der 79 Patienten im Open-Label Extension Set mindestens eine Dosis Ravulizumab ab Woche 26 erhalten und die Woche 52 Visite abgeschlossen oder hätten die Woche 52 Visite bis zum Cut-off-Datum abgeschlossen, waren aber aus der Studie ausgeschieden. Vier Patienten der Extensionsphase verließen die Studie vorzeitig, 2 Patienten aufgrund einer Patientenentscheidung und 2 Patienten aufgrund von Todesfällen bedingt durch COVID-19
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	13 Patienten schieden aus der Studie aus, bevor sie die randomisierte, kontrollierte Phase abgeschlossen hatten: 3 Patienten aufgrund von Patientenentscheidung, 3 Patienten aufgrund von Arztentscheidung, 2 Patienten aufgrund von unerwünschten Wirkungen, 1 Patient aufgrund von einem Verstoß gegen die Vorschriften bei der Einnahme der Studienmedikation, 1 Patient aufgrund eines Protokollverstoßes und 1 Patient aufgrund einer sonstigen/Sponsorenentscheidung. Des Weiteren gab es 2 Todesfälle (Hirnblutung und COVID-19).
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der erste Patient wurde am 26. März 2019 randomisiert und die Studie endete mit dem primären Data Cut-off am 11. März 2021. Der Clinical Study Report (CSR) mit dem primären Datenschnitt erschien am 05. Oktober 2021.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die doppelt verblindete Phase wurde planmäßig beendet. Die offene Extension endete planmäßig mit dem primären Data Cut-off am 11. März 2021.
a: nach CONSORT 2010.		

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von Eculizumab bei Patienten mit refraktärer gMG.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelt verblindete, Placebo-kontrollierte, multizentrische Phase-3-Studie im Zuteilungsverhältnis 1 : 1 mit 26-wöchiger doppelt verblindeter Behandlungsphase und anschließendem 8-wöchigem Safety Follow up.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Amendment 3</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Nachbeobachtungszeit wurde auf der Grundlage pharmakokinetischer Merkmale auf 8 Wochen verlängert, um das Protokoll von ECU-MG-301 mit anderen laufenden Eculizumab-Studien abzustimmen, die ebenfalls eine 8-wöchige Nachbeobachtungszeit haben. Geänderte Ausschlusskriterien 8 und 9; die „Washout“-Periode für IVIG und Plasmaaustausch von 4 Wochen vor dem "Screening" auf 4 Wochen vor der "Randomisierung". Daher wird das Einschlusskriterium Nr. 4 dahingehend geändert, dass die Probanden beim Screening und bei der Randomisierung weiterhin einen MG-ADL-Gesamtwert von mindestens 6 erreichen müssen. Klärung der Verantwortlichkeiten des Prüfarztes und des klinischen Bewerter für die MG-Bewertungen, die in dieser Studie durchgeführt werden sollen. <p>Sonstige Änderungen bei der Durchführung der Studie, die nicht in einem Amendment aufgeführt sind</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Datenbank wurde ursprünglich am 15. April 2016 gesperrt. Nach dem Sperren der Datenbank wurde festgestellt, dass vier Patienten in der Studie inkonsistente Dateneinträge für Schlüsselparameter im Zusammenhang mit der klinischen Verschlechterung der MG aufwiesen, einschließlich der Verwendung von Rescue-Medikation. Dieser Befund erforderten die Freischaltung der Datenbank am 22. April 2016, gefolgt von einer Überprüfung der Daten, um sicherzustellen, dass alle klinischen Verschlechterungen und die verwendeten Notfallmedikamente für jeden Patienten ordnungsgemäß erfasst worden waren. Die Datenbank wurde am 01. Juni 2016 erneut gesperrt.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> Männliche und weibliche Patienten sollten zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung ≥ 18 Jahre alt sein. Die Diagnose Myasthenia gravis (MG) sollte durch folgende Tests gestellt worden sein:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> a. Positiver serologischer Test auf Acetylcholinrezeptor (AChR)-Antikörper, wie beim Screening bestätigt, und b. Einer der folgenden Punkte: <ul style="list-style-type: none"> i. Anamnese eines abnormalen neuromuskulären Übertragungstests, nachgewiesen durch Einzelfaserelektromyographie oder repetitive Nervenstimulation ii. Positiver Anticholinesterase-Test in der Vorgeschichte (z.B. Edrophoniumchlorid-Test) iii. Nachgewiesene Verbesserung der MG-Symptome unter oralen Cholinesterase-Inhibitoren beurteilt durch den Prüfarzt 3. Klinische Klassifikation der MGFA Klasse II bis IV liegt beim Screening vor. 4. Myasthenia gravis Activities of Daily Living (ADL) Gesamtskalenwert sollte beim Screening und bei der Randomisierung (Tag 1) ≥ 6 sein. 5. Patienten, auf die die folgenden Punkte zutreffen: <ul style="list-style-type: none"> a. Fehlgeschlagene Behandlung über 1 Jahr oder länger mit 2 oder mehr IST (entweder in Kombination oder als Monotherapie) (d. h. anhaltende Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens [anhaltende Schwäche, durchlebte Krisen, oder unfähig, IST zu tolerieren] trotz IST); oder b. Mindestens eine IST ist fehlgeschlagen und eine chronische Plasmapherese, Plasmaaustausch oder IVIG war erforderlich, um die Symptome zu kontrollieren (d. h. Patienten, die in den letzten 12 Monaten mindestens alle drei Monate eine Plasmaaustausch oder IVIG zur Behandlung von Muskelschwäche benötigten) <ul style="list-style-type: none"> i. Zu den erlaubten ISTs gehörten unter anderem Glukokortikoide, Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil, Methotrexat, Ciclosporin, Tacrolimus oder Cyclophosphamid. 6. Therapie mit Azathioprin: Patienten sollten seit mindestens 6 Monaten mit Azathioprin behandelt worden sein und seit mindestens 2 Monaten vor dem Screening eine konstante Dosierung erhalten 7. Wenn Patienten, die an der Studie teilnahmen, andere IST erhielten (d. h. Mycophenolat-Mofetil, Methotrexat, Ciclosporin, Tacrolimus oder Cyclophosphamid), sollten sie die IST seit mindestens 3 Monaten einnehmen und seit mindestens 1 Monat vor dem Screening eine konstante Dosierung erhalten haben. 8. Wenn Patienten, die an der Studie teilnahmen, orale Glukokortikoide erhielten, mussten sie vor dem Screening mindestens 4 Wochen (d. h. 28 Tage) lang eine konstante Dosierung eingenommen haben. 9. Wenn Patienten, die an der Studie teilnahmen, einen Cholinesterase-Inhibitor erhielten, mussten sie vor dem Screening mindestens 2 Wochen lang eine konstante Dosierung erhalten haben.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>10. Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter mussten einen negativen Schwangerschaftstest (humanes Choriongonadotropin im Serum) vorweisen. Alle Patientinnen mussten während der Studie eine wirksame, zuverlässige und medizinisch zugelassene Verhütungsmethode während der Studie und bis zu 5 Monate nach Beendigung der Behandlung anzuwenden.</p> <p>11. Die Patienten mussten eine schriftliche Einverständniserklärung abgeben.</p> <p>12. Die Patienten müssen imstande und willens sein, die Anforderungen der Studie zu erfüllen.</p> <p>Ausschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Vorgeschichte eines Thymoms oder Neoplasoms des Thymus. 2. Thymektomie in der Vorgeschichte innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening. 3. Schwäche, die nur die Augenmuskeln oder die periokulären Muskeln betrifft (MGFA-Klasse I). 4. Myasthene Krisen beim Screening (MGFA-Klasse V) 5. Schwangerschaft oder Stillzeit 6. Jegliche systemische bakterielle oder andere Infektion, die nach Einschätzung des Prüfarztes klinisch bedeutsam war und nicht mit geeigneten Antibiotika behandelt worden war 7. Unbehandelte Meningokokken-Infektion 8. Behandlung mit IVIG innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung (Tag 1) 9. Behandlung mit Plasmaaustausch innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung (Tag 1) 10. Behandlung mit Rituximab innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening 11. Teilnahme an einer anderen klinischen Studie oder Exposition gegenüber einem anderen Prüfpräparat, Medizinprodukt oder Verfahren innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening 12. Frühere Behandlung mit Eculizumab 13. Überempfindlichkeit gegen murine Proteine oder gegen einen der Hilfsstoffe von Eculizumab 14. Jeder Gesundheitszustand, der nach Ansicht des Prüfarztes die Teilnahme des Patienten an der Studie beeinträchtigen könnte, ein zusätzliches Risiko für den Patienten darstellt oder die Beurteilung des Patienten beeinträchtigt
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Sponsor war Alexion Pharmaceuticals, Inc, 352 Knotter Drive Cheshire, CT 06410, USA. Es waren insgesamt 76 Studienzentren in 17 Ländern beteiligt (Nordamerika, Südamerika, Europa, Australien and Japan).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Während der doppelt verblindeten Studienphase erhielten die Patienten, je nachdem in welche Gruppe sie randomisiert wurden entweder die Prüfintervention (Eculizumab) oder die Vergleichsintervention (Placebo):</p> <p><i>Prüfintervention</i></p> <p>Initialdosis: Die Patienten erhielten 900 mg Eculizumab als intravenöse Infusion einmal wöchentlich (alle 7 ± 2 Tage) über 4 Wochen, gefolgt von 1 200 mg Eculizumab als fünfte Dosis.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Erhaltungsdosis: Die Patienten erhielten ab der sechsten Dosis alle zwei Wochen (alle 14 ± 2 Tage) Eculizumab 1 200 mg als intravenöse Infusion.</p> <p>Ergänzende Dosis: Wurde eine PLEX aufgrund einer klinischen Verschlechterung als Notfalltherapie durchgeführt, wurde innerhalb von 60 Minuten nach Beendigung jeder PLEX-Sitzung ein zusätzliches Studienmedikament (2 Ampullen, entsprechend 600 mg Eculizumab) verabreicht. Wenn die PLEX an einem Tag mit regulärer Verabreichung der Studienmedikation durchgeführt wurde, erhielten die Patienten die reguläre Anzahl von Ampullen innerhalb von 60 Minuten nach jeder PLEX-Sitzung.</p> <p><i>Vergleichsintervention:</i> Das Placebo wurde nach dem gleichen Schema wie die Prüfindervention und ebenfalls als intravenöse Infusion verabreicht.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Mortalität</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz von Tod <p>Morbidität</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung von Alltagsaktivitäten gemessen anhand der Veränderung im Gesamtskalenwert oder im Skalenwert der Subkomponenten des MG-ADL-Fragebogen, sowie am Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert des MG-ADL • Ausprägung der Muskelschwäche bestimmt anhand der Veränderung im Gesamtskalenwert oder in Skalenwerten der Subkomponenten des Quantitative Myasthenia gravis (QMG) Fragebogen, sowie im Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert des QMG und Veränderung im Gesamtskalenwert des MGC-Fragebogens sowie Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert des MGC • Therapieansprechen ermittelt anhand MGFA-PIS-Kategorie <ul style="list-style-type: none"> • Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen anhand der Veränderung im Skalenwert der EQ-5D und dem Patientenanteil mit einer Verbesserung im Skalenwert der EQ-5D • Fatigue gemessen als Veränderung im Gesamtskalenwert des Neuro-QoL-Fatigue-Fragebogen und dem Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert des Neuro-QoL-Fatigue-Fragebogens

