Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Inebilizumab (UPLIZNA®)

Horizon Therapeutics GmbH

Modul 4 A

UPLIZNA als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD), die Anti-Aquaporin-4-Immunglobulin-G(AQP4-IgG)-seropositiv sind

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 15.07.2022

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... 5
Abbildungsverzeichnis ... 15
Abkürzungsverzeichnis ... 16
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 21
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 22
4.2 Methodik ... 32
4.2.1 Fragestellung ... 32
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 37
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 39
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 40
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 40
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 43
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des GBA ... 45
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien ... 46
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 46
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 48
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 48
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 49
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 83
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 85
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 85
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 87
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 95
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 95
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 95
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 95
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 96
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 98
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des GBA ... 99
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 100
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 101
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 101
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 127
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 128
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT ... 129
4.3.1.3.1.1 Zeit bis zu einem AC-bestätigten NMOSD-Schub – RCT ... 132

4.3.1.3.1.2 Jährliche Schubrate basierend auf Schüben während der RCP – RCT ... 146
4.3.1.3.1.3 Schweregrad eines NMOSD-Schubs mittels Schubkriterien – RCT ... 149
4.3.1.3.1.4 Schweregrad eines NMOSD-Schubs mittels OSI – RCT ... 152
4.3.1.3.1.5 Erholungsrate eines NMOSD-Schubs – RCT ... 154
4.3.1.3.1.6 Verschlechterung des EDSS-Wertes – RCT ... 157
4.3.1.3.1.7 Veränderung der mRS – RCT ... 162
4.3.1.3.1.8 Veränderung der binokularen Niedrigkontrastsehschärfe – RCT ... 166
4.3.1.3.1.9 Veränderung der Schmerzen mittels NRS – RCT ... 169
4.3.1.3.1.10 NMOSD-bedingte stationäre Krankenhausaufenthalte – RCT ... 175
4.3.1.3.1.11 Verringerung der kumulativen Gesamtzahl aktiver MRT-Läsionen (neue Gd-anreichernde T1- oder neue/vergrößerte T2-Läsionen) – RCT ... 178
4.3.1.3.1.12 C-SSRS – RCT ... 181
4.3.1.3.1.13 SF-36v2 (MCS und PCS) – RCT ... 186
4.3.1.3.1.14 Sicherheit und Verträglichkeit – RCT ... 189
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 200
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT ... 207
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 209
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 209
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 209
4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 210
4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 211
4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 215
4.3.2.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des GBA ... 217
4.3.2.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 218
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 219
4.3.2.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 219
4.3.2.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 237
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 238
4.3.2.1.3.1 Zeit bis zu einem bestätigten NMOSD-Schub – Indirekter Vergleich ... 240
4.3.2.1.3.2 Jährliche Schubrate – indirekter Vergleich ... 247
4.3.2.1.3.3 Sicherheit und Verträglichkeit – Indirekter Vergleich, ... 252
4.3.2.1.3.4 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 262
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ... 262
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 264
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 265
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 265
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 266
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 266
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 267

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 267
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 268
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 268
4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 268
4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 269
4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 271
4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des GBA ... 271
4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen ... 272
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 273
4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 273
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 287
4.3.2.3.3.1 Jährliche Schubrate – OLP ... 288
4.3.2.3.3.2 Verschlechterung des EDSS-Wertes – OLP ... 292
4.3.2.3.3.3 Veränderung der mRS – OLP ... 293
4.3.2.3.3.4 Veränderung der binokularen Niedrigkontrastsehschärfe – OLP ... 295
4.3.2.3.3.5 Veränderung der Schmerzen mittels NRS – OLP ... 297
4.3.2.3.3.6 NMOSD-bedingte stationäre Krankenhausaufenthalte – OLP ... 300
4.3.2.3.3.7 Verringerung der kumulativen Gesamtzahl aktiver MRT-Läsionen (neue Gd-anreichernde T1- oder neue/vergrößerte T2-Läsionen) – OLP ... 302
4.3.2.3.3.8 SF-36v2 (MCS und PCS) – OLP ... 303
4.3.2.3.3.9 Sicherheit und Verträglichkeit – OLP ... 308
4.3.2.3.4 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 312
4.3.2.3.5 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen ... 312
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 312
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 312
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 315
4.4.2.1 Darstellung der Studie N-MOmentum ... 316
4.4.2.2 Bestimmung des Zusatznutzens von Inebilizumab im Vergleich zur zVT ... 321
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 324
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 324
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 324
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 326
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 326
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 326
4.6 Referenzliste ... 328
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 344
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 354
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 357

Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) 360
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 367
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 418
Anhang 4-G : Zusätzliche Tabellen und Abbildungen 457

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Darstellung der Ergebnisse der Studie N-MOmentum der Patienten mit AQP4-IgG-seropositiver NMOSD. ... 25
Tabelle 4-2: Darstellung des adjustierten indirekten Vergleichs von Satralizumab zu Inebilizumab über den Brückenkomparator Placebo. ... 30
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien mit Begründung für die Studienbewertung ... 39
Tabelle 4-4: Übersicht der Kriterien zur Beurteilung eines NMOSD-Schubs ... 55
Tabelle 4-5: Übersicht der Kriterien zur Beurteilung eines NMOSD-Schubs mit Kriterien-basiertem Schweregrad ... 62
Tabelle 4-6: Übersicht der Skalenwerte der optico-spinalen Beeinträchtigungsskala (OSI) ... 64
Tabelle 4-7: Einteilung des NMOSD-Schweregrades, basierend auf der OSI-Skala ... 66
Tabelle 4-8: Erholungsgrad von einem NMOSD-Schub ... 67
Tabelle 4-9: Die mRS zur Beurteilung des NMOSD-Behinderungsgrads ... 72
Tabelle 4-10: C-SSRS-Kategorien für die Beurteilung der NMOSD-Patienten ... 80
Tabelle 4-11: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 96
Tabelle 4-12: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 96
Tabelle 4-13: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 99
Tabelle 4-14: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 100
Tabelle 4-15: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 101
Tabelle 4-16: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 102
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Interventionen der RCP mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 104
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen der RCP mit dem zu bewertenden Arzneimittel der AQP4-IgG-seropositiven Patienten ... 104
Tabelle 4-19: Charakterisierung der Vortherapie der Studienpopulationen der RCP mit dem zu bewertenden Arzneimittel der AQP4-IgG-seropositiven Patienten ... 109
Tabelle 4-20: Geplante Studienbesuche der Studienteilnehmer in der RCP ... 115
Tabelle 4-21: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 127
Tabelle 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 128

Tabelle 4-23: Operationalisierung von Endpunkt Zeit bis zu einem AC-bestätigten NMOSD-Schub 132
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zu einem AC-bestätigten NMOSD-Schub der RCP mit dem zu bewertenden Arzneimittel 135
Tabelle 4-25: Primäre Analyse der Zeit bis zu einem AC-bestätigten NMOSD-Schub (randomisiert-kontrollierte Phase), AQP4$^+$-Population 137
Tabelle 4-26: Sensitivitätsanalyse der Zeit bis zu einem AC-bestätigten NMOSD-Schub, bereinigt um die Anzahl der akuten NMOSD-Schübe in der Vergangenheit und den EDSS-Basisscore (randomisiert-kontrollierte Phase) AQP4$^+$-Population 139
Tabelle 4-27: Sensitivitätsanalyse der Zeit bis zu einem durch das AC einstimmig bestätigten NMOSD-Schub (randomisiert-kontrollierte Phase) AQP4$^+$-Population 139
Tabelle 4-28: Sensitivitätsanalyse der Zeit bis einem AC-bestätigten NMOSD-Schub, einschließlich der Patienten, die den randomisiert-kontrollierte Phase vorzeitig abgebrochen haben, ohne einen NMOSD-Schub zu erleiden (randomisiert-kontrollierte Phase) AQP4$^+$-Population 140
Tabelle 4-29: Sensitivitätsanalyse der Zeit bis einem AC-bestätigten NMOSD-Schub, einschließlich der Schübe aus der SFP bis zum Tag 204 bei Patienten, welche die randomisiert-kontrollierte Phase vorzeitig abgebrochen haben (randomisiert-kontrollierte Phase) AQP4$^+$-Population 141
Tabelle 4-30: Sensitivitätsanalyse der Zeit bis einem AC-bestätigten NMOSD-Schub, basierend ausschließlich auf klinischen Kriterien (randomisiert-kontrollierte Phase) AQP4$^+$-Population 142
Tabelle 4-31: Sensitivitätsanalyse der Zeit bis zu entweder einem AC-bestätigten NMOSD-Schubs oder einer Rescue-Therapie (randomisiert-kontrollierte Phase) AQP4$^+$-Population 142
Tabelle 4-32: Sensitivitätsanalyse der Zeit bis zur Beurteilung der vom Patienten gemeldeten Symptome (randomisiert-kontrollierte Phase) AQP4$^+$-Population 143
Tabelle 4-33: Sensitivitätsanalyse der Zeit bis einem AC-bestätigten NMOSD-Schub, Patienten mit AC-bestätigten Schüben vor oder an Tag 15 werden zum Zeitpunkt des Schubs zensiert (randomisiert-kontrollierte Phase) AQP4$^+$-Population 143
Tabelle 4-34: Sensitivitätsanalyse der Zeit bis einem AC-bestätigten NMOSD-Schub mit Daten bis einschließlich 27.01.2017 (randomisiert-kontrollierte Phase) AQP4$^+$-Population 144
Tabelle 4-35: Sensitivitätsanalyse der Zeit bis einem Prüfarzt-bestätigten NMOSD-Schub (randomisiert-kontrollierte Phase) AQP4$^+$-Population 145
Tabelle 4-36: Operationalisierung von dem Endpunkt Jährliche Schubrate basierend auf Schüben während der RCP 146
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Jährliche Schubrate basierend auf Schüben während der RCP mit dem zu bewertenden Arzneimittel 147
Tabelle 4-38: Jährliche Schubrate basierend auf Schüben der RCP (randomisiert-kontrollierte Phase) AQP4$^+$-Population 148
Tabelle 4-39: Operationalisierung von dem Endpunkt Schweregrad eines NMOSD-Schubs mittels Schubkriterien 149

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Schweregrad eines NMOSD-Schubs mittels Schubkriterien in der RCP mit dem zu bewertenden Arzneimittel 150

Tabelle 4-41: AC-bestätigte NMOSD-Schübe basierend auf dem Schweregrad nach Schubkriterien (randomisiert-kontrollierte Phase) AQP4$^+$-Population 151

Tabelle 4-42: Operationalisierung von dem Endpunkt Schweregrad eines NMOSD-Schubs mittels OSI 152

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Schweregrad eines NMOSD-Schubs mittels OSI in der RCP mit dem zu bewertenden Arzneimittel 153

Tabelle 4-44: AC-bestätigte NMOSD-Schübe basierend auf dem Schweregrad nach OSI (randomisiert-kontrollierte Phase) AQP4$^+$-Population 154

Tabelle 4-45: Operationalisierung von dem Endpunkt Erholungsrate eines NMOSD-Schubs 155

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Erholungsrate eines NMOSD-Schubs in der RCP mit dem zu bewertenden Arzneimittel 155

Tabelle 4-47: AC-bestätigte NMOSD-Schübe basierend auf der Erholungsrate (randomisiert-kontrollierte Phase) AQP4$^+$-Population 156

Tabelle 4-48: Operationalisierung von dem Endpunkt Verschlechterung des EDSS-Wertes 157

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Verschlechterung des EDSS-Wertes in der RCP mit dem zu bewertenden Arzneimittel 159

Tabelle 4-50: Analyse der Zeit bis zu einer Verschlechterung des EDSS-Wertes (randomisierte-kontrollierte Phase) AQP4$^+$-Population 160

Tabelle 4-51: Analyse der Verschlechterung des EDSS-Wertes beim letzten Besuch gegenüber Baseline unter Verwendung eines logistischen Regressionsmodells (randomisierte-kontrollierte Phase) AQP4$^+$-Population 161

Tabelle 4-52: Operationalisierung von dem Endpunkt Veränderung der mRS 162

Tabelle 4-53: Konzeptioneller Überblick über den WMWodds-Ansatz 164

Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Veränderung der mRS in der RCP mit dem zu bewertenden Arzneimittel 164

Tabelle 4-55: Analyse der mRS beim letzten Besuch unter Verwendung des Wilcoxon-Mann-Whitney Odds (WMWodds)-Ansatzes (randomisierte-kontrollierte Phase) AQP4$^+$-Population 165

Tabelle 4-56: Operationalisierung von dem Endpunkt Veränderung der binokularen Niedrigkontrastsehschärfe 166

Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Veränderung der binokularen Niedrigkontrastsehschärfe in der RCP mit dem zu bewertenden Arzneimittel . 168

Tabelle 4-58: Analyse der Veränderung der binokularen Niedrigkontrastsehschärfe beim letzten Besuch gegenüber Baseline unter Verwendung eines Kovarianzanalyse-Modells (randomisiert-kontrollierte Phase) AQP4$^+$-Population 169

Tabelle 4-59: Operationalisierung von dem Endpunkt Veränderung der Schmerzen mittels NRS 169

Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Veränderung der Schmerzen mittels NRS in der RCP mit dem zu bewertenden Arzneimittel 171

Tabelle 4-61: Veränderung der Schmerzen mittels NRS beim letzten Besuch gegenüber Baseline unter Verwendung eines Kovarianzanalyse-Modells (randomisierte-kontrollierte Phase) AQP4$^+$-Population 172

Tabelle 4-62: Veränderung der NRS-Schmerzwerte gegenüber Baseline in Woche 28 unter Verwendung eines Mixed-Effect-Modells mit wiederholten Messungen (randomisierte-kontrollierte Phase) AQP4$^+$-Population 173

Tabelle 4-63: Operationalisierung von dem Endpunkt NMOSD-bedingte stationäre Krankenhausaufenthalte 175

Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt NMOSD-bedingte stationäre Krankenhausaufenthalte in der RCP mit dem zu bewertenden Arzneimittel 176

Tabelle 4-65: Analyse der Anzahl der NMOSD-bedingten stationären Krankenhausaufenthalte unter Verwendung des Negativ-Binomial-Regressionsmodells (randomisiert-kontrollierte Phase) AQP4$^+$-Population 177

Tabelle 4-66: Operationalisierung von dem Endpunkt Verringerung der kumulativen Gesamtzahl aktiver MRT-Läsionen (neue Gd-anreichernde T1- oder neue/vergrößerte T2-Läsionen) 178

Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Verringerung der kumulativen Gesamtzahl aktiver MRT-Läsionen (neue Gd-anreichernde T1- oder neue/vergrößerte neue/vergrößerte T2-Läsionen) in der RCP mit dem zu bewertenden Arzneimittel 179

Tabelle 4-68: Analyse der kumulativen Anzahl aktiver MRT-Läsionen (randomisiert, kontrollierte Phase), AQP4$^+$-Population 180

Tabelle 4-69: Operationalisierung von dem Endpunkt C-SSRS 181

Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt C-SSRS in der RCP mit dem zu bewertenden Arzneimittel 184

Tabelle 4-71: C-SSRS-Kategorien (Randomisiert-kontrollierte Phase), AQP4$^+$ As-treated Population 184

Tabelle 4-72: Operationalisierung von dem Endpunkt SF-36v2 (MCS und PCS) 186

Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt SF-36v2 (MCS und PCS) in der RCP mit dem zu bewertenden Arzneimittel 187

Tabelle 4-74: Veränderung im SF-36v2 beim letzten Besuch gegenüber Baseline unter Verwendung eines Kovarianzanalyse-Modells (randomisiert-kontrollierte Phase), AQP4$^+$ Population 188

Tabelle 4-75: Veränderung der SF-36v2-Komponentenscores in Woche 28 gegenüber Baseline unter Verwendung eines Mixed-Effect-Modells mit wiederholten Messungen (randomisiert-kontrollierte Phase), AQP4$^+$ Population 188

Tabelle 4-76: Operationalisierung von dem Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit 190

Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit in der RCP mit dem zu bewertenden Arzneimittel 192

Tabelle 4-78: Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses (TEAEs), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) und unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) (randomisiert-kontrollierte Phase), AQP4+ As-treated Population 193

Tabelle 4-79: Zeit bis zum Auftreten eines TEAEs nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA Version 23.1), die bei mindestens 10 % der Patienten oder mehr als 10 Studienteilnehmern in einem Studienarm auftraten (randomisiert-kontrollierte Phase), AQP4+ As-treated Population 194

Tabelle 4-80: Zeit bis zum Auftreten eines TEASs mit einem Schweregrad ≥ 3 und SUEs nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten (randomisiert-kontrollierte Phase), $AQP4^+$ As-treated Population 196

Tabelle 4-81: Darstellung der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse (TEAEs), schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUEs) und unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) (randomisiert-kontrollierte Phase), $AQP4^+$ As-treated Population 196

Tabelle 4-82: TEAEs nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA Version 23.1), die bei mindestens 10 % der Patienten oder mehr als 10 Studienteilnehmern in einem Studienarm auftraten (randomisiert-kontrollierte Phase), $AQP4^+$ As-treated Population 197

Tabelle 4-83: TEAEs mit einem Schweregrad ≥ 3 nach SCO und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten (randomisiert-kontrollierte Phase), $AQP4^+$ As-treated Population 199

Tabelle 4-4-84 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen. 202

Tabelle 4-85: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die N-MOmentum-Studie und die durchgeführten Subgruppenanalysen. 203

Tabelle 4-86: Subgruppenanalyse zu Schmerz-Werte für Beine mittels NRS bei der Betrachtung der Anzahl vorheriger NMOSD-Schübe bei Patienten mit APQ4-IgG-seropositiver NMOSD 206

Tabelle 4-87: Liste der eingeschlossenen Studien und verfügbaren Quellen der RCT mit Inebilizumab 207

Tabelle 4-88: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 210

Tabelle 4-89: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 211

Tabelle 4-90: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 216

Tabelle 4-91: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 217

Tabelle 4-92: Studienpool – Studien für den indirekten Vergleich 218

Tabelle 4-93: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien für die indirekten Vergleiche 220

Tabelle 4-94: Charakterisierung der Interventionen – RCT für indirekte Vergleiche 222
Tabelle 4-95: Charakterisierung der Studienpopulationen der eingeschlossenen Studienpopulationen –N-MOmentum und SAkuraStar für indirekte Vergleiche 224
Tabelle 4-96: Geplante Studienbesuche der relevanten Endpunkte der Studienteilnehmer in der RCP der SAkuraStar-Studie 232
Tabelle 4-97: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 237
Tabelle 4-98: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 238
Tabelle 4-99: Zusammenfassung der verfügbaren Daten der einzelnen Studien und Endpunkte, die für die indirekten Vergleiche von Inebilizumab vs. Satralizumab herangezogen wurden. 239
Tabelle 4-100: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 240
Tabelle 4-101: Operationalisierung von Endpunkt Zeit bis zu einem bestätigten NMOSD-Schub 241
Tabelle 4-102: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zu einem bestätigten NMOSD-Schub der RCP mit dem zu bewertenden Arzneimittel 243
Tabelle 4-103: Primäre Analyse der Zeit bis zu einem AC-bestätigten NMOSD-Schub der N-MOmentum-Studie (randomisiert-kontrollierte Phase), AQP4^{+}-Population 244
Tabelle 4-104: Ergebnisse für "Zeit bis zu einem bestätigten NMOSD-Schub" der Gesamtstudiendauer der SAkuraStar-Studie. 245
Tabelle 4-105: Ergebnis des adjustierten indirekten Vergleichs mit Placebo als Brückenkomparator nach Bucher für Inebilizumab vs. Satralizumab für die „Zeit bis zu einem bestätigten NMOSD-Schub“. 247
Tabelle 4-106: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 248
Tabelle 4-107: Operationalisierung vom Endpunkt „Jährliche Schubrate“. 248
Tabelle 4-108: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zu einem bestätigten NMOSD-Schub der RCP mit dem zu bewertenden Arzneimittel 250
Tabelle 4-109: Jährliche Schubrate basierend auf Schüben der RCP der N-MOmentum-Studie (randomisiert-kontrollierte Phase) AQP4^{+}-Population 250
Tabelle 4-110: Jährliche Schubrate basierend auf Schüben der RCP der SAkuraStar-Studie 251
Tabelle 4-111: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 252
Tabelle 4-112: Operationalisierung von Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit 252
Tabelle 4-113: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zu einem bestätigten NMOSD-Schub der RCP mit dem zu bewertenden Arzneimittel 255
Tabelle 4-114: Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses (TEAEs), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) und unerwünschte Ereignisse von

besonderem Interesse (AESI) der N-MOmentum-Studie (randomisiert-kontrollierte Phase), AQP4+ As-treated Population 255

Tabelle 4-115: Zeit bis zum Auftreten eines TEAEs nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA Version 23.1), die bei mindestens 10 % der Patienten oder mehr als 10 Studienteilnehmern in einem Studienarm auftraten der N-MOmentum-Studie (randomisiert-kontrollierte Phase), AQP4+ As-treated Population 257

Tabelle 4-116: Zeit bis zum Auftreten eines TEASs mit einem Schweregrad ≥ 3 und SUEs nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten der N-MOmentum-Studie (randomisiert-kontrollierte Phase), AQP4^{+} As-treated Population 258

Tabelle 4-117: Zusammenfassung der „Zeit bis zum Auftreten eines UEs“ der SAkuraStar-Studie. 258

Tabelle 4-118: Ergebnisse der „Zeit bis zum Auftreten eines UEs“ - UEs jeglichen Schweregrads mit einer Inzidenz ≥ 10 % in mindestens einem Studienarm der Studie SAkuraStar. 259

Tabelle 4-119: Ergebnis des adjustierten indirekten Vergleichs mit Placebo als Brückenkomparator nach Bucher für Inebilizumab vs. Satralizumab für den Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit“ 261

Tabelle 4-120: Liste der eingeschlossenen Studien und verfügbaren Quellen der indirekten Vergleiche 263

Tabelle 4-121: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 265

Tabelle 4-122: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien 266

Tabelle 4-123: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 266

Tabelle 4-124: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 267

Tabelle 4-125: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen 268

Tabelle 4-126: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen 269

Tabelle 4-127: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen 271

Tabelle 4-128: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen 272

Tabelle 4-129: Studienpool – Weitere Untersuchungen 273

Tabelle 4-130: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – OLP 275

Tabelle 4-131: Charakterisierung der Interventionen der OLP mit dem zu bewertenden Arzneimittel 277

Tabelle 4-132: Charakterisierung der Studienpopulationen der OLP mit dem zu bewertenden Arzneimittel der AQP4-IgG-seropositiven Patienten 277

Tabelle 4-133: Charakterisierung der Vortherapie der Studienpopulationen der OLP mit dem zu bewertenden Arzneimittel der AQP4-IgG-seropositiven Patienten 280
Tabelle 4-134: Geplante Studienbesuche der Studienteilnehmer in der OLP..... 284
Tabelle 4-135: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen .. 287
Tabelle 4-136: Operationalisierung der jährlichen Schubrate – OLP 288
Tabelle 4-137: Jährliche AC-bestätigte NMOSD-Schubrate (Jegliche Inebilizumab-Exposition) – AQP4$^+$ jegliche Inebilizumab Population..... 289
Tabelle 4-138: Entwicklung der jährlichen Schubrate während der OLP der N-MOmentum-Studie..... 290
Tabelle 4-139: Operationalisierung von Verschlechterung des EDSS-Wertes – OLP 292
Tabelle 4-140: Verschlechterung des EDSS-Wertes gegenüber Baseline nach Besuch (open-label Phase), AQP4$^+$-Open-label-Population..... 293
Tabelle 4-141: Operationalisierung von Veränderung der mRS – OLP 293
Tabelle 4-142: mRS zu den Studienbesuchen (open-label Phase), AQP4$^+$-Open-label-Population..... 294
Tabelle 4-143: Operationalisierung von Veränderung der binokularen Niedrigkontrastsehschärfe – OLP 295
Tabelle 4-144: Veränderung der Niedrigkontrastsehschärfe gegenüber Baseline nach Besuch (open-label Phase), AQP4$^+$-Open-label-Population 296
Tabelle 4-145: Operationalisierung von Veränderung der Schmerzen – OLP 297
Tabelle 4-146: Veränderung der NRS-Schmerzwerte gegenüber Baseline nach Besuch (open-label Phase), AQP4$^+$-Open-Label-Population 298
Tabelle 4-147: Operationalisierung von NMOSD-bedingte stationäre Krankenhausaufenthalte – OLP 300
Tabelle 4-148: NMOSD-bedingte stationäre Krankenhausaufenthalte in der OLP (open-label Phase), AQP4$^+$-Open-Label-Population..... 301
Tabelle 4-149: Operationalisierung von Verringerung der kumulativen Gesamtzahl aktiver MRT-Läsionen (neue Gd-anreichernde T1- oder neue/vergrößerte T2-Läsionen) – OLP 302
Tabelle 4-150: Kumulativen Gesamtzahl aktiver MRT-Läsionen in der OLP (neue Gd-anreichernde T1- oder neue/vergrößerte T2-Läsionen) (open-label Phase), AQP4$^+$-Open-label-Population 303
Tabelle 4-151: Operationalisierung von SF-36v2 (MCS und PCS) – OLP 303
Tabelle 4-152: SF-36v2 (MCS und PCS) nach Besuch (open-label Phase), AQP4$^+$-Open-Label-Population 304
Tabelle 4-153: Operationalisierung von Sicherheit und Verträglichkeit – OLP..... 308
Tabelle 4-154: Darstellung der Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TEAEs), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) und unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) (open-label Phase), AQP4$^+$-Open-label Population 308

Tabelle 4-155: TEAEs nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA Version 23.1), die bei mindestens 10 % der Patienten oder mehr als 10 Studienteilnehmern in einem Studienarm auftraten (open-label Phase), AQP4^{+}-Open-label Population 310

Tabelle 4-156: TEAEs mit einem Schweregrad ≥ 3 und SUEs nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten (open-label Phase), AQP4^{+}-Open-label Population 311

Tabelle 4-157: Darstellung der Ergebnisse der Studie N-MOmentum der Patienten mit AQP4-IgG-seropositiver NMOSD. 316

Tabelle 4-158: Darstellung des adjustierten indirekten Vergleichs von Inebilizumab zu Satralizumab über den Brückenkomparator Placebo. 321

Tabelle 4-159: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 324

Tabelle 4-160 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE für die Suche nach RCT mit Inebilizumab 345

Tabelle 4-161 (Anhang): Aktualisierung der bibliografischen Literaturrecherche in MEDLINE für die Suche nach RCT mit Inebilizumab 345

Tabelle 4-162 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE für die Suche nach RCT mit Inebilizumab 346

Tabelle 4-163 (Anhang): Aktualisierung der bibliografischen Literaturrecherche in EMBASE für die Suche nach RCT mit Inebilizumab 346

Tabelle 4-164 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials für die Suche nach RCT mit Inebilizumab 347

Tabelle 4-165 (Anhang): Aktualisierung der bibliografischen Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials für die Suche nach RCT mit Inebilizumab. 347

Tabelle 4-166 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE für die Suche nach RCT der zVT 348

Tabelle 4-167 (Anhang): Aktualisierung der bibliografischen Literaturrecherche in MEDLINE für die Suche nach RCT der zVT 349

Tabelle 4-168 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE für die Suche nach RCT der zVT 350

Tabelle 4-169 (Anhang): Aktualisierung der bibliografischen Literaturrecherche in EMBASE für die Suche nach RCT der zVT 350

Tabelle 4-170 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials für die Suche nach RCT der zVT 351

Tabelle 4-171 (Anhang): Aktualisierung der bibliografischen Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials für die Suche nach RCT der zVT 352

Tabelle 4-172 (Anhang): Suche in Clinicaltrials.gov nach RCT mit Inebilizumab 354

Tabelle 4-173 (Anhang): Suche in WHO ICTRP nach RCT mit Inebilizumab 354

Tabelle 4-174 (Anhang): Suche in EU-CTR nach RCT mit Inebilizumab 354

Tabelle 4-175 (Anhang): Suche in Clinicaltrials.gov nach RCT der zVT 355

Tabelle 4-176 (Anhang): Suche in WHO ICTRP nach RCT der zVT 355
Tabelle 4-177 (Anhang): Suche in EU-CTR nach RCT der zVT 355
Tabelle 4-178 (Anhang): Ein- und Ausschlusskriterien mit Begründung für die Studienbewertung 357
Tabelle 4-179 (Anhang): Liste der in den Studienregistern identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Inebilizumab 360
Tabelle 4-180 (Anhang): Liste der in den Studienregistern identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit der zVT 362
Tabelle 4-181 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die RCP der Studie N-MOmentum nach CONSORT 367
Tabelle 4-182 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die OLP der Studie N-MOmentum nach TREND 400
Tabelle 4-183 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SAkuraStar (BN40900) 405
Tabelle 4-184 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie N-MOmentum 419
Tabelle 4-185 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SAkuraStar (BN40900) 441

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm zur Bewertung und Diagnose eines NMOSD-Schubs 58
Abbildung 4-2: Struktur des indirekten Vergleichs für Inebilizumab vs. Satralizumab nach Bucher et al., 1997 [2] 92
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Inebilizumab 98
Abbildung 4-4: Patientenfluss der AQP4-IgG-seropositiven Studienteilnehmer in der Studie N-MOmentum. 112
Abbildung 4-5: Medianwerte für die CD20-B-Zellzahl als Prozentsatz von Baseline im Laufe der Zeit, randomisiert-kontrollierter Zeitraum (ITT-Population). Die Spannweite stellen den 25. bis 75. IQR (Inter-Quartil-Bereich) dar. 121
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zu einem AC-bestätigten Schub“ der AQP4-seropositiven Population. 138
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier Kurve für die „Zeit bis zu einer Verschlechterung des EDSS-Wertes“ der AQP4-seropositiven Population 161
Abbildung 4-8: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Inebilizumab 214
Abbildung 4-9: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien zu Interventionen der zVT 215
Abbildung 4-10: Patientenfluss der AQP4-IgG-seropositiven Studienteilnehmer in der Studie SAkuraStar. 228
Abbildung 4-11: Netzwerkstruktur des indirekten adjustierten Vergleichs von Inebilizumab zu Satralizumab mit Placebo als Brückenkomparator. 241
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zu einem AC-bestätigten Schub“ der AQP4-seropositiven Population der N-MOmentum-Studie. 245
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für „Krankheitsschübe: Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubs“ aus SAkuraStar (BN40900) mit Satralizumab. 246
Abbildung 4-14: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 270
Abbildung 4-15: AC-bestätigte Schübe bei AQP4-IgG-seropositiven Patienten, die seit ⩾4 Jahren mit Inebilizumab behandelt werden. 291
Abbildung 4-16: Patientenfluss der AQP4-IgG-seropositiven Studienteilnehmer in der Studie N-MOmentum. 400
Abbildung 4-17: Patientenfluss der AQP4-IgG-seropositiven Studienteilnehmer in der Studie SAkuraStar. 417

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
°C	Grad Celsius
µL	Mikroliter
AAR	Jährliche Schubrate (Annualized attack rate)
AC	Adjudication Committee
ADA	Anti-Medikamenten-Antikörper (Anti-drug antibody)
AESI	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Adverse events of special interest)
AK	Antikörper
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance)
AQP4	Aquaporin-4
AST	Aspartat-Aminotransferase
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BMI	Body Mass Index
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use (Ausschuss für Humanarzneimittel)
cm	Zentimeter
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRF/eCRF	Formular für Fallberichte (Case report form)
CRO	Auftragsforschungsinstitut (Contract Research Organisation)
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical study report)
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
d	Tag(e)
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
dl	Deziliter
DNA	Desoxyribonukleinsäure

DOG	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft
EC	Eignungsausschuss (Eligibility committee)
ECG/EKG	Elektrokardiogramm (Electrocardiogramm)
EDSS	Expanded Disability Status Scale *(*Erweiterte Skala für den Behindertenstatus*)*
EDV	Early Discontinuation Visit (Vorzeitiger Abschlussbesuch)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelagentur)
EOS	Studienende (End of study)
EQ-5D/EQ-5D-3L	EuroQol 5 Dimensions (Level 3)
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU – Clinical Trials Regulation
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
FAS	Full Analysis Set
FDA	Food and Drug Administration
FSS	Functional System Scores (Funktionale Systemwerte)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Gute klinische Praxis (Good clinical practice)
Gd	Gadolinium
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HCG	humanes Choriongonadotropin
HCRU	Nutzung von Ressourcen im Gesundheitswesen (Healthcare Resource Utilization)
HR	Hazard ratio
IB	Informationsbroschüre (Investigator’s Brochure)
ICF	Formular für die informierte Zustimmung (Informed consent form)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IDMC	Unabhängiger Datenüberwachungsausschuss (Independent Data Monitoring Committee)
Ig	Immunoglobulin(e)
IgG	Immunglobulin G
IP	Prüfpräparat (Investigational product)
IQR	Inter-Quartil-Bereich
IST	Immunsupprimierende Therapie

ITT	Intention to treat
IV	Intravenös
IVRS/IXRS	interaktives Sprachdialogsystem (Interactive voice dialog system)
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
LLN	untere Grenze der Norm (Lower limit of normal)
ln	Natürlicher Logarithmus
LCSLC	Low-Contrast Sloan Letter Chart
LOCF	Last observation carried forward
LSM/LS-Mean	kleinstes quadratisches Mittel (Least squared mean)
m^2	Quadratmeter
MCS	mental component score
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	kleinster bedeutsamer Unterschied (minimal important differences)
mg	Milligramm
ml	Milliliter
MMF	Mycophenolat Mofetil
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
mRS	Modifizierte Rankin Skala
MRT/MRI	Magnetresonanztomographie (Magnetic Resonance Imaging)
MS	Multiple Sklerose
MTC	Mixed Treatment Comparison
N	Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe
n	Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten
NA	Nicht verfügbar (Not available)
NMO	Neuromyelitis-optica
NMOSD	Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (Neuromyelitis optica spectrum disorders)
NRS	Numerische Bewertungsskala (Numeric rating scale)
OLP/OLE	Open-label Phase (offene Verlängerungsphase)
OSI/OSIS	Optico-spinalen Beeinträchtigungsskala (Opticospinal impairment scale)
OR	Odds Ratio

PCS	Physical component score
PE	Plasmaaustausch (Plasma exchange)
PI	Prüfarzt (Principal Investigator)
PK	Pharmakokinetik
PD	Pharmakodynamik
PML	Progressive multifokale Leukenzephalopathie
PO	Orale Verabreichung (per os)
PT	Preferred Terms (nach MedDRA)
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
Q26W	Alle 26 Wochen
RAPD	Relativer afferenter Pupillendefekt
RCP	Randomisiert-kontrollierte Phase (Randomized Controlled Period)
RCT	Randomisiert-kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RNFL	retinalen Nervenfaserschicht
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SE	Standardfehler (Standard error)
SD	Standardabweichung (Standard deviation)
SF-36/SF-36v2	Short Form 36 Health Survey Questionnaire (Version 2)
SFP	Sicherheitsanschlussphase (Safety follow-up period)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class (nach MedDRA)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
T25W	Timed 25-Foot Walk Test
TB	Tuberkulose
TEAE	Behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis (Treatment emerged adverse event)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design

TTE	Time-to-Event-Analyse
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Obere Grenze der Norm (upper limit of normal)
US(A)	Vereinigte Staaten von Amerika
V_A	Sehschärfe (Visual acuity)
VAS	Visuelle Analogskala
vs.	versus
WHO	World Health Organization
WMWOdds	Wilcoxon-Mann-Whitney odds
ZBI	Zarit Burden Interview
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Die Fragestellung lautet, welchen medizinischen Nutzen und Zusatznutzen Inebilizumab im zu bewertenden Anwendungsgebiet hat. Hierzu wird in dem vorliegenden Dossier zunächst der Nutzen nach den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit von Inebilizumab im Vergleich zu Placebo sowie in der Langzeitbehandlung dargestellt. Für die Durchführung eines Vergleichs von Inebilizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) „Eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ werden in einer Literaturrecherche geeignete Studien identifiziert. In der Literaturrecherche werden nach Studien im Anwendungsgebiet mit den Wirkstoffen Eculizumab, Satralizumab, Rituximab, Tocilizumab, Azathioprin und Mycophenolat Mofetil (MMF) gesucht. In Modul 3 (Abschnitt 3.1.2) wird bereits ausgeführt, dass Satralizumab als ein geeigneter Wirkstoff erachtet wird, um im Rahmen der zVT „Eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ als Therapieoption eingesetzt zu werden. Zur Bestimmung des Zusatznutzens von Inebilizumab gegenüber der zVT, die vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) gemäß Niederschrift festgelegt worden ist, wird ein adjustierter indirekter Vergleich von Inebilizumab gegenüber Satralizumab abgebildet, da dies die bestverfügbare Evidenz ist.

NMOSD ist eine seltene Erkrankung, die unbehandelt zu schwerwiegenden Behinderungen wie Blindheit, Lähmung oder Tod führt und für die es keine Heilung gibt. Ursache sind meistens Autoantikörper, die zu Entzündungsreaktionen des zentralen Nervensystems und irreversiblen neurologischen Schäden führen. Die aktuelle Behandlung erfolgt mit zugelassen und nicht zugelassenen Arzneimitteln, die eine Zunahme des Behinderungsgrades verringern können. Aufgrund von Wirksamkeitsverlusten und Unverträglichkeiten der bestehenden Behandlungsmöglichkeiten besteht weiterhin ein großer medizinischer Bedarf die Zunahme des Behinderungsgrades dauerhaft verringern zu können. UPLIZNA ist das einzige zugelassene Arzneimittel, welches an der Ursache der Erkrankung angreift und die Entstehung der krankheitsverursachenden Autoantikörper verhindert.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Für die Ableitung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Inebilizumab werden prospektive, randomisierte, kontrollierte Studien eingeschlossen, die den Wirkstoff Inebilizumab, sowie die Wirkstoffe, die im Rahmen der zVT „ Eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ im Modul 3 im zu bewertenden Anwendungsgebiet benannt wurden, untersuchen. In Frage kommende Studien liefern Ergebnisse in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit. Eine Einschränkung der Studiendauer wird nicht vorgenommen. Die Studien können abgeschlossen oder laufend sein, es müssen jedoch Ergebnisse in Form von Vollpublikationen oder Berichten in deutscher oder englischer Sprache veröffentlicht sein, die eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen. Die bibliografische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE®, EMBASE und in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central

Register of Controlled Trials“ durchgeführt. Alle Registersuchen erfolgten in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register, ICTRP Search Portal (Suchportal der WHO), Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (EMA) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIce).

Datenquellen

Die Bestimmung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Inebilizumab basiert auf der Inebilizumab Zulassungsstudie N-MOmentum (CD-IA-MEDI-551-1155, NCT02200770) und der Satralizumab Zulassungsstudie SAkuraStar (BN40900, NCT02073279).

Bei N-MOmentum handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, randomisiert-kontrollierte Studie, in welcher die Wirksamkeit und Sicherheit von Inebilizumab als Monotherapie im Vergleich zu Placebo bei der Behandlung von NMOSD-Patienten untersucht wurde. Die Studie bestand aus einer randomisiert-kontrollierten Phase (RCP, randomized-controlled phase) und einer offenen Verlängerungsphase (OLP, Open-label phase) [1].

In der vorgestellten Studie N-MOmentum wurde die Kontrollpopulation mit Placebo behandelt. Die Zuteilung der Patienten erfolgte in einem Verhältnis von 3:1, um die Sicherheit und Wirksamkeit von Inebilizumab gegenüber Placebo für Patienten mit NMOSD zu untersuchen. Für die Darstellung der Ergebnisse der N-MOmentum-Studie und den indirekten Vergleich wurden nur die Patienten betrachtet, die eine AQP4-IgG-seropositive NMOSD haben, da diese dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechen.

Im zu bewertenden Anwendungsgebiet hat der G-BA als zVT für Inebilizumab „Eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ festgelegt. Danach hat der Arzt die Möglichkeit, eine Auswahl aus verschiedenen Therapieoptionen zur Behandlung der NMOSD vorzunehmen. Im Anwendungsgebiet liegen keine direkt vergleichenden Studien vor, welche Inebilizumab gegenüber einer oder mehrerer Therapieoptionen untersuchen. Zur Identifikation von geeigneten Studien für einen indirekten Vergleich erfolgte eine systematische Literaturrecherche (Abschnitt 4.2.3). Um einen adäquaten indirekten Vergleich durchführen zu können, wurde nach randomisiert-kontrollierten Studien mit denen im Anwendungsgebiet beschriebenen und/oder zugelassenen Arzneimitteln Eculizumab, Rituximab, Azathioprin, MMF, Tocilizumab und Satralizumab gesucht. Bei der Studienselektion wurde nach Studien mit AQP4-IgG-seropositiven NMOSD-Patienten ohne begleitende immunsupprimierende Therapie (IST) selektioniert, entsprechend dem Anwendungsgebiet von Inebilizumab.

Im Zuge der systematischen Literaturrecherche konnte eine Studie identifiziert werden, welche eine ausreichende Evidenzstufe aufwies und den Ein- und Ausschlusskriterien entsprach. Dabei handelte es sich um die Zulassungsstudie von Satralizumab als Monotherapie (SAkuraStar). Weitere Studien zu anderen Arzneimitteln im Anwendungsgebiet waren aufgrund der zu niedrigen Evidenzstufe und/oder der eingeschlossenen Population nicht geeignet für einen adjustierten indirekten Vergleich.

Basierend auf der in Abschnitt 4.2.3 dargestellten systematischen Literaturrecherche wurde in dem vorliegenden Nutzendossier ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher et al., 1997

mit Placebo als Brückenkomparator durchgeführt [2]. Es wurde Inebilizumab gegenüber Satralizumab verglichen, basierend auf der für dieses Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet relevanten Zulassungsstudie SAkuraStar.

In der Studie SAkuraStar wurde Satralizumab als Monotherapie bei NMOSD-Patienten untersucht. Für den indirekten Vergleich wird die Zulassungspopulation der Patienten mit AQP4-IgG-seropositiver NMOSD der SAkuraStar-Studie herangezogen. Bei der SAkuraStar-Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie. Die Patienten wurden in der RCP in einem 2:1 Verhältnis entweder Satralizumab oder dem Placebo-Arm zugeteilt.

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

Die Aussagekraft der Nachweise wird entsprechend den in der Verfahrensordnung des G-BA vorgegebenen Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials basierend auf den entsprechenden Bewertungsbögen eingeschätzt [3]. Als Grundlage für diese Bewertung werden die Studienregistereinträge, das Studienprotokoll, der statistische Analyseplan (SAP), der klinische Studienbericht (CSR, Clinical study report), sowie relevante Veröffentlichungen herangezogen.

Eine Beschreibung der N-MOmentum-Studie, sowie der SAkuraStar-Studie erfolgte nach dem "Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statement 2010" und die relevante Teilpopulation der AQP4-IgG seropositiven NMOSD-Patienten wurde in den jeweiligen Flussdiagrammen dargestellt (Anhang 4-E). Die vorliegenden Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten wurden den Bereichen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit zugeordnet und jeweils zusammenfassend beschrieben.

Das Verzerrungspotenzial der Studien N-MOmentum und SAkuraStar wurde auf Studienebene und auf Endpunktebene bewertet. Das Verzerrungspotenzial der Studie N-MOmentum ist als niedrig einzuschätzen, bei SAkuraStar ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene unklar. Betrachtet wurde die Erzeugung der Randomisierungssequenz, Verdeckung der Gruppenzuteilung, Verblindung, ergebnisgesteuerte Berichterstattung, adäquate Umsetzung des Intention-to-Treat-Prinzips und sonstige Aspekte. Die Verzerrungsaspekte sind in den Bewertungsbögen im Anhang 4-F ausführlich dargestellt.

Es wurden Subgruppenanalysen der Studie N-MOmentum durchgeführt, um die Konsistenz der Therapieeffekte zu betrachten und die Übertragbarkeit auf den deutschen Studienkontext darzustellen. Dabei wurde das Alter, das Geschlecht, der EDSS-Wert bei Baseline, die Anzahl vorheriger NMOSD-Schübe, die Krankheitsdauer der NMOSD, die Region und Ethnie der Probanden, sowie die Verwendung vorheriger NMOSD-Präparate untersucht.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Im Folgenden wird der Nutzen von Inebilizumab in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet dargestellt. Hierzu werden zunächst die zentralen Ergebnisse der randomisiert-kontrollierten Studie N-MOmentum aufgeführt, bei welcher in einem direkten Vergleich von Inebilizumab gegenüber Placebo der Nutzen des Prüfpräparats (IP) zur Behandlung von AQP4-IgG-seropositiven Patienten betrachtet wurde. Anschließend erfolgt die Bestimmung des Zusatznutzens und des Ausmaßes des Zusatznutzens von Inebilizumab gegenüber der zVT.

Darstellung der Ergebnisse der Studie N-MOmentum: Inebilizumab vs Placebo

Tabelle 4-1: Darstellung der Ergebnisse der Studie N-MOmentum der Patienten mit AQP4-IgG-seropositiver NMOSD.

Studie N-MOmentum	**300 mg Inebilizumab vs. Placebo, IV**
Endpunkt	**Effektschätzer (95 % KI), p-Wert**
Mortalität	
Todesfälle	Während der RCP kam es zu keinen Todesfällen in der Studie N-MOmentum.
Morbidität	
Krankheitsschübe	
Zeit bis zu einem AC-bestätigten NMOSD-Schub	HR 0,227 (95 % KI=0,1214, 0,4232) **p<0,0001**
Jährliche Schubrate	Ratenverhältnis 0,19 (95 % KI=0,095, 0,383) **p<0,0001**
Zunahme der Behinderung	
Zeit bis zur Verschlechterung des EDSS-Wertes	HR 0,469 (95 % KI=0,265, 0,831) **p=0,0095**
Verschlechterung des EDSS-Wertes beim letzten Besuch	OR 0,352 (95 % KI=0,1704, 0,7252) **p=0,0047**
Veränderung der Schmerzen mittels NRS (Kovarianzanalyse-Modell)	
Schmerz-Werte für die Beine	LSM-Differenz (SE) -0,932 (0,366) (95 % KI=-1,6532, -0,2104) SMD 0,329 (95 % KI=0,013, 0,644) **p=0,0116**
Schmerz-Werte für die Beine bei Probanden mit „Anzahl vorheriger NMOSD-Schübe ≥ 2“	LSM-Differenz (SE) -1,389 (0,412) (95 % KI=-2,201, -0,576) SMD 0,613 (95 % KI=0,251, 0,975) **p=0,0009**
Lebensqualität	
SF-36v2 (Kovarianzanalyse-Modell)	
MCS	LSM-Differenz (SE) 1,824 (1,567) (95 % KI=-1,2658, 4,9137)

	p=0,2457
PCS	LSM-Differenz (SE) 0,914 (1,203) (95 % KI=-1,4589, 3,2878) p=0,4482
Sicherheit und Verträglichkeit	
Gesamtrate der Patienten mit UEs	HR 0,954 (95 % KI=0,659, 1,381) p=0,805
UEs Grad 3 & Grad 4	HR 0,587 (95 % KI=0,237, 1,455) p=0,250
Gesamtrate der Patienten mit SUEs	HR 0,354 (95 % KI=0,118, 1,056) p=0,062
Gesamtrate der Patienten mit AESI	HR 0,913 (95 % KI=0,585, 1,423) p=0,686
Therapieabbrüche wegen UEs	RR 1,61 (95 % KI=0,08, 33,1) p=1,0000
AC=Adjudication Committee, AESI=Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, EDSS=Expanded Disability Status Scale, HR=Hazard Ratio, IV=Intravenös, KI=Konfidenzintervall, LSM=kleinstes quadratisches Mittel, MCS=Mental component score, NMOSD=Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen, NRS=Numerische Bewertungsskala, PCS=Physical component score, SE=Standardfehler, SF-36v2=Short Form 36 Health Survey Questionnaire (Version 2), SUE=Schwerwiegendes UE, TEAE=Behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis, UE=Unerwünschtes Ereignis	

Mortalität

Die Todesfälle wurden in der Studie N-MOmentum über die unerwünschten Ereignisse (UE) erhoben. Insgesamt kam es in der randomisiert-kontrollierten Phase der Studie N-MOmentum zu keinem Todesfall.

Morbidität

Der medizinische Nutzen von Inebilizumab in der Nutzenkategorie Morbidität wird mit den patientenrelevanten Endpunkten „Zeit bis zu einem AC-bestätigten NMOSD-Schub“, „Jährliche Schubrate“, „Schweregrad eines NMOSD-Schubs“, „Erholungsrate eines NMOSD-Schubs“, „Zeit bis zur Verschlechterung des EDSS-Wertes“, „Verschlechterung des EDSS-Wertes“, „Veränderung der mRS“, „Veränderung der binokularen Niedrigkontrastsehschärfe“, „Veränderung der Schmerzen mittels NRS“, „NMOSD-bedingte stationäre Krankenhausaufenthalte“ und „Suizidalität” der Studie N-MOmentum dargestellt. Außerdem wird der klinisch relevante Endpunkt „Verringerung der kumulativen Gesamtzahl aktiver MRT-Läsionen“ betrachtet.

<u>Zeit bis zu einem AC-bestätigten NMOSD-Schub</u>

In der RCP der Studie N-MOmentum zeigt sich in dem Endpunkt „Zeit bis zu einem AC-bestätigten NMOSD-Schub“ ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Inebilizumab. Die mediane Zeit bis zu einem AC-bestätigten NMOSD-

Schub wird in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Es ergibt sich ein Vorteil im Behandlungsarm mit Inebilizumab durch die Reduktion des Risikos einen AC-bestätigten NMOSD-Schub zu erleiden, um 77 %.

Der Endpunkt wurde durch 10 Sensitivitätsanalysen überprüft. Die Sensitivitätsanalysen bestätigen die Vorteile von Inebilizumab im Vergleich zu Placebo durch eine robuste Reduktion des Risikos, einen AC-bestätigten NMOSD-Schub zu erleiden, welches zwischen 83 % und 65 % liegt.

Jährliche Schubrate

In der RCP der Studie N-MOmentum zeigt sich in dem Endpunkt „Jährliche Schubrate“ ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Inebilizumab. Es ergibt sich bei der Analyse dieses Endpunktes ein Vorteil im Behandlungsarm mit Inebilizumab durch die Verringerung der jährlichen Schubrate, um 81 %.

Mit einer Reduktion der jährlichen Schubrate auf 0,24 Schübe im Vergleich zum Placebo-Arm mit einer jährlichen Schubrate von 1,1 Schüben pro Jahr in der N-MOmentum-Studie, stellt die Behandlung mit Inebilizumab eine signifikante Verbesserung dar. Auch im Bereich der Langzeitwirkung weist Inebilizumab deutlich positive Effekte auf die Schubhäufigkeit auf. Diese Untersuchung wird auch durch die 4-Jahres-Daten bestätigt, welche im Zuge der N-MOmentum-Studie erhoben wurden. In Rensel et al. 2021 wurde die Schubhäufigkeit vor und nach Beginn der Inebilizumab-Behandlung betrachtet bei Patienten, welche mindestens 4 Jahre in der Studie eingeschlossen waren [4]. Es kann eine deutliche Reduktion der Schubfrequenz nach Beginn der Inebilizumab-Therapie festgestellt werden. Die Wahrscheinlichkeit, dass die Patienten nach 4 Jahren Schub-frei sind, liegt bei 82,7 % bei AQP4-IgG-seropositiven NMOSD-Patienten.

Zeit bis zur Verschlechterung des EDSS-Wertes

In der RCP der Studie N-MOmentum zeigt sich in der zusätzlichen Analyse zum Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung des EDSS-Wertes“ ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Inebilizumab. Die mediane Zeit bis zu einer Verschlechterung des EDSS-Wertes wird in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Es ergibt sich ein Vorteil im Behandlungsarm mit Inebilizumab durch die Reduktion des Risikos, eine Verschlechterung des EDSS-Wertes bzw. des neurologischen Behinderungsgrad zu erleiden, um 53 %. Während der OLP kam es durch die Behandlung mit Inebilizumab zu einer Stabilisierung des EDSS-Wertes. Dies zeigt die positiven Langzeiteffekte von Inebilizumab auf NMOSD-Patienten im Bereich des EDSS.

Veränderung der Schmerzen mittels numerischer Bewertungsskala (NRS, *numeric rating scale*)

Die Behandlung mit Inebilizumab führt zu einem statistisch signifikanten Effekt gegenüber Placebo bei der Reduktion der Schmerzen in den Beinen mit einer standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) von 0,329 (95 % KI=0,013, 0,644, p=0,0116). Die Patienten der Inebilizumab-Gruppe hatten statistisch signifikant weniger Schmerzen in den Beinen im

Vergleich zum Placebo-Arm. Bei den Patienten mit „Anzahl vorheriger NMOSD-Schübe ≥ 2“ zeigt sich, dass die Behandlung mit Inebilizumab statistisch signifikant und klinisch relevant die Schmerzen in den Beinen reduziert (SMD=0,613; 95 % KI=0,251, 0,975; p=0,0009).

In der OLP wurden ebenfalls die Schmerzen an 5 relevanten Körperstellen gemessen. Dabei zeigt sich über einen Zeitraum von mindestens 2 Jahren, dass unter Inebilizumab keine Veränderung der Schmerzscores bei Patienten mit AQP4-IgG-seropositiver NMOSD zu beobachten ist.

Zusammenfassung Morbidität

In der RCP der Studie N-MOmentum zeigt sich ein Vorteil für den Behandlungsarm mit Inebilizumab gegenüber Placebo in dem Endpunkt „Zeit bis zu einem AC-bestätigtem NMOSD Schub“. Der Vorteil liegt in der Reduktion des Risikos, einen AC-bestätigten NMOSD-Schub zu erleiden, um 77 % gegenüber Placebo. Dies wird durch die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen bekräftigt. Unterstützt wird dieses Ergebnis durch den Vorteil für den Behandlungsarm mit Inebilizumab in dem Endpunkt „Jährliche Schubrate“. Der Vorteil liegt in der Verringerung der jährlichen Schubrate, um 81 %.

Ebenso liegt ein Vorteil von Inebilizumab gegenüber Placebo in der Kategorie „Zunahme der Behinderung*“* vor. Bei dem Endpunkt „Zeit bis Verschlechterung des EDSS-Werts“ liegt der Vorteil bei Inebilizumab in der Reduktion des Risikos, eine Verschlechterung des EDSS-Wertes bzw. der Krankheitssymptomatik zu erleiden, um 53 %.

Bei der Erhebung des patientenrelevanten Endpunkts „Schmerzen“ zeigt sich in der Kategorie „Schmerzen in den Beinen“ ein statistisch signifikanter Vorteil bei der Behandlung mit Inebilizumab gegenüber Placebo. Durch Inebilizumab kommt es somit für die AQP4-IgG-seropositiven NMOSD-Patienten zu einer messbaren Reduktion der Schmerzen.

In der Gesamtschau der Nutzenkategorie Morbidität ergibt sich ein konsistentes Bild mit Vorteilen im Behandlungsarm mit Inebilizumab. In der Studie N-MOmentum wird deutlich, dass der Vorteil verzögert einsetzender Krankheitsschübe sich in einer Abschwächung schwerwiegender Symptome und einer spürbaren Linderung der Erkrankung ausdrücken. Dabei manifestiert sich ebenso in der OLP der N-MOmentum-Studie über die verschiedenen Endpunkte hinweg eine Stabilisierung der Erkrankung.

Lebensqualität

<u>SF-36v2</u>

In der Studie N-MOmentum wird im Endpunkt SF-36v2 bei dem „*mental component score“* (MCS) und dem „*physical component score“* (PCS) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt. Eine numerische Verbesserung der Lebensqualität durch die zweijährige Behandlung mit Inebilizumab im Vergleich zu Baseline verdeutlicht den Vorteil von Inebilizumab auf die psychische Verfassung der NMOSD-Patienten.

Sicherheit und Verträglichkeit

In der N-MOmentum-Studie wurde die Verträglichkeit und Sicherheit von Inebilizumab detailliert untersucht. Aufgrund des Studiendesigns wurden zusätzlich zur Erhebung der unerwünschten Ereignisse und der Darstellung des relativen Risikos auch *time-to-event*-Analysen durchgeführt. Die Analyse der unerwünschten Ereignisse zeigt, dass keine Unterschiede zwischen Inebilizumab und Placebo vorliegen. Mit Inebilizumab liegt somit eine sichere und verträgliche Behandlung der NMOSD vor.

Es wechselten insgesamt 201 Patienten in die OLP und erhielten für mindestens zwei Jahre eine Behandlung mit Inebilizumab. Von diesen Studienteilnehmern trat insgesamt nur bei 4 Patienten ein Ereignis auf, das zum Absetzten des Prüfpräparates führte. Somit ist Inebilizumab langfristig eine verträgliche und sichere Therapie der NMOSD und als Langzeittherapie geeignet.

Fazit der Studie N-MOmentum

Die N-MOmentum-Studie ist mit 230 Studienteilnehmern die bislang größte placebo-kontrollierte RCT in dieser Erkrankung. Die OLP dieser Studie ist mit 216 Studienteilnehmern ebenso die größte ihrer Art in dieser Erkrankung, mit einer mittleren Behandlungsdauer von 3,2 Jahren und insgesamt Daten von über 730 Patientenjahren. Es zeigt sich ein deutlicher Vorteil gegenüber Placebo durch verzögert einsetzende Krankheitsschübe, der sich in einer Abschwächung schwerwiegender Symptome und einer spürbaren Linderung der Erkrankung ausdrückt. Erstmalig konnte in der N-MOmentum-Studie in dieser Erkrankung gezeigt werden, dass eine Behandlung mit einem Arzneimittel Vorteile hinsichtlich der Schmerzen aufweist. In der OLP der N-MOmentum-Studie zeigt sich über verschiedene Endpunkte hinweg eine Stabilisierung der Erkrankung bei guter Verträglichkeit.

Die Ergebnisse der Studie N-MOmentum gelten für alle untersuchten Patientensubgruppen gleichermaßen und sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Daher stellen diese positiven Ergebnisse der N-MOmentum-Studie gepaart mit der strikten Operationalisierung der Endpunkte und der GCP konformen Studiendurchführung, das **aussagekräftigste Evidenzgebäude** mit der höchsten Aussagesicherheit bezüglich **Wirksamkeit und Sicherheit** in dieser Erkrankung dar, was einen patientenrelevanten Vorteil darstellt.

Bestimmung des Zusatznutzens von Inebilizumab im Vergleich zur zVT

Im Folgenden werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Inebilizumab gegenüber der zVT dargestellt. Der G-BA hat als zVT „Eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ bestimmt [5, 6].

Es liegen keine Studien vor, die einen direkten Vergleich der Therapie mit Inebilizumab und der zVT „Einer Therapie nach Maßgabe des Arztes“ durchführen.

Um dennoch annäherungsweise einen Vergleich der Wirksamkeit von Inebilizumab mit den Arzneistoffen, die Bestandteil der zVT sind, zu ermöglichen, wurde nach geeigneten Studien für einen indirekten Vergleich gesucht. Basierend auf der in Abschnitt 4.2.3 dargestellten systematischen Literaturrecherche konnte nur die SAkuraStar-Studie als geeignet für einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher et al., 1997 identifiziert werden [2]. Andere Studien hatten entweder eine zu geringe Evidenzstufe, oder entsprachen nicht den Ein- und Ausschlusskriterien und waren daher nicht für einen adjustierten indirekten Vergleich geeignet. Das Studiendesign der N-MOmentum-Studie und SAkuraStar-Studie sind vergleichbar und es liegen Daten für AQP4-IgG-seropositive NMOSD-Patienten vor.

Aufgrund eines beim G-BA veröffentlichten Nutzendossiers liegen ausreichend Informationen vor, um einen Vergleich der Studien N-MOmentum und SAkuraStar durchzuführen. Dabei zeigt sich, dass eine vergleichbare Studienpopulation in den beiden Studien vorhanden ist. Es handelt sich jeweils um placebokontrollierte Studien, sodass ein adjustierter indirekter Vergleich mit Placebo als Brückenkomparator nach Bucher et al., 1997 durchgeführt wird, um den Zusatznutzen von Inebilizumab im Vergleich zu Satralizumab im zu bewertenden Anwendungsgebiet zu bestimmen [2]. Die Ergebnisse dieses adjustierten indirekten Vergleichs werden in Tabelle 4-2 dargestellt.

Aufgrund der randomisierten und kontrollierten Zulassungsstudien der beiden Arzneimittel kann bei der Betrachtung des Zusatznutzens von Inebilizumab gegenüber Satralizumab wegen der Verwendung eines adjustierten indirekten Vergleichs, trotz hochwertiger RCTs, nur von einer niedrigen Ergebnissicherheit ausgegangen werden.

Tabelle 4-2: Darstellung des adjustierten indirekten Vergleichs von Satralizumab zu Inebilizumab über den Brückenkomparator Placebo.

Studie N-MOmentum	**Inebilizumab vs. Satralizumab**	
Endpunkt	**Effektschätzer (95 % KI)**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Mortalität		
Erhebung über UEs		Kein Beleg für einen Zusatznutzen
Morbidität		
Zeit bis zu einem bestätigten NMOSD-Schub	HR 0,87 (0,30, 2,56)	Kein Beleg für einen Zusatznutzen
Sicherheit und Verträglichkeit		
Gesamtrate der Patienten mit UEs	HR 0,76 (0,38, 1,54)	Kein Beleg für einen Zusatznutzen
Gesamtrate der Patienten mit SUEs	HR 0,49 (0,08, 2,86)	
EDSS=Expanded Disability Status Scale, KI=Konfidenzintervall, NMOSD=Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen, UE=unerwünschtes Ereignis		

Mortalität

Während der N-MOmentum-Studie und der SAkuraStar-Studie kam es zu keinem Todesfall.

Morbidität

Zeit bis zu einem bestätigten NMOSD-Schub

Wie bei der N-MOmentum-Studie wurde auch bei der SAkuraStar-Studie die „Zeit bis zu einem bestätigten NMOSD-Schub“ erhoben.

Bei dem adjustierten indirekten Vergleich von Inebilizumab zu Satralizumab ergibt sich mit einem HR von 0,87 ein numerischer Vorteil für den Behandlungsarm mit Inebilizumab.

Lebensqualität

Ein adjustierter indirekter Vergleich des SF-36v2 von Inebilizumab zu Satralizumab war aufgrund der niedrigen Rücklaufquote in der SAkuraStar-Studie nicht möglich.

Zur Bewertung der Lebensqualität sollte auch beachtet werden, dass die dauerhafte Behandlung mit Satralizumab aus 13 subkutanen Gaben und die mit Eculizumab aus 26 intravenösen Gaben im Jahr besteht. Diese häufigen Behandlungstermine und weiteren notwendigen ärztlichen Untersuchungen im Rahmen der Behandlung mit Satralizumab und Eculizumab schränken die Lebensqualität der NMOSD Patienten, welche überwiegend im berufsfähigen und Kinder erziehenden Alter sind, erheblich ein. Hingegen sieht eine dauerhafte Behandlung mit Inebilizumab lediglich zwei Anwendungen im Jahr vor, die im Rahmen der normalen ärztlichen Betreuung durchgeführt werden können und nur einen geringen negativen Einfluss auf die Lebensqualität haben. Daher besteht ein deutlicher patientenrelevanter Vorteil in Bezug auf die Lebensqualität für Inebilizumab im Vergleich zu Satralizumab und Eculizumab aufgrund des Behandlungsschemas.

Sicherheit und Verträglichkeit

Bei dem Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit“ wurde in der Studie SAkuraStar, wie bei der N-MOmentum-Studie, die Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses untersucht.

Die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs von Inebilizumab zu Satralizumab zeigen die unterschiedlichen Sicherheitsprofile der Arzneimittel auf. Insgesamt ergeben die Auswertungen zu der Gesamtrate der UEs mit einem HR von 0,76 sowie zu der Gesamtrate der SUEs mit einem HR 0,49 einen numerischen Vorteil für den Behandlungsarm mit Inebilizumab.

Zusammenfassung der Betrachtung Inebilizumab vs. Satralizumab

In dem adjustierten indirekten Vergleich von Inebilizumab zu Satralizumab zeigen sich in den Auswertungen zu dem Endpunkt „Zeit bis zu einem bestätigten NMOSD-Schub“ und zu den

unerwünschten Ereignissen konsistente numerische Vorteile für den Behandlungsarm mit Inebilizumab. Diese Analysen dokumentieren einen klaren Trend der Überlegenheit im Vergleich zu Satralizumab, einem Arzneimittel, für welches der G-BA einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt hat.

Vorteile ergeben sich auch auf Basis des Wirkmechanismus, denn Inebilizumab ist der erste zugelassene Antikörper, der über die Bindung an CD19 zu einer umfassenden, effizienten und langfristigen B-Zell-Depletion führt. Es ist die einzige zugelassene Therapieoption, welche am Ursprung der Krankheitsentstehung ansetzt und nicht erst nachgeschaltete Mechanismen wie der ILL-6-Dysregualtion oder Bildung des Komplementkomplex unterbindet. Ein weiterer patientenrelevanter Vorteil ergibt sich durch die niedrigere Belastung der Patienten aufgrund der deutlich selteneren Behandlungs- und Untersuchungstermine, den die halbjährliche Behandlung mit Inebilizumab gegenüber der zVT hat.

Gesamtbewertung

Insgesamt zeigen sich patientenrelevante Vorteile für Inebilizumab gegenüber der zVT, aufgrund des Wirkmechanismus, der am Ursprung der Krankheitsentstehung ansetzt, des aussagekräftigsten Evidenzgebäudes mit der höchsten Aussagesicherheit bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit in dieser Erkrankung, dem dokumentierten klaren Trend der Überlegenheit im Vergleich zu Satralizumab und dem patientenrelevanten Vorteil, den die halbjährliche Behandlung mit Inebilizumab gegenüber der zVT hat.

Daher ergibt sich aufgrund dieser patientenrelevanten Vorteile **ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von Inebilizumab gegenüber der zVT.

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.

In diesem Nutzendossier wird der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen von Inebilizumab in der zugelassenen Indikation als Monotherapie für die Behandlung von Erwachsenen mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD), die Anti-Aquaporin4 (AQP4)-Antikörper positiv sind, untersucht.

Patientenpopulation

Die für die betrachtete Fragestellung in Frage kommende Patientenpopulation umfasst entsprechend der Zulassung erwachsene NMOSD Patienten, die AQP4-Antikörper aufweisen. In der Studie N-MOmentum waren seropositive und seronegative Patienten eingeschlossen. Im Folgenden wird auf die Zulassungspopulation der AQP4-IgG-seropositiven NMOSD-Patienten eingegangen.

Intervention

Die in der N-MOmentum-Studie eingesetzte Intervention von Inebilizumab entspricht der zugelassenen und in der Fachinformation beschriebenen Dosierung (DDD) [7]. Die empfohlene Dosierung von Inebilizumab ist eine intravenöse (IV) Infusion von 300 mg an Tag 1 und Tag 15. Anschließend wird Inebilizumab alle 6 Monate verabreicht. Eine immunsuppressive Hintergrundtherapie war in der Studie nicht vorgesehen. Die Patienten wurden über einen Zeitraum von 197 Tagen (die RCP) auf neue oder sich verschlimmernde Symptome eines möglichen NMOSD-Schubs beobachtet.