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Lebensqualität</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesundheitsbezogene Lebensqualität ermittelt im MG-QoL15 Fragebogen als Veränderung im Gesamtskalenwert sowie Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert <p>Sicherheit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz von Unerwünschten Ereignissen und Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignissen • Immunogenität festgestellt über ADA • Suizidalität als Patientenanteil mit Suizidgedanken ermittelt anhand der Columbia -Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) <p>PK/PD Parameter</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pharmakokinetik (PK) Parameter: Maximale Serumkonzentration und Serumkonzentration von Ravulizumab am Ende eines Dosierungsintervalls • Pharmakodynamik (PD) Parameter: Serumkonzentration von freiem Komplementfaktor C5 <p>Erhebungszeitpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • MG-ADL: Visite 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 14, 17, sowie zur „Follow up“-Phase und ggf. Visite bei klinischer Verschlechterung • QMG: Visite 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 14, 17, sowie zur „Follow up“-Phase und ggf. Visite bei klinischer Verschlechterung • MGC: Visite 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 14, 17, sowie zur Follow up“-Phase und ggf. Visite bei klinischer Verschlechterung • MGFA-PIS: Visite 6, 10, 17, sowie zur „Follow up“-Phase • EQ-5D: Visite 2, 6, 8, 10, 12, 14, 17 • C-SSRS: Visite 2, 10, 17 • Neuro-QoL Fatigue: Visite 2, 6, 8, 10, 12, 14, 17 • MG-QoL15: QMG: Visite 1, 2, 6, 8, 10, 12, 14, 17, sowie zur „Follow up“-Phase • Unerwünschte Ereignisse: Visite 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, sowie zur „Follow up“-Phase und ggf. Visite bei klinischer Verschlechterung • Anti-drug Antikörper: Visite 2, 6, 10, 17 • PK/PD: Visite 2, 3, 6, 8, 10, 14, 17 und ggf. zur Visite bei klinischer Verschlechterung
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Im Zuge des Amendments 3/2.0 wurde die Nachbeobachtungszeit aufgrund von PK-Merkmalen auf 8 Wochen verlängert, um das ECU-MG-3 01-Protokoll mit anderen laufenden Eculizumab-Studien abzustimmen, die ebenfalls eine 8-wöchige Nachbeobachtungszeit haben. Zudem wurde im Zuge dieses Amendments klargestellt, dass das Berichten von nicht-schwerwiegende UE ab der ersten Dosis der Studienmedikation begann und, dass das Berichten von schweren UEs begann, sobald die Geheimhaltungserklärung unterschrieben war. Im Zuge des

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Amendments 1/2.1 wurde die C-SSRS auf Japanisch übersetzt, und lag ab der letzten Visite als validierte Übersetzung vor.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Folgende Annahmen wurden bezüglich Fallzahlen und Power getroffen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 : 1 Randomisierung • Power 90 %, sowohl für primäre als auch für sekundäre Endpunkte • Beidseitiges Konfidenzintervall 5 % • Drop-out Rate 15 % • Es wird angenommen, dass die mittlere Veränderung zu Baseline im MG-ADL für Eculizumab bei 4 Punkten und bei Placebo bei 1,5 Punkten liegt, mit einer Standardabweichung von 3,25. Zudem wird davon ausgegangen, dass die mittlere Veränderung des QMG-Gesamtskalenwert bei Eculizumab 7 Punkte und bei Placebo 3 Punkte beträgt, mit einer Standardabweichung von 6, und dass die mittleren Rangunterschiede zwischen den Behandlungsgruppen für beide Endpunkte 3 Punkte betragen, mit einer Standardabweichung von 4. Die Berechnung der Stichprobengröße basiert auf einem t-Test. <p>Auf Grundlage dieser Annahmen bietet eine Stichprobengröße von etwa 92 Probanden (46 Eculizumab und 46 Placebo) eine Power von 90 %, um einen Behandlungsunterschied nach 26 Wochen sowohl für MG-ADL als auch für den QMG-Gesamtskalenwert nachzuweisen.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für die Studie ECU-MG-301 war während der RCT-Phase keine Zwischenanalyse geplant.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden am ersten Tag im Verhältnis 1 : 1 in den Eculizumab-Arm oder den Placebo-Arm randomisiert. Es war geplant, etwa 92 Patienten in etwa 100 Zentren zu randomisieren, wobei 46 Patienten nach dem Zufallsprinzip Eculizumab und 46 Patienten nach dem Zufallsprinzip Placebo zugewiesen werden sollten. Es wurden insgesamt 126 Patienten randomisiert, von denen 63 Patienten dem Eculizumab-Arm und 63 Patienten dem Placebo-Arm zugeteilt wurden. Ein Patient wurde irrtümlich in den Eculizumab-Arm zugeteilt und schied vor Behandlungsbeginn aus der Studie aus.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patienten wurden nach dem Faktor „MGFA-Gruppe“ (IIa/IIIa, IVa, IIb/IIIb, IVb) stratifiziert.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Patienten wurden am ersten Tag über ein interaktives Sprach- oder Web-Response-System randomisiert und erhielten die erste Dosis des Studienmedikaments.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgte zentrenübergreifend über ein interaktives Sprach-/Web Response-System (IXRS).
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>a) Die Patienten waren während der 26-wöchigen doppelt verblindeten Studienphase verblindet.</p> <p>b) Diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten (Prüfärzte und jegliches Personal am Studienstandort, jegliches Personal des Sponsors und von diesem beauftragte Personen), waren während der 26-wöchigen doppelt verblindeten Studienphase verblindet.</p> <p>c) Diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten waren ebenfalls verblindet.</p> <p>Folgende Vorsichtsmaßnahmen wurden zusätzlich getroffen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine Entblindung sollte nur zur Sicherheit der Patienten vorgenommen werden. • Eine Entblindung kam nur in Frage, um die Sicherheit des Patienten sicherzustellen. Wenn der Prüfarzt eine Entblindung für erforderlich hielt, konnte er die Behandlung des Patienten mit Hilfe eines IXRS entblinden. Dafür musste der Prüfarzt das Datum, Uhrzeit und den Entblindungsgrund vermerken. Zudem sollte der Prüfarzt Alexions Medical Monitor über die Entblindung des Patienten informieren. Allerdings sollte der Prüfarzt dem Medical Monitor die Zuteilung zum Studienarm nicht mitteilen. • Wenn es sich um eine unerwartete oder damit zusammenhängende, SUE handelte, wurde die Verblindung nur für diesen speziellen Patienten unterbrochen. Die Verblindung sollte für die Personen, die für die laufende Durchführung der Studie verantwortlich sind (z. B.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Management oder Monitore) beibehalten werden, und für diejenigen, die nach Abschluss der Studie für die Datenanalyse und die Interpretation der Ergebnisse zuständig waren, wie z.B. das Personal für biometrische Daten.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unverblindete Informationen waren nur denjenigen zugänglich sein, die an der Sicherheitsberichterstattung an Gesundheitsbehörden, IECs und/oder IRBs beteiligt sein mussten. • Die Prüferärzte erhielt nur verblindete Informationen, es sei denn, unverblindete Informationen wurden aus Sicherheitsgründen für notwendig erachtet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht angezeigt. Sowohl Ravulizumab als auch Placebo wurden als Infusionen in gleicher Menge verabreicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Zusammenfassende Ergebnisse werden anhand der randomisierten Behandlungsgruppen dargestellt. Für alle Endpunkte, die auch in der unverblindeten Extensionsphase erhoben wurden, wird die Darstellung der Ergebnisse um diese Ergebnisse ergänzt. Sofern nicht anders angegeben, sollten Daten, die bei einer außerplanmäßigen Visite erhoben wurden, in die Patientenlisten aufgenommen werden, aber zwecks der zusammenfassenden Tabellen sollte keine Zuordnung zur planmäßigen Visite vorgenommen werden. Ungeplante Visiten sollten jedoch bei der Berechnung der Baseline berücksichtigt werden.</p> <p>Kontinuierliche numerische Endpunkte Kontinuierliche numerische Endpunkte werden mit folgenden Angaben beschrieben: Anzahl an Patienten ohne fehlende Daten (n), Mittelwert und SD, Minimum, Median und Maximum.</p> <p>Kategorische Endpunkte Für kategorische Endpunkte werden die Anzahl und prozentualen Anteile der Patienten mit jedem möglichen Ergebnis dargestellt. Der Nenner für Prozente wird Personen mit fehlenden Daten einschließen.</p> <p>Konfirmatorische Testung Formal konfirmatorische statistische Hypothesentestung fand wie folgt statt: Die sekundären Endpunkte wurden sequenziell getestet, sofern die primäre Analyse statistisch signifikant war ($\alpha = 0,05$), sodass der Gesamt-Typ-1-Fehler über alle formalen Vergleiche $\leq 5\%$ bleibt.</p> <p>Hypothesentest und Signifikanzniveau Zur statistischen Bewertung des Signifikanzniveaus der patientenrelevanten Endpunkte wurden hierarchische Hypothesentests durchgeführt. Die primäre Hypothese betrifft den primären patientenrelevanten Endpunkt. Sofern die Nullhypothese für diesen verworfen wurde, wurden die sekundären Hypothesen der sekundären Endpunkte geprüft.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Primäre Hypothese</p> <p>Die primäre Hypothese für diese Studie lautet, dass Eculizumab dem Placebo überlegen ist, was mit einer Verbesserung im MG-ADL-Gesamtskalenwert in Woche 26 einhergeht. Der Behandlungseffekt basiert auf dem primären Endpunkt und wurde anhand der Differenz der Mittelwerte zwischen der Eculizumab-Gruppe und der Placebo-Gruppe bei der Veränderung im MG-ADL-Gesamtskalenwert in Woche 26 gegenüber der Baseline, unabhängig von der Rescue-Therapie geschätzt. Ein niedrigerer Wert des entsprechenden Schätzwertes deutet auf einen vorteilhaften Behandlungseffekt hin.</p> <p>Sekundäre Hypothesen</p> <p>Die folgenden sekundären Hypothesen wurden in die schrittweise Multiplizitätsanpassung einbezogen (sofern die Nullhypothese für den primären Endpunkt verworfen wird):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Eculizumab ist dem Placebo hinsichtlich der Veränderung im QMG-Gesamtskalenwert in Woche 26 überlegen. 2. Eculizumab ist dem Placebo in Bezug auf eine Verbesserung im MG-ADL-Gesamtskalenwert um mindestens 3 Punkte in Woche 26 gegenüber der Baseline überlegen. 3. Eculizumab ist dem Placebo in Bezug auf eine Verbesserung im QMG-Gesamtskalenwert um mindestens 5 Punkte in Woche 26 gegenüber der Baseline überlegen. 4. Eculizumab ist dem Placebo bei der Verbesserung im MGC-Gesamtskalenwert in Woche 26 überlegen. 5. Eculizumab ist dem Placebo bei der Verbesserung im MG-QoL15 Gesamtskalenwert in Woche 26 überlegen. <p>Die Studie wurde so angelegt, dass der gesamte zweiseitige Typ-I-Fehler von $\alpha = 0,05$ kontrolliert wurde. Die primäre Nullhypothese wurde zunächst bei $\alpha = 0,05$ getestet. Falls statistisch signifikant, wurden fünf sekundäre Hypothesen mit einem geschlossenen Testverfahren in der folgenden Reihenfolge auf Überlegenheit getestet:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Eculizumab ist dem Placebo in Bezug auf die Zeit bis zur Verbesserung im MG-ADL-Gesamtskalenwert um mindestens 3 Punkte in Woche 26 gegenüber der Baseline überlegen. 2. Veränderung im Neuro-QoL-Fatigue-Gesamtskalenwert in Woche 26 im Vergleich zu Baseline. 3. Veränderung im EQ-5D Gesamtskalenwert in Woche 26 im Vergleich zu Baseline. 4. Veränderung im NIF in Woche 26 im Vergleich zu Baseline bei Patienten mit abnormen NIF zu Baseline Visite. 5. Veränderung im FVC in Woche 26 im Vergleich zu Baseline bei Patienten mit abnormen FVC zu Baseline Visite. 6. Veränderung in den individuellen Items des MG-ADL in Woche 26 im Vergleich zu Baseline in den Subkategorien