In der OLP konnten anschließend auch die Placebo-Patienten auf Inebilizumab wechseln. Für die Vergleichbarkeit der Studienarme in der OLP, wurden alle Patienten an Tag 1 und Tag 15 behandelt. Patienten, die während der RCP mit Inebilizumab behandelt wurden, erhielten an Tag 1 eine IV-Infusion mit 300 mg Inebilizumab und an Tag 15 eine IV-Infusion mit Placebo. Patienten, die in der RCP im Placebo-Arm waren, erhielten an Tag 1 und an Tag 15 jeweils 300 mg Inebilizumab IV. Hierdurch wurde die Verblindung auch während der OLP aufrechterhalten.

Vergleichstherapie

In der vorgestellten Studie N-MOmentum wurde als Vergleichstherapie Placebo gewählt. Die Zuteilung der Patienten erfolgte in einem Verhältnis von 3:1, um die Sicherheit und

Wirksamkeit von Inebilizumab gegenüber Placebo für Patienten mit AQP4-IgG-seropositiver NMOSD zu untersuchen.

In dem zu bewertenden Anwendungsgebiet hat der G-BA als zVT für Inebilizumab „Eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ festgelegt. Hierzu soll der Arzt eine Auswahl aus verschiedenen Therapieoptionen zur Behandlung der NMOSD treffen. Basierend auf der in Abschnitt 4.2.3 dargestellten systematischen Literaturrecherche wurden in dem vorliegenden Nutzendossier ein adjustierter indirekter Vergleiche nach Bucher et al., 1997 mit Placebo als Brückenkomparator durchgeführt [2]. Es wurde Inebilizumab gegenüber Satralizumab verglichen, basierend auf der für dieses Arzneimittel in der Indikation der AQP4-IgG-seropositiven NMOSD relevanten Zulassungsstudie SAkuraStar zur Monotherapie von Satralizumab.

Endpunkte

Laut § 35a Abs. 1 S.7 SGB V iVm § 5 Abs. 2 AM-NutzenV sind zur Bewertung des Zusatznutzens insbesondere patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit zu berücksichtigen [3, 8].

Der Nutzen von Inebilizumab wird anhand patientenrelevanter Endpunkte aus den Bereichen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen dargestellt.

Folgende patientenrelevante Endpunkte werden im Dossier für die Darstellung der Placebo-kontrollierten Studie N-MOmentum herangezogen:

Mortalität

- Todesfälle wurden im Rahmen der UE erhoben

Morbidität

- Krankheitsschübe:
    - Zeit bis zu einem AC-bestätigten NMOSD-Schub
    - Jährliche Schubrate basierend auf Schüben während der RCP (AAR, *Annualized attack rate*)
    - Anzahl Schübe nach Schweregrad
        - Schweregrad eines NMOSD-Schubs (basierend auf Kriterien des AC)
        - Schweregrad eines NMOSD-Schubs (basierend auf OSI)
        - Erholungsrate eines NMOSD-Schubs (basierend auf OSI)
- Zunahme der Behinderung:

  - Zeit bis zu einer Verschlechterung des EDSS-Wertes
  - Verschlechterung des EDSS-Wertes
  - Veränderung der mRS (Modifizierte Rankin Skala)
- Veränderung der binokularen Niedrigkontrastsehschärfe
- Veränderung der Schmerzen mittels NRS
- NMOSD-bedingte stationäre Krankenhausaufenthalte
- Ergänzend: Verringerung der kumulativen Gesamtzahl aktiver MRT-Läsionen (neue Gd-anreichernde T1- oder neue/vergrößerte T2-Läsionen)
- Suizidalität (mittels C-SSRS, Columbia-Suicide Severity Rating Scale)

Lebensqualität

- SF-36v2 (MCS und PCS)

Sicherheit und Verträglichkeit

- Gesamtrate der Patienten mit UEs
- UEs differenziert nach Schweregrad
- Gesamtrate der Patienten mit SUEs
- Gesamtrate der Abbrüche wegen UE
- TEAEs nach SOC und PT, die bei mind. 10 % der Patienten oder bei mind. 10 Patienten aufgetreten sind
- SUEs und UEs ≥ Grad 3 nach SOC und PT, die bei mind. 5 % der Patienten aufgetreten sind
- TEAEs von besonderem Interesse (AESI) differenziert nach Schweregrad

Bei dem indirekten adjustierten Vergleich von Inebilizumab zu Satralizumab wurden diese Endpunkte betrachtet:

Mortalität

- Todesfälle wurden im Rahmen der UE erhoben

Morbidität

- Krankheitsschübe:
    - Zeit bis zu einem AC-bestätigten NMOSD-Schub
    - Jährliche Schubrate
- Zunahme der Behinderung:
    - Zeit bis zu einer Verschlechterung des EDSS-Wertes

Sicherheit und Verträglichkeit

- Gesamtrate der Patienten mit UEs
- Gesamtrate der Patienten mit SUEs
- TEAEs nach SOC und PT, die bei mind. 10 % der Patienten oder bei mind. 10 Patienten aufgetreten sind
- SUEs und UEs ≥ Grad 3 nach SOC und PT, die bei mind. 5 % der Patienten aufgetreten sind

Studientyp

Der Nachweis des Nutzens von Inebilizumab erfolgt auf Grundlage der pivotalen Studie CD-IA-MEDI-551-1155 (NCT02200770), auch als N-MOmentum-Studie bezeichnet. Zuvor wurde Inebilizumab in zwei Phase 1 Studien in den Indikationen systemische Sklerose (MI-CP200) und schubförmiger Multipler Sklerose (CD-IA-MEDI-551-1102) untersucht und es wurde nach intravenöser oder subkutaner Verabreichung von Inebilizumab in allen Dosisstufen eine Depletion der zirkulierenden B-Zellen (≥ 99 %) beobachtet.

Bei der N-MOmentum-Studie handelt es sich um eine multizentrische, multinationale, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie (randomized controlled trial, RCT) (Evidenzstufe 1b) mit einer OLP, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Inebilizumab bei erwachsenen Patienten mit AQP4-IgG seropositiver oder seronegativer NMOSD zu untersuchen.

Für die Nutzenbewertung wird nur die Population der AQP4-IgG-seropositiven NMOSD-Patienten herangezogen, für die Inebilizumab zugelassen worden ist. Die Studie N-MOmentum war stratifiziert nach seropositiven und seronegativen Patienten, so dass die Randomisierung nicht beeinträchtigt wird.

Im Zuge des adjustierten indirekten Vergleichs wird Inebilizumab gegenüber Satralizumab verglichen. Grundlage hierfür ist die SAkuraStar-Studie, welche Satralizumab als Monotherapie bei NMOSD-Patienten untersucht. Für den indirekten Vergleich wird die Zulassungspopulation der Patienten mit AQP4-IgG-seropositiver NMOSD herangezogen. Bei der SAkuraStar-Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie. Die Patienten wurden in der randomiserten Phase der Studie (RCP) in einem 2:1 Verhältnis entweder Satralizumab oder dem Placebo-Arm zugeteilt.

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.

Patientenpopulation

Die betrachtete Patientenpopulation entspricht der Patientenpopulation wie unter 4.2.1 beschrieben.

In der Studie N-MOmentum waren erwachsene Patienten mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) eingeschlossen. In dem hier vorliegenden Dossier wird die Zulassungspopulation der anti-Aquaporin4 (AQP4)-Antikörper positiven Patienten betrachtet, da diese Population dem Anwendungsgebiet entspricht. Insgesamt wurden 213 AQP4-IgG-seropositive Patienten in die beiden Studienarmen zur Behandlung mit entweder Inebilizumab oder Placebo randomisiert.

Intervention

In der Studie N-MOmentum wurden NMOSD-Patienten in einem Verhältnis von 3 zu 1 in die beiden Studienarme randomisiert:

- 300 mg Inebilizumab an Tag 1 und Tag 15 (n=161)

- Placebo an Tag 1 und Tag 15 (n=52)

Die Gabe von Inebilizumab oder Placebo erfolgte an Tag 1 und Tag 15 durch eine intravenöse Infusion. Aufgrund des Studiendesigns waren Patienten und Prüfer verblindet und die Zuteilung des Prüfpräparats erfolgte anhand Kit-Nummern, welche durch ein computerbasiertes System den jeweiligen Patienten zugeteilt wurden.

Vergleichstherapie

Bei der Studie N-MOmentum handelt es sich um eine Placebo-kontrollierte Studie. In zwei Beratungsgesprächen hat der G-BA folgende zVT bestimmt [5, 6]:

- Eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Zur Konkretisierung der zur Verfügung stehenden Arzneimittel führt der G-BA weiter aus:

„Im Rahmen einer klinischen Studie sollten zur immunsuppressiven Langzeittherapie die Wirkstoffe Azathioprin, Eculizumab, Mycophenolat-Mofetil und Rituximab zur Verfügung stehen“.

Basierend auf der S2k-Leitlinie der DGN wurden zusätzlich Studien mit Tocilizumab eingeschlossen, sowie Studien zu Satralizumab, aufgrund des Zulassungsstatus in der Indikation [9, 10].

Endpunkte

Laut § 35a Abs. 1 S.7 SGB V iVm § 5 Abs. 2 AM-NutzenV sind zur Bewertung des Zusatznutzens insbesondere patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit zu berücksichtigen. Es musste mindestens einer der unter Abschnitt 4.2.1 dargestellten patientenrelevanten Endpunkte erhoben worden sein [3, 8].

Studientyp

Da RCTs, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt werden, die geringste Ergebnisunsicherheit aufweisen, wurde ausschließlich dieser Studientyp für die Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt.

Studiendauer

Die Studiendauer wird nicht als einschränkendes Kriterium zur Auswahl der Studien herangezogen.

Publikationstyp

Es werden Vollpublikationen oder Berichte von Studien wie z. B. Studienregistereinträge berücksichtigt, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen und eine Einschätzung

der Studienergebnisse erlauben. Ausgeschlossen werden Kongressabstracts, Poster, Übersichtsartikel und andere Publikationen, auf deren Basis eine Bewertung der Studienergebnisse nicht möglich ist.

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien mit Begründung für die Studienbewertung

Kriterium	**Einschlusskriterium**		**Ausschlusskriterium**	
Patienten-population	E1	Erwachsene Patienten mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD), die Anti-Aquaporin4 (AQP4)-Antikörper positiv sind	A1	Andere Studienpopulation
Intervention	E2	Inebilizumab gemäß der Beschreibung zu dem Anwendungsgebiet in der Fachinformation	A2	Andere Interventionen
Vergleichstherapie	E3	Studien für einen direkten Vergleich: Behandlung zusätzlich im Vergleich mit der festgelegten zVT Studien für einen indirekten Vergleich: Komparator Placebo	A3	zVT in Kombination mit anderen Präparaten Andere Vergleichstherapien
Endpunkte	E4	Mortalität Morbidität Gesundheitsbezogene Lebensqualität Sicherheit und Verträglichkeit	A4	Es werden keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten berichtet
Studientyp	E5	Randomisiert, kontrollierte Studien (RCT)	A5	Studien geringerer Evidenzstufe
Publikationstyp	E6	Vollpublikationen oder Berichte, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen und eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen	A6	Keine Primärpublikation, Übersichtsartikel, Abstracts oder Poster, die keine Einschätzung der Studienergebnisse erlauben Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse
Studiendauer		Keine Einschränkung		-

AQP4 = Aquaporin-4, CONSORT = Consolidated Standards of Reporting Trials, NMOSD = Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen, RCT = Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE®, EMBASE und in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials“ durchgeführt.

Die Recherche wurde am 07.03.2022 für RCTs mit dem Wirkstoff Inebilizumab durchgeführt und am 12.05.2022 aktualisiert. Für jede Datenbank wurde eine jeweils adaptierte Suchstrategie verwendet. Es wurden ausschließlich validierte Suchfilter für RCTs verwendet [11]. Die vollständigen Suchstrategien sind inklusive der Trefferzahl in Anhang 4-A und Anhang 4-B dargestellt.

Aus der Recherche am 07.03.2022 resultierten 157 Ergebnisse, wovon 23 in MEDLINE/Pubmed, 84 in EMBASE und 50 in der Cochrane Datenbank identifiziert wurden. Hiervon konnten 62 Ergebnisse aufgrund von Duplikaten ausgeschlossen werden. Bei der Aktualisierung der Recherche am 12.05.2022 wurden 5 weitere Ergebnisse identifiziert, davon 2 weitere Publikationen in MEDLINE/Pubmed, 3 in EMBASE und keine weiteren Ergebnisse in der Cochrane Datenbank. Zwei dieser Ergebnisse waren Duplikate und wurden daher ausgeschlossen. Die anschließend verbliebenen 98 Publikationen wurden anhand der Informationen des Titels und des Abstracts von zwei unabhängigen Personen nach Relevanz für die vorliegende Nutzenbewertung selektiert. Die zugrundeliegenden Ein- und Ausschlusskriterien sind in Abschnitt 4.2.2 dargestellt. Es erfolgte ein Ausschluss von allen Publikationen, welche den Ein- und Ausschlusskriterien nicht entsprachen. Die verbliebenen 8 Treffer wurden im Volltext analysiert und selektiert. Die systematische bibliographische Recherche ergab 7 relevante Volltextpublikationen. Eine direkt vergleichende Studie von Inebilizumab gegenüber einem oder mehrere Arzneimittel der zVT liegt nicht vor. Diese Ergebnisse basierten alle auf der Studie N-MOmentum, welche für die vorliegenden indirekten Vergleiche herangezogen wurden. Es handelt sich dabei um die Zulassungsstudie von Inebilizumab, welche auch für die vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt wird. Die dargestellte OLP ist ein Teil der N-MOmentum-Studie, bei welcher die Probanden mehr als 2 Jahre mit Inebilizumab behandelt und beobachtet wurden.

Suche nach Interventionen der zVT

Am 07.03.2022 und 12.05.2022 erfolgte eine bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Datenbank, um relevante RCTs zu identifizieren. Die Grundlage für diese Recherche bilden die in Abschnitt 4.2.2 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien. Im Zuge der systematischen Literaturrecherche wurde nach Eculizumab, Satralizumab, Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil (MMF), Rituximab und Tocilizumab als mögliche zVTs gesucht. Dabei handelt es sich bei Satralizumab und Eculizumab die beiden neben Inebilizumab in der Indikation zugelassenen Arzneimittel, während die anderen Arzneimittel keine Zulassung im Anwendungsgebiet haben. Bei der systematischen Literaturrecherche für RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel Inebilizumab konnten im Anwendungsgebiet keine direkt vergleichenden Studien gegenüber einer oder mehrerer Arzneimittel der zVT identifiziert werden. Ein indirekter adjustierter Vergleich von Inebilizumab mit der zVT oder Teilen der zVT stellt daher die bestverfügbare Evidenz dar. Da im Anwendungsgebiet keine Multikomparatorstudien vorliegen, können nur indirekte adjustierte Vergleiche mit Teilen der zVT durchgeführt werden.

Die systematische Literraturrecherche zur zVT ergab 398 Treffer, davon 103 Ergebnisse in der Cochrane Datenbank, 232 bei EMBASE und 63 bei MEDLINE/Pubmed von denen 147

Duplikate entfernt wurden. Bei der Aktualisierung am 12.05.2022 konnten 10 weitere Ergebnisse identifiziert werden, davon 2 Ergebnisse in der Cochrane Datenbank, 6 EMBASE und 2 Ergebnisse bei MEDLINE/Pubmed. Davon wurden 4 Duplikate ausgeschlossen. Von den insgesamt 257 Ergebnissen erfolgte eine Selektion durch zwei unabhängige Personen nach Titel und Abstrakt. Anschließend wurden 17 Publikationen im Volltext analysiert und bewertet. Es erfolgte ein Ausschluss von 14 Publikationen, welche den Ein- und Ausschlusskriterien nicht entsprachen.

Zu den Arzneimitteln Rituximab, MMF, Azathioprin und Tocilizumab konnten keine relevanten Publikationen identifiziert werden. Zu MMF und Tocilizumab liegen im Anwendungsgebiet keine RCTs vor. RCTs zu Rituximab und Tocilizumab zur Behandlung von NMOSD waren aufgrund der eingeschlossenen Population ungeeignet, da weniger als 80 % der Studienteilnehmer AQP4-IgG-seropositiv waren und somit nicht der Zulassungspopulation von Inebilizumab entsprechen.

Bei der systematischen Literaturrecherche wurden 6 Publikationen zu Eculizumab im Volltext analysiert und ausgeschlossen. Die Publikationen zu Eculizumab zur Behandlung von AQP4-IgG-seropositiver NMOSD basieren auf der PREVENT-Studie. Eine Analyse der Publikation im Volltext zeigte, dass diese nicht geeignet war, um für einen adjustierten indirekten Vergleich herangezogen zu werden. Der Anteil der Patienten, welche Eculizumab als Monotherapie erhielten, lag bei 21,9 % im Eculizumab-Arm und bei 27,7 % im Placebo-Arm. Für die zu dieser Subgruppe veröffentlichten Daten besteht das Risiko einer Verzerrung [12-14].

Beim Studiendesign der PREVENT-Studie besteht das Risiko einer Verzerrung im Bezug auf die Bestimmung der Schübe. In der PREVENT-Studie sollte ursprünglich der behandelnde Arzt bestimmen, ob ein Schub vorlag, oder nicht. Während der Studienlaufzeit der PREVENT-Studie wurde dieses Vorgehen geändert und ein Komitee eingesetzt, welches die vom Prüfarzt festgestellten Schübe bestätigen musste [12, 13]. Hierzu sollte ein Kriterienkatalog verwendet werden, dieser findet sich jedoch nicht im Studienprotokoll der PREVENT-Studie und ist auch in den Veröffentlichungen zur Studie nicht dargestellt worden [12-14]. Somit erscheint es unsicher, auf welcher Grundlage ein Schub bestätigt wurde, oder nicht. Bei der N-MOmentum-Studie und der SAkuraStar-Studie wurden nachvollziehbare und transparente Kriterien zur Beurteilung eines Schubs bei der Planung der Studie definiert [15, 16]. Auch war in diesen beiden Studien bereits bei Studienbeginn die Bestätigung der Schübe durch ein Komitee prädefiniert.

Bei einer Betrachtung der bestätigten Schübe der PREVENT-Studie scheint es, dass ein deutlicher Unterschied zwischen der Anzahl der Prüfarzt-bestätigten Schübe und der Komitee-bestätigten Schübe vorliegt [12, 17]. Dabei wurden vor allem Schübe der Eculizumab-Gruppe durch das Komitee als negativ bewertet, welche zuvor von einem Prüfarzt bestätigt worden. Im Eculizumab-Arm wurden 78,6 % der Prüfarzt-bestimmten Schübe nicht durch das Komitee bestätigt und im Placebo-Arm erfolgte bei 32,3 % der Schübe keine Bestätigung durch das Beurteilungskomitee. Hierzu wurde im EPAR ausgeführt, dass dieser deutliche Unterschied nicht abschließend geklärt werden konnte [17].

Im Gegensatz zur SAkuraStar-Studie und der N-MOmentum-Studie, wurden bei PREVENT nur Schübe in die Analyse des primären Endpunkts „Zeit bis zu einem bestätigten Schub" einbezogen, welche ab Tag 15 nach Gabe des Prüfpräparats erfolgten [12, 13]. Dadurch liegt ebenfalls ein Risiko einer Verzerrung vor, da vor allem zu Studienbeginn eine hohe Wahrscheinlichkeit zum Auftreten von Schüben vorhanden ist, durch die Umstellung der Medikation. Da die Patienten der PREVENT-Studie die zuvor verwendete immunsuppressive Therapie fortführen konnten und entweder Placebo oder Eculizumab als add-on-Therapie erhielten, falls sie nicht ohne Behandlung waren. Bei der SAkuraStar-Studie und der N-MOmentum-Studie wurden die vorherigen Therapien beendet und jeweils die Schübe ab Gabe des Prüfpräparats dokumentiert, sodass hier eine niedrigere Verzerrung des primären Endpunkts vorliegt.

Insgesamt ist die Erhebung und Bestätigung der Schübe der PREVENT-Studie nur bedingt nachvollziehbar und die Daten des primären Endpunkts erscheinen unzureichend. Daher ist die Datenlage zu unsicher, um für einen adäquaten adjustierten indirekten Vergleich herangezogen zu werden.

Zur SAkuraStar-Studie wurden 3 Publikationen identifiziert, welche für einen indirekten adjustierten Vergleich von Inebilizumab zu Satralizumab herangezogen werden.

Die Ähnlichkeit der Studien N-MOmentum und SAkuraStar wurde anhand des PICOS-Schemas analysiert. In die untersuchte Population waren nur AQP4-IgG-seropositive Patienten eingeschlossen, was der Zulassungspopulation der Arzneimittel Inebilizumab und Satralizumab entspricht. Bei der Intervention und dem Komparator wird nur die Monotherapiestudie zu Satralizumab für den indirekten Vergleich betrachtet, um Verzerrungen durch Begleitmedikation auszuschließen. Die Studie SAkuraSky untersuchte Satralizumab als Kombinationstherapie und ist daher nicht geeignet für einen adjustierten indirekten Vergleich. In SAkuraStar und N-MOmentum-Studien liegen Daten für die Endpunkte „Zeit bis zum ersten Schub", „Verschlechterung des EDSS-Wertes" und der „Sicherheit und Verträglichkeit" vor, welche eine vergleichbare Operationalisierung und Qualität haben, sodass für diese Endpunkte jeweils ein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt werden kann.

Die Ergebnisse der systematischen Literaturrecherchen sind in den Abschnitten 4.3.1.1.2 und Abschnitt 4.3.2.1.1 dargestellt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

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

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

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

Alle Registersuchen wurden in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register, ICTRP Search Portal (Suchportal der WHO), Clinical Data Suchportal der EMA sowie AMIce am 07.03.2022 und 12.05.2022 für Inebilizumab und die zVT (bestehend aus Satralizumab, Eculizumab, Rituximab, Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil, Tocilizumab)

durchgeführt. Die Suchstrategien wurden individuell an die jeweiligen Register angepasst und sind inklusive der Anzahl der resultierenden Treffer in Anhang 4-B dokumentiert. Die Suche im Portal der EMA und AMIce erfolgte basierend auf den Ergebnissen der anderen Recherchen und es ist keine Dokumentation erforderlich.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des GBA

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 –ergebnissen[1]. 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.

[1] Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staeck 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

Die Internetseite des G-BA wurde zur Identifizierung relevanter RCT aus veröffentlichten Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V am 07.03.2022 und 13.05.2022 mit jeweils den Stichwörtern Inebilizumab, MEDI-551 und Uplizna durchsucht.

Für die zVT wurde nach der Indikation und Teilen der zVT gesucht. Hierzu wurden die Stichwörter Satralizumab, Eculizumab, Rituximab, Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil, Tocilizumab Neuromyelitis optica, NMOSD, NMO und Neuromyelitis-optika-Spektrum-Erkrankungen verwendet.

Die identifizierten Dokumente wurden auf relevante Zusatzinformationen im Anwendungsgebiet überprüft. Treffer, welche nur in der Referenzliste, oder im Anhang 4-D von Nutzendossiers enthalten waren oder andere Anwendungsgebiete der Arzneimittel betrafen, wurden nicht eingeschlossen, da keine zusätzlichen Informationen zu den Studien berichtet werden.

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 Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Alle Treffer aus der bibliografischen Literaturrecherche, der Ergebnisse der Studienregistersuche und der Suche in Studiendatenbanken, sowie auf der Website des G-BA, wurden anhand der vordefinierten Kriterien (siehe Abschnitt 4.2.2) ausgehend vom Titel und/oder Abstract von zwei Personen unabhängig hinsichtlich ihrer Relevanz überprüft. In einem ersten Schritt wurden Publikationen ausgeschlossen, deren Titel und Abstract eindeutig nicht den vordefinierten Kriterien zum Ein- bzw. Ausschluss entsprachen. Publikationen, welche als potenziell relevante Publikationen eingestuft wurden, wurden in einem zweiten Schritt im Volltext von den beiden bewertenden Personen unabhängig überprüft. Waren alle in Tabelle 4-3 dargestellten Einschlusskriterien erfüllt, wurde die betreffende Studie in den Studienpool aufgenommen.

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.

Das Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studien wurde sowohl auf Studien- als auch Endpunktebene bewertet.

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des behandelnden Arztes
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Ausgehend von der Bewertung der oben genannten Kriterien wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene gemäß Anlage II zum 4. Kapitel Punkt 3.4 G-BA VerfO als niedrig oder relevant eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Von einer relevanten Verzerrung ist auszugehen, wenn die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändert würden.

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention to Treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien gemäß Anlage II zum 4. Kapitel Punkt 3.4 G-BA VerfO als niedrig oder hoch eingeschätzt. Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft, wenn sich keine Verzerrungsaspekte ergeben, welche die Ergebnisse bei Behebung dieser Aspekte unter Umständen grundlegend verändern würden. Bei einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird in der Regel ebenfalls von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ausgegangen. Sollte die Einschätzung endpunktspezifisch abweichen, wird diese Einschätzung begründet.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene richtet sich nach der Auswertung der Studienmethodik in 4.2.5, sowie auf den in Anhang 4-F dargestellten Bögen zur Bewertung des Verzerrungspotenzials.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen

Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[2]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[3] bzw. STROBE-Statements[4] 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.

Detaillierte Informationen zum Design und der Methodik der eingeschlossenen Studien finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1, Abschnitt 4.3.2.1.2.1 und Abschnitt 4.3.2.3.2.1. Das Design und die Methodik der RCT-Studien werden entsprechend der Anforderungen des CONSORT-Statements 2010 dargestellt (siehe Tabelle 4-181 und Tabelle 4-183). Ein CONSORT-Flow-Chart zum Patientenfluss findet sich in Abbildung 4-16 und Abbildung 4-10. Für die eingeschlossenen RCTs ist die Darstellung gemäß CONSORT-Statement angemessen.

Nach der RCP der N-MOmentum-Studie erfolgte eine OLP. Hierzu wurden das Design und die Methodik dieser Studienphase nach dem TREND-Statement in Tabelle 4-182 dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob

[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.

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.

Patientencharakteristika

Die folgenden Patientencharakteristika wurden in der Studie N-MOmentum erhoben und werden im vorliegenden Modul 4A beschrieben:

Demographische Charakteristika

- Alter (Jahre)
- Altersgruppen (< 65, ≥ 65)
- Altersgruppen (< 45, ≥ 45 (post-hoc))
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Ethnie (Amerikanisch Indianisch oder Ureinwohner Alaskas, Asiatisch, Schwarz oder Afroamerikaner, Ureinwohner Hawaii oder andere pazifische Insulaner, Weiß, andere, mehrere Kategorien markiert)
- Ethnische Herkunft (Hispanisch oder Latino, Nicht-hispanisch oder nicht-latino)
- Ethnische Herkunft (weiß, nicht-weiß (post-hoc))
- Gewicht (kg)
- Größe (cm)
- Body Mass Index (kg/m²)
- BMI-Kategorie (Untergewicht, Normalgewicht, Übergewicht, Adipös)
- Region (US, nicht-US)
- Region (Japan, nicht-Japan)
- Region (EU, nicht-EU (post-hoc))

Krankheitsspezifische Charakteristika

- EDSS-Werte
- EDSS-Kategorie (0, 1-5, > 5)
- FSS (Sehfähigkeit, Hirnstamm, pyramidal, Kleinhirn, sensorisch, Darm und Blase, Cerebral, Bewegung)
- Niedrigkontrastsehschärfe (binokular, linkes Auge, rechtes Auge)
- Hochkontrastsehschärfe (binokular, linkes Auge, rechtes Auge)
- Sehschärfe ohne Sehtafel (linkes Auge, rechtes Auge)
- RAPD (linkes Auge, rechtes Auge, kein RAPD)
- Pupillenreaktion (linkes Auge, rechtes Auge)
- Gesamtzahl der Gd-anreichernden Läsionen (Gesamt, Gehirn, Chiasma opticum, Nervus opticus, Rückenmark)
- Ko-existierende Autoimmunerkrankungen (rheumatoide Arthritis, Autoimmun-Thyreoiditis, Zöliakie, systemischer Lupus, Sjögrens Syndrom, Insulin-abhängiger Diabetes mellitus, Myasthenia gravis, perniziöse Anämie, weitere)
- mRS
- Schlimmstes Schmerzempfinden in den letzten 24 Stunden gemessen mit der NRS
- Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS, Lebenszeit, letzte 6 Monate/letztes Jahr)

Patientenrelevanz der erhobenen Endpunkte

Zur Beschreibung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Verträglichkeit dargestellt.

Nach § 2 Abs. 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ [8]. Dabei soll sich der Nutzen einer Maßnahme auf den Patienten beziehen und die patientenrelevanten Endpunkte beeinflussen. Hierbei wird in diesem Zusammenhang patientenrelevant verstanden als „wie

[sich] ein Patient fühlt, seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob er überlebt“[8].

Mortalität

- Todesfälle wurden im Rahmen der UE erhoben

Morbidität

- Krankheitsschübe:
    - Zeit bis zu einem AC-bestätigten NMOSD-Schub
    - Jährliche Schubrate basierend auf Schüben während der RCP (AAR, Annualized attack rate)
    - Anzahl Schübe nach Schweregrad
        - Schweregrad eines NMOSD-Schubs (basierend auf Kriterien des AC)
        - Schweregrad eines NMOSD-Schubs (basierend auf OSI)
        - Erholungsrate eines NMOSD-Schubs (basierend auf OSI)
- Zunahme der Behinderung:
    - Zeit bis zu einer Verschlechterung des EDSS-Wertes
    - Verschlechterung des EDSS-Wertes
    - Veränderung der mRS
- Veränderung der binokularen Niedrigkontrastsehschärfe
- Veränderung der Schmerzen mittels NRS
- NMOSD-bedingte stationäre Krankenhausaufenthalte
- Ergänzend: Verringerung der kumulativen Gesamtzahl aktiver MRT-Läsionen (neue Gd-anreichernde T1- oder neue/vergrößerte T2-Läsionen)
- Suizidalität (mittels C-SSRS, Columbia-Suicide Severity Rating Scale)

Lebensqualität

- SF-36v2 (MCS und PCS)

Sicherheit und Verträglichkeit

- Gesamtrate der Patienten mit UEs
- UEs differenziert nach Schweregrad
- Gesamtrate der Patienten mit SUEs
- Gesamtrate der Abbrüche wegen UEs
- TEAEs nach SOC und PT, die bei mind. 10 % der Patienten oder bei mind. 10 Patienten aufgetreten sind
- SUEs und UEs ≥ Grad 3 nach SOC und PT, die bei mind. 5 % der Patienten aufgetreten sind
- TEAEs von besonderem Interesse (AESI) differenziert nach Schweregrad

Im Folgenden sind die jeweiligen Operationalisierungen innerhalb der Studien N-MOmentum und SAkuraStar dargestellt.

Mortalität

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Abs. 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ [8]. Mortalität ist unmittelbar patientenrelevant.

Während eines Schubs, bspw. durch neurogenes respiratorisches Versagen, kann für die Patienten das Risiko bestehen zu versterben. In der Literatur wird eine Gesamtsterblichkeitsrate von etwa 7 % und eine jährliche Sterblichkeitsrate von 0,68 Todesfällen pro 100 Patientenjahre für Patienten mit NMOSD angenommen, mit einer mittleren Krankheitsdauer zum Zeitpunkt des Todes von 6,9 Jahren [18].

Operationalisierung

In der Studie N-MOmentum ist die *Mortalität* kein primärer oder sekundärer Endpunkt, weshalb keine Überlebenszeitanalysen durchgeführt wurden. Die Mortalität wurde über die unerwünschten Ereignisse (Grad 5) erfasst. Wie im Punkt „Sicherheit und Verträglichkeit“ dargestellt wird, wurden aufgrund der Studienart *Time-to-event* Analysen durchgeführt. Da es während der RCP der N-MOmentum-Studie zu keinen Todesfällen kam, wurde diese Analyse für die Mortalität nicht durchgeführt.

Bei der SAkuraStar-Studie erfolgte die Erhebung der Todesfälle im Studienzeitraum ebenfalls über die „Sicherheit und Verträglichkeit". Es kam zu keinen Todesfällen, sodass keine Analyse für die Mortalität durchgeführt wurde.

Validität

Unerwünschte Ereignisse, welche Todesfälle mit betrachten, wurden in der Studie entsprechend der GCP-Verordnung („Good Clinical Practice") und international gültiger Standards erfasst und die Auswertung erfolgte nach MedDRA Version 23.1 und unterliegen keiner subjektiven Interpretation und sind somit insgesamt validiert.

Morbidität – Primärer Endpunkt „Zeit bis zu einem AC-bestätigten NMOSD-Schub"

Patientenrelevanz

Persistierende neurologische Defizite sind bei NMOSD im Wesentlichen die Folge inkomplett remittierter Schübe. Daher ist die Zunahme der Behinderung bei der NMOSD stärker als bei MS mit der Schubhäufigkeit assoziiert [19]. Nach einem durchgemachten Schub ist insbesondere bei unbehandelten AQP4-IgG-seropositiven Patienten im ersten Jahr von einem hohen Rezidivrisiko auszugehen, wobei die Schübe häufig in Clustern auftreten [20-22]. Somit stellt die Verhinderung bzw. Reduktion von klinischer Krankheitsaktivität (Schübe und Zunahme der Behinderung) im Fall der NMOSD ein wichtiges Therapieziel dar [9]. Durch die Verhinderung von Schüben kommt es für die Patienten zudem seltener zu einer Notfallbehandlung eines akuten Schubs. Bei der Behandlung eines akuten Schubs erfolgt die Therapie mit hochdosierten Glukokortikoiden oder durch ein Plasmaaustauschverfahren, welches sehr belastend für die Patienten sein kann [9].

Im Fall der dargestellten N-MOmentum-Studie zur Behandlung der NMOSD mit Inebilizumab war die Studie auf eine Laufzeit von 197 Tagen begrenzt, aufgrund des hohen Risikos einer Zunahme der Behinderung der Placebopopulation. Anschließend konnten alle Patienten in die OLP wechseln und erhielten eine Behandlung mit Inebilizumab, um die Patienten des Placebo-Arms nicht zu gefährden.

Die Betrachtung des Endpunkts Zeit bis zu einem NMOSD-Schub entspricht der Empfehlung der EMA. Während eines regulatorischen EMA-Workshops im Jahr 2014 wurden mögliche Endpunkte für eine Studie in der Indikation der NMOSD diskutiert (EMA/CHMP/SAWP/712652/2014) [23]. Dabei wurde beschlossen, dass bei Studien zur Behandlung von NMOSD die Zeit bis zum ersten Schub der, in anderen Indikationen üblichen jährlichen Schubrate, vorgezogen werden soll, zum Schutz der teilnehmenden Patienten. Da bei der NMOSD jeder einzelne Schub eine Verschlechterung der Erkrankungen zur Folge haben kann, und nach einem Schub oft keine oder nur partielle Besserung eintritt, minimiert die Verwendung der Zeit bis zum Schub den möglichen Schaden für NMOSD-Patienten, da die Patienten bei einem Schub auf eine alternative Therapie gesetzt werden [23]. Durch die Begrenzung der Studiendauer der N-MOmentum-Studie und die Möglichkeit für die Patienten sowohl bei einem Schub als auch am Ende der Studiendauer von 197 Tagen in die

anschließenden OLP mit einer Inebilizumab-Behandlung zu wechseln, wurde gewährleistet, dass das Risiko für eine Zunahme der Behinderung und der NMOSD, vor allem bei den Patienten des Placebo-Arms, reduziert wurde. Ebenso erfolgte die Randomisierung in einem 3:1-Verhältnis.

Es handelt sich in der Studie N-MOmentum bei der „Zeit bis zu einem AC-bestätigten NMOSD Schub“ um einen patientenberichteten und patientenrelevanten Endpunkt zur Betrachtung der Schübe bei NMOSD. In einem Beratungsgespräch mit dem G-BA am 19. August 2021 wurde die „Zeit bis zu einem AC-bestätigten NMOSD Schub“ als patientenrelevanter Endpunkt bestätigt [5].

Operationalisierung

Der primäre Endpunkt „Zeit bis zu einem AC-bestätigten NMOSD-Schub“ ist die Zeit von Tag 1 bis zum Auftreten eines, vom unabhängigen Adjudication Committee (AC) festgestellten, NMOSD-Schubs oder dem Ende der RCP. Tag 1 der Studie war der Tag, an dem die Patienten nach einer Screening-Phase die erste Behandlung mit Inebilizumab oder Placebo erhielten. Die Patienten wurden über einen Zeitraum von 197 Tagen beobachtet, der als RCP bezeichnet wird. Während der RCP bewertete das AC mögliche NMOSD-Schübe. Patienten, bei denen während der RCP ein vom AC-bestätigter Schub auftrat oder die den Besuch am Tag 197 ohne Schub beendeten, schieden aus der RCP aus und hatten die Möglichkeit, sich in die OLP zu wechseln. Patienten, bei denen ein Schub vom AC nicht bestätigt wurde, blieben bis zum Tag 197 (oder bis zum Auftreten eines Schubs, der vom AC positiv beurteilt wurde) in der RCP. Da subjektive Einschätzungen eine gewisse Rolle spielen können, bestand das AC aus drei unabhängigen und verblindeten Experten, wodurch die Subjektivität eine untergeordnete Bedeutung hatte. Das AC führte die unabhängige und verblindete Beurteilung eines Schubs durch. Ihm wurden dazu Informationen zu den Symptomen, den neurologischen und physiologischen Untersuchungen, dem EDSS-Wert und den ophthalmologischen Untersuchungen zur Verfügung gestellt. Das Auftreten eines NMOSD-Schubs wurde mit Hilfe zuvor definierter Kriterien festgestellt, welche die unterschiedlichen und typischen Symptome der NMOSD berücksichtigen. Diese Kriterien wurden in enger Zusammenarbeit mit einem Gremium von NMOSD-Krankheitsexperten und mit Unterstützung der US-FDA definiert. Die zusammengestellten Kriterien sollten klinisch sinnvoll, objektiv, quantifizierbar und weltweit anwendbar sein, um die patientenberichteten Symptome einzuordnen. Diese Kriterien bilden die Grundlage zur Beurteilung, ob die Symptome des Patienten einem NMOSD-Schub entsprechen. Es wurden insgesamt 18 Kriterien definiert und publiziert, differenziert nach Schub-Lokalität, definiert, welche die typischen Symptome eines NMOSD-Schubs betrachten [24].

Die Kriterien, welche in der Studie N-MOmentum die Grundlage der Schubbeurteilung und Bestätigung durch das unabhängige AC bilden, sind in Tabelle 4-4 dargestellt.

Tabelle 4-4: Übersicht der Kriterien zur Beurteilung eines NMOSD-Schubs

Ort des	**Protokoll-definierte NMOSD Schub-Kriterien**

Schubs	
Optikus-neuritis	Kombination aus einer Verschlechterung des Visus (gemessen mittels Landoltring-Tafel, Fingerzählen), Veränderung des relativen afferenten Pupillendefekts und/oder MRT-Läsionen: 1. 15-stelliger Rückgang auf der Hochkontrast-Landoltring-Tafel seit der letzten Untersuchung, gemessen am zuvor betroffenen Auge ohne andere ophthalmologische Erklärung 2. ≥ 2-stufiger Rückgang von „Fingerzählen“ auf „keine Lichtwahrnehmung“ seit der letzten Untersuchung, gemessen am zuvor betroffenen Auge ohne andere ophthalmologische Erklärung 3. ≥ 7-stelliger Rückgang auf der Niedrigkontrast-Landoltring-Tafel seit der letzten Untersuchung, gemessen an einem Auge UND ein neuer relativer afferenter Pupillendefekt (RAPD) 4. ≥ 7-stelliger Rückgang auf der Niedrigkontrast-Landoltring-Tafel seit der letzten Untersuchung, gemessen an einem Auge UND Verlust eines zuvor dokumentierten RAPD im anderen Auge 5. ≥ 5-stelliger Rückgang auf der Hochkontrast-Landoltring-Tafel seit der letzten Untersuchung, gemessen an einem Auge UND ein neuer RAPD im betroffenen Auge 6. ≥ 5-stelliger Rückgang auf der Hochkontrast-Landoltring-Tafel seit der letzten Untersuchung, gemessen an einem Auge UND Verlust eines zuvor dokumentierten RAPD im anderen Auge 7. ≥ 1-stufiger Rückgang von „Fingerzählen“ auf „keine Lichtwahrnehmung“ seit der letzten Untersuchung UND ein neuer RAPD im betroffenen Auge 8. ≥ 1-stufiger Rückgang von „Fingerzählen“ auf „keine Lichtwahrnehmung“ seit der letzten Untersuchung UND Verlust eines zuvor dokumentierten RAPD im anderen Auge 9. ≥ 7-stelliger Rückgang auf der Niedrigkontrast-Landoltring-Tafel seit der letzten Untersuchung, gemessen an einem Auge UND eine neue Gd-Läsion oder eine neue/vergrößerte T2 Läsion im entsprechenden Sehnerv 10. ≥ 5-stelliger Rückgang auf der Hochkontrast-Landoltring-Tafel seit der letzten Untersuchung, gemessen an einem Auge UND eine neue Gd-Läsion oder eine neue/vergrößerte T2 Läsion im entsprechenden Sehnerv 11. ≥ 1-stufiger Rückgang beim „Fingerzählen“ seit der letzten Untersuchung, gemessen an einem Auge UND eine neue Gd-Läsion oder eine neue/vergrößerte T2 Läsion im entsprechenden Sehnerv
Myelitis	Verschlechterung im funktionellen System-Score (FSS) oder der Expanded-Disability-Status-Scale (EDSS) ggfs. in Kombination mit MRT-Läsionen: 12. ≥ 2-Punkte Verschlechterung in einem oder mehreren relevanten Domänen (pyramidal, Blase/Darm, sensorisch) des FSS im Vergleich zur letzten Untersuchung 13. ≥ 1-Punkt Verschlechterung im EDSS-Wert im Vergleich zur letzten Untersuchung, bei einem vorherigen EDSS-Wert von 5,5 oder höher 14. ≥ 1-Punkt Verschlechterung in zwei oder mehreren relevanten Domänen (pyramidal, Blase/Darm, sensorisch) des FSS im Vergleich zur letzten Untersuchung als der Wert bei 1 oder höher lag UND eine neue Gd-Läsion oder eine neue/vergrößerte T2 Läsion im Rückenmark 15. ≥ 0,5-Punkte Verschlechterung im EDSS-Wert im Vergleich zur letzten Untersuchung, bei einem vorherigen EDSS-Wert von 5,5 oder höher UND eine neue Gd-Läsion oder eine neue/vergrößerte T2 Läsion im Rückenmark
Hirnstamm	Kombination aus Hirnstamm-Symptomatik und MRT-Läsionen: 16. Isolierte (bei der letzten Untersuchung nicht vorhandene) hartnäckige Übelkeit, Erbrechen und/oder Schluckauf, der länger als 48 Stunden anhält UND eine neue Gd-Läsion oder neue/vergrößerte T2 Läsion im Hirnstamm 17. ≥ 2-Punkte Verschlechterung in einem oder mehreren relevanten Domänen (Hirnstamm, Kleinhirn) des FSS im Vergleich zur letzten Untersuchung UND eine neue Gd-Läsion

	oder eine neue/vergrößerte T2 Läsion im Hirnstamm
Gehirn	Kombination aus Verschlechterung im funktionellen System-Score und korrespondierender MRT-Läsion: 18. ≥ 2-Punkte Verschlechterung in einem oder mehreren relevanten Domänen (zerebral, sensorisch, pyramidal) des FSS (bei einem Wert von 3 oder mehr bei der aktuellen Untersuchung) im Vergleich zur letzten Untersuchung UND eine neue Gd-Läsion oder eine neue/vergrößerte T2 Läsion im Gehirn, die mit der klinischen Darstellung übereinstimmt
EDSS=Expanded Disability Status Scale, FSS=Functional System Scores, Gd=Gadolinium, MRT=Magnetresonanztomographie, RAPD=Relativer afferenter Pupillendefekt	

Das Vorgehen bei einem potenziellen NMOSD-Schub ist in Abbildung 4-1 dargestellt. Wenn ein Patient neue oder sich verschlimmernde NMOSD-Symptome feststellte, erfolgte ein Beurteilungsbesuch bei dem behandelnden Arzt. Die Beurteilung der Symptome durch den Prüfarzt sollte so bald wie möglich, jedoch innerhalb von 72 Stunden nach der Meldung erfolgen. Nach dem Schubbeurteilungsbesuch hatte die klinische Einrichtung 5 Tage Zeit, um die erforderlichen Untersuchungen zur Diagnose eines NMOSD-Schubs durchzuführen. Diese bestanden aus den ophthalmologischen Untersuchungen, der Bestimmung des EDSS-Wertes und der Durchführung eines MRTs. Erfüllten die Symptome des Patienten nach Ansicht des Prüfarztes eines der Kriterien 1-8, 12 oder 13, wurden die Symptome als ein NMOSD-Schub beschrieben und es sollte eine Rescue-Therapie zur Behandlung eines akuten Schubs erfolgen. Traf dies nicht zu, wurden die MRT-Aufnahmen zu den klinischen Befunden hinzugezogen und überprüft, ob eines der Kriterien 9-11, oder 14-18 zutraf. Wenn dies der Fall war, wurde ebenfalls eine Rescue-Therapie durchgeführt. Konnte durch den Prüfarzt kein NMOSD-Schub festgestellt werden, blieb der Patient in der RCP. Alle Daten, unabhängig, ob ein Schub vom Prüfarzt beschrieben wurde, gingen an das unabhängige AC, welches die Schubbeurteilung durchführte. Die Analyse des primären Endpunkts umfasst nur durch das AC bestätige Schübe.

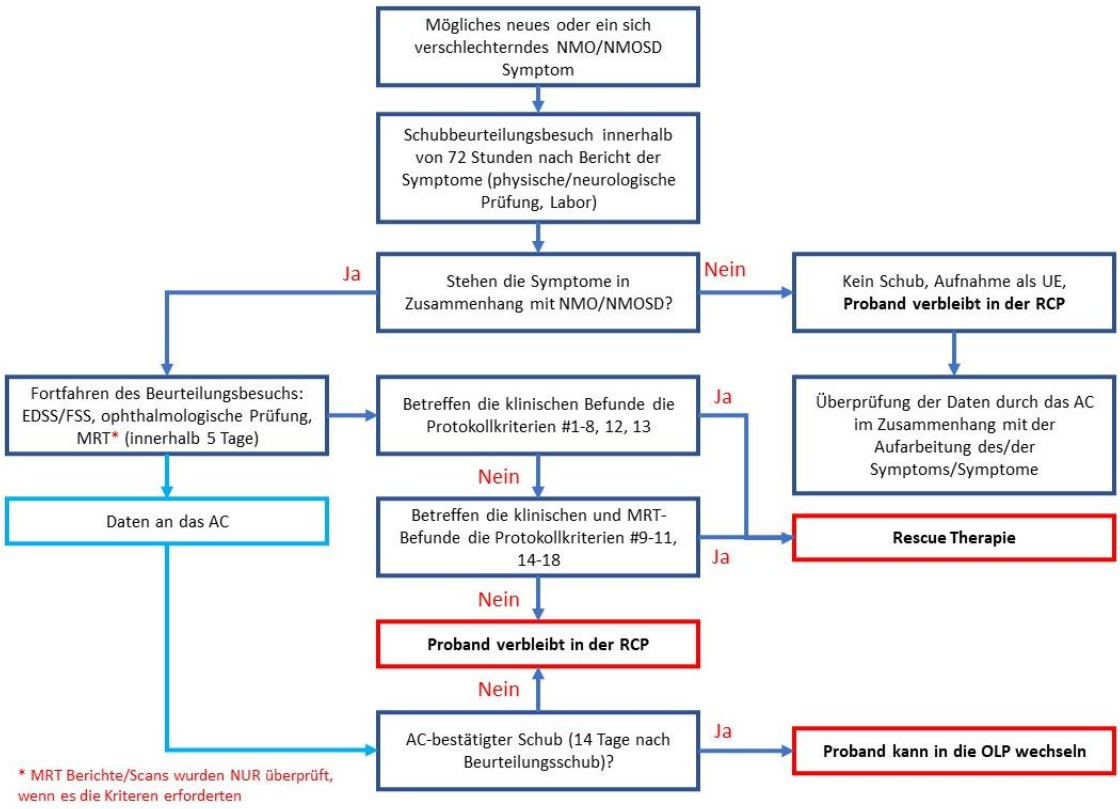

Abbildung 4-1: Flussdiagramm zur Bewertung und Diagnose eines NMOSD-Schubs

AC=Adjudication Committee; AE=Adverse Events (unerwünschte Ereignisse), EDSS=Expanded Disability Status Scale; FSS=Functional System Scores; MRT=Magnetresonanztomographie, NMOSD=Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen; OLP=open-label Phase; RCP=Randomisiert-kontrollierte Phase

Bei dem Endpunkt „Zeit bis zu einem AC-bestätigten NMOSD-Schub“ handelt es sich um eine *time-to-event*-Analyse. Für die AQP4-IgG-seropositive Kohorte wurde der Behandlungseffekt anhand des Cox-Proportional-Hazards-Modells mit dem Behandlungsindikator (Inebilizumab oder Placebo) als erklärendem Faktor bewertet. Das HR von Inebilizumab im Vergleich zu Placebo wurde zusammen mit dem zugehörigen 95 %-KI geschätzt. Eine Schätzung der kumulativen Ereignisraten am Ende der RCP und der medianen Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Einzelheiten zur statistischen Auswertung dieses Endpunktes sind in Tabelle 4-23 im Detail dargestellt.

In der SAkuraStar-Studie wurden die Schübe ebenfalls durch ein unabhängiges Expertenkomitee bestätigt. Dabei mussten neurologische Symptome mit Bezug zur NMOSD für mehr als 24 Stunden vorliegen und mit einem klinisch relevanten Anstieg des EDSS und FSS verknüpft sein. Als klinisch relevant galt:

- Anstieg des EDSS um 2,0 Punkte bei Ausgangswert 0 oder

- um mindestens 1,0 Punkte oder
- Anstieg in einer geeigneten FSS-Domäne um mindestens 2,0 Punkte oder
- Anstieg um mindestens 1,0 Punkte in zwei oder mehr geeigneten FSS-Domänen bei Baseline-Wert ≥ 1 oder
- Anstieg um mindestens 1,0 Punkte im FSS für ein einzelnes Auge bei einem Baseline-Wert für dieses Auge von ≥ 1

Validierung

Der klinische Verlauf der NMOSD ist charakterisiert durch wiederholte, schwere Erkrankungsschübe, die bei 80-90 % der Patienten auftreten [25]. Das Ziel einer Therapie besteht darin, das Auftreten von Schüben zu vermeiden [26-28]. Charakteristische und typische Schublokalisationen der NMOSD sind nach der deutschen S2k-Leitlinie:

- Optikusneuritis
- akute Myelitis
- akutes Area-postrema-Syndrom (Schluckauf oder Übelkeit und Erbrechen ohne anderweitige Erklärung)
- akutes Hirnstammsyndrom
- symptomatische Narkolepsie oder akutes dienzephales Syndrom mit NMOSD-typischer dienzephaler MRT-Läsion (periependymal 3. Ventrikel/ Thalamus/Hypothalamus)
- symptomatisches zerebrales Syndrom mit NMOSD-typischer cerebraler MRT-Läsion (konfluierend subkortikal, periependymal Seitenventrikel, Corpus callosum, kortikospinaler Trakt)

Diese in der Leitlinie dargestellten Schublokalisationen sind vergleichbar zu den in der Studie N-MOmentum verwendeten Kriterien zur Identifizierung eines Schubs, welche die Grundlage zur Bestätigung eines NMOSD-Schubs durch das AC bilden. Die Betrachtung des Endpunkts „Zeit bis zum ersten Schub“ wurde auch in einem regulatorischen Workshop der EMA zur Konzeption von NMOSD-Studien empfohlen [23]. Sowohl in dem Beratungsgespräch zu Inebilizumab, als auch in einer vorherigen Nutzenbewertung durch den G-BA wurde die Zeit bis zu einem NMOSD-Schub in dieser Indikation als patientenrelevanter Endpunkt bestimmt [5, 29]. Der Endpunkt wird insgesamt als valide eingestuft.

Morbidität – Endpunkt „Jährliche Schubrate basierend auf Schüben während der RCP“

Patientenrelevanz

Bei der NMOSD erfolgt die Zunahme der Behinderung und der Erkrankung primär durch inkomplett remittierende Schübe, während in einer schub-freien Phase nur eine geringe Verschlechterung der Erkrankungen festzustellen sind [19]. Somit ist, wie bereits bei der Betrachtung des Endpunkts „Zeit bis zu einem AC-bestätigten NMOSD Schub“ dargestellt, die Schubprävention für die Patienten ein wichtiger Faktor der Behandlung der NMOSD. Neben der Verlängerung der schubfreien Zeit ist auch die Reduktion der jährlichen Schubrate wichtig, damit die Zunahme der Behinderung verzögert werden kann. Dies wird auch in der deutschen S2k-Leitlinie zur Behandlung der NMOSD herausgestellt, welche die Verhinderung bzw. Reduktion von Schüben und der Zunahme der Behinderung als wichtiges Therapieziel der NMOSD sieht [9]. Daher stellt neben der „Zeit bis zu einem AC-bestätigten NMOSD-Schub“ auch die „Jährliche Schubrate basierend auf Schüben während der RCP“ einen patientenrelevanten Endpunkt zur Betrachtung der NMOSD dar. Auch in einem Beratungsgespräch am 19. August 2021 bestätigte der G-BA, dass die jährliche Schubrate ein patientenrelevanter Endpunkt ist [5].

Operationalisierung

Die Betrachtung der jährlichen Schubrate basierte auf der AC-bestätigten Anzahl an NMOSD-Schüben. Für die jährliche Schubrate der Patienten im Inebilizumab-Arm und im Placebo-Arm, wurde die Behandlungsdauer der eingeschlossenen Patienten in jedem Behandlungsarm für die statistische Analyse herangezogen. Aufgrund des Studiendesigns haben die Placebo-Patienten nach einem AC-bestätigten Schub die RCP der Studie verlassen und konnten in die OLP wechseln. Die Patienten im Inebilizumab-Arm verblieben in der RCP. In der OLP wurden auch die Placebo-Patienten mit Inebilizumab behandelt.

Die Darstellung der jährlichen Schubrate basierend auf der Langzeitanalyse von Inebilizumab ist im Abschnitt 4.3.2.3.3.1 bei den weiteren Untersuchungen dargestellt. Die Gesamtzahl der NMOSD-Schübe wurde hierfür mit einem negativ-binomialen Regressionsmodell analysiert.

Validierung

Die jährliche Schubrate ist in anderen G-BA-Verfahren eine übliche und validierte Methode zur Einschätzung der Progression von chronischen Erkrankungen des Nervensystems, wie zum Beispiel der Multiplen Sklerose [30-32]. Auch im Feld der NMOSD ist die Untersuchung der jährlichen Schubrate ein etablierter Endpunkt, um die Wirksamkeit von Therapien darzustellen [12, 33, 34]. Die in diesem Dossier dargestellte post-hoc-Analyse zur Berechnung der jährlichen Schubrate ist vergleichbar zur Berechnung der jährlichen Schubrate, welche bereits in einer vorherigen Nutzenbewertung vom G-BA in der Indikation NMOSD akzeptiert wurde [29, 35].

Morbidität – Endpunkt „Schweregrad eines NMOSD-Schubs nach Schubkriterien“

Patientenrelevanz

Da die Zunahme der Behinderung der NMOSD primär auf Basis von Schüben erfolgt, hat der Schweregrad eines einzelnen Schubs einen großen Einfluss auf den Verlauf der Krankheit [36]. Aufgrund der inkomplett remittierenden Schübe kommt es zu einer Akkumulation neurologischer Defizite, welche bis zum Tod des Patienten führen können [21]. Eine therapeutische Abschwächung der Schübe würde, neben der Vermeidung und dem Aufschub eines Schubs, zu einer Verlangsamung der NMOSD führen. Die Verringerung eines Schweregrades eines Schubs bedeutet deutlich weniger Schmerzen für den Patienten, zusätzlich ist das Herauszögern der Zunahme der Behinderung ebenfalls als patientenrelevant anzusehen. Die Schübe in der NMOSD treten an vier typischen Lokalisationen auf, welche durch die Betrachtung der Optikusneuritis, Myelitis, des Hirnstamms und des Gehirns repräsentiert werden, welche die Grundlagen für die Kriterien zur Schubbeurteilung darstellen. Bei den „leichten" Schüben kommt es beim Patienten zu geringen Sehverschlechterungen, welche sich auf ein Auge beziehen. Bei den „moderaten" Schüben handelt es sich um stärkere Sehbeeinträchtigungen durch einen Schub bis zu einer beginnenden Blindheit auf einem Auge, sowie neue MRT-Läsionen oder einer geringen Verschlechterung des FSS. Bei „schweren" Schüben kommt es zu starken Sehverschlechterungen und Blindheit, sowie Auswirkungen auf den EDSS-Wert und FSS, somit also deutliche Mobilitätseinschränkungen. Als „schwere" Schübe gelten des Weiteren die Schübe im Hirnstamm und im Gehirn. Diese Einteilung der verschiedenen Schubschweren ist nachvollziehbar und in Abhängigkeit der Auswirkungen eines Schubs auf den Patienten.

Bei der Betrachtung der Schubschwere durch die vordefinierten Schubkriterien handelt es sich um einen Patienten-berichteten Endpunkt. Ein Patient stellte neue oder sich verschlechternde Symptome fest und suchte daher den behandelnden Arzt auf. Anschließend erfolgte die Schubbeurteilung und eine anschließende Bestätigung eines Schubs durch das AC. Der Schweregrad des Schubs basiert bei dieser Betrachtung auf den jeweiligen Schubkriterien, welche durch den Patienten berichtet wurden und sich durch Untersuchungen, zum Beispiel der Sehfähigkeit, bestätigten. Insgesamt ist die Betrachtung des Schweregrades eines NMOSD-Schubs anhand der Schubkriterien ein patientenberichteter und patientenrelevanter Endpunkt.

Operationalisierung

Die Patienten mit NMOSD erleiden oftmals inkomplett remittierende Schübe. Durch eine Bestimmung des Schweregrads eines Schubs ist es möglich festzustellen, ob die Behandlung mit Inebilizumab nicht nur die Schubhäufigkeit verringert, sondern ebenso die Schwere eines NMOSD-Schubs.

Die Einstufung des Schweregrads von NMOSD-Schüben nach Schubkriterien erfolgte anhand der Kriterien zur Schubbeurteilung, welche dem AC und den jeweiligen Prüfärzten vorlagen. Dabei wurden jedem Schubkriterium ein Schweregrad (leicht, moderat, schwer) zugewiesen und anhand dessen die Einstufung des Schweregrades vorgenommen. Der jeweilige Schweregrad eines Schubkriteriums ist in Tabelle 4-5 in Klammern hinter dem Schubkriterium dargestellt.

Tabelle 4-5: Übersicht der Kriterien zur Beurteilung eines NMOSD-Schubs mit Kriterien-basiertem Schweregrad

Ort des Schubs	**Protokoll-definierte NMOSD Schub-Kriterien**
Optikus-neuritis	Kombination aus einer Verschlechterung des Visus (gemessen mittels Landoltring-Tafel, Fingerzählen), Veränderung des relativen afferenten Pupillendefekts und/oder MRT-Läsionen: **1.** 15-stelliger Rückgang auf der Hochkontrast-Landoltring-Tafel seit der letzten Untersuchung, gemessen am zuvor betroffenen Auge ohne andere ophthalmologische Erklärung **(schwer)** **2.** ≥ 2-stufiger Rückgang von „Fingerzählen“ auf „keine Lichtwahrnehmung“ seit der letzten Untersuchung, gemessen am zuvor betroffenen Auge ohne andere ophthalmologische Erklärung **(schwer)** **3.** ≥ 7-stelliger Rückgang auf der Niedrigkontrast-Landoltring-Tafel seit der letzten Untersuchung, gemessen an einem Auge UND ein neuer relativer afferenter Pupillendefekt (RAPD) **(moderat)** **4.** ≥ 7-stelliger Rückgang auf der Niedrigkontrast-Landoltring-Tafel seit der letzten Untersuchung, gemessen an einem Auge UND Verlust eines zuvor dokumentierten RAPD im anderen Auge **(moderat)** **5.** ≥ 5-stelliger Rückgang auf der Hochkontrast-Landoltring-Tafel seit der letzten Untersuchung, gemessen an einem Auge UND ein neuer RAPD im betroffenen Auge **(leicht)** **6.** ≥ 5-stelliger Rückgang auf der Hochkontrast-Landoltring-Tafel seit der letzten Untersuchung, gemessen an einem Auge UND Verlust eines zuvor dokumentierten RAPD im anderen Auge **(leicht)** **7.** ≥ 1-stufiger Rückgang von „Fingerzählen“ auf „keine Lichtwahrnehmung“ seit der letzten Untersuchung UND ein neuer RAPD im betroffenen Auge **(moderat)** **8.** ≥ 1-stufiger Rückgang von „Fingerzählen“ auf „keine Lichtwahrnehmung“ seit der letzten Untersuchung UND Verlust eines zuvor dokumentierten RAPD im anderen Auge **(moderat)** **9.** ≥ 7-stelliger Rückgang auf der Niedrigkontrast-Landoltring-Tafel seit der letzten Untersuchung, gemessen an einem Auge UND eine neue Gd-Läsion oder eine neue/vergrößerte T2 Läsion im entsprechenden Sehnerv **(moderat)** **10.** ≥ 5-stelliger Rückgang auf der Hochkontrast-Landoltring-Tafel seit der letzten Untersuchung, gemessen an einem Auge UND eine neue Gd-Läsion oder eine neue/vergrößerte T2 Läsion im entsprechenden Sehnerv **(leicht)** **11.** ≥ 1-stufiger Rückgang beim „Fingerzählen“ seit der letzten Untersuchung, gemessen an einem Auge UND eine neue Gd-Läsion oder eine neue/vergrößerte T2 Läsion im entsprechenden Sehnerv **(moderat)**
Myelitis	Verschlechterung im funktionellen System-Score (FSS) oder der Expanded-Disability-Status-Scale (EDSS) ggfs. in Kombination mit MRT-Läsionen: **12.** ≥ 2-Punkte Verschlechterung in einem oder mehreren relevanten Domänen (pyramidal, Blase/Darm, sensorisch) des FSS im Vergleich zur letzten Untersuchung **(schwer)** **13.** ≥ 1-Punkt Verschlechterung im EDSS-Wert im Vergleich zur letzten Untersuchung, bei einem vorherigen EDSS-Wert von 5,5 oder höher **(schwer)** **14.** ≥ 1-Punkt Verschlechterung in zwei oder mehreren relevanten Domänen (pyramidal, Blase/Darm, sensorisch) des FSS im Vergleich zur letzten Untersuchung als der Wert bei 1 oder höher lag UND eine neue Gd-Läsion oder eine neue/vergrößerte T2 Läsion im Rückenmark **(moderat)** **15.** ≥ 0,5-Punkte Verschlechterung im EDSS-Wert im Vergleich zur letzten Untersuchung, bei einem vorherigen EDSS-Wert von 5,5 oder höher UND eine neue Gd-Läsion oder eine neue/vergrößerte T2 Läsion im Rückenmark **(schwer)**

Hirnstamm	Kombination aus Hirnstamm-Symptomatik und MRT-Läsionen: **16.** Isolierte (bei der letzten Untersuchung nicht vorhandene) hartnäckige Übelkeit, Erbrechen und/oder Schluckauf, der länger als 48 Stunden anhält UND eine neue Gd-Läsion oder neue/vergrößerte T2 Läsionen im Hirnstamm **(schwer)** **17.** ≥ 2-Punkte Verschlechterung in einem oder mehreren relevanten Domänen (Hirnstamm, Kleinhirn) des FSS im Vergleich zur letzten Untersuchung UND eine neue Gd-Läsion oder eine neue/vergrößerte T2 Läsion im Hirnstamm **(schwer)**
Gehirn	Kombination aus Verschlechterung im funktionellen System-Score und korrespondierender MRT-Läsion: **18.** ≥ 2-Punkte Verschlechterung in einem oder mehreren relevanten Domänen (zerebral, sensorisch, pyramidal) des FSS (bei einem Wert von 3 oder mehr bei der aktuellen Untersuchung) im Vergleich zur letzten Untersuchung UND eine neue Gd-Läsion oder eine neue/vergrößerte T2 Läsion im Gehirn, die mit der klinischen Darstellung übereinstimmt **(schwer)**
EDSS=Expanded Disability Status Scale, FSS=Functional System Scores, Gd=Gadolinium, MRT=Magnetresonanztomographie, NMOSD=Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen, RAPD=Relativer afferenter Pupillendefekt	

Ein „schwerer“ NMOSD-Schub lag vor, wenn der Patient eines der Kriterien 1, 2, 12, 13, 15, 16, 17 oder 18 erfüllte. Für die Kategorie „moderat“ musste eines der Kriterien 3, 4, 7, 8, 9, 11 oder 14 vorliegen und die restlichen Schübe nach den Kriterien 5, 6 oder 10 galten als „leicht“.

Für die Auswertung der Schubschwere wurden die Schübe der AQP4-IgG-seropositiven Population betrachtet.

Validierung

Die Betrachtung des Schweregrades eines NMOSD-Schubs ist bisher in der Indikation nicht systematisch vorgenommen worden. Durch die Betrachtung der Auswirkungen eines Schubs, welche zur Bestimmung eines Schubs herangezogen werden, lässt sich anhand der oben dargestellten Kriterien das Ausmaß der Schubschwere in die dargestellten Kategorien „leicht“, „moderat“ und „schwer“ vornehmen. Hierdurch wird eine Messung eingesetzt, welche eine Einschätzung der Schubschwere erlaubt und somit eine differenzierte Betrachtung der aufgetretenen Schübe ermöglicht. Zur Entwicklung des Kriterienkatalogs, welcher die Grundlage für die Schubschwere ist, erfolgte eine enge Zusammenarbeit mit einem Gremium von NMOSD-Krankheitsexperten und mit Unterstützung der US-FDA.

Morbidität – Endpunkt „Schweregrad eines NMOSD-Schubs nach OSI“

Patientenrelevanz

Wie bereits bei der Betrachtung der Patientenrelevanz zur Analyse der Schweregradbetrachtung nach Schubkriterien dargestellt, ist in der Indikation der NMOSD die Häufigkeit und die Schwere eines Schubs entscheidend für die Zunahme der Behinderung [9, 36, 37]. Die optiko-spinalen Beeinträchtigungsskala (OSI, opticospinal impairment scale) nach Wingerchuk et al.

(1999) bietet eine Möglichkeit die Schubschwere zu bestimmen. Dazu empfiehlt die EMA die Verwendung dieser Skala [23]. Die Basis der OSI-Skala sind die patientenberichteten Defizite, welche durch einen Schub auftreten. Somit ist eine Veränderung auf dieser Skala direkt mit einer Progression der NMOSD durch einen Schub verknüpft. Da die verschiedenen Symptome eines NMOSD-Schubs in die Schubschwere einfließen, wird die Schubschwere umfassender abgebildet als bei der Betrachtung eines einzelnen Symptoms. Die Verringerung des Schweregrades eines Schubs hat einen direkten positiven Einfluss auf den Erkrankungsverlauf der NMOSD und ist somit als patientenrelevant anzusehen.