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>bulbär (Item 1,2 und 3), respiratorisch (Items 4), Extremitäten (Items 5 und 6) und okulär (Items 7 und 8) für Probanden mit einem abnormen Baselinewert für das jeweilige Item oder die jeweilige Subkategorie</p> <p>7. Veränderung im MGFA-PIS in Woche 26 im Vergleich zu Baseline.</p> <p>Die Tests wurden von (#1) bis (#5) durchgeführt, und wenn keine statistische Signifikanz erreicht wurde (p-Wert $> 0,05$), wurden die nachfolgenden Endpunkte als statistisch nicht-signifikant angesehen und alle angezeigten p-Werte aus Analysen der unteren Hierarchie wurden als nominal angesehen. Schätzungen und Konfidenzintervalle wurden für alle diese sekundären Endpunkte berechnet, unabhängig vom Ergebnis des geschlossenen Testverfahrens.</p> <p>Bei diesem vordefinierten geschlossenen Testverfahren war keine Anpassung des Typ-I-Fehlers erforderlich.</p> <p>Deskriptive Statistik</p> <p>Für andere Analysen konnte ein deskriptiver p-Wert berechnet werden. Dies stellt ein Maß für das Ausmaß der Behandlungsgruppen-Unterschiede dar, relativ zur beobachteten Variabilität dieser Unterschiede. Der Begriff „statistisch signifikant“ wird hier nur deskriptiv genannt, nicht konfirmatorisch.</p> <p>Analyse des primären Endpunktes</p> <p>Die primäre Analyse vergleicht Eculizumab mit Placebo hinsichtlich der Patienten, die den primären Endpunkt erreichen. Dieser ist definiert als die Differenz der Mittelwerte des Eculizumab-Arms und des Kontrollarms in Woche 26 zu Baseline, unabhängig zur Rescue-Therapie. Die Baseline der RCT-Phase war definiert als der letzte verfügbare Messwert vor der ersten Infusion der Studienmedikation.</p> <p>Analyse der sekundären Endpunkte</p> <p>Die sekundären Endpunkte wurden hierarchisch auf Überlegenheit geprüft. Sofern die primäre Analyse des primären Endpunkts zu einem $\alpha = 0,05$ statistisch signifikant war, wurde statistisches Hypothesen- Testen der sekundären Endpunkte in einer festgelegten Reihenfolge durchgeführt. Wenn ein Test statistisch signifikant war ($\alpha = 0,05$), dann wird die in der Reihenfolge nächste statistische Analyse getestet (zu einem $\alpha = 0,05$). Wenn an einem Punkt der Reihenfolge eine bestimmte Hypothese nicht statistisch signifikant ist ($\alpha = 0,05$), wird das formale statistische Hypothesentesten beendet und keiner der folgenden Tests wird als statistisch signifikant betrachtet. Punktschätzungen und KI wurden für alle sekundären Wirksamkeitsendpunkte zu deskriptiven Zwecken berechnet, unabhängig davon, ob ein Mangel an Signifikanz eines Tests die Bewertung der nachfolgenden Tests ausschließt.</p> <p>Sicherheits-Analysen</p> <p>Die Ergebnisse zur Sicherheit werden gelistet und für die Safety Population dargestellt. Die Baseline ist definiert als die letzte</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>verfügbare Visite vor der ersten Infusion mit der Studienmedikation. Alle Sicherheitsdaten werden in den jeweiligen Patienten Listen aufgeführt. Die physischen Untersuchungen werden nach Behandlungsarm zusammengefasst. Es werden Listen der physischen Untersuchungen und der Vitalparameter erstellt. Die Ergebnisse von Schwangerschaftstests werden in Probandenverzeichnissen zusammengefasst.</p> <p>Hämatologie, Serum-Biochemie und Urinanalyse Für jeden Laborparameter wird eine deskriptive Statistik für die einzelnen Visiten vorgelegt. Es werden Veränderungen gegenüber der Baseline sowie Shift-Tabellen für Laborparameter vorgestellt. Alle Laborwerte werden auf der Grundlage der vom Zentrallabor angegebenen Normbereiche als normal, unter normal (niedrig) oder über normal (hoch) eingestuft. Alle Labordaten werden in Tabellenform dargestellt.</p> <p>Immunogenität Die anhand von HAHA gemessene Immunogenität wird in tabellarischer Form nach Behandlungsgruppen zusammengefasst und in einer Auflistung für jeden einzelnen Patienten dargestellt.</p> <p>Neisseria Meningitidis Impfung Es wird eine nach Patienten aufgeschlüsselte Liste der <i>N. meningitidis</i>-Impfungen erstellt, aus der das Datum der Impfungen für jeden Patienten nach Behandlungsgruppe hervorgeht.</p> <p>Weitere Sicherheitsdaten Eine Auflistung der EKG-Ergebnisse wird nach Behandlungsgruppe, Proband und Untersuchung präsentiert. Für jeden EKG-Parameter (einschließlich PR-, QRS-RR-, QTc-, QTcB- und QTcF-Werte) sowie für die Veränderung der EKG-Ergebnisse gegenüber dem Ausgangswert wird eine deskriptive Statistik nach Visite vorgelegt. Für die EKG-Ergebnisse werden auch die Veränderungen gegenüber der Baseline angegeben. EKG-Ausreißer für QTcF und QTcB (≥ 450 und < 480, ≥ 480 bis < 500 und ≥ 500 msec sowie Veränderungen gegenüber der Baseline > 30 und ≤ 60 msec und > 60 msec) werden nach Behandlungsgruppe dargestellt. Die Anzahl und der Prozentsatz der Probanden mit beobachteter QT, QTcB oder QTcF, die eine der folgenden Bedingungen erfüllen, werden nach Behandlung und Zeitpunkt angegeben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • < 450 msec • 450 bis ≤ 480 msec • > 480 bis ≤ 500 msec • > 500 msec <p>Die Anzahl und der prozentuale Anteil der Probanden, bei denen sich die QT-, QTcB- oder QTcF-Werte gegenüber dem Ausgangswert verändert haben und die eine der folgenden Bedingungen erfüllen, werden nach Behandlung und Zeitpunkt angegeben:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • < 0 msec • 0 bis ≤ 30 msec • > 30 bis ≤ 60 msec • > 60 msec <p>Pharmakokinetik (PK) PK wird für die PK-Population analysiert.</p> <p>Lebensqualität (QoL) Lebensqualität wird für die FAS-Population dargestellt. Für jedes der HRQoL-Instrumente werden Änderung von Baseline im Gesamtskalenwert, Skalenwert und zusammenfassende Skalenwerte, sofern geeignet, für jeden erhobenen Zeitpunkt insgesamt und je Behandlungsgruppe dargestellt.</p> <p><i>MG-QoL15</i> Der MG-QoL15 ist ein Instrument zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, das speziell für Patienten mit MG entwickelt wurde. Die 15 Items werden anhand einer 5-Punkte-Skala von 0 (nie) bis 4 (sehr viel) bewertet. Der Gesamtskalenwert des MG-QoL15 reicht von 0 bis 60. Höhere Werte zeigen eine größere Unzufriedenheit mit MG-bezogenen Funktionsstörungen an.</p> <p>Pharmakokinetische Analyse der zusätzlichen krankheitsbezogenen Biomarkern Wo adäquate Daten vorliegen, werden zusammenfassende Tabellen der Änderung und/oder prozentualen Änderung von Baseline in explorativen Krankheits-bezogenen Biomarkern für jeden Zeitpunkt insgesamt und je Behandlungsgruppe dargestellt. Diese Analysen werden ggf. in einem separaten Bericht gezeigt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Zusammenfassungen der primären und sekundären Endpunkte während der RCT-Phase werden für die folgenden Subgruppen nach Behandlungsarmen erstellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht (männlich, weiblich), • Ethnizität (hispanisch oder Latino, nicht hispanisch oder Latino, nicht berichtet, unbekannt), • Rasse (Asiatisch, schwarz/afroamerikanisch, weiß, divers, unbekannt, andere) • Japanischer Abstammung (ja/nein), • Gewicht, • Größe, • BMI, • Region (Nordamerika, Südamerika, Europa, pazifisches Asien, Japan) • Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation • MGFA-Klasse beim Screening (IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa und IVb) • MGFA-Klasse beim Screening (IIa/ IIIa, IIb/IIIb, IVa oder IVb)
Resultate		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 4-10
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Insgesamt wurden 126 Patienten randomisiert (63 Patienten im Eculizumab-Arm und 63 Patienten im Placebo-Arm) b) Davon erhielten im Placebo-Arm 63 Patienten und im Eculizumab-Arm 62 Patienten die Studienmedikation) c) Für das FAS wurden im Eculizumab-Arm 62 Patienten und im Placebo-Arm 63 Patienten berücksichtigt. Für das Safety Set wurden im Eculizumab-Arm 62 Patienten und im Placebo-Arm 63 Patienten berücksichtigt
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Insgesamt 7 Patienten, die mit Placebo (n = 2) oder Eculizumab (n = 5) behandelt wurden, brachen die Studie ab. Davon waren bei 4 Patienten des Eculizumab-Arms behandlungsbedingte UE der Grund für den Abbruch der Studie. 3 Patienten zogen ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zurück, davon traten bei 2 Patienten des Placebo-Arms zur Zeit des Abbruchs Nebenwirkungen auf. Ein Patient wurde irrtümlich in den Eculizumab-Arm zugeteilt und schied vor Behandlungsbeginn aus der Studie aus.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der erste Patient wurde am 30. April 2014 randomisiert und die Studie endete mit dem Database Lock am 15. April 2016. Nach dem Sperren der Datenbank wurde festgestellt, dass vier Patienten in der Studie inkonsistente Dateneinträge für Schlüsselparameter im Zusammenhang mit der klinischen Verschlechterung der MG aufwiesen, einschließlich der Verwendung von Rescue-Medikation. Dieser Befund erforderten die Freischaltung der Datenbank am 22. April 2016, gefolgt von einer Überprüfung der Daten, um sicherzustellen, dass alle klinischen Verschlechterungen und die verwendeten Notfallmedikamente für jeden Patienten ordnungsgemäß erfasst worden waren. Die Datenbank wurde am 01. Juni 2016 erneut gesperrt. Der CSR mit dem primären Datenschnitt erschien am 11. Nov. 2016.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Das Ende der Studie wurde als die letzte Visite definiert, die der letzte Patient absolvierte. Die doppelt verblindete Phase wurde planmäßig beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