Operationalisierung

Neben der Schubkriterien-basierten Einstufung des Schweregrads von NMOSD-Schüben, erfolgte eine weitere Betrachtung der Schubschwere mittels OSI, bei welcher domänenspezifische Werte für neurologische Funktionen verwendet werden [38]. Hierzu erfolgte eine Betrachtung jeder typischen Lokalisation eines NMOSD-Schubs (Optikusneuritis, Myelitis, Gehirn und Hirnstamm) und einer Einschätzung der Beeinträchtigungen, wie in Tabelle 4-6 dargestellt. Dabei werden in Abhängigkeit der Einschränkungen der Fähigkeiten des Patienten Zahlenwerte von 0 (normal) bis 5, bzw. 7 (sehr starke Einschränkungen) vergeben.

Tabelle 4-6: Übersicht der Skalenwerte der optico-spinalen Beeinträchtigungsskala (OSI)

Ort des Schubs	Skalenwert	Beschreibung
Optikus-neuritis	0	Normal
	1	Skotom[a] aber V_A[b] ≥ 50 Zeichen
	2	V_A ≥ 35-49 Zeichen
	3	V_A ≥ 20-34 Zeichen
	4	V_A ≥ 1-19 Zeichen
	5	Nur Finger zählen
	6	Nur Lichtwahrnehmung
	7	Keine Lichtwahrnehmung
Myelitis	0	Normal
	1	Abnorme Zeichen (Hyperreflexie, Babinski-Zeichen) ohne Schwäche
	2	Leichte Schwäche (Grad 5- oder 4+) in der/den betroffenen Extremität(en)
	3	Mäßige Schwäche (Grad 3 oder 4) in 1 oder 2 Muskeln der betroffenen Extremität(en)
	4	Mäßige Schwäche (Grad 3 oder 4) in 3 Muskeln der betroffenen Extremität(en)
	5	Schwere Schwäche (Grad 2) in 1 oder mehreren Muskeln der betroffenen Extremität(en)
	6	Einige plegische (Grad 0 oder 1) Muskeln in einer oder mehreren Gliedmaßen
	7	Lähmung (Grad 0 oder 1) aller Muskeln in einer oder mehreren Gliedmaßen
Gehirn	0	Normal

	1	Nur Schläfrigkeit oder Stimmungsschwankungen
	2	Leichte Verwirrtheit/Desorientierung (in der Lage, alle Selbstversorgungsfunktionen zu bewältigen); leichte fokale Beeinträchtigung (leichte Aphasie, Apraxie, Agnosie, Anorexie oder Schläfrigkeit)
	3	Mäßige Verwirrtheit/Desorientierung (in der Lage, einige Selbstversorgungsfunktionen zu bewältigen); mäßige fokale Beeinträchtigung (mäßige Aphasie, Apraxie, Agnosie, Anorexie oder Schläfrigkeit)
	4	Schwere Verwirrtheit/Desorientierung (nicht in der Lage, Funktionen der Selbstversorgung zu bewältigen); schwere fokale Beeinträchtigung (Aphasie, sodass man nicht in der Lage ist, einfache Ein-Schritt-Befehle zu verstehen oder 5-Wort-Sätze zu sprechen; schwere Apraxie, Agnosie, Anorexie oder Schläfrigkeit)
	5	Stupor oder Koma
Hirnstamm	0	Normal
	1	Nur Anzeichen (nicht anhaltender Nystagmus, gestörte sakkadische Verfolgung, okulare Dysmetrie, leichte Gesichtsschwäche oder Sensibilitätsverlust)
	2	Anhaltender konjugierter Nystagmus, inkompletter Dyskonjugierter Nystagmus (INO), mäßige Gesichtsschwäche oder Sensibilitätsverlust oder andere leichte Behinderungen; leichte Übelkeit und Erbrechen für 48 Stunden oder länger ohne andere Erklärung mit Erbrechen nicht mehr als 3-mal pro Tag; hartnäckiger Schluckauf, der mehr als 20-mal pro Stunde weniger als 6 Stunden pro Tag auftritt
	3	INO oder schwere extraokulare Schwäche, Verlust der Gesichtsempfindung oder Gesichtslähmung (ein- oder beidseitig), mäßige Dysarthrie oder Dysphagie; mäßige Übelkeit und Erbrechen, die 48 Stunden oder länger ohne andere Erklärung anhalten, mit Erbrechen zwischen 3- und 7-mal pro Tag; hartnäckiger Schluckauf, der mehr als 20-mal pro Stunde für 6 bis 12 Stunden pro Tag auftritt
	4	Schwere Dysarthrie oder Dysphagie, fast vollständige Ophthalmoplegie oder eine andere schwere Beeinträchtigung eines Hirnnervs/der Hirnnerven; schwere Übelkeit und Erbrechen, die 48 Stunden oder länger ohne andere Erklärung andauern, wobei das Erbrechen mehr als 7-mal pro Tag auftritt; hartnäckiger Schluckauf, der mehr als 20-mal pro Stunde für mehr als 12 Stunden pro Tag auftritt
	5	Unfähigkeit zu schlucken oder zu sprechen aufgrund einer bulbären Dysfunktion; Atemversagen, das eine Intubation aufgrund einer Hirnstammläsion erfordert

EDSS=Expanded Disability Status Scale, FSS=Functional System Scores, INO=Dyskonjugierter Nystagmus, VA=Sehschärfe

[a] Skotom Bewertung kann durch EDSS/FSS ermittelt werden.
[b] Die korrigierte Sehschärfe auf der Grundlage der Hochkontrast-Landoltring-Tafel.

Die Bestimmung der Skalenwerte in den Bereichen Gehirn, Hirnstamm und Myelitis waren Teil der physiologischen/neurologischen Prüfung, welche in den Wochen 0, 1, 2, 4, 8, 12, 16, 22 und 28 der RCP erhoben wurden. Bei der physiologischen und neurologischen Prüfung wurden die Symptome der NMOSD in den einzelnen Schublokalisationen überprüft. So führt die Myelitis zu motorischen Ausfällen/Lähmungen des Patienten und Schübe im Bereich des Gehirns wirken sich durch Verwirrtheit und Desorientierung aus. Bei Schüben im Hirnstamm kann unter anderem starker Schluckauf diagnostiziert werden, der kontinuierlich anhält. Die Betrachtung der Optikusneuritis war Teil der unabhängigen ophthalmologischen Prüfung der Patienten, welche in den Wochen 0, 12 und 28 durchgeführt wurde. Dabei wurde

Hochkontrastsehschärfe mit Hilfe von Landoltring-Sehtafeln sowie die verbliebene Sehfähigkeit zum Beispiel am Erkennen von Fingern überprüft.

Wenn ein Patient aufgrund eines neuen NMOSD-Symptoms oder einer Verschlechterung bereits vorhandener Symptome den behandelnden Arzt aufsuchte, wurden diese Parameter ebenfalls erhoben. Nach Verifizierung eines Schubs wurde der Grad der Veränderung der Messwerte des Schub-Beurteilungsbesuchs im Vergleich zum vorherigen Besuch für die Schweregradzuordnung herangezogen.

Die Zuordnung eines NMOSD-Schubs in „gering“ oder „stark“, erfolgte anhand der in den typischen Schub-Lokalisationen erhobenen Skalenwerten. Dabei wurde die Verschiebung der Werte einer Lokalisation betrachtet und der Schweregrad bestimmt, wie in Tabelle 4-7 dargestellt.

Tabelle 4-7: Einteilung des NMOSD-Schweregrades, basierend auf der OSI-Skala

Ort des Schubs	Skalenwert des Besuchs vor dem Schub	Skalenwert beim Zeitpunkt des Schubs	Schweregrad des Schubs
Optikusneuritis, Myelitis, Hirnstamm	< 2	< 3	Gering
		≥ 3	Stark
	≥ 2	Anstieg von 1 Punkt	Gering
		Anstieg von ≥ 2 Punkten	Stark
Gehirn	Nicht anwendbar	Anstieg von 1 Punkt	Gering
		Anstieg von ≥ 2 Punkten	Stark

Für die Auswertung der Schubschwere wurden die Schübe der AQP4-IgG-seropositiven Population betrachtet.

Validierung

Die OSI-Skala wurde bereits 1999 entwickelt, um den Schweregrad eines Schubs umfangreicher analysieren zu können und stellt ein etabliertes Instrument in der Indikation NMOSD dar [38]. Mit Hilfe der OSI-Skala wird eine Kategorisierung in „geringe“ und „starke“ Schübe ermöglicht. Diese Methode wird bei der NMOSD verwendet, um den Schweregrad eines Schubs vergleichbar beurteilen zu können und die verschiedenen Schublokalisationen einzubeziehen [12, 38, 39]. Die Bestimmung der Schubschwere im Bereich der NMOSD ist wichtig zur Charakterisierung eines Schubs, da ein „starker“ Schub einer stärkeren Zunahme der Behinderung entspricht und eine Abschwächung von Schüben ein Ziel bei der Behandlung von NMOSD-Patienten ist. Die OSI-Skala wurde bereits in verschiedenen Arzneimittel - Studien im Bereich der NMOSD verwendet, um den Schweregrad eines Schubs zu bestimmen [1, 12].

In einem regulatorischen Workshop der EMA zum Design von klinischen Studien bei NMOSD wurde ebenfalls die OSI als eine Skala zur Beurteilung eines NMOSD-Schweregrades aufgezählt und es wird empfohlen die Skala häufiger zu verwenden [23]. Obwohl die OSI-Skala

noch nicht in der Indikation der NMOSD validiert wurde, ermöglicht diese Skala eine Analyse des Schweregrads eines Schubs. Es werden dabei nicht nur einzelne Dimensionen betrachtet, wie es bei der Kategorien-basierten Schubschwere der Fall ist, sondern verschiedene Schublokalisationen werden miteinander zur Bestimmung der Schubschwere verknüpft.

Morbidität – Endpunkt „Erholungsrate eines NMOSD-Schubs“

Patientenrelevanz

Neben der Anzahl und dem Schweregrad der NMOSD-Schübe ist besonders die Erholung nach einem Schub von essenzieller Bedeutung für die Patienten [36]. Die Akkumulation von neurologischen Defiziten kommt hauptsächlich durch die inkomplett remittierenden Schübe zustande [21]. Durch eine höhere Erholungsrate nach einem Schub führt dies insgesamt zu einer Verlangsamung der Zunahme der Behinderung und verbessert das Leben der Patienten. Daher ist die Erholungsrate nach einem NMOSD-Schub als ein patientenrelevanter Endpunkt anzusehen.

Operationalisierung

Die Erholung von einem Schub wurde, basierend auf dem Grad der domänenspezifischen neurologischen Verbesserung, bei der nächsten Visite innerhalb von 35 Tagen nach dem Beurteilungsbesuch des Schubs bewertet. Dabei wurde die bereits zuvor bei der Beurteilung des Schweregrades eines Schubs dargestellte domänenspezifische OSI-Skala verwendet, um die Symptome der Patienten abzubilden. Zur Betrachtung der Erholungsrate eines Schubs, wurden die Schübe basierend auf der AQP4-IgG-seropositiven Population betrachtet.

Nach der Einteilung des Schweregrades (Tabelle 4-7) eines NMOSD-Schubs, wurde bei der Nachuntersuchung die Veränderung der Skalenwerte gegenüber dem Zeitpunkt des Schubs bestimmt. Bei einer Verbesserung der Werte, welche die jeweiligen Symptome abbilden, kann von einer Erholung ausgegangen werden. Die Erholung von dem Schub wurde entweder als stark (für eine wesentliche Verbesserung seit dem Beurteilungsbesuch des Schubs) oder als gering (für eine geringere Verbesserung seit dem Beurteilungsbesuch des Schubs) eingestuft. Die Einstufung ist in der folgenden Tabelle 4-8 dargestellt.

Tabelle 4-8: Erholungsgrad von einem NMOSD-Schub

Ort des Schubs	Skalenwert beim Zeitpunkt des Schubs	Verbesserung[a] beim Nachuntersuchungsbesuch	Erholung
Optikus-neuritis, Myelitis, Hirnstamm	Beliebige Punktzahl	≤ 2	Gering
	≥ 3	> 2	Stark
Gehirn	Beliebige Punktzahl	1	Gering
	≥ 2	> 1	Stark

[a]Verbesserung beim Nachuntersuchungsbesuch=Veränderung der Subskalenwerte beim Nachuntersuchungsbesuch gegenüber dem Schub.

Validierung

Im Bereich der NMOSD sind bisher keine Methoden validiert, um eine Einschätzung zur Erholung nach einem NMOSD-Schub zu ermöglichen. Nach einem definierten Zeitraum nach einem Schub erfolgt die erneute Beurteilung der Patienten und mit Hilfe dieser Parameter ist es möglich, die Erholungsrate zu bestimmen. Durch den Vergleich der drei erhobenen Messwerte (vor dem Schub, während des Schubs und 35 Tage nach dem Schub) mit der gleichen Skala ist es möglich den Schweregrad eines Schubs abzubilden, sowie die Zunahme der Behinderung durch die NMOSD, nachdem ein Schub aufgetreten ist. Die Verwendung der OSI-Skala und der Veränderung zu einer Nachuntersuchung stellt eine systematische Möglichkeit dar, um eine valide Beurteilung zur Erholung nach einem NMOSD-Schub durchzuführen

Morbidität – Endpunkt „Verschlechterung des EDSS-Wertes“

Patientenrelevanz

Die EDSS (von engl. Expanded Disability Status Scale) wurde von Kurtzke et al., 1983 zur Bestimmung des Behinderungsgrades der Multiplen Sklerose entwickelt [40]. Die EDSS und die zugehörigen Funktionssystem-Scores (FSS) quantifizieren die Behinderung und überwachen Veränderungen des Behinderungsgrads im Laufe der Zeit. Dabei reichen die EDSS-Werte von 0 (normale neurologische Untersuchung) bis 10 (Tod durch MS), mit halben Schritten von 1,0-9,5. Steigende Werte stehen für einen höheren Grad der Beeinträchtigung und Behinderung der Patienten. Die NMOSD ist eine chronische neurologische Erkrankung, bei welcher es aufgrund von inkomplett remittierenden Schüben zu einer Zunahme des Behinderungsgrades der Patienten kommt. Mit Hilfe dieser ordinalen Skala ist es möglich, die Zunahme der neurologischen Behinderung der NMOSD darzustellen. Eine Verschlechterung des EDSS-Wertes basiert auf einer deutlichen und vor allem dauerhaften Zunahme der NMOSD-Symptomatik und geht einher mit einer Einschränkung der Funktionsfähigkeit.

Die EDSS kann zur Messung der Zunahme der Behinderung der NMOSD herangezogen werden. Eine Verzögerung der Zunahme der Behinderung ist ein wesentliches Therapieziel bei der Behandlung der NMOSD. Hierdurch kann die Selbständigkeit und Mobilität der Patienten trotz der Diagnose NMOSD möglichst lange aufrechterhalten werden. Eine Verschlechterung des EDSS-Wertes ist für den Patienten unmittelbar spürbar und hat einen relevanten Einfluss auf den Patienten in seinem Alltag.

Insgesamt ist der Endpunkt „Verschlechterung des EDSS-Wertes“ patientenrelevant, da er direkt mit der Akkumulation irreversibler neurologischer Behinderung der NMOSD verknüpft ist. Es wird die „Zeit bis zur Verschlechterung des EDSS-Wertes“ in diesem Dossier dargestellt,

da dieser Endpunkt seitens des G-BAs während des Beratungsgesprächs als patientenrelevanter Endpunkt bestätigt wurde [5].

Operationalisierung

In der Studie N-MOmentum wurden standardisierte Leitlinien für die Bewertung des EDSS-Wertes und FSS angewendet [40-42]. Die Kalkulation des EDSS-Wertes basiert auf der FSS, welche die pyramidale Funktion, Kleinhirnfunktion, die Funktion des Hirnstamms, sensorische Funktionen, die Darm- und Blasenfunktion, die visuelle Funktion und cerebrale Funktion betrachtet und in Abhängigkeit der verbleibenden Fähigkeiten bewertet [40]. Die Erhebung der EDSS-Werte der Patienten erfolgte beim Screening, an Tag 1 der RCP, in Studienwoche 12 und bei Studienende. Des Weiteren sollten Patienten mit neuen oder sich verschlimmernden Symptomen, die möglicherweise mit NMOSD in Verbindung stehen, so bald wie möglich und innerhalb von 72 Stunden nach Auftreten der Symptome zu einem Beurteilungsbesuch erscheinen, wo ebenfalls die EDSS-Werte erhoben wurde. Geschulte und zertifizierte Neurologen (EDSS-Prüfer), die von den Prüfärzten und Patienten unabhängig waren, führten die Bewertungen durch. Die EDSS-Werte und die FSS wurden mittels elektronischer Datenerfassung erfasst und mit einem Datums- und Zeitstempel versehen.

Patienten, welche einen Schub erlitten, hatten die Möglichkeit in die OLP zu wechseln. Wenn ein Patient vorzeitig aus der RPC ausschied, sollten alle Beurteilungsbesuche bis Tag 197/EDV (vorzeitiger Abschlussbesuch, early discontinuation visit) fortgeführt werden. Wenn ein Patient die Studie verlassen wollte, sollte jeder Versuch unternommen werden, dass der Patient zum EDV am Studienort erscheint, bei welchem auch der EDSS-Wert erhoben wurde. Wenn ein Patient während eines geplanten Studienbesuchs ausschied, wurde dieser Besuch zu einem EDV-Besuch, und die Untersuchungen sollten entsprechend den für Tag 197/EDV durchgeführt werden und auch der EDSS-Wert bestimmt werden.

In der in diesem Dossier dargestellten Operationalisierung der EDSS-Werte wird die Ordinalität dieser Skala berücksichtigt und nicht die Veränderung von Baseline dargestellt, sondern eine Responderanalyse zur Verschlechterung des EDSS-Wertes bei dem letzten Besuch des Patienten durchgeführt. Des Weiteren erfolgte eine Imputation der fehlenden Werte als „Verschlechterung“. Diese Vorgehensweise des NRI ist eine etablierte Methode und gilt als konservative Schätzung zur Effektivität einer Therapie [43]. Der G-BA bestätigte, dass die gewählten Kategorien zur Veränderung der EDSS-Werte nachvollziehbar und plausibel sind [29].

Zeit bis zu einer Verschlechterung des EDSS-Wertes

In der Studie wurde der Endpunkt „Verschlechterung des EDSS-Wertes“ erhoben, und basierend auf dieser Analyse, wird im vorliegenden Dossier die „Zeit bis zu einer Verschlechterung des EDSS-Wertes“ dargestellt. Dabei erfolgt eine post-hoc *time-to-event*-Analyse der Patienten mit einer Verschlechterung des EDSS.

Bei der „Verschlechterung des EDSS-Wertes“ handelt es sich um eine Responderanalyse, welche die Veränderung eines Patienten auf der EDSS-Skala betrachtete. Bei dieser Skala bedeutet ein höherer Wert eine Verschlechterung des EDSS, basierend auf den folgenden Kriterien:

- Verschlechterung des EDSS-Wertes um 2 oder mehr Punkte bei Patienten mit einem Ausgangsscore von 0.
- Verschlechterung um einen oder mehr Punkte des EDSS-Wertes bei Patienten mit einem Ausgangswert von 1-5.
- Verschlechterung des EDSS-Wertes um 0,5 Punkte oder mehr bei Patienten mit einem Ausgangswert von 5,5 oder mehr.

Diese Einteilung erfolgt nach international anerkannten Kategorien, welche unter anderem von Costelloe et al., 2007 zur Validierung der MSIS (Multiple Sclerosis Impact Scale) herangezogen wurden [44]. Dabei wurde als Einteilung ein EDSS-Wert von 0-5 und 5,5-8 mit einem Punkt, bzw. einem halben Punkt verwendet, wie auch in der Studie N-MOmentum. Dabei wurde berücksichtigt, dass es sich bei dem EDSS nicht um eine metrische Skala handelt, denn bereits bei der Erstbeschreibung des EDSS durch Kurtzke et al., 1983 wurde herausgestellt, dass es sich um eine Ordinalskala handelt [34]. Es handelt sich um eine leichte Abweichung von den von der EMA vorgeschlagenen Werten zur MS, welche für die letzte Kategorie Werte von ≥ 5,5 heranzieht. Der G-BA hat in einer vorherigen Nutzenbewertung in der Indikation die in diesem Dossier vorliegende Herangehensweise jedoch als nachvollziehbar gewertet [29].

Die statistische Analyse der „Zeit bis zu einer Verschlechterung des EDSS-Wertes“ war analog zur *time-to-event*-Analyse des primären Endpunkts.

Verschlechterung des EDSS-Wertes

Bei der statistischen Analyse der „Verschlechterung des EDSS-Wertes“ wurde der EDSS-Wert des letzten Beurteilungsbesuchs eines Patienten herangezogen. Fehlende Werte wurden mittels der Imputationsregel für Non-Responder (NRI, non-responder imputation) als "Verschlechterung" betrachtet und imputiert [43].

Validierung

Die EDSS ist für die Betrachtung des Behinderungsgrades der MS entwickelt worden und stellt ein etabliertes und validiertes Messinstrument zur Bestimmung des Schweregrads der persistierenden neurologischen Behinderung bei MS da. Die EDSS wurde auch in vorherigen Nutzenbewertungen des G-BAs herangezogen [30-32]. Die Ordinalität der Skala zeigt sich auch bei der Minimal Clinical Important Difference (MCID), die je nach Skalenabschnitt bei mit 1,0 oder 0,5 angegeben wird. So wurde in der MS der MCID als 1,0-Punkte-Änderung bestimmt, wenn der Baseline EDSS-Wert ≤ 5 lag, und als 0,5-Punkte-Änderung, wenn der EDSS-Wert ≥ 5,5 lag [44]. Eine vergleichbare Vorgehensweise wurde in der Studie N-MOmentum gewählt, indem diese Schwellenwerte der EDSS-Werte für die

Responderanalyse zur Beschreibung des Behinderungsgrades verwendet wurden. Ab einem Schwellenwert von 5,5 ist Gehfähigkeit bereits auf 100m eingeschränkt und die Wahrnehmung der täglichen Aktivitäten wird erschwert. Eine Variation ist bei einem Ausgangswert von 0 vorhanden, bei dem eine Änderung des EDSS-Wertes von 2 für eine Verschlechterung vorliegen musste, um minimale Einschränkungen auszuschließen [40].

Die EDSS wird ebenfalls in der NMOSD zur Betrachtung der Schwere des Behinderungsgrades herangezogen [1, 9, 22, 33, 34]. Auch bei einer vorherigen Nutzenbewertung zur Betrachtung des Zusatznutzens von Satralizumab zur Behandlung von Patienten mit AQP4-IgG-seropositiver NMOSD wurde die EDSS und auch die Veränderung der EDSS-Werte herangezogen und der G-BA bestätigt, dass die in der MS durchgeführten Validierungsstudien auf die NMOSD übertragbar [29].

Insgesamt ist die Betrachtung der EDSS und die Untersuchung zur Verschlechterung des EDSS-Wertes als eine valide Methode zur Betrachtung des Behinderungsgrades und der Zunahme der Behinderung der NMOSD anzusehen.

Morbidität – Endpunkt „Veränderung der mRS“

Patientenrelevanz

Durch das Fortschreiten der NMOSD kommt es im Laufe der Erkrankung zu einer Zunahme der Behinderung bei den Patienten. Mit Hilfe der mRS ist es möglich, den Behinderungsgrad im Alltag, sowie die Veränderung im Laufe der Zeit zu analysieren. Die Patientenrelevanz des mRS hat der GB-A auch in einem Beratungsgespräch von Andexanet alfa (Ondexxya®) bestätigt [45]. Dabei wurde die Veränderung von einem Punkt als klinisch relevant betrachtet.

Eine Übertragbarkeit dieser Skala auf Patienten mit NMOSD wurde auch vom GB-A in einer Nutzenbewertung zu Satralizumab zur Behandlung von Patienten mit AQP4-IgG-seropositiver NMOSD bestätigt [29]. Des Weiteren wurde die mRS als ein patientenrelevanter Endpunkt und valides Messinstrument zur Betrachtung der Zunahme der Behinderung bei NMOSD durch den GB-A bei einem Beratungsgespräch am 19. August 2021 bestätigt [5].

Operationalisierung

Die mRS ist eine häufig verwendete Skala zur Messung des Grades der Behinderung oder Abhängigkeit bei den täglichen Aktivitäten von Menschen, die einen Schlaganfall oder andere Ursachen einer neurologischen Behinderung erlitten haben [46, 47]. Die mRS reicht von 0 (keine Symptome) bis 6 (Tod) mit ganzzahligen Schritten. Die Einteilung der mRS ist in Tabelle 4-9 dargestellt. In der Studie N-MOmentum wurden die Kategorien 5 und 6 zu Analysezwecken zusammengefasst. Die Beurteilung der mRS eines Patienten erfolgte an Tag 0, sowie bei den geplanten Studienbesuchen und am Ende der RCP. Ebenfalls erfolgte bei einem Beurteilungsbesuch, basierend auf einer Verschlechterung oder eines neuen Auftretens eines

NMOSD-Symptoms und dem anschließenden Nachbeobachtungsbesuch eine Beurteilung der mRS.

Tabelle 4-9: Die mRS zur Beurteilung des NMOSD-Behinderungsgrads

Skalenwert	**Beschreibung**
0	Keine Symptome
1	Keine signifikante Behinderung. In der Lage, alle üblichen Aktivitäten auszuführen, trotz einiger Symptome.
2	Leichte Behinderung. In der Lage, sich ohne Hilfe um eigene Angelegenheiten zu kümmern, aber nicht in der Lage, alle bisherigen Aktivitäten auszuführen.
3	Mäßige Behinderung. Benötigt etwas Hilfe, ist aber in der Lage, ohne fremde Hilfe zu gehen.
4	Mäßig schwere Behinderung. Nicht in der Lage, die eigenen körperlichen Bedürfnisse ohne Hilfe zu befriedigen, und nicht in der Lage, ohne Hilfe zu gehen.
5	Schwere Behinderung. Benötigt ständige Pflege und Aufmerksamkeit, bettlägerig, inkontinent.
6	Tod

Der Behandlungseffekt, basierend auf dem mRS-Wert während der RCP, wurde mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney Odds-Ansatz ausgewertet [48, 49]. Dieses Verfahren schätzt die Wahrscheinlichkeit, dass bei zwei zufällig ausgewählten Patienten, einer aus jeder Behandlungsgruppe, der Patient, der das Prüfpräparat erhalten hat, ein besseres Ergebnis hat als der Patient, der die Standardbehandlung erhält. Für diese Analyse wurde für jeden Patienten nur der letzte mRS-Wert nach der Baseline während der RCP verwendet. Andere Post-Baseline-Werte wurden deskriptiv dargestellt, indem die Anzahl und der Prozentsatz in jeder mRS-Kategorie (wobei 5 und 6 zu einer einzigen Kategorie zusammengefasst wurden) und die Verschiebung gegenüber Baseline angegeben wird.

Validierung

Die mRS wurde ursprünglich zur Darstellung der Beeinträchtigungen infolge eines Schlaganfalls für Schlaganfallpatienten entwickelt und stellt heute das am häufigsten verwendete Bewertungsinstrument in Schlaganfallstudien dar [50, 51]. Die Bedeutung der mRS im Bereich des Schlaganfalls zeigt sich, dass unter anderem die mRS als Anker zur Bestimmung der MCID des EQ-5D und SF-36 im Bereich des Schlaganfalls herangezogen wurde [52]. Inzwischen wurde die Verwendung des mRS ausgeweitet und wird auch zur Betrachtung des Verlaufs von neurologischen Erkrankungen vor allem mit hohem Schweregrad zur Beurteilung der Krankheitsschwere herangezogen [53]. Mit Hilfe der mRS werden die mentalen und körperlichen Fähigkeiten der Patienten beurteilt und die Abhängigkeit der Patienten und Patientinnen und deren Beeinträchtigung bei alltäglichen Aktivitäten gemessen. In der NMOSD wird die mRS zur Beurteilung der Zunahme der Behinderung und Rehabilitation herangezogen und stellt in dieser Indikation eine etablierte Messmethode dar [54-57].

Die EMA gab in ihrem Workshop zur NMOSD an, dass neben der MS-Leitlinie auch die „Leitlinie zur klinischen Bewertung von Schlaganfällen und systemischen Embolien (SEEs)

bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern“ (EMA/CHMP/450916/2012) herangezogen werden kann [23]. In dieser Leitlinie wird die Nutzung der weit verbreiteten mRS, empfohlen [23]. In einer vorherigen Nutzenbewertung in der Indikation der NMOSD hat der G-BA die Übertragbarkeit der mRS auf die NMOSD als plausibel angesehen und diese Skala als geeignet zur Betrachtung der Zunahme der Behinderung bei NMOSD betrachtet [29]. Somit stellt die mRS insgesamt ein in der Indikation etabliertes und valides Messinstrument zur Betrachtung der Behinderung dar.

Morbidität – Endpunkt „Veränderung der Niedrigkontrastsehschärfe“

Patientenrelevanz

Sehverlust und -störungen sind behindernde klinische Manifestationen bei Patienten mit NMOSD. Ausgelöst werden die Beeinträchtigungen des Sehvermögens durch die Optikusneuritis-Schübe der NMOSD, wodurch es aufgrund der Sehnervenentzündungen zu einem Verlust der Sehfunktion kommen kann und damit verbunden Beeinträchtigungen der visuellen Lebensqualität [58]. Dabei sind atypische Sehnervenentzündungen typisch für Patienten mit NMOSD [9]. In klinischen MS-Studien hat sich die Sehschärfe mit geringem Kontrast als führender Kandidat zur Messung der Sehbehinderung bei MS herausgestellt. Nachfolgende Studien ergaben, dass die Prüfung der Sehschärfe bei geringem Kontrast gut mit der Belastung durch MRT-Läsionen im Gehirn, visuell evozierten Potenzialen und dem Verlust der retinalen Nervenfaserschicht (RNFL) korreliert, der mittels optischer Kohärenztomographie gemessen wird. Eine Verschlechterung der Sehfunktion um klinisch signifikante > 7 Buchstaben oder ca. 1,5 Zeilen bei kontrastarmer Sehschärfe ist bei MS mit einer Verringerung der RNFL-Dicke um ca. 4,5 µm verbunden. Weitere Längsschnittstudien haben gezeigt, dass der axonale RNFL-Verlust im Laufe der Zeit auch ohne einen akuten Optikusneuritisschub auftritt und mit einer klinisch bedeutsamen Verschlechterung des Sehvermögens und der Lebensqualität von MS-Patienten korreliert. Auch bei der NMOSD kommt es durch die Schübe zu einer Verschlechterung des Sehvermögens und somit der Lebensqualität. Mit dem Niedrigkontrast-Sehschärfetest wird die Anzahl der Buchstaben bestimmt, die auf einer standardisierten Landoltring-Sehtafel mit niedrigem Kontrast in einer Entfernung von 3 Metern gelesen werden können. Die Sehfähigkeit ist nach G-BA als direkt patientenrelevant anzusehen und stellt daher insgesamt einen patientenrelevanten Endpunkt dar [5].

Operationalisierung

Alle Untersuchungen zur Niedrigkontrastsehschärfe wurden von verblindeten, unabhängigen Ophthalmologen oder Ophthalmologietechnikern mit entsprechender Ausbildung und Erfahrung durchgeführt, die vom Prüfarzt und den Patienten unabhängig waren. Um Verzerrungen zu minimieren, hatten die augenärztlichen Prüfer zum Zeitpunkt einer neuen Untersuchung keinen Zugang zu früheren Sehschärfenergebnissen oder Befunden des relativen afferenten Pupillendefekts (RAPD). Die ophthalmologischen Prüfer wurden angewiesen, die Erfahrungen der Patienten mit der Studie nicht zu erfragen oder zu diskutieren.

Der Test der Niedrigkontrastsehschärfe wurde als Teil einer breiteren Reihe von im Protokoll definierten augenärztlichen Untersuchungen durchgeführt. Die ophthalmologischen Untersuchungen wurden beim Screening, an Tag 1, bei den geplanten Studienbesuchen und bei den Beurteilungsbesuchen gemäß dem Verfahrensplan durchgeführt.

Mit Hilfe von Sehschärfentests werden die kleinsten Zeichen bestimmt, die auf einer standardisierten Tabelle gelesen werden können. Für die Zwecke dieser Studie wurde die Sehschärfe mit der Landoltring-Tafel (sowohl mit hohem als auch mit niedrigem Kontrast) gemessen. Getestet wurde das bestkorrigierte monokulare und binokulare Sehen. Die Landoltring-Tafel hat ein standardisiertes Format, das so gestaltet ist, dass es auch von normalen Beobachtern erkannt werden kann und aus einem unvollständigen Ring besteht, der dem Buchstaben "C" ähnelt. Die Versuchsperson muss angeben, wo sich die Unterbrechung befindet, wobei die Unterbrechung in jeder Richtung liegen kann. Bei der Niedrigkontrastsehschärfe sollten die Patienten die Anzahl der Zeichen bestimmen, die auf einer standardisierten, kontrastarmen Landoltring-Tafel in einer Entfernung von 3 Metern gelesen werden konnten.

Zur Vereinheitlichung der Beurteilungsmethode wurden die Tafeln in einem rückseitig beleuchteten Schrank wie in der „Early Treatment Diabetic Retinopathy Study“ (ETDRS) verwendet, so dass eine Standardisierung der Höhe und der Raumbeleuchtung nicht erforderlich war [59]. Die Tafeln und Beleuchtungsschränke auf Rädern wurden an alle Standorte geliefert. Der Daten-Überwachungsplan sah vor, dass eine regelmäßige Überprüfung der Vorrichtungen durch die Vertreter des Sponsors, die den Studienort überwachen, erfolgte.

Zusätzliche Standardisierungsverfahren für den Sehschärfentest bei niedrigem Kontrast wurden durchgeführt und Anweisungen zur Durchführung wurden an die untersuchenden Ärzte vor Beginn der Studie gegeben.