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

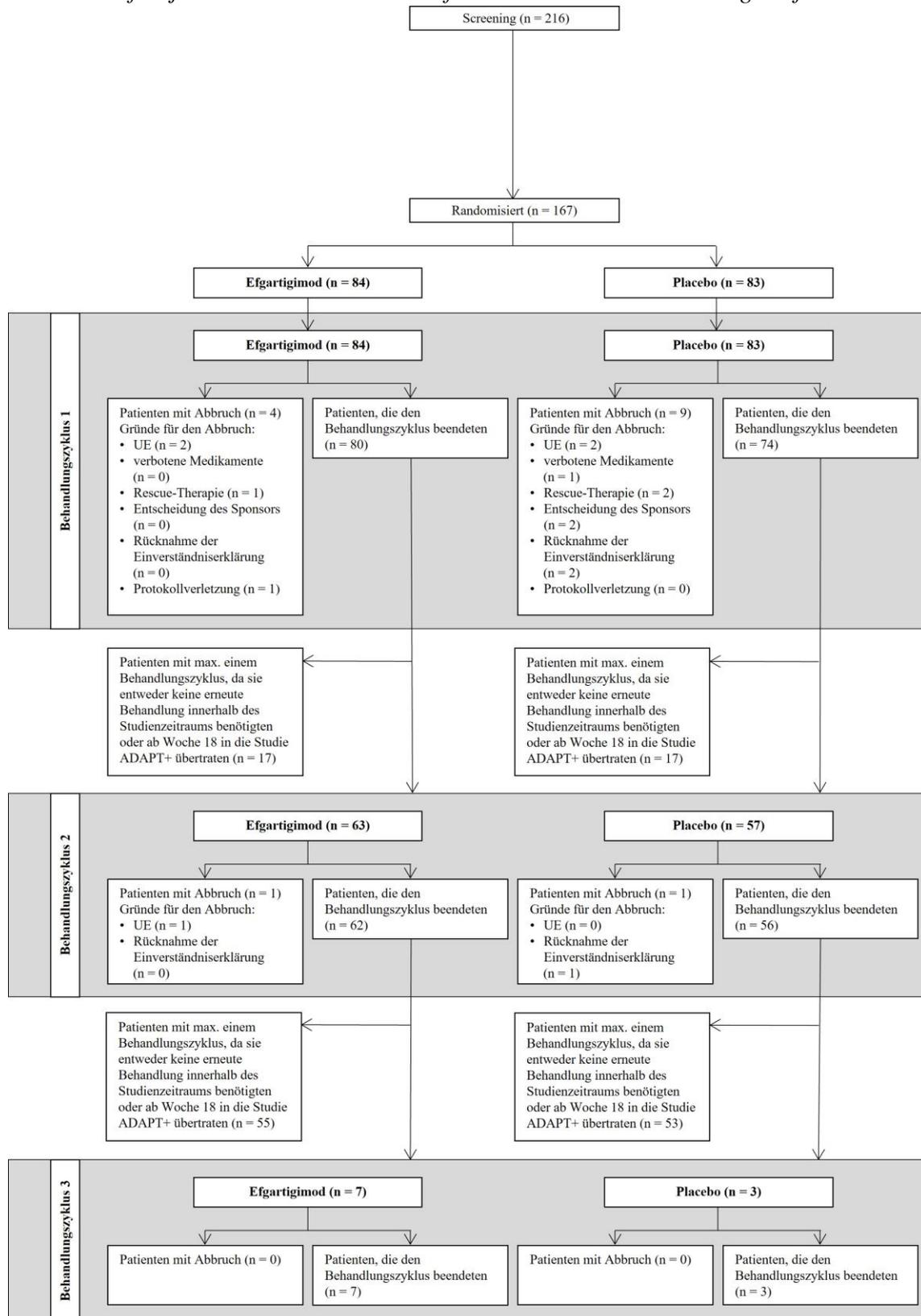


Abbildung 4-8: Flow-Chart gemäß CONSORT für die Studie ADAPT

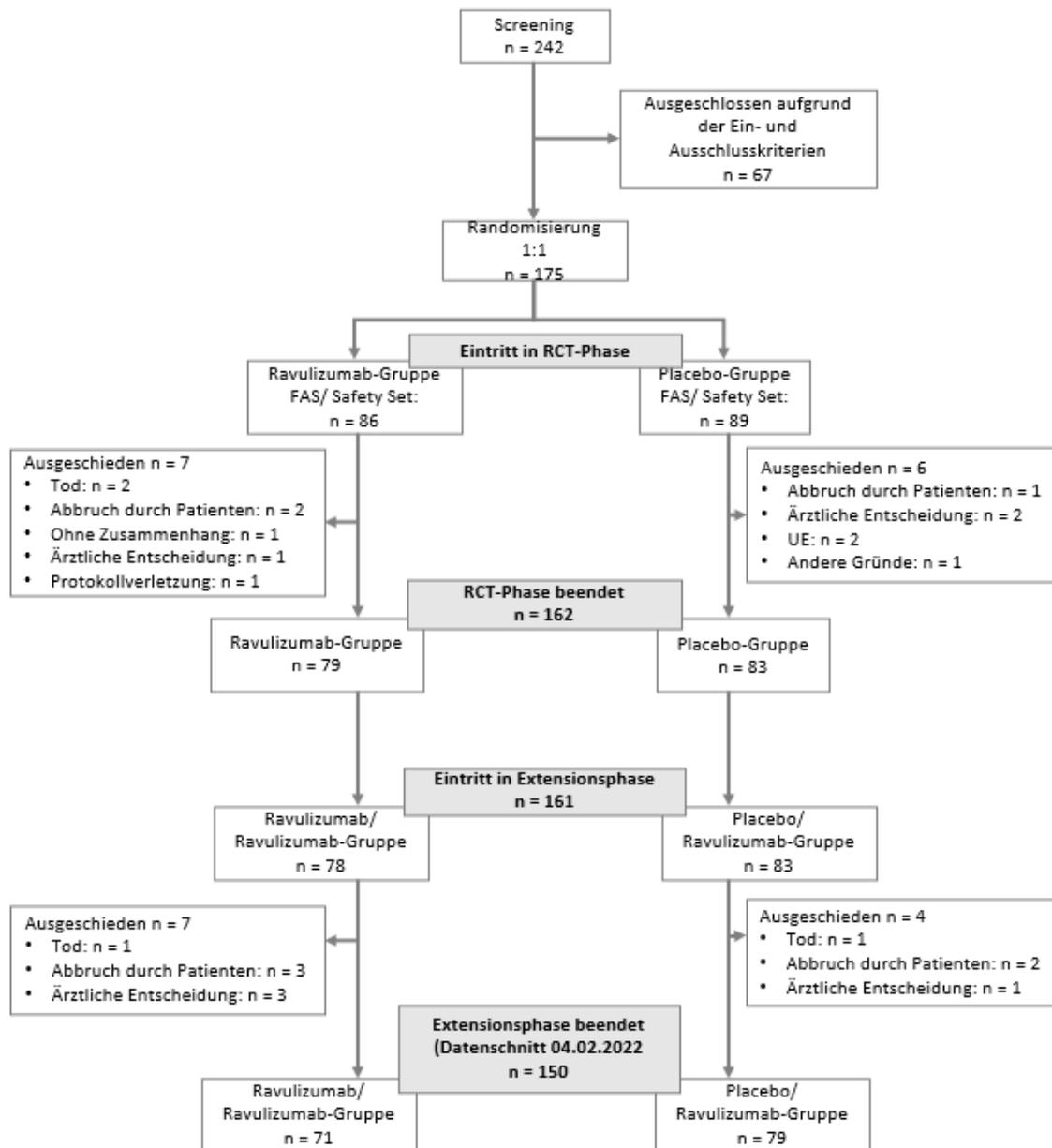


Abbildung 4-9: Flow-Chart gemäß CONSORT für die Studie CHAMPION (ALXN1210-MG-306)

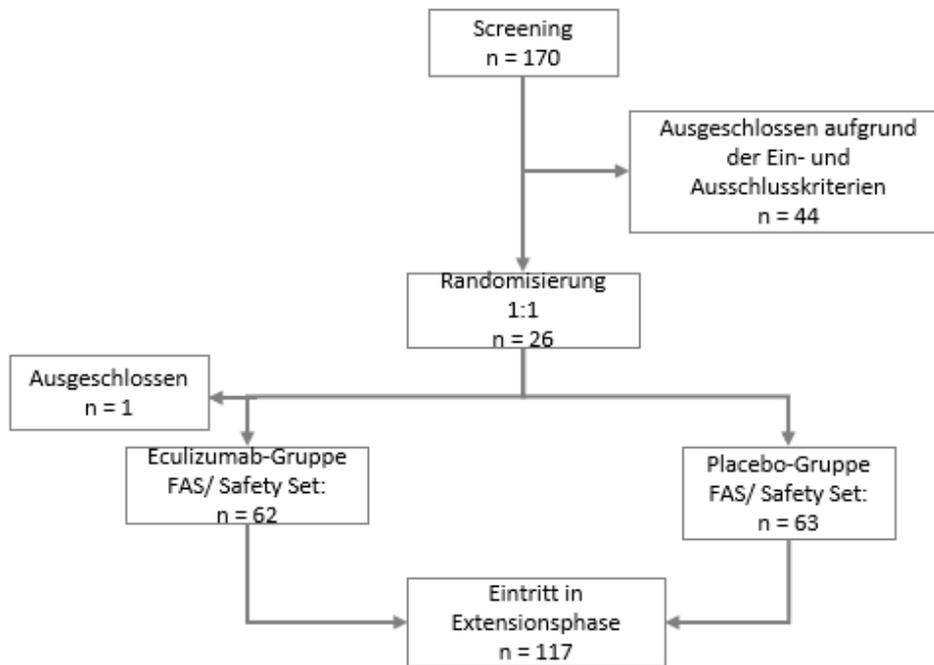


Abbildung 4-10: Flow-Chart gemäß CONSORT für die Studie REGAIN (ECU-MG-301)

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-124 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ADAPT

Studie: ADAPT

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht [4]	A
Studienprotokoll [49]	B
Statistischer Analyseplan [80]	C
Registereinträge	
ClinicalTrials.gov (NCT03669588) [75; 76]	D
EU-CTR (2018-002132-25) [77; 78]	E
WHO (NCT03669588) [79]	F
Publikation Howard <i>et al.</i> , 2021 [48]	G

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

 ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

 nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie ADAPT handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelt-verblindete, Placebo-kontrollierte, Phase-III-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Efgartigimod bei erwachsenen Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis untersucht. Die Randomisierung erfolgte im Zuteilungsverhältnis 1:1 auf die Behandlungsarme Efgartigimod und Placebo.

A, B, C, D, E, F, G

1.

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

Die Randomisierung erfolgte mittels IRT. Es erfolgte eine Stratifizierung für Japaner (ja, nein), AChR-AK-Status (positiv, negativ) und begleitende Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis mit nicht-steroidalen Immunsuppressiva (ja, nein).

A, B, C, E, G

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen
 ja **unklar** **nein**
Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte mittels IRT.
A, B, C

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**
Patient: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten erhielten vier intravenöse Infusionen der Studienmedikation (Efgartigimod oder Placebo) pro Behandlungszyklus, mit einem Gesamtvolumen von jeweils 125 ml, über einen Zeitraum von einer Stunde. Die Studienteilnehmer waren hinsichtlich der Studienmedikation während der gesamten Studiendauer verblindet. In medizinisch akuten oder dringenden Situationen, die die Kenntnis der Studienmedikation für das Patientenmanagement erforderten, konnte die Verblindung über das IRT aufgehoben werden. Studienteilnehmer, für die die Randomisierung aufgehoben wurde, mussten die Studie abbrechen.
A, B, C, D, E, G

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

Das behandelnde Personal war hinsichtlich der Studienmedikation während der gesamten Studiendauer verblindet. Efgartigimod und Placebo wurden auf identische Weise, als intravenöse Infusion mit einem Gesamtvolumen von 125 ml, über einen Zeitraum von einer Stunde, verabreicht. Sie wiesen die gleichen physikalischen Eigenschaften auf. Die Verpackung, die Verpackungsgröße sowie die Beschriftung war in beiden Fällen identisch.
In medizinisch akuten oder dringenden Situationen, die die Kenntnis der Studienmedikation für das Patientenmanagement erforderten, konnte die Verblindung über das IRT aufgehoben werden. In einem solchen Fall sollten zuvor der medizinische Monitor und der Sponsor kontaktiert werden. Die Umstände der Entblindung mussten im elektronischen Fallberichts-formular dokumentiert werden. Studienteilnehmer, für die die Randomisierung aufgehoben wurde, mussten die Studie abbrechen.
A, B, C, D, E, G

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
A, B, C, D, E, F, G

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

Es gab keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotential endpunktübergreifend beeinflussen.
A, B, C, D, E, F, G

Einstufung des Verzerrungspotentials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ADAPT handelt es sich um eine multizentrische randomisierte, doppelt-verblindete, Placebo-kontrollierte, Phase-III-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Efgartigimod bei erwachsenen Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis untersucht. Die Randomisierung erfolgte mittels IRT im Zuteilungsverhältnis 1:1 auf die Behandlungsarme Efgartigimod und Placebo. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal und der Sponsor waren hinsichtlich der Studienmedikation während der gesamten Studiendauer verblindet. Es wird von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung aller relevanter Endpunkte ausgegangen. Es finden sich zudem keine Aspekte, die das Verzerrungspotential auf Studienebene beeinflussen. Insgesamt ist das Verzerrungspotential auf Studienebene als niedrig einzustufen.
A, B, C, D, E, F, G

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Veränderung des MG-ADL**

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MG-ADL-Scores ≥ 4 Punkte über mindestens 4 aufeinanderfolgenden Wochen bis Woche 26
- Dauer der klinischen Verbesserung des MG-ADL-Scores um ≥ 4 Punkte bis Woche 26

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ADAPT handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelt-verblindete, Placebo-kontrollierte, Phase-III-Studie. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal und der Sponsor waren hinsichtlich der Studienmedikation während der gesamten Studiendauer verblindet.

A, B, C, D, E, F, G

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Erhebung und Analyse des Endpunkts Veränderung des MG-ADL erfolgte anhand der ITT-Population, die alle randomisierten Studienteilnehmer entsprechend ihrer Randomisierung, unabhängig von der tatsächlichen Behandlung, umfasst.

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es liegen keine Hinweise vor, die gegen eine ergebnisunabhängige Berichterstattung des Endpunkts sprechen.