Validierung

Die Untersuchung der Sehschärfe bei geringem Kontrast, stellt eine übliche Untersuchungsmethode bei Augenerkrankungen dar [60]. Die in der Studie N-MOmentum verwendeten Landoltringe mit 8 Orientierungen sind nach europäischer Norm EN ISO 8596:2009 standardisierte Normsehzeichen für Sehtests [60, 61]. Die Untersuchung der Sehschärfe mit Hilfe von Landoltringen entspricht auch der Empfehlung zur Methodik der Sehschärfeprüfung der deutschen ophthalmologischen Gesellschaft (DOG) [60]. Die Verwendung von Landoltringen statt Buchstabentafeln ist dahingehend von Vorteil, dass es sich um eine barrierefreie Methode zur Bestimmung der Sehschärfe handelt und keine Kenntnis zum Beispiel von Buchstaben nötig ist. Dies entspricht auch den Regularien für augenärztliche Gutachten, für welche seit November 2009 nur noch Landoltringe erlaubt sind [60]. Ebenso sind Landoltring-Sehtafeln unabhängig von sprachlichen und kulturellen Einflüssen gut in einer multi-zentrischen Studie mit unterschiedlichen Sprachen einsetzbar. Für eine aussagekräftige Untersuchung der Sehschärfe und Vergleichbarkeit zwischen den Studienzentren, wurden in der vorliegenden Studie N-MOmentum die standardisierten Leuchtfeldtafeln der ETDRS

verwendet [59]. Hierdurch konnte eine valide Messung der Sehschärfe unabhängig von Prüfern und Standort durchgeführt werden.

Insgesamt ist die Untersuchung der Sehschärfe mit Hilfe von Landoltringen nach standardisierten Bedingungen der ETDRS als valide einzuschätzen.

Morbidität – Endpunkt „Veränderung der Schmerzen mittels NRS“

Patientenrelevanz

NMOSD ist häufig mit starken Schmerzen assoziiert [62-65]. Dabei sind zwei Arten von Schmerzen typisch: erstens evozierte Schmerzen durch schmerzhafte tonische Muskelkrämpfe und zweitens anhaltende neuropathische Schmerzen aufgrund des destruktiven Charakters der Erkrankungen [62]. Es zeigt sich, dass die Schmerzen der NMOSD-Patienten mit Depressionen assoziiert sind [66-68]. In einer Studie zum Vergleich der Schmerzen von Patienten mit MS und NMOSD wurde gezeigt, dass die Patienten mit NMOSD signifikant stärkere Schmerzen haben. Ebenso erhalten über 80 % der Patienten eine Schmerztherapie [63]. Die Assoziation der NMOSD mit Schmerzen liegt unter anderem an den Schädigungen der zentralen nozizeptiven und antinozizeptiven Signalwege, insbesondere des Hinterhorns des Rückenmarks und der dorsalen Wurzeleintrittszone, der autonomen thorakolumbalen Nuclei, des periaquäduktalen Grau und des Hypothalamus [69]. Eine Studie des deutschen NEMOS-Registers konnte zeigen, dass die Schmerzen AQP4-IgG-seropositiver NMOSD-Patienten vor allen in den Beinen, gefolgt von den Armen, Rumpf und Nacken/Kopf-Region lokalisiert waren. Die intensivsten Schmerzen wurden von Patienten mit einer Schmerzlokalisation im Rumpf, oder den Beinen beschrieben [69]. In dieser Studie konnte ebenfalls gezeigt werden, dass die Schmerzen in direktem Zusammenhang mit einer Reduktion von alltäglichen Aktivitäten stehen. Somit kann eine direkte Patientenrelevanz des Endpunkts „Schmerzen“ festgestellt werden.

Eine Verbesserung der Schmerzen, oder Verhinderung der Schmerzprogression im Bereich der typischerweise von der NMOSD betroffenen Stellen, wie Augen, Beine, Arme, oberer Rücken und unterer Rücken ist nach § 2 Abs. 3 AM-NutzenV als patientenrelevant anzusehen [8]. Auch in einem G-BA-Beratungsgespräch am 19. August 2021 wurde die Patientenrelevanz des Schmerz-NRS bestätigt [5].

Operationalisierung

Der explorative Endpunkt zur Messung der Schmerzen der N-MOmentum-Studie war die Veränderung der Schmerzen auf einer NRS an 5 anatomischen Stellen von Baseline bis zum letzten RCP-Besuch. Schmerzen bei entzündlichen Erkrankungen des zentralen Nervensystems (ZNS) führen zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität [69]. Die NMOSD geht einher mit ausgedehnten Läsionen, Hirnstammstörungen und einer Beeinträchtigung des Sehnervs, sowie in manchen Fällen einer Kombination dieser Erkrankungen [65]. NMOSD kann typischerweise Schmerzen an 5 anatomischen Stellen verursachen (Augen, Beine, Arme, oberer Rücken und

unterer Rücken) [62]. Daher wurden die Schmerzen der Studienteilnehmer an diesen spezifischen Körperregionen zu Beginn der Studie und danach monatlich gemessen. Ebenso erfolgte eine Messung bei einem Beurteilungsbesuch bei dem neu-auftreten oder der Verschlechterung eines NMOSD-Symptoms, sowie bei der Nachuntersuchung nach einem Schub.

Mit Hilfe der elfstufigen Schmerz-NRS wurden die schlimmsten Schmerzen der Patienten in den Augen, im oberen Rücken, im unteren Rücken, in den Armen und in den Beinen erfasst, wobei 0=keine Schmerzen und 10=die schlimmsten vorstellbaren Schmerzen darstellten. Die Studienteilnehmer wurden gebeten, die Schmerzen zu bewerten, die sie in den letzten 24 Stunden an jeder der 5 Stellen empfunden haben.

Der Behandlungseffekt für den Schmerz auf der Grundlage der Veränderung gegenüber Baseline beim letzten Besuch der RCP wurde mit zwei statistischen Modellen analysiert. Zum einen ein Kovarianzanalyse-Modell und zum anderen ein Modell mit gemischten Effekten und wiederholten Messungen (MMRM).

Validierung

In der vorliegenden Studie erfolgte die Untersuchung der NMOSD-assoziierten Schmerzen mit Hilfe einer NRS. Schmerzen sind typische Symptome der NMOSD und schränken die Lebensqualität der Patienten deutlich ein [66-69]. Bei der NMOSD sind die Schmerzen der Patienten vor allem in den Extremitäten, den Augen und im Rücken vorhanden. Bei einer Betrachtung des Schmerz-NRS bei chronischen Schmerzen des Bewegungsapparats konnte eine MCID von einem Punkt auf der Schmerzskala, bzw. von 15 % als klinisch signifikante Veränderung festgestellt werden [70]. Des Weiteren wurde die NRS zur Bewertung von Schmerzen bereits zuvor vom G-BA zur Nutzenbewertungen herangezogen [71, 72]. Insgesamt ist die Beurteilung von Schmerzen mit Hilfe der NRS als valide anzusehen, da es sich um ein etabliertes Instrument zur Messung der patientenberichteten Schmerzen handelt.

Morbidität – Endpunkt „NMOSD-bedingte stationäre Krankenhausaufenthalte“

Patientenrelevanz

Patienten mit schubförmiger NMOSD haben wiederkehrende Schübe, die schwerwiegend sein können und häufig zu einem Krankenhausaufenthalt führen. Mit diesem sekundären Endpunkt sollte untersucht werden, ob Inebilizumab im Vergleich zu Placebo die Zahl der NMOSD-bedingten Krankenhausaufenthalte verringert. Nach § 2 Abs. 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patienten-relevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ [8]. Daher wird der Endpunkt Dauer des Krankenhausaufenthalts als patientenrelevant eingeschätzt, wie auch vom G-BA in einem Beratungsgespräch vom 19. August 2021 bestätigt wurde [5].

Operationalisierung

Ein stationärer Krankenhausaufenthalt wurde in der Studie N-MOmentum definiert als ein Krankenhausaufenthalt, der über Mitternacht des ersten Aufnahmetages hinausgeht. Jede Aufenthaltsdauer (berechnet als Differenz zwischen Entlassungsdatum und Aufnahmedatum) von mehr als einem Tag trug zu diesem Endpunkt bei. Dazu gehörte auch die Zeit, in der ein Patient eine Notaufnahme betrat, sowie die anschließende Aufnahme in eine Krankenhausabteilung. Krankenhausaufenthalte, die nur zur Verabreichung von NMOSD-bezogenen Medikamenten oder Verfahren erfolgten, wurden bei der Messung dieser Variable nicht berücksichtigt.

Validierung

Die Betrachtung der NMOSD-bedingten Krankenhausaufenthalte kann direkt durch den Aufenthalt eines Patienten im Krankenhaus festgestellt werden. Die Erfassung des Endpunkts „NMOSD-bedingte stationäre Krankenhausaufenthalte“ unterliegt keiner subjektiven Interpretation und ist somit insgesamt als valide anzusehen.

Morbidität – Ergänzender Endpunkt „Verringerung der kumulativen Gesamtzahl aktiver MRT-Läsionen (neue Gd-aufnehmende oder neue/vergrößerte T2-Läsionen)”

Patientenrelevanz

In der klinischen Praxis ist die Diagnose der NMOSD mittels eines MRTs üblich zur Diagnose und Behandlung von NMOSD, wie auch in der S2k-Leitlinie der DGN beschrieben [9]. Die NMOSD ist assoziiert mit starken Schüben, welche mit Läsionen in den betroffenen Arealen assoziiert sind. Diese Läsionen führen zu Defiziten der jeweiligen Bereiche und sind typischerweise bei der NMOSD im Bereich des Sehnervs, Rückenmarks und des Gehirns zu finden [9]. Aufgrund der klinischen Relevanz der MRT-Läsionen bei NMOSD-Patienten [73], werden die Untersuchungen zur kumulativen Anzahl aktiver MRT-Läsionen in diesem Dossier ergänzend dargestellt. Bei der Betrachtung des Zusatznutzens werden diese Ergebnisse nicht herangezogen.

Operationalisierung

Bei allen Patienten wurde eine MRT-Untersuchung des ZNS (der Neuroachse) einschließlich Sehnerv, Rückenmark und Gehirn durchgeführt, um die Teilnahmeberechtigung festzustellen und den Ausgangszustand zu ermitteln. Eine MRT-Untersuchung der Neuroachse wurde nach 28 Wochen bei den Patienten wiederholt, welche die RCP abgeschlossen hatten, ohne einen NMOSD-Schub erlitten zu haben. Beim MRT wurden die für die NMOSD-relevanten Areale analysiert und zur Detektion akut entzündlicher Läsionen geeignete Kontrastmittel verwendet, da die MRT-Untersuchung gegebenenfalls zur Schubbeurteilung herangezogen werden konnten.

Alle MRT-Untersuchungen wurden am Studienort durchgeführt. Um sicherzustellen, dass die MRT-Scans eine akzeptable Qualität für die Betrachtung des Sehnervs, des Rückenmarks und des Gehirns aufwiesen, wurden die Einstellungen und Verfahren (die vom zentralen Auswertezentrum festgelegt wurden) für die MRT-Scanner als Mindeststandard vorgeschrieben und in einem Handbuch für die MRT-Bildgebung definiert. Der Standort musste einen Qualifikations-MRT-Scan durchführen und an das zentrale Auswertezentrum mit neurologischer Expertise senden, um die Einhaltung der Anforderungen für die Studie sicherzustellen.

Alle MRT-Bilder des Standorts wurden mit Datum und Zeitstempel versehen und an den zentralen Bildgebungsanbieter gesandt, der von den Studienzentren unabhängig war. Die Bilder wurden von zwei unabhängigen Neuroradiologen in der zentralen Lesestelle gelesen. Im Falle einer Diskrepanz zwischen den Lesern wurde eine Konsenslesung durchgeführt und berichtet.

Um das Risiko einer Verzerrung zu verringern, durften die MRT-Daten der Studie nicht von Mitarbeitern des Prüfzentrums überprüft werden. Wurde ein potenziell klinisch bedeutsamer Zufallsbefund entdeckt, der nicht mit NMOSD in Verbindung stand, wurde er dem Prüfarzt vor Ort gemeldet. Die Verfahren zur Meldung neuer Hirnläsionen wurden geändert, nachdem ein Studienteilnehmer in der OLP aufgrund von Komplikationen durch neue Hirnläsionen verstorben war. Der Grund für die Änderung des Meldeverfahrens bestand darin, sicherzustellen, dass der Prüfarzt in der Prüfstelle zum frühestmöglichen Zeitpunkt über jede neue Hirnläsion informiert wurde. Externe Gutachter informierten die Prüfstelle über alle neuen Hirnläsionen, die im MRT entdeckt wurden, sowie über die Anzahl der beobachteten neuen Läsionen. Da ein potenzielles Sicherheitsproblem im Zusammenhang mit neuen Hirnläsionen festgestellt wurde, wurde der Prüfarzt der Prüfstelle angewiesen die Überprüfung der MRT-Bilder in den Originaldokumenten zu dokumentieren, falls neue Hirnläsionen festgestellt wurden. Wenn die neue Hirnläsion nicht als atypisch für NMOSD angesehen wurde, waren keine weiteren Maßnahmen erforderlich. Wenn die neue Hirnläsion atypisch für NMOSD war, wurde die Prüfstelle gebeten, die Läsion nach ihrem klinischen Urteil zu bewerten und den Sponsor zu informieren.

Validierung

Die Untersuchungen der Läsionen von NMOSD-Patienten mit Hilfe eines MRT stellt eine übliche diagnostische Vorgehensweise in der NMOSD dar [9]. Diese Untersuchungen werden für die Initialdiagnose der NMOSD und die Abgrenzung zur MS verwendet. Ebenso sind die MRT-Befunde in einigen Fällen bedeutend für die Diagnose eines NMOSD-Schubs. In den zuvor im SAP vordefinierten Schubkriterien der Studie N-MOmentum, nach welchen das AC einen Schub identifizieren sollte, sind in bestimmten klinischen Situationen neben den ophthalmologischen und physiologischen/motorischen Untersuchungen, auch die MRT-Befunde Grundlage für die Bestimmung eines NMOSD-Schubs. Insgesamt ist die Diagnose von Läsionen von NMOSD-Patienten mit Hilfe eines MRT eine etablierte und validierte Untersuchungsmethode.

Morbidität – Endpunkt „Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)"

Patientenrelevanz

Das Auftreten von suizidalen Gedanken und Verhalten hat direkten Einfluss auf den Gesundheitszustand des Patienten. Die NMOSD ist eine schmerzhafte und progressive Erkrankung, welche zu einer starken Beeinträchtigung der Lebensqualität führt. In einer Studie zu Schmerzen und Depressionen in der NMOSD konnte gezeigt werden, dass nicht die körperlichen Beeinträchtigungen mit Depressionen bei NMOSD-Patienten assoziiert sind, sondern die chronischen Schmerzen, welche die Erkrankten haben [66, 69]. Nach § 2 Abs. 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patienten-relevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität" [8]. Der Verlust des Augenlichts, die Einschränkungen der Mobilität und vor allem die Schmerzen bei der NMOSD können mit suizidalen Gedanken einhergehen und durch ein Fortschreiten der Erkrankung verstärkt werden. Somit ist die Erfassung von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten als direkt patientenrelevant zu betrachten. Der G-BA führt in einer Nutzenbewertung zu Satralizumab im Bereich der NMOSD aus, dass der C-SSRS als geeignet eingeschätzt wird, um patientenrelevante Effekte zur Suizidalität darzustellen [29].

Operationalisierung

Die C-SSRS beinhaltet eine Reihe von Sondierungsfragen, die nach möglichen suizidalen Gedanken und Verhaltensweisen fragen, und diese Ereignisse im Rahmen des Beurteilungsprozesses in 11 Kategorien einordnen. Die als wichtig erachtete Terminologie umfasst 5 Stufen von Suizidgedanken, sowie 5 Stufen von suizidalem Verhalten und die Kategorie "selbstverletzendes Verhalten, keine suizidale Absicht". Es ist üblich verschiedene Versionen des C-SSRS zu verwenden, je nach Beurteilungsbesuch. Dies geschah auch in der Studie N-MOmentum. Der "Baseline/Screening"-Fragebogen wurde jedem Patienten beim Screening ausgehändigt. Diese Version der Skala kombiniert die "Baseline"- und die "Screening"-Version, um die Suizidalität im Leben der Patienten und während eines vordefinierten Zeitraums zu bewerten. Die "Seit dem letzten Besuch"-Version der C-SSRS wurde bei allen Besuchen für alle Patienten, die in die Studie randomisiert wurden, durchgeführt.

Wird ein Prüfungsteilnehmer aufgrund des Ergebnisses des C-SSRS als gefährdet eingestuft, sollte der Prüfer den Prüfungsteilnehmer nach seinem klinischen Urteil behandeln und das UE gemäß den in diesem Prüfplan beschriebenen UE-Definitionen und Meldeanforderungen melden.

Der C-SSRS fragt die in Tabelle 4-10 dargestellte Kategorien mit binären Antworten (ja/nein) ab. Die Kategorien des C-SSRS wurden in der Studie N-MOmentum gegenüber der eigentlichen Skala neu geordnet, um die Definitionen der zusammengesetzten und

vergleichenden Endpunkte zu erleichtern und die Darstellung der Ergebnisse übersichtlicher zu gestalten.

Tabelle 4-10: C-SSRS-Kategorien für die Beurteilung der NMOSD-Patienten

Kategorie #	Kategorie
1	Wunsch, tot zu sein
2	Unspezifische aktive Suizidgedanken
3	Aktive Suizidgedanken mit beliebigen Methoden (nicht Plan) ohne Absicht zu handeln
4	Aktive Suizidgedanken mit einer gewissen Handlungsabsicht, ohne konkreten Plan
5	Aktive Suizidgedanken mit konkretem Plan und Absicht
6	Vorbereitende Handlungen oder Verhaltensweisen
7	Abgebrochener Versuch
8	Unterbrochener Versuch
9	Tatsächlicher Versuch (nicht tödlich)
10	Vollendeter Selbstmord
11	Selbstverletzendes Verhalten ohne suizidale Absicht (nicht suizidal)

Das Ergebnis dieser Befragung ist ein numerischer Wert, der aus den C-SSRS-Kategorien abgeleitet wird. Der Score wird bei jeder Bewertung für jeden Patienten erstellt und anschließend erfolgte eine Betrachtung der suizidalen Gedanken und des Verhaltens.

Die Analyse der C-SSRS beschränkt sich auf Patienten, die sowohl bei der Baseline- als auch bei der Post-Baseline-Behandlung mindestens eine Reaktion zeigten. Die Anzahl (%) der Patienten, die vordefinierte Kategorien zur Suizidalität erfüllten, sowie der Wert für Suizidgedanken werden deskriptiv dargestellt und es wurde kein p-Wert ermittelt. Fehlende Daten wurden nicht imputiert.

Validierung

Der C-SSRS-Fragebogen ist ein etabliertes Messinstrument zur Bestimmung der suizidalen Gedanken und Verhalten von Patienten [74]. Durch dieses standardisierte Instrument ist es möglich Suizidgedanken und suizidales Verhalten zu erheben. Entwickelt wurde die C-SSRS initial, um das Suizidrisiko bei Jugendlichen zu analysieren, durch eine Weiterentwicklung des Messinstrumentes stehen verschiedene Versionen zur Verfügung. In der N-MOmentum-Studie wurden verschiedene Fragebögen verwendet, um die unterschiedlichen Studienzeitpunkte adäquat abbilden zu können. Die C-SSRS weist eine hohe interne Konsistenz auf und zeigt auch eine hohe konvergente Validität mit anderen Messinstrumenten zur Betrachtung der Suizidalität auf [74, 75].

Bisher liegt keine Validierung der C-SSRS in der Indikation der NMOSD vor, in einer vorherigen Nutzenbewertung in dieser Indikation hat der G-BA dieses Messinstrument als geeignet eingestuft, um die Suizidalität von NMOSD-Patienten abzubilden [29].

Die Betrachtung der Suizidalität mit Hilfe der C-SSRS wird daher als valide angesehen.

Lebensqualität – Endpunkt „SF-36 Gesundheitssurvey“

Patientenrelevanz

Die Lebensqualität von NMOSD-Patienten wird sowohl durch die Zunahme der Behinderung als auch durch die Schmerzen und die assoziierten Depressionen dieser schwerwiegenden Erkrankungen beeinflusst. Es handelt sich bei der NMOSD um eine chronische Erkrankung, für welche es keine komplette Heilung gibt. Eine Reduktion der Zahl der NMOSD-Schübe, der Schmerzen und eine Verzögerung der Zunahme der Behinderung stehen im Zentrum der NMOSD-Therapie. Durch die Behandlung der NMOSD soll die Lebensqualität der Patienten aufrechterhalten werden, sodass eine Teilnahme an den Aktivitäten des täglichen Lebens möglich ist. Nach § 2 Abs. 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ [8]. Mit Hilfe des SF-36 wurde in der Studie N-MOmentum der Einfluss von Inebilizumab im Vergleich zu Placebo auf die Lebensqualität untersucht. Die Lebensqualität ist als patientenrelevanter Endpunkt definiert.

Operationalisierung

Der SF-36v2 (short form-36 version 2) besteht aus 36 Items und misst acht Bereiche der funktionalen Gesundheit und des Wohlbefindens eines Patienten und liefert außerdem 2 zusammenfassende Werte, die den psychischen und physischen Gesundheitszustand eines Patienten charakterisieren. Die Werte reichen von 0 bis 100, wobei ein höherer Wert für eine bessere Gesundheit und ein besseres Wohlbefinden steht. Die Werte sind so kalibriert, dass 50 der Durchschnittswert oder die Norm mit einer Standardabweichung von 10 ist.

Diese betrachteten Domänen sind körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rolle, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheit, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rolle und psychische Gesundheit. Der Standard-Erinnerungszeitraum des SF-36v2 beträgt 4 Wochen, wobei die Antwortmöglichkeiten für jedes der 36 Items von 1-3 (10 Items) oder 1-5 (26 Items) reichen.

Der SF-36v2 mit einem 4-wöchigen Rückrufzeitraum wurde während der gesamten Studie N-MOmentum in 3-monatigen Abständen verwendet, um die gesundheitsbezogene Lebensqualität für die Dauer der Studienteilnahme der Patienten zu bewerten.

Für diese Studie wurden zwei Versionen dieses Instruments (zwei Erfassungszeiträume, 4 Wochen [Standard] oder 1 Woche [akut]) verwendet. Die Akutversion wurde nur bei der „Schubbeurteilung" und bei der „Schubnachbeobachtung" im Rahmen des RCP verwendet und die Ergebnisse dieser Version werden nur aufgeführt. Die Standardversion wurde bei allen Besuchen verwendet.

Wenn ein Patient einen Beurteilungsbesuch hatte, wurde er gebeten, die SF-36-Akutversion (1-Wochen-Recall) auszufüllen, um die Auswirkungen des Schubs auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu erfassen.

Der tatsächliche Wert, die Veränderung und die prozentuale Veränderung der SF-36-Werte gegenüber Baseline wurden für alle Besuche deskriptiv zusammengefasst. Der Behandlungseffekt auf der Grundlage des SF-36 wurde sowohl bei PCS als auch MCS anhand eines ANCOVA-Modells getestet, das die Behandlung und die jeweiligen Basiswerte als erklärende Variablen verwendet.

Eine weitere unterstützende Analyse der Veränderung des PCS und MCS während der RCP, wurde unter Verwendung eines MMRM-Modells durchgeführt, wie zuvor bereits beim Endpunkt „Schmerz-NRS“ beschrieben.

Validierung

Der SF-36v2 ist ein validierter, allgemeiner Gesundheitsfragebogen, der Informationen über die funktionale Gesundheit und das Wohlbefinden aus der Sicht des Patienten erfasst. Der SF-36v2 ist für Erwachsene ab 18 Jahren gedacht und kann für alle Krankheiten verwendet werden. Der SF-36v2 ist ein selbstausgefüllter, papiergestützter Fragebogen, der in verschiedenen Formen zur Verfügung steht und in 5 bis 10 Minuten ausgefüllt werden kann. Validierte Übersetzungen sind für mehrere Länder und Sprachen verfügbar.

Die NMOSD hat starke Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten [64, 76]. In einer Studie konnte festgestellt werden, dass die NMOSD vor allem auf den PCS Auswirkungen hat, aber auch insgesamt waren die PCS- und MCS-Werte des SF-36- Gesundheitssurveys bei NMOSD signifikant niedriger als in der Allgemeinbevölkerung [76]. Dies betraf auch eine Kohorte von Patienten außerhalb einer NMOSD-Schubperiode und mit relativ niedrigem EDSS-Wert (mittlerer Wert: 3,5), was auf die Bedeutung der Lebensqualität bei NMOSD hinweist.

Basierend auf den Untersuchungen zum SF-36, wird eine MID bei einer Veränderung von drei Punkten angegeben [77]. Insgesamt ist der Fragebogen SF-36 als ein valides Messinstrument zur Bestimmung der Lebensqualität anzusehen [5].

Sicherheit und Verträglichkeit

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Abs. 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ [8]. Darauf

basierend ist die Verringerung von Nebenwirkungen und somit der Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit“ patientenrelevant.

Operationalisierung

UEs wurden von der Aufnahme in die Studie über die gesamte Behandlungsdauer bis zum Ende der Beobachtungszeit für die Sicherheit gesammelt und aufgezeichnet. Die behandlungsbedingten UEs (TEAEs) wurden für jeden Behandlungszeitraum und in Abhängigkeit von der Disposition der Patienten separat definiert. Für die Zwecke dieser Studie wurden NMOSD-Schübe weder während der RCP noch während der OLP als SUE erfasst, da sie bereits als primäres Ergebnis der Studie erfasst wurden. Ebenso wurde ein Fortschreiten der Behinderung durch die NMOSD oder ein Schub, der nicht zum Tod führte, nicht als SUE gemeldet, es sei denn, er trat während des Screening-Zeitraums, der SFP oder des potenziellen Intervalls zwischen der abschließenden RCP-Bewertung und dem ersten Tag der OLP auf. Symptome, die später aufgrund einer anderen zugrundeliegenden Ursache diagnostiziert wurden, wurden als UEs/SUEs erfasst.

SUEs wurden nach System-Organ-Klassen (SOC, system organ class) und bevorzugten Begriffen (PTs, preferred terms) unter Verwendung von MedDRA Version 23.1 kodiert.

Der Schweregrad der UEs wurde nach der CTCAE-Skala (Common Terminology Criteria for Adverse Event) des National Cancer Institute bewertet: Grad 1 (leicht), Grad 2 (mittelschwer), Grad 3 (schwer), Grad 4 (lebensbedrohlich) und Grad 5 (tödlich).

Validierung

Unerwünschte Ereignisse (UEs) wurden in der Studie N-MOmentum nach internationalen Standards in Übereinstimmung mit der GCP-Verordnung und relevanten, regulatorischen Leitlinien erhoben und berichtet. Diese sind somit validiert.

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 Heterogenitätsschätzung[5] 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 verwendet[6] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität[7, 5] erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0{,}05$), soll der gemeinsame (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.

Zur Bewertung des Nutzens von Inebilizumab stand eine Studie (CD-IA-MEDI-551-1155, auch als N-MOmentum-Studie bezeichnet) zur Verfügung. Damit war keine Voraussetzung für die Durchführung einer Meta-Analyse gegeben.

[5] Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015: 25-27.
[6] Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
[7] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

In der Studie N-MOmentum wurden 10 Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt durchgeführt. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen sind in Punkt 4.3.1.3.1.1 dargestellt.

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 0).

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 der Studie N-MOmentum wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von Inebilizumab zur Behandlung von Patienten mit NMOSD, die AQP4-IgG-seropositiv sind, untersucht. Dabei wurden im SAP für die Analyse des primären Wirksamkeitsendpunkts folgende Subgruppen prä-spezifiziert:

- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Baseline EDSS-Wert (< 5 vs. ≥ 5)
- Anzahl vorheriger NMOSD-Schübe (< 2 vs. ≥ 2)
- Krankheitsdauer (< 5 Jahre vs. ≥ 5 Jahre)
- AQP4-IgG Serostatus (positiv vs. negativ)

Die NMOSD ist eine Erkrankung, welche primär Frauen betrifft. Auch in der vorliegenden N-MOmentum-Studie wurden in den beiden Behandlungsarmen 94,2 % (Placebo-Arm) bzw. 93,8 % Frauen im Inebilizumab-Arm eingeschlossen und ist somit repräsentativ für die schubförmige NMOSD [22]. Um sicherzustellen, dass die Therapie mit Inebilizumab für Frauen und Männer gleichwertig ist, wurden die Subgruppenanalysen nach Geschlecht durchgeführt.

Der EDSS-Wert ist ein zentraler Wert in der NMOSD zur Einschätzung des Behinderungsgrades. Um einschätzen zu können, ob der Behinderungsgrad einen Einfluss auf die Inebilizumab-Therapie hat, erfolgten die Subgruppenanalysen von Patienten mit einem EDSS-Wert < 5 gegenüber Patienten mit EDSS-Wert > 5.

Für einen schubförmigen Verlauf der NMOSD erfolgte eine Betrachtung der Anzahl der vorherigen NMOSD-Schübe. Inebilizumab ist für Patienten mit AQP4-seropositiver NMOSD zugelassen unabhängig von der Schubhäufigkeit. Durch die vorliegenden Subgruppenanalysen kann gezeigt werden, dass die der Krankheitsverlauf keinen Einfluss auf die Wirksamkeit von Inebilizumab hat.

Die Betrachtung des Serostatus der Studienteilnehmer basierte darauf, dass AQP4-seropositive und seronegative Patienten in der Studie eingeschlossen waren. Im Folgenden wird in diesem Dossier nur die AQP4-seropositive Subpopulation betrachtet.

Der nominale p-Wert und die 95 %-KI des Behandlungseffekts wurde für jede Subgruppenanalyse angegeben.

Folgende Subgruppenanalysen wurden post-hoc definiert und betrachtet:

- Alter (< 45 vs. ≥ 45)
- Ethnische Herkunft (weiß vs. nicht-weiß)
- Region (US vs. nicht-US)
- Region (EU vs. nicht-EU)
- Vorherige Medikation zur Verhinderung von Schüben (ja vs. nein)

Üblicherweise erfolgt eine alters-abhängige Subgruppenanalyse von Patienten unter oder über 65 Jahren. Bei AQP4-IgG-seropositiven NMOSD-Patienten liegt das Erkrankungsalter im Schnitt bei 42 Jahren und aufgrund des oftmals schweren Verlaufs dieser Erkrankungen kann es zu einem frühen Versterben der Patienten kommen [78]. Dies spiegelt sich auch in der vorgelegten N-MOmentum-Studie wider, bei welcher nur 10 Patienten mit AQP4-IgG-seropositiver NMOSD über 65 Jahre für die Studie rekrutiert werden konnten. Aufgrund des mittleren Erkrankungsalters wurde ein Schwellenwert von 45 Jahren zur Betrachtung von Subgruppeneffekten gewählt. Das gewählte Alter von 45 wurde vom G-BA als sinnvoll erachtet [5].

Die N-MOmentum-Studie war eine weltweite, multizentrische Studie. Um einschätzen zu können, ob die vorliegenden Daten auch für einzelne Regionen wie die USA oder Europa übertragbar sind, wurden Subgruppenanalysen für diese Regionen durchgeführt. Ebenso erfolgte eine Subgruppenanalyse nach der ethnischen Herkunft, um sicherzustellen, dass die Studie N-MOmentum auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist.

Die Subgruppenanalysen zur vorherigen Medikation sind relevant für Patienten, bei denen die NMOSD entweder de-novo therapiert wird, oder ein Umstieg der Therapie erforderlich ist. Durch diese Analysen kann gezeigt werden, dass Inebilizumab unabhängig von einer möglichen vorherigen Therapie wirksam zur Behandlung der NMOSD ist.

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 Analysemethode darstellen[8]. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche[9] 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 ist[12].

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). [79-82]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]

[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, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

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

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

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

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

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

Benennung des Brückenkomparators

Im Anwendungsgebiet der NMOSD hat der G-BA als zVT für Inebilizumab „Eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe" festgelegt [5, 6]. Hierzu soll der Arzt eine Auswahl aus verschiedenen Therapieoptionen zur Behandlung der NMOSD treffen. Zur Behandlung der NMOSD sind neben Inebilizumab nur die Präparate Eculizumab (Soliris) und Enspryng (Satralizumab) von der EMA zugelassen.

Für Inebilizumab liegen keine direkt vergleichenden Studien gegenüber einer oder mehrerer im Anwendungsgebiet verwendeten Arzneimittel vor. Daher wurde eine systematische Literaturrecherche (siehe Abschnitt 4.2.3) durchgeführt, um geeignete Studien für einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher et al., 1997 zu identifizieren [2].

Dabei wurde nach Studien zur Monotherapie von AQP4-IgG-seropositiven NMOSD-Patienten gesucht. Insgesamt entsprach eine Studie mit einer hohen Evidenzstufe den Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.3.5). Dabei handelt es sich um die SAkuraStar-Studie, bei welcher die Monotherapie von NMOSD-Patienten mit Satralizumab untersucht wurde. Die SAkuraStar-Studie ist, wie die N-MOmentum-Studie eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte und Placebo-kontrollierte Studie, bei der die RCP-Phase abgeschlossen ist.

Eine weitere Studie zu Satralizumab ist die SAkuraSky-Studie. Dabei wurde Satralizumab als Kombinationstherapie im Vergleich zu Placebo untersucht. In dieser Studie könnten die Patienten in beiden Behandlungsarmen neben dem Prüfpräparat IST erhalten. Daher ist die Placebo-Population der SAkuraSky-Studie nicht mit der Placebo-Population der N-MOmentum-Studie vergleichbar, sodass kein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt werden kann.

Zu weiteren im Anwendungsgebiet verwendeten und zugelassenen Arzneimitteln konnten keine geeigneten Studien für einen adjustierten indirekten Vergleich identifiziert werden.