A, B, C, G

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotential auf Endpunktebene beeinflussen.
A, B, C, D, E, F, G

Einstufung des Verzerrungspotentials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Insgesamt ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt Veränderung des MG-ADL als niedrig einzustufen. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal und der Sponsor waren hinsichtlich der Zuteilung der Studienmedikation während der gesamten Studiendauer verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die folgenden Analysen zu dem Endpunkt Veränderung des MG-ADL wurden nach den präspezifizierten Vorgaben in den Studienunterlagen ausgewertet oder *post hoc* für die Nutzenbewertung definiert:

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MG-ADL-Scores ≥ 4 Punkte über mindestens 4 aufeinanderfolgenden Wochen bis Woche 26
- Dauer der klinischen Verbesserung des MG-ADL-Scores um ≥ 4 Punkte bis Woche 26

Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

A, B, C, D, E, F, G

Endpunkt: Veränderung des QMG

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des QMG-Scores ≥ 6 Punkte über mindestens 4 aufeinanderfolgenden Wochen bis Woche 26

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ADAPT handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelt-verblindete, Placebo-kontrollierte, Phase-III-Studie. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal und der Sponsor waren hinsichtlich der Studienmedikation während der gesamten Studiendauer verblindet.

A, B, C, D, E, F, G

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Erhebung und Analyse des Endpunkts Veränderung des QMG erfolgte anhand der ITT-Population, die alle randomisierten Studienteilnehmer entsprechend ihrer Randomisierung, unabhängig von der tatsächlichen Behandlung, umfasst.

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es liegen keine Hinweise vor, die gegen eine ergebnisunabhängige Berichterstattung des Endpunkts sprechen.

A, B, C, G

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotential auf Endpunktebene beeinflussen.
A, B, C, D, E, F, G

Einstufung des Verzerrungspotentials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Insgesamt ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt Veränderung des QMG als niedrig einzustufen. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal und der Sponsor waren hinsichtlich der Zuteilung der Studienmedikation während der gesamten Studiendauer verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die folgenden Analysen zum Endpunkt Veränderung des QMG wurden *post hoc* für die Nutzenbewertung definiert und sind daher nicht im Studienbericht enthalten:

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des QMG-Scores ≥ 6 Punkte über mindestens 4 aufeinanderfolgenden Wochen bis Woche 26

Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

A, B, C, D, E, F, G

Endpunkt: Veränderung des MGC

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MGC-Scores um ≥ 8 Punkte über mindestens 4 aufeinanderfolgenden Wochen bis Woche 26

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ADAPT handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelt-verblindete, Placebo-kontrollierte, Phase-III-Studie. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal und der Sponsor waren hinsichtlich der Studienmedikation während der gesamten Studiendauer verblindet.

A, B, C, D, E, F, G

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Erhebung und Analyse des Endpunkts Veränderung des MGC erfolgte anhand der ITT-Population, die alle randomisierten Studienteilnehmer entsprechend ihrer Randomisierung, unabhängig von der tatsächlichen Behandlung, umfasst.

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es liegen keine Hinweise vor, die gegen eine ergebnisunabhängige Berichterstattung des Endpunkts sprechen.

A, B, C, G

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotential auf Endpunktebene beeinflussen.
A, B, C, D, E, F, G

Einstufung des Verzerrungspotentials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Insgesamt ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt Veränderung des MGC als niedrig einzustufen. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal und der Sponsor waren hinsichtlich der Zuteilung der Studienmedikation während der gesamten Studiendauer verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Die folgenden Analysen zu dem Endpunkt Veränderung des MGC wurden *post hoc* für die Nutzenbewertung definiert und sind daher nicht im Studienbericht enthalten:

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MGC-Scores um ≥ 8 Punkte über mindestens 4 aufeinanderfolgenden Wochen bis Woche 26

Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

A, B, C, D, E, F, G

Endpunkt: Veränderung der EQ-5D VAS

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte über mindestens 4 aufeinanderfolgenden Wochen bis Woche 26

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ADAPT handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelt-verblindete, Placebo-kontrollierte, Phase-III-Studie. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal und der Sponsor waren hinsichtlich der Studienmedikation während der gesamten Studiendauer verblindet.

A, B, C, D, E, F, G

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Erhebung und Analyse des Endpunkts Veränderung der EQ-5D VAS erfolgte anhand der ITT-Population, die alle randomisierten Studienteilnehmer entsprechend ihrer Randomisierung, unabhängig von der tatsächlichen Behandlung, umfasst.

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es liegen keine Hinweise vor, die gegen eine ergebnisunabhängige Berichterstattung des Endpunkts sprechen.

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotential auf Endpunktebene beeinflussen.
A, B, C, D, E, F, G

Einstufung des Verzerrungspotentials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Insgesamt ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt Veränderung der EQ-5D VAS als niedrig einzustufen. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal und der Sponsor waren hinsichtlich der Zuteilung der Studienmedikation während der gesamten Studiendauer verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Die folgenden Analysen zu dem Endpunkt Veränderung der EQ-5D VAS wurden *post hoc* für die Nutzenbewertung definiert und sind daher nicht im Studienbericht enthalten:

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte über mindestens 4 aufeinanderfolgenden Wochen bis Woche 26

Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

A, B, C, D, E, F, G

Endpunkt: Veränderung des MG-QoL15r

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MG-QoL15r-Scores um ≥ 5 Punkte über mindestens 4 aufeinanderfolgenden Wochen bis Woche 26

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ADAPT handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelt-verblindete, Placebo-kontrollierte, Phase-III-Studie. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal und der Sponsor waren hinsichtlich der Studienmedikation während der gesamten Studiendauer verblindet.

A, B, C, D, E, F, G

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Erhebung und Analyse des Endpunkts Veränderung des MG-QoL15r erfolgte anhand der ITT-Population, die alle randomisierten Studienteilnehmer entsprechend ihrer Randomisierung, unabhängig von der tatsächlichen Behandlung, umfasst.

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es liegen keine Hinweise vor, die gegen eine ergebnisunabhängige Berichterstattung des Endpunkts sprechen.

A, B, C, G

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

ja nein

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

Es gab keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotential auf Endpunktebene beeinflussen.

A, B, C, G

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Insgesamt ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt Veränderung des MG-QoL15r als niedrig einzustufen. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal und der Sponsor waren hinsichtlich der Zuteilung der Studienmedikation während der gesamten Studiendauer verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Die folgenden Analysen zu dem Endpunkt Veränderung des MG-QoL15r wurden *post hoc* für die Nutzenbewertung definiert und sind daher nicht im Studienbericht enthalten:

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MG-QoL15r-Scores um ≥ 5 Punkte über mindestens 4 aufeinanderfolgenden Wochen bis Woche 26

Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

A, B, C, D, E, F, G

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ADAPT handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelt-verblindete, Placebo-kontrollierte, Phase-III-Studie. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal und der Sponsor waren hinsichtlich der Studienmedikation während der gesamten Studiendauer verblindet.

A, B, C, D, E, F, G

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Erhebung und Analyse des Endpunkts Auftreten von UE erfolgte auf Grundlage der Sicherheitspopulation, die alle Studienteilnehmer einschließt, die mindestens eine Dosis, oder eine Teildosis, der Studienmedikation erhalten haben. Patienten dieses Sets wurden in dem Behandlungsarm ausgewertet, dessen Behandlung sie tatsächlich erhalten haben.

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es liegen keine Hinweise vor, die gegen eine ergebnisunabhängige Berichterstattung des Endpunkts sprechen.

A, B, C, G

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

ja nein

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

Es gab keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotential auf Endpunktebene beeinflussen.

A, B, C, D, E, F, G

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Insgesamt ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt Auftreten von UE als niedrig einzustufen. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal und der Sponsor waren hinsichtlich der Zuteilung der Studienmedikation während der gesamten Studiendauer verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Die Sicherheitsendpunkte befinden sich vollständig in Anhang 4-G.

Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

A, B, C, D, E, F, G

Tabelle 4-125 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CHAMPION

Studie: CHAMPION

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Alexion Pharma Germany GmbH Ravulizumab (Ultomiris®) – Modul 4A [6]	A
Generalisierte Myasthenia gravis Vu <i>et al.</i> 2022 (inklusive ergänzender Anhang) [8; 9]	B
Terminal Complement Inhibitor Ravulizumab in Generalized Myasthenia Gravis Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen [7]	C
Ravulizumab (generalisierte Myasthenia gravis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB Kang, C. 2023 [10]	D
Ravulizumab: A Review in Generalised Myasthenia Gravis.	

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

 ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A, B, C, D

1.

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

Die Randomisierung und Verblindung erfolgte Zentren-übergreifend über ein interaktives Sprach-/Web Response-System.

A, B, C, D

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 nein

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

Die Randomisierung und Verblindung erfolgte Zentren-übergreifend über ein interaktives Sprach-/Web Response-System. Die Studie war doppelt-verblindet entsprechend waren die Patienten, diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten und diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet.

A, B, C, D

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

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

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung und Verblindung erfolgte Zentren-übergreifend über ein interaktives Sprach-/Web Response-System. Die Studie war doppelt-verblindet entsprechend waren die Patienten verblindet.

A, B, C, D

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung und Verblindung erfolgte Zentren-übergreifend über ein interaktives Sprach-/Web Response-System. Die Studie war doppelt verblindet entsprechend waren die Patienten, diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten und diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten verblindet.

A, B, C, D

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja unklar nein

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

A, B, C, D

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

A, B, C, D

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es werden die Ergebnisse des FAS dargestellt. Die FAS-Population ist definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Ravulizumab oder Placebo erhalten haben. Da alle randomisierten Patienten eine Dosis Ravulizumab oder Placebo erhalten haben, umfasst das FAS alle randomisierten Patienten. Daher wird das FAS als eine adäquate Umsetzung des Intention-To-Treat (ITT) -Prinzips verstanden. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. Abschließend wird das Verzerrungspotential somit insgesamt als niedrig eingestuft.

A, B, C, D

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Veränderung des MG-ADL

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war während der 26-wöchigen RCT Phase doppelt verblindet und entsprechend waren die Patienten, diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten und diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten verblindet.

A, B, C, D

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Es werden die Ergebnisse des FAS dargestellt. Die FAS-Population ist definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Ravulizumab erhalten haben.

Da alle randomisierten Patienten eine Dosis Ravulizumab erhalten haben, umfasst das FAS alle randomisierten Patienten. Daher wird das FAS als eine adäquate Umsetzung des Intention-To-Treat (ITT) -Prinzips verstanden

A, B, C, D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

A, B, C, D

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

ja nein

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

Es liegen keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, vor.

A, B, C, D

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Patienten im FAS sowie in der Teilpopulation a wurden gemäß Randomisierung und unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet, sodass das ITT-Prinzip adäquat erfüllt wurde. Sowohl die Studienteilnehmer wie auch die Prüfärzte und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation bzw. der Randomisierung verblindet, was unter anderem durch unabhängige externe Auswertung der Laborwerte möglich war. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Für den Endpunkt wird somit ein geringes Verzerrungspotential angenommen.

A, B, C, D

Endpunkt: Veränderung des QMG

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war während der 26-wöchigen RCT Phase doppelt verblindet und entsprechend waren die Patienten, diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten und diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten verblindet.

A, B, C, D

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Es werden die Ergebnisse des FAS dargestellt. Die FAS-Population ist definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Ravulizumab erhalten haben. Da alle randomisierten Patienten eine Dosis Ravulizumab erhalten haben, umfasst das FAS alle randomisierten Patienten. Daher wird das FAS als eine adäquate Umsetzung des Intention-To-Treat (ITT) -Prinzips verstanden

A, B, C, D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

A, B, C, D

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

ja nein

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

Es liegen keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, vor.

A, B, C, D

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Patienten im FAS sowie in der Teilpopulation a wurden gemäß Randomisierung und unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet, sodass das ITT-Prinzip adäquat erfüllt wurde. Sowohl die Studienteilnehmer wie auch die Prüfer und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation bzw. der Randomisierung verblindet, was unter anderem durch unabhängige externe Auswertung der Laborwerte möglich war. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Für den Endpunkt wird somit ein geringes Verzerrungspotential angenommen.

A, B, C, D

Endpunkt: Veränderung des MGC

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war während der 26-wöchigen RCT Phase doppelt verblindet und entsprechend waren die Patienten, diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten und diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten verblindet.

A, B, C, D

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es werden die Ergebnisse des FAS dargestellt. Die FAS-Population ist definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Ravulizumab erhalten haben. Da alle randomisierten Patienten eine Dosis Ravulizumab erhalten haben, umfasst das FAS alle randomisierten Patienten. Daher wird das FAS als eine adäquate Umsetzung des Intention-To-Treat (ITT) -Prinzips verstanden

A, B, C, D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

A, B, C, D

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, vor.

A, B, C, D

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

Begründung für die Einstufung:

Die Patienten im FAS sowie in der Teilpopulation a wurden gemäß Randomisierung und unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet, sodass das ITT-Prinzip adäquat erfüllt wurde. Sowohl die Studienteilnehmer wie auch die Prüfer und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation bzw. der Randomisierung verblindet, was unter anderem durch unabhängige externe Auswertung der Laborwerte möglich war. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Für den Endpunkt wird somit ein geringes Verzerrungspotential angenommen.

A, B, C, D

Endpunkt: Veränderung der EQ-5D VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war während der 26-wöchigen RCT Phase doppelt verblindet und entsprechend waren die Patienten, diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten und diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten verblindet.

A, B, C, D

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Es werden die Ergebnisse des FAS dargestellt. Die FAS-Population ist definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Ravulizumab erhalten haben. Da alle randomisierten Patienten eine Dosis Ravulizumab erhalten haben, umfasst das FAS alle randomisierten Patienten. Daher wird das FAS als eine adäquate Umsetzung des Intention-To-Treat (ITT) -Prinzips verstanden

A, B, C, D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

A, B, C, D

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

ja nein

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

Es liegen keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, vor.

A, B, C, D

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Patienten im FAS sowie in der Teilpopulation a wurden gemäß Randomisierung und unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet, sodass das ITT-Prinzip adäquat erfüllt wurde. Sowohl die Studienteilnehmer wie auch die Prüfarzte und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation bzw. der Randomisierung verblindet, was unter anderem durch unabhängige externe Auswertung der Laborwerte möglich war. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Für den Endpunkt wird somit ein geringes Verzerrungspotential angenommen.

A, B, C, D

Endpunkt: Veränderung des MG-QoL15r**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war während der 26-wöchigen RCT Phase doppelt verblindet und entsprechend waren die Patienten, diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten und diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten verblindet.

A, B, C, D

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es werden die Ergebnisse des FAS dargestellt. Die FAS-Population ist definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Ravulizumab erhalten haben. Da alle randomisierten Patienten eine Dosis Ravulizumab erhalten haben, umfasst das FAS alle randomisierten Patienten. Daher wird das FAS als eine adäquate Umsetzung des Intention-To-Treat (ITT) -Prinzips verstanden

A, B, C, D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

A, B, C, D

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, vor.

A, B, C, D

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

Begründung für die Einstufung:

Die Patienten im FAS sowie in der Teilpopulation a wurden gemäß Randomisierung und unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet, sodass das ITT-Prinzip adäquat erfüllt wurde. Sowohl die Studienteilnehmer wie auch die Prüfärzte und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation bzw. der Randomisierung verblindet, was unter anderem durch unabhängige externe Auswertung der Laborwerte möglich war. Es liegen

keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Für den Endpunkt wird somit ein geringes Verzerrungspotential angenommen.

A, B, C, D

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war während der 26-wöchigen RCT Phase doppelt verblindet und entsprechend waren die Patienten, diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten und diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten verblindet.

A, B, C, D

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Es werden die Ergebnisse des FAS dargestellt. Die FAS-Population ist definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Ravulizumab erhalten haben. Da alle randomisierten Patienten eine Dosis Ravulizumab erhalten haben, umfasst das FAS alle randomisierten Patienten. Daher wird das FAS als eine adäquate Umsetzung des Intention-To-Treat (ITT) -Prinzips verstanden

A, B, C, D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

A, B, C, D

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

ja nein

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

Es liegen keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, vor.

A, B, C, D

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Patienten im FAS sowie in der Teilpopulation a wurden gemäß Randomisierung und

unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet, sodass das ITT-Prinzip adäquat erfüllt wurde. Sowohl die Studienteilnehmer wie auch die Prüferärzte und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation bzw. der Randomisierung verblindet, was unter anderem durch unabhängige externe Auswertung der Laborwerte möglich war. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Für den Endpunkt wird somit ein geringes Verzerrungspotential angenommen.

A, B, C, D

Studie: REGAIN**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Alexion Pharma Germany GmbH Ravulizumab (Ultomiris®) – Modul 4A [6]	A
Generalisierte Myasthenia gravis Howard <i>et al.</i> 2017 [11]	B
Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study	
Bericht der Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2020 [12]	C
FDA Review 2017 [14]	D
CHMP extension of indication variation assessment report 2017 [13]	E

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie REGAIN ist eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelt-verblindeten Phase-III-Studie über 26 Wochen.

A, B, C, D, E

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:

Die Randomisierung und Verblindung erfolgte Zentren-übergreifend über ein interaktives Sprach-/Web Response-System. Die Studie war doppelt verblindet entsprechend waren die Patienten, diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten (Prüfärzte und jegliches Personal am Studienstandort, jegliches Personal des Sponsors und von diesem beauftragte Personen) und diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten verblindet.

A, B, C, D, E

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:

Die Randomisierung und Verblindung erfolgte Zentren-übergreifend über ein interaktives Sprach-/Web Response-System. Die Studie war doppelt verblindet entsprechend waren die Patienten verblindet

A, B, C, D, E

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

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

A, B, C, D, E

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

A, B, C, D, E

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es werden die Ergebnisse des FAS dargestellt. Die FAS-Population ist definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Eculizumab oder Placebo erhalten haben. Daher wird das FAS als eine adäquate Umsetzung des Intention-To-Treat (ITT) -Prinzips verstanden. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. Abschließend wird das Verzerrungspotential somit insgesamt als niedrig eingestuft.

A, B, C, D, E

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Veränderung des MG-ADL****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war während der 26-wöchigen RCT Phase doppelt verblindet und entsprechend waren die Patienten, diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten und diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten verblindet.

A, B, C, D, E

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es werden die Ergebnisse des FAS dargestellt. Die FAS-Population ist definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Eculizumab oder Placebo erhalten haben. Da alle randomisierten Patienten eine Dosis Eculizumab oder Placebo erhalten haben, umfasst das FAS alle randomisierten Patienten. Daher wird das FAS als eine adäquate Umsetzung des Intention-To-Treat (ITT) -Prinzips verstanden.

A, B, C, D, E

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

A, B, C, D, E**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, vor.

A, B, C, D, E**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Patienten im FAS wurden gemäß Randomisierung und unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet, sodass das ITT-Prinzip adäquat erfüllt wurde. Sowohl die Studienteilnehmer wie auch die Prüfarzte und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation bzw. der Randomisierung verblindet, was unter anderem durch unabhängige externe Auswertung der Laborwerte möglich war. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Für den Endpunkt wird somit ein geringe Verzerrungspotential angenommen.

A, B, C, D, E**Endpunkt: Veränderung des QMG****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war während der 26-wöchigen RCT Phase doppelt verblindet und entsprechend waren die Patienten, diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten und diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten verblindet.

A, B, C, D, E**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es werden die Ergebnisse des FAS dargestellt. Die FAS-Population ist definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Eculizumab oder Placebo erhalten haben. Da alle randomisierten Patienten eine Dosis Eculizumab oder Placebo erhalten haben, umfasst das FAS alle

randomisierten Patienten. Daher wird das FAS als eine adäquate Umsetzung des Intention-To-Treat (ITT) -Prinzips verstanden.

A, B, C, D, E

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

A, B, C, D, E

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

ja nein

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

Es liegen keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, vor.