Im Anwendungsgebiet der AQP4-IgG-seropositiven NMOSD ist Eculizumab zugelassen. In der PREVENT-Studie, der Zulassungsstudie von Eculizumab, wurden Patienten mit Eculizumab als Kombinationstherapie und Monotherapie behandelt. Eine Analyse der Studie zeigte, dass diese nicht geeignet war, um für einen adjustierten indirekten Vergleich herangezogen zu werden. Der Anteil der Patienten, welche Eculizumab als Monotherapie erhielten, lag bei 21,9 % im Eculizumab-Arm und bei 27,7 % im Placebo-Arm. Für die zu dieser Subgruppe veröffentlichten Daten besteht das Risiko einer Verzerrung [12-14].

Beim Studiendesign der PREVENT-Studie besteht das Risiko einer Verzerrung im Bezug auf die Bestimmung der Schübe. In der PREVENT-Studie sollte ursprünglich der behandelnde Arzt bestimmen, ob ein Schub vorlag, oder nicht. Während der Studienlaufzeit der PREVENT-Studie wurde dieses Vorgehen geändert und ein Komitee eingesetzt, welches die vom Prüfarzt festgestellten Schübe bestätigen musste [12, 13]. Hierzu sollte ein Kriterienkatalog verwendet werden, dieser findet sich jedoch nicht im Studienprotokoll der PREVENT-Studie und ist auch in den Veröffentlichungen zur Studie nicht dargestellt worden [12-14]. Somit erscheint es unsicher, auf welcher Grundlage ein Schub bestätigt wurde, oder nicht. Bei der N-MOmentum-Studie und der SAkuraStar-Studie wurden nachvollziehbare und transparente Kriterien zur Beurteilung eines Schubs bei der Planung der Studie definiert [15, 16]. Auch war in diesen beiden Studien bereits bei Studienbeginn die Bestätigung der Schübe durch ein Komitee prädefiniert.

Bei einer Betrachtung der bestätigten Schübe der PREVENT-Studie scheint es, dass ein deutlicher Unterschied zwischen der Anzahl der Prüfarzt-bestätigten Schübe und der Komitee-bestätigten Schübe vorliegt [12, 17]. Dabei wurden vor allem Schübe der Eculizumab-Gruppe durch das Komitee als negativ bewertet, welche zuvor von einem Prüfarzt bestätigt worden. Im Eculizumab-Arm wurden 78,6 % der Prüfarzt-bestimmten Schübe nicht durch das Komitee bestätigt und im Placebo-Arm erfolgte bei 32,3 % der Schübe keine Bestätigung durch das Beurteilungskomitee. Hierzu wurde im EPAR ausgeführt, dass dieser deutliche Unterschied nicht abschließend geklärt werden konnte [17].

Im Gegensatz zur SAkuraStar-Studie und der N-MOmentum-Studie, wurden bei PREVENT nur Schübe in die Analyse des primären Endpunkts „Zeit bis zu einem bestätigten Schub“ einbezogen, welche ab Tag 15 nach Gabe des Prüfpräparats erfolgten [12, 13]. Dadurch liegt ebenfalls ein Risiko einer Verzerrung vor, da vor allem zu Studienbeginn eine hohe Wahrscheinlichkeit zum Auftreten von Schüben vorhanden ist, durch die Umstellung der

Medikation. Da die Patienten der PREVENT-Studie die zuvor verwendete immunsuppressive Therapie fortführen konnten und entweder Placebo oder Eculizumab als add-on-Therapie erhielten, falls sie nicht ohne Behandlung waren. Bei der SAkuraStar-Studie und der N-MOmentum-Studie wurden die vorherigen Therapien beendet und jeweils die Schübe ab Gabe des Prüfpräparats dokumentiert, sodass hier eine niedrigere Verzerrung des primären Endpunkts vorliegt.

Insgesamt sind die Erhebung und Bestätigung der Schübe der PREVENT-Studie nur bedingt nachvollziehbar und die Daten des primären Endpunkts erscheinen unzureichend. Daher ist die Datenlage zu unsicher, um für einen adäquaten adjustierten indirekten Vergleich herangezogen zu werden.

Weitere Arzneimittel, welche historisch im Anwendungsgebiet verwendet wurden, aber keine Zulassung besitzen sind Rituximab, Azathioprin, MMF und Tocilizumab. Bei der systematischen Literaturrecherche wurden nach diesen Arzneimitteln als zVT gesucht und es konnten keine Studien identifiziert werden, welche eine adäquate Evidenzstufe aufwies und den Ein- und Ausschlusskriterien entsprach.

Zu MMF und Tocilizumab liegen im relevanten Anwendungsgebiet keine RCTs vor, sodass kein adjustierter indirekter Vergleich von Inebilizumab gegenüber MMF oder Tocilizumab durchführbar ist.

Zu Rituximab und Azathioprin liegen zwei RCTs vor, welche die Behandlung von NMOSD-Patienten untersuchen. Dabei handelt es sich um die Studien von Tahara et al 2020, in der Rituximab im Vergleich zu Placebo untersucht worden ist, und von Nikoo et al 2017, die einen Vergleich zwischen Rituximab und Azathioprin vornimmt [83, 84]. Die Studie von Tahara et al. 2020 wurde in Japan an acht Studienzentren durchgeführt und hat nur eine geringe Anzahl von 38 Probanden eingeschlossen [84]. Eine Grundlage der Nutzenbewertung stellt die Übertragbarkeit von Studiendaten auf den deutschen Versorgungskontext dar.

Bei einer japanischen Studie kann nicht davon ausgegangen werden, dass die Population dem deutschen Versorgungskontext entspricht, so dass diese Studie für einen Vergleich als nicht geeignet erscheint.

Die Studie von Nikoo et al. 2017 erfolgte an einem Studienzentrum im Iran und besitzt ein hohes Verzerrungspotenzial, wie auch in verschiedenen systematischen Reviews festgestellt wurde [85, 86]. Die Studie spiegelt somit ebenfalls nicht den deutschen Versorgungskontext wider [83].

Sowohl bei Tahara et al 2020, als auch bei Nikoo et al 2017 beträgt der Anteil der Patienten mit AQP4-IgG-seropositiver NMOSD in beiden Studien weniger als 80 % der eingeschlossenen Patienten. Damit lässt sich eine Übertragung auf das hier vorliegende Anwendungsgebiet kaum vornehmen [87].

Die Bewertung des Zusatznutzens von Inebilizumab im Vergleich mit Satralizumab (siehe Abbildung 4-2) erfolgt ein indirekter Vergleich der SAkuraStar-Studie (Satralizumab vs. Placebo) zur N-MOmentum-Studie (Inebilizumab vs. Placebo).

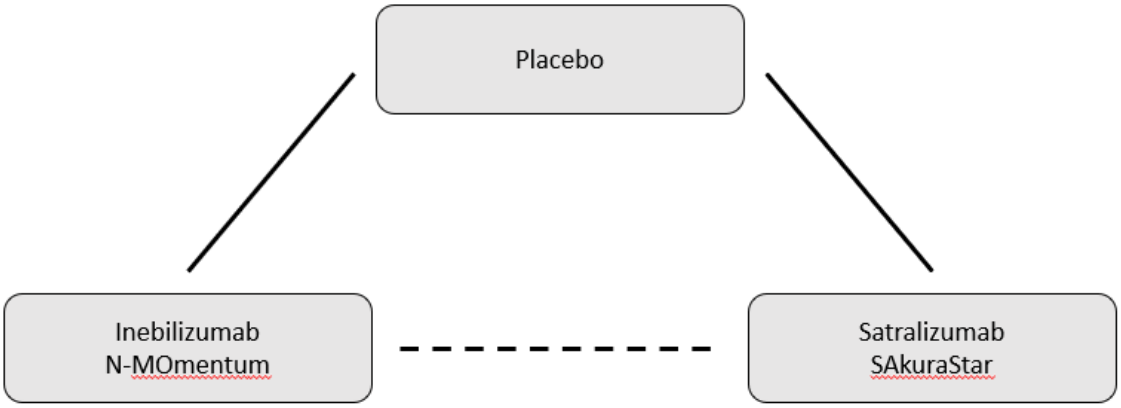

Abbildung 4-2: Struktur des indirekten Vergleichs für Inebilizumab vs. Satralizumab nach Bucher et al., 1997 [2]

Methodik
Der adjustierte indirekte Vergleich von Inebilizumab gegenüber Satralizumab wird nach der Methode von Bucher et al 1997 entsprechend den Empfehlungen des IQWiG Methodenpapiers 6.1 durchgeführt [87].

Die Studie SAkuraStar, die für den indirekten Vergleich herangezogenen wird, ist grundsätzlich von der Population, der Indikation und vom Aufbau her vergleichbar mit der N-MOmentum-Studie. Die Studie SAkuraStar weist eine adäquate Randomisierung in die Behandlungsarme auf. Das Verzerrungspotenzial wurde vom G-BA als „unklar“ eingeschätzt.

Berechnung des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher et al.

Die relevanten Wirksamkeitsendunkte der Studien wurden anhand der jeweiligen Effektmaße der Behandlung vs. Placebo herangezogen und über den Brückenkomparator Placebo miteinander verglichen. Für die *Time-to-event*-Analysen wurden die Hazard Ratios (HR) und das jeweilige 95 %-KI verwendet, für den Vergleich der Unerwünschten Ereignisse wurde bei dem Vergleich gegenüber Satralizumab das HR herangezogen.

Der indirekte Vergleich wurde mit dem HR wie folgt berechnet:

(1) $\ln HR_{ind} = \ln HR_{AB} - \ln HR_{CB}$

(2) $Var(\ln HR_{ind}) = Var(\ln HR_{AB}) + Var(\ln HR_{BC})$

(3) 95% KI ($\ln HR_{ind}$) = $\ln HR_{ind} \pm 1{,}96 * (Var[\ln HR_{ind}])^{0,5}$

Für kontinuierliche, normalverteilte Variablen entfällt die Log-Transformation vor Berechnung des indirekten Effektschätzers und seiner Streuung.

Durchgeführt wurden die Berechnungen mit dem Programm MS Office Excel Version 16 berechnet.

Prüfung der Ähnlichkeit, Homogenität und Konsistenz der eingeschlossenen Studien

Die Ähnlichkeit der Studien N-MOmentum und SAkuraStar wurde anhand des PICOS-Schemas analysiert.

In die Population werden nur AQP4-IgG-seropositive Patienten eingeschlossen, was der Zulassungspopulation der Arzneimittel Inebilizumab und Satralizumab entspricht. Bei der Intervention und dem Komparator wird nur die Monotherapiestudie zu Satralizumab für den indirekten Vergleich betrachtet, um Verzerrungen durch Begleitmedikation auszuschließen. In beiden Studien liegen Daten für die Endpunkte „Zeit bis zum ersten Schub“ und der „Sicherheit und Verträglichkeit“ vor, welche eine vergleichbare Operationalisierung und Qualität haben, sodass für diese Endpunkte jeweils ein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt werden kann.

Der primäre Endpunkt war in N-MOmentum und SAkuraStar die „Zeit bis zum ersten Schub“. Die zugrundeliegenden Schübe wurden jeweils durch ein Expertenkomitee anhand von prädefinierten Kriterien bestätigt. In beiden Studien wurden alle Schübe ab Studienbeginn für den primären Endpunkt herangezogen. Eine detaillierte Beschreibung der Operationalisierung der Endpunkte ist in Abschnitt 4.3.2.1.3 dargestellt.

In der Studie SAkuraStar wurde die „Zeit bis zu einer EDSS-Verschlechterung“ in einer zur N-MOmentum vergleichbaren Operationalisierung analysiert. Jedoch divergieren die Erhebungszeitpunkte der EDSS-Werte zwischen den beiden Studien, sodass ein indirekter Vergleich nicht adäquat durchgeführt werden kann. Ein Vergleich der Lebensqualität, welche in der SAkuraStar-Studie ebenfalls mit Hilfe des SF-36v2 erhoben wurde, ist nicht möglich, da die Rücklaufquote des Fragebogens in dieser Studie zu gering war, wie auch vom G-BA in den Tragenden Gründen zum Satralizumab-Nutzendossier angemerkt wurde [35]. Zum C-SSRS und mRS wurden in der SAkuraStar-Studie keine Daten für die AQP4-IgG-seropositive Population veröffentlicht, sodass kein Vergleich der Zulassungspopulation möglich ist. In der SAkuraStar-Studie konnten in dem Nutzendossier Daten der „Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis“ identifiziert werden, die mit den *Time-to-event* Analysen der unerwünschten Ereignisse der N-MOmentum-Studie verglichen wurden. Eine ausführliche Darstellung der Ähnlichkeit der jeweiligen Endpunkte zwischen den Studien erfolgt in Abschnitt 4.3.2.1.2.1.

Das Studiendesign ist bei N-MOmentum und SAkuraStar vergleichbar, da es sich bei beiden Studien um randomisiert-kontrollierte, multizentrische und doppelblinde Studien handelt, welche ein Evidenzstufe von 1b aufweisen. Aufgrund der Ähnlichkeit der beiden Studien N-MOmentum und SAkuraStar kann eine hinreichende klinische Homogenität der Studien für

den indirekten Vergleich angenommen werden. Die Homogenität der Studien erlaubt eine valide Darstellung der Ergebnisse der indirekten Vergleiche des primären Endpunkts und der Sicherheit und Verträglichkeit. Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen keine direkt vergleichenden Studien zwischen Inebilizumab und Satralizumab vor, daher ist keine Aussage im Hinblick auf die Konsistenz der Ergebnisse möglich.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-11: 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**
N-MOmentum	ja	ja	abgeschlossen	28 Wochen	300 mg Inebilizumab Placebo

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 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 Informationen ist der 12.05.2022.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-11 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-12: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach

Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

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

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

Suche nach Inebilizumab

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach RCTs mit dem Wirkstoff Inebilizumab in bibliographischen Datenbanken am 07.03.2022, entsprechend Abschnitt 4.2.3, durchgeführt und am 12.05.2022 aktualisiert. Aus dieser Recherche resultierten 157 Ergebnisse, wovon 23 in MEDLINE/Pubmed, 84 in EMBASE und 50 in der Cochrane Datenbank identifiziert wurden. Hiervon konnten 62 Ergebnisse aufgrund von Duplikaten ausgeschlossen werden. Bei der Aktualisierung der Recherche am 12.05.2022 wurden 5 weitere Ergebnisse identifiziert, davon 2 weitere Publikationen in MEDLINE/Pubmed, 3 in EMBASE und keine weiteren Ergebnisse in der Cochrane Datenbank. Zwei dieser Ergebnisse waren Duplikate und wurden daher ausgeschlossen. Die anschließend verbliebenen 98 Publikationen wurden anhand der Informationen des Titels und des Abstracts von zwei unabhängigen Personen nach Relevanz für die vorliegende Nutzenbewertung selektiert. Die zugrundeliegenden Ein- & Ausschlusskriterien sind in Abschnitt 4.2.3 dargestellt. Es erfolgte ein Ausschluss von allen Publikationen, welche den Ein- und Ausschlusskriterien nicht entsprachen. Die verbliebenen 8 Treffer wurden im Volltext analysiert und selektiert. Die systematische bibliographische Recherche ergab 7 relevante Volltextpublikationen. Eine direkt vergleichende Studie von Inebilizumab gegenüber einem oder mehrere Arzneimittel der zVT liegt nicht vor. Diese Ergebnisse basierten alle auf der Studie N-MOmentum, welche für die vorliegenden indirekten Vergleiche herangezogen wurden. Es handelt sich dabei um die Zulassungsstudie von Inebilizumab, welche auch für die vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt wird. Die dargestellte OLP ist ein Teil der N-MOmentum-Studie, bei welcher die Probanden mehr als 2 Jahre mit Inebilizumab behandelt und beobachtet wurden.

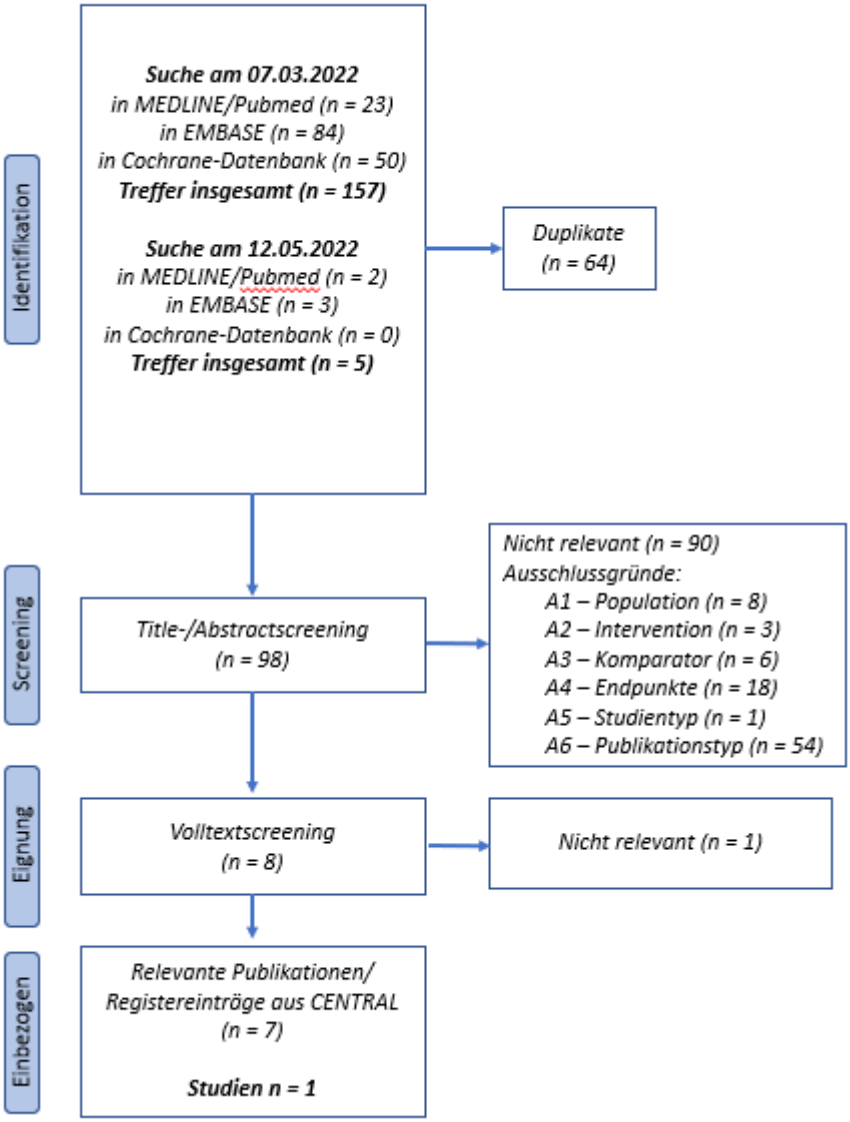

Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Inebilizumab

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 4-11) 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 4-13: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
N-MOmentum	clinicaltrials.gov NCT02200770 [88] WHO ICTRP JPRN-JapicCTI-184035 [89] PER-079-14 [90] NCT02200770 [91] CTRI/2018/09/015658 [92] EU-CTR 2014-000253-36 [93]	Ja	Ja [92, 94-100]	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-13 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche nach Studienregistereinträgen zur Identifizierung von relevanten RCTs mit Inebilizumab erfolgte am 07.03.2022 und 12.05.2022 in den Studienregistern Clinicaltrials.gov, ICTRP und EU-CTR. Anschließend erfolgte eine Selektion gemäß der in Tabelle 4-3 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien. Die Begutachtung der Treffer erfolgte durch zwei unabhängige Gutachter.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des GBA

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 4-11) 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 4-14: 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 / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)**
Nicht zutreffend.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

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

Die Internetseite des G-BA wurde zur Identifizierung relevanter RCT aus veröffentlichten Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V am 07.03.2022 und 13.05.2022 mit jeweils den Stichwörtern Inebilizumab, MEDI-551 und Uplizna durchsucht. Die identifizierten Dokumente wurden auf relevante Zusatzinformationen überprüft. Treffer, welche nur in der Referenzliste, oder im Anhang 4-D enthalten waren, wurden nicht eingeschlossen, da keine zusätzlichen Informationen zu den Studien berichtet werden.

Insgesamt konnten keine zusätzlichen Informationen zu Inebilizumab in der Indikation NMOSD gefunden werden.

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 0) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die

vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-15: 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						
N-MOmentum	ja	ja	nein	ja [16]	ja [88-93, 96, 98, 99]	ja [94, 95, 97, 100] [16, 101, 102]

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-16: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
N-MOmentum	RCT, doppelblind, parallel, multi-zentrisch, Phase II/III	Erwachsene Patienten im Alter von mind. 18 Jahre mit AQP4-IgG seropositiver NMOSD mit ≥ 1 akuter NMOSD-Schub im Vorjahr oder ≥ 2 Schübe in den letzten 2 Jahren, die eine Rescue-Therapie erfordern, und ein EDSS-Wert bei der Randomisierung ≤ 7,5	Gesamtpopulation: Inebilizumab (n= 174) Placebo (n= 56) AQP-IgG-seropositive Patienten: Inebilizumab (n= 161) Placebo (n= 52)	RCP: 28 Wochen	Australien, Bulgarien, Kanada, Kolumbien, Tschechische Republik, Estland, Deutschland, Hongkong, Ungarn, Israel, Japan, Republik Korea, Mexiko, Republik Moldau, Neuseeland, Peru, Polen, Russische Föderation, Serbien, Südafrika, Taiwan, Thailand, Türkei und die USA 01/2015 – 10/2018 (11/2020)	<u>Primärer Endpunkt:</u> Zeit bis zu einem AC-bestätigten NMOSD-Schub <u>Sekundäre Endpunkte:</u> • Verschlechterung des EDSS-Wertes • Veränderung der Niedrigkontrast-sehschärfe • Verringerung von aktiven MRT-Läsionen (neue Gd-anreichernde T1- oder neue/vergrößerte T2-Läsionen • Reduktion der NMOSD-bedingten stationäre Krankenhausaufenthalte • Jährliche NMOSD-Schubrate

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						<u>Explorative Endpunkte:</u> • SF-36v2: MCS und PCS (Mental/Physical component score) • Schmerzen mittels NRS • Veränderung der mRS • Suizidalität (mittels C-SSRS) <u>Zusätzliche Analysen:</u> • Schweregrad eines NMOSD-Schubs <u>Sicherheit und Verträglichkeit</u>

AC=Adjudication Committee, AQP4=Aquaporin-4, C-SSRS=Columbia-Suicide Severity Rating Scale, IgG=Immunglobulin G, NMOSD=Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen, EDSS=Expanded Disability Status Scale, Gd=Gadolinium, MCS=mental component score, MRT=Magnetresonanztomographie, mRS=Modifizierte Rankin Skala, NRS=Numerische Bewertungsskala, PCS=physical component score, RCP=Randomisiert-kontrollierte Phase, RCT=Randomisiert kontrollierte Studie, USA=Vereinigte Staaten von Amerika

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Interventionen der RCP mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Inebilizumab**	**Placebo**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
N-MOmentum	300 mg Inebilizumab in einer 90-minütige IV-Infusion über einen Infusionsapparat an Tag 1 und Tag 15	Placebo in einer 90-minütigen IV-Infusion über einen Infusionsapparat an Tag 1 und Tag 15	Alle Patienten mussten ihre vorherige Medikation vor Tag 1 der RCP absetzen. Zur Verhinderung eines Schubs, bis sich die volle Wirkung von Inebilizumab entwickelt hat, erhielten die Patienten eine zweiwöchige Behandlung mit Kortikosteroiden (Tag 1 bis 14). Die Patienten erhielten Prednison 20 mg/Tag oder ein gleichwertiges PO-Glukokortikoid, gefolgt von einem Ausschleichungsschema von Tage 15 bis 21: • 15 mg Prednison PO an Tag 15 • 10 mg Prednison PO an Tag 16 • 7,5 mg Prednison PO an Tag 17 • 5 mg Prednison PO an den Tagen 18 und 19 • 2,5 mg Prednison PO an den Tagen 20 und 21 Während des RCP wurden alle Patienten vor der IP-Verabreichung an den Tagen 1 und 15 vorbehandelt mit IV Methylprednisolon (80-125 mg oder gleichwertiges Glukokortikoid), PO Diphenhydramin (25-50 mg oder äquivalentes Antihistaminikum) und PO Paracetamol (Paracetamol; 500-650 mg) prophylaktisch, um das Risiko von infusionsbedingten Reaktionen zu verringern
IP=Prüfpräparat, IV=Intravenös, mg=Milligramm, OLP=open-label Phase, PO=Orale Verabreichung Quelle: CSR N-MOmentum [16]			

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen der RCP mit dem zu bewertenden Arzneimittel der AQP4-IgG-seropositiven Patienten

Charakteristika	**Placebo (N=52)**	**Inebilizumab (N=161)**
Demographische Charakteristika		

Charakteristika	**Placebo (N=52)**	**Inebilizumab (N=161)**
Alter (Jahre) – n	52	161
Mittelwert (SD)	42,4 (14,3)	43,2 (11,6)
Median (Min./Max.)	43,0 (18, 74)	43,0 (18, 73)
< 65 (%)	48 (92,3)	155 (96,3)
≥ 65 (%)	4 (7,7)	6 (3,7)
< 45 (%)	27 (51,9)	84 (52,2)
≥ 45 (%)	25 (48,1)	77 (47,8)
Geschlecht – n	52	161
Männlich (%)	3 (5,8)	10 (6,2)
Weiblich (%)	49 (94,2)	151 (93,8)
Ethnie[a] – n	52	161
Amerikanisch Indianisch oder Ureinwohner Alaskas (%)	5 (9,6)	11 (6,8)
Asiatisch (%)	8 (15,4)	37 (23)
Schwarz oder Afroamerikaner (%)	5 (9,6)	14 (8,7)
Ureinwohner Hawaii oder andere pazifische Insulaner (%)	0	0
Weiß (%)	24 (46,2)	86 (53,4)
Andere (%)	10 (19,2)	12 (7,5)
Mehrere Kategorien markiert (%)	0	1 (0,6)
Ethnische Herkunft – n	52	161
Hispanisch oder Latino (%)	15 (28,8)	25 (15,5)
Nicht-hispanisch oder Latino	37 (71,2)	136 (84,5)
Gewicht (kg) – n	52	160
Mittelwert (SD)	71,79 (19,97)	68,16 (17,55)
Median	69,55	65,00
(Min./Max.)	(44,0, 121,2)	(38,0, 148,4)
Größe (cm) – n	52	159
Mittelwert (SD)	161,81 (7,25)	163,86 (7,73)
Median	162,30	164,00
(Min./Max.)	(144,8, 176,0)	(143,0, 185,4)
Body Mass Index (kg/m²) – n	52	159
Mittelwert (SD)	27,300 (6,904)	25,286 (5,642)
Median	25,100 (18,36, 44,48)	24,610 (15,60, 52,83)
(Min./Max.)		
BMI - Kategorie – n	52	159
Untergewicht (< 18,5)	1 (1,9 %)	10 (6,3 %)
Normal (18,5 - < 25)	25 (48,1 %)	79 (49,7 %)
Übergewicht (25,0 - < 30)	10 (19,2 %)	45 (28,3 %)
Starkes Übergewicht (≥ 30)	16 (30,8 %)	25 (15,7 %)
Region US vs. nicht-US – n	52	161
US	11 (21,2 %)	27 (16,8 %)
Nicht-US	41 (78,8 %)	134 (83,2 %)

Charakteristika	Placebo (N=52)	Inebilizumab (N=161)
Region Japan vs. nicht-Japan – n	52	161
Japan	1 (1,9 %)	6 (3,7 %)
Nicht-Japan	51 (98,1 %)	155 (96,3 %)
Region EU vs. nicht-EU – n	52	161
EU	10 (19,2 %)	40 (24,8 %)
Nicht-EU	42 (80,8 %)	121 (75,2 %)
Krankheitsspezifische Charakteristika		
EDSS – n	52	161
Mittelwert (SD)	4,35 (1,63)	3,81 (1,77)
Median (Min./Max.)	4 (1,0, 8,0)	3,5 (0,0, 8,0)
0 (%)	0	2 (1,2 %)
1-5 (%)	36 (69,2 %)	122 (75,8 %)
> 5 (%)	16 (30,8 %)	37 (23 %)
Niedrigkontrastsehschärfe (linkes Auge) – n	52	161
Mittelwert (SD)	12,6 (14,1)	14,8 (15,5)
Median (Min./Max.)	10,5 (0, 52)	11,0 (0, 55)
Niedrigkontrastsehschärfe (rechtes Auge) – n	52	161
Mittelwert (SD)	13,2 (14,3)	16,2 (15,3)
Median (Min./Max.)	10,0 (0, 51)	15,0 (0, 55)
Niedrigkontrastsehschärfe (binokular) – n	52	161
Mittelwert (SD)	16,3 (15,7)	23,1 (16,4)
Median (Min./Max.)	20,0 (0, 55)	25,0 (0, 57)
Hochkontrastsehschärfe (linkes Auge) – n	52	161
Mittelwert (SD)	31,5 (25,0)	36,9 (21,8)
Median (Min./Max.)	41,5 (0, 68)	45,0 (0, 70)
Hochkontrastsehschärfe (rechtes Auge) – n	52	161
Mittelwert (SD)	32,2 (24,3)	39,8 (20,6)
Median (Min./Max.)	42,0 (0, 70)	47,0 (0, 70)
Hochkontrastsehschärfe (binokular) – n	52	161
Mittelwert (SD)	40,6 (23,3)	47,8 (16,9)
Median (Min./Max.)	49,5 (0, 70)	54,0 (0, 70)
RAPD (%)	31 (59,6 %)	79 (49,1 %)
Linkes Auge (%)	18 (58,1 %)	33 (41,8 %)
Rechtes Auge (%)	13 (41,9 %)	46 (58,2 %)
Kein RAPD (%)	21 (40,4 %)	82 (50,9 %)
Gesamtzahl der Gd-aufnehmenden Läsionen – n	52	161
Mittelwert (SD)	0,8 (0,9)	1,2 (1,2)
Median (Min./Max.)	1,0 (0, 4)	1,0 (0, 5)

Charakteristika	**Placebo (N=52)**	**Inebilizumab (N=161)**
mRS-Werte – n	52	161
0 (%)	2 (3,8 %)	23 (14,3 %)
1 (%)	19 (36,5 %)	53 (32,9 %)
2 (%)	16 (30,8 %)	46 (28,6 %)
3 (%)	4 (7,7 %)	14 (8,7 %)
4 (%)	9 (17,3 %)	23 (14,3 %)
5 & 6 (%)	2 (3,8 %)	2 (1,2 %)
Schlimmste Schmerz-NRS-Stufe in den letzten 24 Stunden – n	51	161
Mittelwert (SD)	1,92 (2,03)	1,61 (1,79)
Median (Min./Max.)	1,20 (0,0 ,9,6)	1,00 (0,0, 6,8)
Art der ersten Diagnose - n	52	161
NMO (%)	42 (80,8 %)	139 (86,3 %)
NMOSD (%)	10 (19,2 %)	22 (13,7 %)
Alter bei Diagnose - n	52	161
Mittelwert (SD)	40,0 (14,9)	41,2 (12,1)
Median (Min./Max.)	40,5 (15, 74)	42 (17, 70)
Alter beim ersten Schub - n	52	161
Mittelwert (SD)	37,8 (15,6)	38,6 (12,1)
Median (Min./Max.)	36,5 (5, 73)	37,0 (16, 70)
Krankheitsdauer (Jahre)[b] - n	52	161
Mittelwert (SD)	2,92 (3,54)	2,47 (3,39)
Median (Min./Max.)	1,67 (0,2 16,9)	1,10 (0,1 22,2)
< 5 (%)	42 (80,8 %)	132 (82,0 %)
≥ 5 (%)	10 (19,2 %)	29 (18,0 %)
Art des ersten Schubs - n	52	161
Optikusneuritis (%)	25 (48,1 %)	82 (50,9 %)
Myelitis (%)	26 (50,0 %)	85 (52,8 %)
Hirnstamm (%)	11 (21,2 %)	15 (9,3 %)
Art des letzten Schubs vor Einschluss - n	52	161
Optikusneuritis (%)	19 (36,5 %)	77 (47,8 %)
Myelitis (%)	32 (61,5 %)	94 (58,4 %)
Hirnstamm (%)	8 (15,4 %)	6 (3,7 %)
Zahl der Schübe	52	161
< 2 (%)	13 (25,0 %)	24 (14,9 %)
≥ 2 (%)	39 (75,0 %)	137 (85,1 %)
Jährliche Schubrate – n	52	161
vor der 1. IP-Verabreichung[c] (Durchschnitt/Jahr)	0,86	0,84
Jährliche Schubrate vor der 1. IP-Verabreichung pro Patient - n	52	161
Mittelwert (SD)	1,456 (1,360)	1,682 (1,490)
Median (Min./Max.)	1,198 (0,24, 8,91)	1,172 (0,11, 9,61)

Charakteristika	Placebo (N=52)	Inebilizumab (N=161)
cm=Zentimeter, EDSS=Erweiterte Skala für den Behindertenstatus, Gd=Gadolinium, N=Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe, n=Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten, IP=Prüfpräparat, kg=Kilogramm, m²=Quadratmeter, NMO=Neuromyelitis-optica, NMOSD =Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen, NRS=Numerische Bewertungsskala, RAPD=relativer afferenter Pupillendefekt, SD=Standardabweichung, US =Vereinigte Staaten [a] Bei jeder Ethnienkategorie werden die Personen gezählt, die nur diese Kategorie ausgewählt haben; bei "Mehrere Kategorien angekreuzt" werden die Personen gezählt, die mehr als eine Ethnienkategorie ausgewählt haben. [b] Die Krankheitsdauer (Jahre) wird berechnet als (Datum der ersten IP-Verabreichung - Datum der Diagnose + 1)/365,25 [c] Die annualisierte Schubrate vor der Randomisierung pro Gruppe wird berechnet als Gesamtzahl der Schübe (unabhängig von der Art), normalisiert durch die Gesamtzeit (Jahre) bis zur ersten IP-Verabreichung seit dem ersten NMOSD-Schub. Quelle: CSR N-MOmentum Tabelle 14.1.5.1, Tabelle 14.1.6.1, Tabelle 14.1.7.1 [16]		

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Vortherapie der Studienpopulationen der RCP mit dem zu bewertenden Arzneimittel der AQP4-IgG-seropositiven Patienten

Vortherapien	**Placebo** (N=52)	**Inebilizumab** (N=161)
Anzahl der Patienten mit mindestens einer vorherigen NMOSD-Medikation und/oder Therapie (%)	51 (98,1 %)	159 (98,8 %)
Patienten mit mindestens einer Plasmapherese[a] (%)	26 (50,0 %)	58 (36,0 %)
Gesamtzahl der Behandlungen - n	26	57
Mittelwert (SD)	7,8 (5,9)	7,7 (5,8)
Median (Min./Max.)	5,0 (1, 25)	5,0 (1, 30)
Anzahl der Patienten mit mindestens einer intravenösen Immunglobulin-Therapie (%)	3 (5,8 %)	8 (5,0 %)
Anzahl der Patienten mit einer Immunsuppressionstherapie[b] (%)	26 (50,0 %)	81 (50,3 %)
Azathioprin (%)	21 (80,8 %)	63 (77,8 %)
Azathioprin Sodium (%)	0	1 (1,2 %)
Dimethylfumarat (%)	0	1 (1,2 %)
Eculizumab (%)	0	1 (1,2 %)
Fingolimod (%)	0	1 (1,2 %)
Methotrexat (%)	0	2 (2,5 %)
Mizoribin (%)	0	0
Mycophenolat-Mofetil (%)	8 (30,8 %)	26 (32,1 %)
Natalizumab (%)	0	2 (2,5 %)
Anzahl der Patienten mit einem Biologikum[b] (%)	7 (13,5 %)	23 (14,3 %)
Eculizumab (%)	0	1 (4,3 %)
Glatramer Acetat (%)	0	2 (8,7 %)
Interferon Beta-1A (%)	1 (14,3 %)	6 (26,1 %)
Interferon Beta-1B (%)	1 (14,3 %)	1 (4,3 %)
Natalizumab (%)	0	2 (8,7 %)
Rituximab (%)	4 (57,1 %)	12 (52,2 %)
Ublituximab (%)	1 (14,3 %)	0
Anzahl an Patienten ohne eine Immunsuppressionstherapie (außer der Behandlung von akuten Schüben) (%)	25 (48,1 %)	81 (50,3 %)

N=Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe, n=Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten, NMO=Neuromypeitis optica, NMOSD=Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen, SD=Standardabweichung

[a] Ein Patient hatte in der Vergangenheit eine Plasmapherese, machte aber keine Angaben zur Gesamtzahl der Sitzungen.