A, B, C, D, E

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Patienten im FAS wurden gemäß Randomisierung und unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet, sodass das ITT-Prinzip adäquat erfüllt wurde. Sowohl die Studienteilnehmer wie auch die Prüfärzte und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation bzw. der Randomisierung verblindet, was unter anderem durch unabhängige externe Auswertung der Laborwerte möglich war. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Für den Endpunkt wird somit ein geringe Verzerrungspotential angenommen.

A, B, C, D, E

Endpunkt: Veränderung des MGC

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war während der 26-wöchigen RCT Phase doppelt verblindet und entsprechend waren die Patienten, diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten und diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten verblindet.

A, B, C, D, E

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Es werden die Ergebnisse des FAS dargestellt. Die FAS-Population ist definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Eculizumab oder Placebo erhalten haben. Da alle randomisierten Patienten eine Dosis Eculizumab oder Placebo erhalten haben, umfasst das FAS alle randomisierten Patienten. Daher wird das FAS als eine adäquate Umsetzung des Intention-To-Treat (ITT) -Prinzips verstanden.

A, B, C, D, E

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

A, B, C, D, E

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

ja nein

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

Es liegen keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, vor.

A, B, C, D, E

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Patienten im FAS wurden gemäß Randomisierung und unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet, sodass das ITT-Prinzip adäquat erfüllt wurde. Sowohl die Studienteilnehmer wie auch die Prüfarzte und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation bzw. der Randomisierung verblindet, was unter anderem durch unabhängige externe Auswertung der Laborwerte möglich war. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Für den Endpunkt wird somit ein geringe Verzerrungspotential angenommen.

A, B, C, D, E

Endpunkt: Veränderung des MG-QoL15r

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war während der 26-wöchigen RCT Phase doppelt verblindet und entsprechend waren die Patienten, diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten und diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten verblindet.

A, B, C, D, E

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Es werden die Ergebnisse des FAS dargestellt. Die FAS-Population ist definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Eculizumab oder Placebo erhalten haben. Da alle randomisierten Patienten eine Dosis Eculizumab oder Placebo erhalten haben, umfasst das FAS alle randomisierten Patienten. Daher wird das FAS als eine adäquate Umsetzung des Intention-To-Treat (ITT) -Prinzips verstanden.

A, B, C, D, E

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

A, B, C, D, E

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

ja nein

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

Es liegen keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, vor.

A, B, C, D, E

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Patienten im FAS wurden gemäß Randomisierung und unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet, sodass das ITT-Prinzip adäquat erfüllt wurde. Sowohl die Studienteilnehmer wie auch die Prüfarzte und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation bzw. der Randomisierung verblindet, was unter anderem durch unabhängige externe Auswertung der Laborwerte möglich war. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Für den Endpunkt wird somit ein geringe Verzerrungspotential angenommen.

A, B, C, D, E

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war während der 26-wöchigen RCT Phase doppelt verblindet und entsprechend waren die Patienten, diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten und diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten verblindet.

A, B, C, D, E

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es werden die Ergebnisse des FAS dargestellt. Die FAS-Population ist definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Eculizumab oder Placebo erhalten haben. Da alle randomisierten Patienten eine Dosis Eculizumab oder Placebo erhalten haben, umfasst das FAS alle randomisierten Patienten. Daher wird das FAS als eine adäquate Umsetzung des Intention-To-Treat (ITT) -Prinzips verstanden.

A, B, C, D, E

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

A, B, C, D, E

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, vor.

A, B, C, D, E

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

Begründung für die Einstufung:

Die Patienten im FAS wurden gemäß Randomisierung und unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet, sodass das ITT-Prinzip adäquat erfüllt wurde. Sowohl die Studienteilnehmer wie auch die Prüfärzte und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation bzw. der Randomisierung verblindet, was unter anderem durch unabhängige externe Auswertung der Laborwerte möglich war. Es liegen keine Hinweise auf eine

ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Für den Endpunkt wird somit ein geringe
Verzerrungspotential angenommen.

A, B, C, D, E

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: Zusatzauswertungen zur Wirksamkeit und Sicherheit – RCT (Studie ADAPT)

Hinweis: Der Anhang 4-G wird als separate Datei zur Verfügung gestellt.

Anhang 4-H: Zusatzauswertungen zur Wirksamkeit und Sicherheit (Auswertung in Behandlungszyklen) – RCT (Studie ADAPT)

Hinweis: Der Anhang 4-H wurde als separate Datei zur Verfügung gestellt.

Die Auswertung der dichotomen Endpunkte erfolgte im ersten Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) Verfahren für den Vergleich von Efgartigimod mit Placebo für die Behandlungszyklen 1 und 2 (wöchentlich innerhalb eines Behandlungszyklus) [35]. Dieser Vorgehensweise wird im Rahmen der erneuten Einreichung des Dossiers nach Überschreitung der 30 Millionen Umsatzschwelle nicht gefolgt, damit der Vergleich zwischen Efgartigimod und Ravulizumab bzw. Eculizumab durchführbar ist. Anders als Efgartigimod mit dem zyklischen Behandlungsschema, erfolgt die Gabe von Ravulizumab und Eculizumab kontinuierlich. Entsprechend sind auch die Ergebnisse zu Ravulizumab und Eculizumab in den Quellen, aus denen die Daten zu den beiden zVT für den indirekten Vergleich extrahiert wurden, kontinuierlich dargestellt. Aus diesem Grund sind die Auswertungen im vorliegenden Dossier nicht mehr nach Behandlungszyklen erfolgt, sondern nach Zeit seit Behandlungsbeginn, um eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu erlauben. Diese Neuauswertung wurde speziell für die indirekten Vergleiche durchgeführt, um eine hohe Aussagekraft der Ergebnisse der indirekten Vergleiche zu gewährleisten.

Anhang 4-I: Sensitivitätsanalysen zur Wirksamkeit und Sicherheit (Ausschluss von Patienten der MGFA-Klasse IIa) – RCT (Studie ADAPT)

Hinweis: Der Anhang 4-I wird als separate Datei zur Verfügung gestellt.

Zur Bewertung der Robustheit der Ergebnisse der ADAPT-Studie und um nachzuweisen, dass die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie ADAPT auf die der Studienpatienten, die der Definition der (hoch-)aktiven gMG (inklusive „therapierefraktärer Myasthenia gravis“) gemäß Leitlinie entsprechen und die Zielpopulation von Efgartigimod darstellen (siehe auch Modul 3 des vorliegenden Dossiers), wurden Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss von Patienten der MGFA-Klasse IIa für die patientenrelevanten Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte durchgeführt.

Anhang 4-J: Zusatzauswertungen zur Sicherheit: UE nach SOC und PT – RCT aus indirektem Vergleich (Ravulizumab vs. Efgartigimod; Eculizumab vs. Efgartigimod)

Hinweis: Der Anhang 4-J wird als separate Datei zur Verfügung gestellt.

Anhang 4-K: Zusatzauswertungen zur Wirksamkeit und Sicherheit: ITT_M Population der ADAPT-Studie gemäß der statistischen Methodik der CHAMPION-Studie

Hinweis: Der Anhang 4-K wird als separate Datei zur Verfügung gestellt.

Für den indirekten Vergleich mit der Studienpopulation der CHAMPION-Studie erfolgte die Definition der ITT_M, basierend auf der ITT⁺-Population in der ADAPT-Studie unter Anwendung der Methodik der CHAMPION-Studie. Hierbei repräsentieren die Patienten in diesem indirekten Vergleich das gesamte Anwendungsgebiet von Efgartigimod.

Anhang 4-L: Zusatzauswertungen zur Wirksamkeit und Sicherheit: mITT-Population der ADAPT-Studie gemäß der statistischen Methodik der REGAIN-Studie (refraktäre Patienten)

Hinweis: Der Anhang 4-L wird als separate Datei zur Verfügung gestellt.

Da die Studienpopulation der Studie ADAPT alle Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet eingeschlossen hat, inklusive der refraktären Patienten, wurde eine Anpassung der Studienpopulation vorgenommen, um eine Vergleichbarkeit zu der Studienpopulation der Studie REGAIN herzustellen, die ausschließlich therapierefraktäre gMG-Patienten eingeschlossen hat. Hierzu orientierte sich argenx an den Einschlusskriterien der Studie REGAIN. So wurden die therapierefraktären Patienten der Studie ADAPT, in Anlehnung an der Studie REGAIN, wie folgt definiert:

- vorherige Exposition gegenüber ≥ 2 Immunsuppressiva, oder
- Behandlung mit ≥ 1 immunsuppressiven Therapie, die innerhalb von 1 Jahr vor Studieneinschluss mehrmals Plasmapherese (Plasmaexchange, PLEX) oder Intravenöse Immunglobuline (IVIG) erfordert.

Daher wurde die Population der Studie ADAPT auf die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie REGAIN überprüft und eine Teilpopulation mITT der Studie ADAPT definiert. Es wurde insbesondere auf das Einschlusskriterium der Studie REGAIN selektiert, die Patienten ab einem MG-ADL-Gesamtskalenwert von ≥ 6 Punkten einschloss (in ADAPT: ≥ 5 Punkten). Die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika werden in Tabelle 4-61 gegenübergestellt, und dabei wird deutlich, dass eine gute Vergleichbarkeit zwischen den beiden Populationen besteht.

Anhang 4-M: Sensitivitätsanalysen zu dem Endpunkt QMG der ITT+, Patienten der MGFA-Klasse \geq IIb (Sensitivitätsanalyse der Studie ADAPT unter Ausschluss von Patienten der MGFA-Klasse IIa), ITT_M- und mITT-Population

Hinweis: Der Anhang 4-M wird als separate Datei zur Verfügung gestellt.

Zusätzlich wurden Sensitivitätsanalysen berechnet, in denen Patienten ohne Wert zu dem betrachteten Zeitpunkt als Non-Responder ausgewertet werden, um das ITT-Prinzip zu wahren. Diese Analysen werden im Anhang 4-M dargestellt.