[b] Preferred Term (WHODrug Global Version 202009).

Quellen: CSR N-MOmentum Tabelle 14.1.10.1 [16]

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.

Studienbeschreibung

Die Studie CD-IA-MEDI-551-1155 (Studie 1155), auch als N-MOmentum-Studie bezeichnet, ist eine multizentrische, multinationale, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase 2/3 Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Inebilizumab bei erwachsenen Patienten mit AQP4-IgG seropositiver oder seronegativer NMOSD. In dem vorliegenden Nutzendossier wird nur die Zulassungspopulation der AQP4-seropositiven Patienten betrachtet.

Analysezeitraum

Die N-MOmentum-Studie bestand aus einer Screening-Phase, der randomisiert-kontrollierten Phase (RCP) und einer open-label Phase (OLP). Der Einschluss des ersten Patienten in die Studie erfolgte am 06.01.2015 und die letzte Patientenvisite erfolgte am 06.11.2020.

Die Screening-Phase betrug 28 Tage, wobei diese unter bestimmten Umständen verlängert wurde. Die RCP der Studie betrug 197 Tage und die Patienten erhielten an Tag 1 und Tag 15 IV Inebilizumab oder Placebo.

Anschließend an die RCP folgte die OLP, um die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von Inebilizumab zu untersuchen, da es sich bei der NMOSD um chronische Erkrankungen handelt und eine Langzeittherapie nötig ist. In dieser Phase, dargestellt in Abschnitt 4.3.2.3.3, konnten alle eingeschlossenen Patienten mit aktiver Medikation in den Behandlungsarm wechseln, auch um die Patienten des Placebo-Arms keinen weiteren Risiken auszusetzten. Nach der Verabreichung von Inebilizumab an Tag 1 der OLP (und bei Patienten, die während der RCP Placebo erhielten, an Tag 15) erhielten die Patienten Inebilizumab alle 6 Monate für die Dauer der OLP. Die Dauer der OLP betrug für alle Teilnehmer mindestens 2 Jahre.

Die RCP sollte beendet werden, wenn insgesamt 67 AC-bestätigte Schübe auftraten oder wenn 252 Patienten randomisiert und dosiert worden waren, je nachdem, was zuerst eintrat. Das IDMC (Independent Data Monitoring Committee, Unabhängiges Komitee zur Datenüberwachung) empfahl am 7. September 2018 die Studienaufnahme zu beenden. Alle

Patienten, die sich noch in der Studie befanden, mussten die RCP verlassen und hatten die Möglichkeit in die OLP zu wechseln. Die Empfehlung basierte darauf, dass die Wirksamkeit von Inebilizumab nachgewiesen war und es nicht gerechtfertigt war, die Patienten in der Placebogruppe weiterhin dem Risiko eines Schubs auszusetzen. Das Ende der Studienaufnahme war am 24. September 2018. Der letzte RCP-Besuch für den letzten Patienten erfolgte am 26. Oktober 2018. Jeder Patient wurde am Ende der RCP zensiert, unabhängig vom jeweiligen Studientag.

Studienpopulation, Intervention und Randomisierung

In der Studie N-MOmentum wurden im Screening n=467 Patienten für die Eignung der Studie betrachtet, wobei n=236 Patienten nicht geeignet waren. Es wurden somit 231 erwachsene Patienten mit NMOSD eingeschlossen. Die Stratifizierung der eingeschlossenen Patienten erfolgte nach AQP4-IgG-seropositiv/AQP4-IgG-seronegativ und Japan/nicht-Japan. Bei 213 Patienten handelte es sich um erwachsene Patienten mit AQP4-IgG seropositiver NMOSD, welche der Zulassungspopulation entsprechen. Die relevante Population für diese Nutzenbewertung, wurde entweder zum Behandlungsarm mit Inebilizumab oder zum Placebo-Arm in einem Verhältnis von 3:1 (IV Inebilizumab 300 mg an Tag 1 und an Tag 15, oder entsprechendes Placebo) randomisiert:

- AQP4-IgG-seropositive NMOSD-Patienten, die mit Inebilizumab behandelt wurden (n=161)
- AQP4-IgG-seropositive NMOSD-Patienten, die mit Placebo behandelt wurden (n=52)

Die Randomisierung der Patienten in eine Behandlungsgruppe erfolgte mit Hilfe eines interaktiven Sprachdialogsystem/interaktiven Web-Response-System (IVRS/IWRS), durch welches den Patienten verblindete Prüfpräparat-Kit-Nummern zugewiesen wurden. Ein Patient galt als in die Studie randomisiert, wenn der Prüfer dem IVRS/IWRS mitteilte, dass ein Patient die Eignungskriterien erfüllte, und das IVRS/IWRS die Zuweisung der verblindeten Prüfpräparat-Kit-Nummern für den Patienten vornahm.

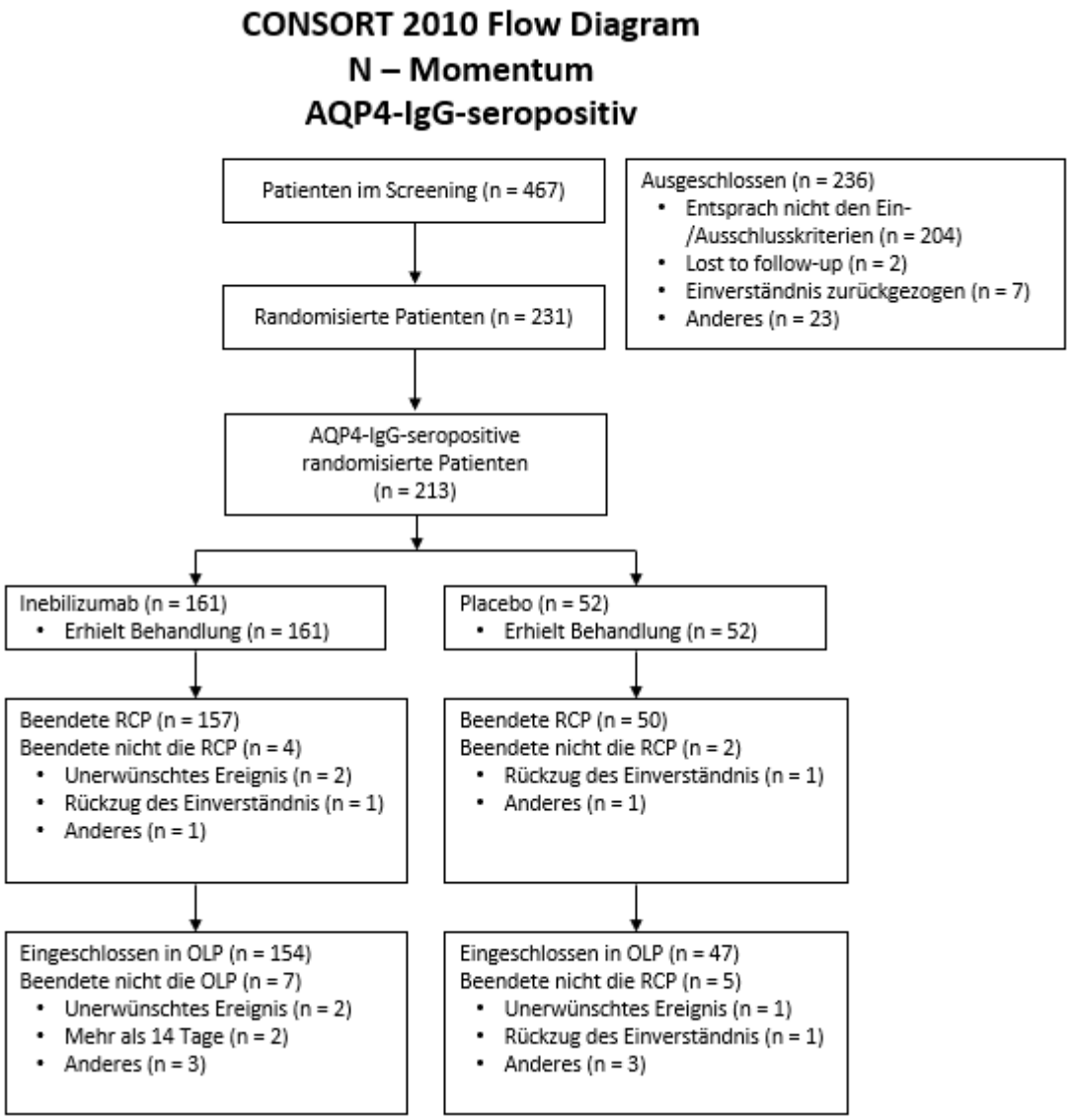

Abbildung 4-4: Patientenfluss der AQP4-IgG-seropositiven Studienteilnehmer in der Studie N-MOmentum.
Quelle: CSR N-MOmentum Tabelle 3 [16]

Ein- und Ausschlusskriterien

Im Folgenden ist eine Auswahl der relevanten Ein- und Ausschlusskriterien der N-MOmentum-Studie dargestellt. Die vollständige Liste ist in Anhang 4-E Punkt 4a dargestellt.

<u>Einschlusskriterien</u>

- Alter von 18 Jahren oder mehr zum Zeitpunkt des Screenings

- Einer der folgenden Punkte:

    - Positives Serum-Anti-AQP4-IgG-Ergebnis beim Screening (verifiziert durch das zugewiesene Zentrallabor) und eine dokumentierte Vorgeschichte von einem oder mehreren akuten NMOSD-Schüben, die eine Rescue-Therapie innerhalb des letzten Jahres erforderten, oder 2 oder mehr akute NMOSD-Schübe, die eine Rescue-Therapie innerhalb von 2 Jahren vor dem Screening erforderten; ODER

    - Negatives Serum-Anti-AQP4-IgG-Ergebnis beim Screening (verifiziert durch das zugewiesene Zentrallabor) ohne Nachweis einer Hirnläsion, die mit MS konsistent ist, und Erfüllung der klinischen Kriterien für NMO gemäß Wingerchuk et al, 2006 und eine dokumentierte Vorgeschichte von einem oder mehreren akuten NMO-Schüben, die eine Rescue-Therapie innerhalb des letzten Jahres erforderten, oder 2 oder mehr akute NMO-Schübe, die eine Rescue-Therapie innerhalb von 2 Jahren vor dem Screening erforderten.

- Patienten, die unmittelbar vor dem Screening einen Schub hatten, müssen vor der Randomisierung mindestens 4 Wochen gehabt haben, in denen ihre Schubsymptome stabil waren oder sich verbessert haben

- EDSS-Wert bei Randomisierung ≤ 7,5. Ein Wert von 8,0 konnte geeignet sein, wenn der Prüfarzt und der medizinische Monitor zu der Einschätzung kamen, dass der Patient in angemessener Weise in der Lage ist, an der Studie teilzunehmen

- Frauen im gebärfähigen Alter, die mit einem nicht sterilisierten männlichen Partner sexuell aktiv sind, müssen ab dem Screening eine hochwirksame Methode der Empfängnisverhütung anwenden (Patientinnen in der Tschechischen Republik müssen nur eine zusätzliche Methode der Empfängnisverhütung anwenden). Sie müssen zustimmen, diese Vorsichtsmaßnahmen für 6 Monate nach der letzten Dosis des Prüfpräparats fortzusetzen. Die Beendigung der Empfängnisverhütung nach diesem Zeitpunkt sollte mit einem verantwortlichen Arzt besprochen werden. Zeitweise Abstinenz, die Rhythmusmethode und die Entzugsmethode sind keine akzeptablen Methoden der Empfängnisverhütung

- Bereitschaft eines Verzichts auf andere Formen der experimentellen Behandlung von NMOSD während der Studie

- Fähigkeit und Bereitschaft, die Studie abzuschließen

<u>Ausschlusskriterien</u>

- Jeder Zustand, der nach Ansicht des Prüfarztes die Bewertung oder Verabreichung des Prüfpräparats oder die Interpretation der Sicherheit der Patienten oder der Studienergebnisse beeinträchtigen würde

- Gleichzeitige/frühere Teilnahme an einer anderen klinischen Studie mit einem Prüfpräparat innerhalb von 4 Wochen oder 5 veröffentlichten Halbwertszeiten des Prüfpräparats, je nachdem, was länger ist, vor der Randomisierung

- Patienten, die sich keiner MRT-Untersuchung unterziehen können (z. B. Überempfindlichkeit gegen Gadolinium (Gd)-haltige MRT-Kontrastmittel, implantierte Herzschrittmacher, Defibrillatoren oder andere metallische Gegenstände am oder im Körper, welche die Durchführung von MRT-Untersuchungen einschränken)

- Erhalt der folgenden Substanzen zu irgendeinem Zeitpunkt vor der Randomisierung:

    - Alemtuzumab
    - Totale lymphoide Bestrahlung
    - Knochenmarkstransplantation
    - T-Zell-Impfungstherapie

- Erhalt von Rituximab oder eines experimentellen B-Zell-depletierenden Mittels innerhalb der letzten 6 Monate vor dem Screening, außer der Patient hat B-Zellzahlen oberhalb der LLN gemäß Zentrallabor

- Erhalt von intravenösem Immunglobulin (IVIG) innerhalb eines Monats vor der Randomisierung

- Erhalt einer der folgenden Substanzen innerhalb von 3 Monaten vor der Randomisierung:

    - Natalizumab
    - Cyclosporin
    - Methotrexat
    - Mitoxantron
    - Cyclophosphamid
    - Tocilizumab
    - Eculizumab

- Schwere Medikamentenallergie in der Vorgeschichte oder Anaphylaxie gegen 2 oder mehr Lebensmittel oder Medikamente (einschließlich bekannter Überempfindlichkeit gegen Acetaminophen/Paracetamol, Diphenhydramin oder gleichwertiges Antihistaminikum und Methylprednisolon oder gleichwertiges Glukokortikoid)

- Jede Begleiterkrankung außer NMOSD, die eine Behandlung mit oralen oder intravenösen Steroiden in Dosen > 20 mg/Tag für > 21 Tage innerhalb der letzten 6 Monate vor dem Screening erforderte

- Alle Patienten, bei denen eine gleichzeitige Autoimmunerkrankung diagnostiziert wurde, die entweder unkontrolliert ist oder den Einsatz von krankheitsmodifizierenden Mitteln oder immunsuppressiven Mitteln erfordert

- Erhalt von Bluttransfusion innerhalb von 4 Wochen vor der Unterzeichnung des Formulars für die informierte Zustimmung (ICF)

- Klinisch signifikante schwere aktive oder chronische virale oder bakterielle Infektion, die eine Behandlung mit Antiinfektiva, einen Krankenhausaufenthalt erforderte oder nach Ansicht des Prüfarztes ein zusätzliches Risiko für den Patienten darstellt, innerhalb von 60 Tagen vor der Randomisierung

- Bekannte Vorgeschichte eines primären Immundefekts (angeboren oder erworben) oder eine Grunderkrankung wie eine Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) oder eine Splenektomie, die den Patienten für eine Infektion prädisponiert

- Krebs in der Vorgeschichte, mit Ausnahme von Plattenepithel- oder Basalzellkarzinomen der Haut, die mit dokumentiertem Erfolg einer kurativen Therapie behandelt wurden > 3 Monate vor der Randomisierung

Erhebungszeitpunkte

Für die N-MOmentum-Studie waren verschiedene Erhebungszeitpunkte prädefiniert (siehe Tabelle 4-20). Neben diesen geplanten Studienbesuchen der Patienten sollten diese zusätzlich bei dem neu-Auftreten eines Symptoms oder der Verschlechterung von bestehenden Symptomen den Prüfarzt aufsuchen.

Tabelle 4-20: Geplante Studienbesuche der Studienteilnehmer in der RCP

Woche	0	2	3	4	8	12	16	22	28/ EDV
Tag	1[f]	8	15	29	57	85	113	155	197
Besuchsfenster		± 1d	± 3d	± 3d	± 3d	± 3d	± 3d	± 3d	± 7d
Prozedur/Besuchsnummer	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Verifizierung der Eignungskriterien	X								
SF-36v2 Health Survey[a]	X					X			X
Schmerz-NRS	X			X	X	X	X	X	X
mRS	X			X	X	X	X	X	X
Anamnese und Krankheitsgeschichte (einschließlich Raucher- und Alkoholanamnese)	X								

Woche	0	2	3	4	8	12	16	22	28/ EDV
Tag	1[f]	8	15	29	57	85	113	155	197
Besuchsfenster		± 1d	± 3d	± 3d	± 3d	± 3d	± 3d	± 3d	± 7d
Prozedur/Besuchsnummer	2	3	4	5	6	7	8	9	10
C-SSRS	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Physiologische/neurologische Begutachtung	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Körpergewicht	X					X			X
Vitalparameter	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ECG	X								X
Blutabnahme für:									
Hematologie und Serumchemie	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Inebilizumab-konzentration (PK)	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Inebilizumab ADA	X			X		X			X
Gesamt Ig, IgM, IgG, IgA, IgE	-					X			X
Vollblut für die Durchflusszytometrie (B-Zellzahl und Zelluntergruppen)	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Serum für AQP4-IgG-Assays (Titer)	X		X	X	X	X			X
Vollblut für Genexpression	X		X	X	X	X	X		X
Vollblut für DNA-Analyse (optional)	X								
Serum für weitere Biomarker	X		X	X	X	X	X	X	X
Impftiter (Tetanus)	X								X
Urin sammeln für:									
HCG im Urin (nur bei Frauen im gebärfähigen Alter) (nur vor der IV-Dosis)	X		X						X
Urinanalyse	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Untersuchung des Patienten auf neue/verschlimmerte Symptome im Zusammenhang mit NMOSD[b, c]	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Woche	0	2	3	4	8	12	16	22	28/ EDV
Tag	1[f]	8	15	29	57	85	113	155	197
Besuchsfenster		± 1d	± 3d	± 3d	± 3d	± 3d	± 3d	± 3d	± 7d
Prozedur/Besuchsnummer	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Unabhängige Durchführung des EDSS/FSS[d]	X					X			X
Unabhängige augenärztliche Untersuchung (Sehschärfentest mit hohem/niedrigem Kontrast, RAPD-Bewertung)	X					X			X
Neuroaxis MRT (inklusive optischem Nerv)									X
Randomisierung der Patienten in IVRS	X								
Gabe des Prüfpräparats	X		X[g]						
Verabreichung/Überwachung niedrig dosierter Steroide	X	X	X	X					
Prüfung von UEs/SUEs (einschließlich Infusionsreaktionen)	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Begleitende Medikation	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Ausgabe und Überprüfung der HCRU-Tagebücher der Patienten[e]	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Anschließende Telefonanrufe	Telefonanrufe alle 2 Wochen ab Tag 43 und während der gesamten Dauer des RCP, außer in den Wochen der Studienbesuche								

Woche	0	2	3	4	8	12	16	22	28/ EDV
Tag	1[f]	8	15	29	57	85	113	155	197
Besuchsfenster		± 1d	± 3d	± 3d	± 3d	± 3d	± 3d	± 3d	± 7d
Prozedur/Besuchsnummer	2	3	4	5	6	7	8	9	10

ADA=Anti-Medikamenten-Antikörper; AQP4-IgG=Autoantikörper gegen aquaporin-4; C-SSRS=Columbia-Suicide Severity Rating Scale; d=Tag(e); ECG=Elektrokardiogramm; EDSS=Expanded Disability Status Scale; EDV=Early Discontinuation Visit; FSS=Functional Systems Scores; HCG=humanes Choriongonadotropin; HCRU=Nutzung von Ressourcen im Gesundheitswesen; Ig A/E/G/M=Immunoglobulin A/E/G/M; IP=Prüfpräparat; IV=intravenös; IVRS=interaktives Sprachdialogsystem; MRT=Magnetresonanztomographie; NMOSD=Neuromyelitis-optica-Spectrum-Erkrankungen; NRS=numerische Bewertungsskala; PK=Pharmacokinetik; RAPD=Relativer afferenter Pupillendefekt; RCP=randomisiert-kontrollierte Phase; SF-36v2=Short Form-36 Health Survey, version 2; SUE=schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE=unerwünschtes Ereignis

[a]Zu allen Zeitpunkten wurde ein SF-36v2-Gesundheitssurvey mit 4-Wochen-Recall verwendet. Die 1-Wochen-Recall-Version wurde auch für einen Angriff verwendet.

[b] Wenn ein Patient vor Tag 1 einen NMOSD-Schub hatte und nicht randomisiert wurde, sollte der Besuch nicht fortgesetzt werden.

Die Versuchsperson wäre wie vorgeschrieben behandelt worden, der Screening-Test wäre fehlgeschlagen, und die Eignung wäre erneut geprüft worden, sobald der Zustand der Versuchsperson stabil war.

[c] Falls der Verdacht auf einen NMOSD-Schub bestand, wurden die Verfahren in Abschnitt 4.2.3 des Studienprotokolls befolgt

[d]Wenn der EDSS-Wert und der C-SSRS von derselben Person durchgeführt wurden, sollte der EDSS-Wert zuerst durchgeführt werden.

[e] Es wurden Patiententagebücher verteilt, um den Patienten bei der Erinnerung an die HCRU-Ereignisse zu helfen.

[f] Falls erforderlich, konnte der Randomisierungsbesuch auf zwei Tage aufgeteilt werden; in diesem Fall mussten Randomisierung und IP-Verabreichung am zweiten Tag erfolgen.

[g] Für den Fall, dass die zweite Dosis des Prüfpräparats (IP) aus medizinischen/sicherheitstechnischen Gründen verschoben wurde, musste die Dosierung vor der Verabreichung der IP mit dem medizinischen Betreuer besprochen werden.

Quelle: CSR N-MOmentum Tabelle 2 [16]

Vorherige und begleitende Therapie

Orale Kortikosteroide

Es erfolgte eine zweiwöchige Behandlung mit oralen Kortikosteroiden (plus ein einwöchiges Ausschleichen) bei allen Patienten in der RCP nach der ersten Verabreichung des IP. Dies sollte in erster Linie einen gewissen Schutz vor Schüben bieten, bis sich der volle pharmakodynamische Effekt von Inebilizumab entfaltet. Der Hintergrund war, dass alle Patienten, falls sie nicht Therapie-naiv waren, die vorherige immunsuppressive Therapie vor Tag 1 absetzen mussten. Bei der Therapie mit Rituximab wurde zu Beginn der Behandlung zunächst eine paradoxe Zunahme der NMOSD-Krankheitsaktivität beobachtet [103]. Es wird in Einzelfällen angenommen, dass diese Anstiege auf entzündungsfördernde Faktoren zurückzuführen sind, die von den betroffenen B-Zellen freigesetzt werden. Die zweiwöchige Steroidtherapie sollte dieses potenzielle Risiko abschwächen.

Während der RCP wurden alle Patienten 2 Wochen lang (Tage 1 bis 14) mit PO-Kortikosteroiden (Prednison 20 mg/Tag oder ein gleichwertiges PO-Glukokortikoid) behandelt, gefolgt von einem Verjüngungsschema von Tage 15 bis 21:

- 15 mg Prednison PO an Tag 15
- 10 mg Prednison PO an Tag 16
- 7,5 mg Prednison PO an Tag 17
- 5 mg Prednison PO an den Tagen 18 und 19
- 2,5 mg Prednison PO an den Tagen 20 und 21

Präinfusionsbehandlungen

Während des RCP wurden alle Patienten vor der IP-Verabreichung an den Tagen 1 und 15 mit intravenösem Methylprednisolon (80-125 mg oder einem äquivalenten Glukokortikoid), PO-Diphenhydramin (25-50 mg oder einem äquivalenten Antihistaminikum) und PO-Paracetamol (Paracetamol; 500-650 mg) prophylaktisch behandelt, um das Risiko infusionsbedingter Reaktionen zu verringern. Die Patienten, die in die Placebogruppe randomisiert wurden, erhielten dieselben Prämedikationen. Das gleiche Prämedikationsschema wurde vor den Infusionen während des OLP angewendet.

Notfallmedikamente (Rescue-Therapie)

Eine Rescue-Therapie wurde bei NMOSD-Schüben nach Ermessen des Prüfarztes vor Ort eingeleitet. Die Behandlung eines Schubs wurde vorzugsweise nach Abschluss der Schubbeurteilungen und der Feststellung, ob die Schubkriterien des Protokolls erfüllt waren, eingeleitet. Der Prüfarzt konnte jedoch jederzeit eine Rescue-Therapie einleiten, bevor die vollständige Beurteilung abgeschlossen war.

Die Rescue-Therapie wurde auf Anweisung des Prüfarztes durchgeführt und konnte IV-Kortikosteroide, IVIG und/oder Plasmaaustausch (PLEX) umfassen.

Andere zulässige Begleittherapien

Die Prüfer konnten bei Bedarf Begleittherapien verschreiben, um den Prüfungsteilnehmern eine umfassende unterstützende Behandlung zukommen zu lassen, mit Ausnahme von verbotenen Medikamenten. Die umfassende unterstützende Behandlung konnten Transfusionen von Blut und Blutprodukten sein, die Behandlung mit Antibiotika, Antiemetika, Antidiarrhoika und Analgetika, sowie andere Behandlungen umfassen, die als angemessen erachtet wurden und mit den Richtlinien der jeweiligen Einrichtung übereinstimmen.

Nur während des Screenings konnten die Patienten bestimmte immunsuppressive Medikamente und Steroide zur Vorbeugung oder Behandlung von NMOSD-Schüben weiter einnehmen,

solange die Dosis stabil blieb oder verringert wurde und die Ausschlusskriterien der Studie dies nicht untersagten. Die immunsuppressiven Medikamente wurden vor der Verabreichung am Tag 1 abgesetzt.

Studienziele und Endpunkte

Das primäre Ziel der N-MOmentum-Studie war ein Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Inebilizumab zu Placebo bei der Zeit bis zu einem ersten NMOSD-Schub. Hierzu wurden AQP4-seropositive und seronegative Patienten in die Studie eingeschlossen. In diesem Dossier werden die Ergebnisse der zugelassenen, stratifizierten Population der Erwachsenen mit AQP4-seropositiver NMOSD dargestellt.

Folgende Endpunkte wurden in der Studie erhoben und werden in diesem Abschnitt dargestellt:

- Zeit bis zu einem AC-bestätigten NMOSD-Schub
- Jährliche Schubrate basierend auf Schüben während der RCP
- Schweregrad eines NMOSD-Schubs
- Erholungsrate eines NMOSD-Schubs
- Verschlechterung des EDSS-Wertes
- Zeit bis zur Veränderung des EDSS-Wertes
- Veränderung der mRS
- Veränderung der binokularen Niedrigkontrastsehschärfe
- Veränderung der Schmerzen mittels NRS
- NMOSD-bedingte stationäre Krankenhausaufenthalte
- Verringerung der kumulativen Gesamtzahl aktiver MRT-Läsionen (neue Gd-anreichernde T1- oder neue/vergrößerte T2-Läsionen)
- C-SSRS
- SF-36v2
- Sicherheit und Verträglichkeit

B-Zell Depletion in der Studie N-MOmentum

Inebilizumab bindet an das B-Zell-spezifische Oberflächenantigen CD19, wodurch es zu einer B-Zell-Depletion kommt. Die Auswirkungen von Inebilizumab auf die Anzahl der B-Zellen im peripheren Blut wurden mittels Durchflusszytometrie durch die Untersuchung des CD20-Oberflächenantigens der B-Zellen bestimmt.

Die Anzahl der CD20+ B-Zellen im Blut war in der ITT-Population während der 28-wöchigen RCP durch die Behandlung mit Inebilizumab verringert (Abbildung 4-5). Die Anzahl der CD20+ B-Zellen wurde 8 Tage nach der ersten Infusion signifikant reduziert und blieb bis 4 Wochen unter dem LLN (LLN=74,4 CD20+ B-Zellen/µL). Die Anzahl der CD20+ B-Zellen blieb bei 100 % der Patienten nach 4 Wochen und bei 94 % der Patienten nach 28 Wochen nach der Erstbehandlung unter dem LLN. Die CD20+ B-Zellzahlen unterschieden sich in der Placebogruppe nicht signifikant zwischen den einzelnen RCP-Zeitpunkten.

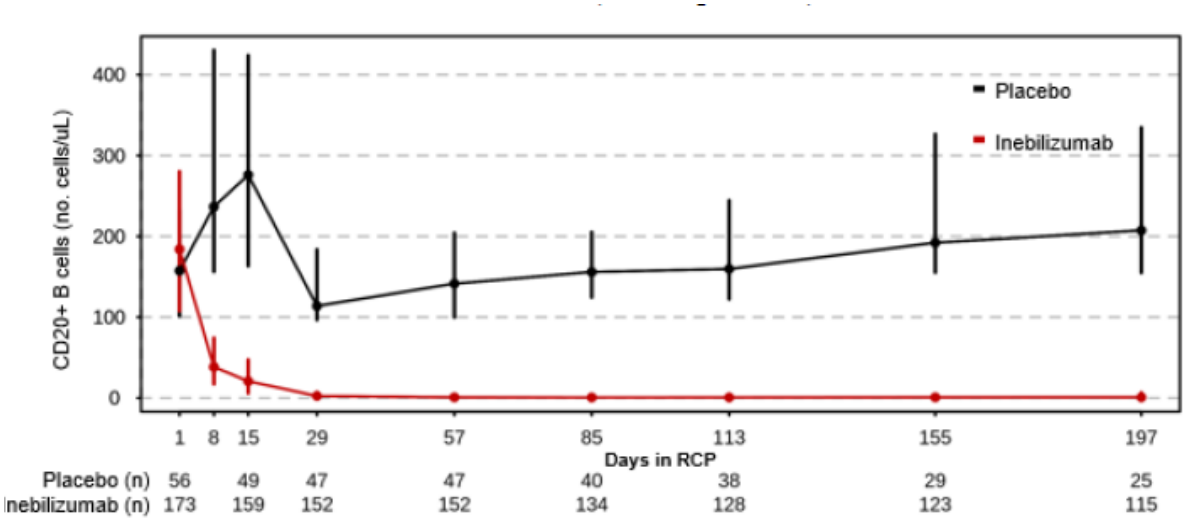

Abbildung 4-5: Medianwerte für die CD20-B-Zellzahl als Prozentsatz von Baseline im Laufe der Zeit, randomisiert-kontrollierter Zeitraum (ITT-Population). Die Spannweite stellen den 25. bis 75. IQR (Inter-Quartil-Bereich) dar.

IQR=Inter-Quartil-Bereich; ITT=Intent-to-treat; RCP=randomisierter Kontrollzeitraum

Quelle: Abbildung 14 [16]

Statistische Analysen

Allgemeine Methodik

Alle statistischen Berechnungen wurden mit SAS Version 9.04 durchgeführt. Die kategorischen Daten wurden durch die Häufigkeitszahlen und den Prozentsatz der Patienten in jeder Kategorie zusammengefasst. Die Prozentsätze wurden auf der Basis von nicht fehlenden Beobachtungen berechnet, sofern zutreffend. Kontinuierliche Variablen wurden mittels deskriptiver Statistik zusammengefasst, einschließlich Anzahl der Beobachtungen, Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum. Im Allgemeinen wurde, sofern nicht anders angegeben, der Baseline-Wert als der letzte Wert vor der ersten Dosis des Prüfpräparats definiert. Fehlende Baseline-Werte wurden nicht imputiert und galten als fehlend.

Sofern nicht anders angegeben, wurden alle Wirksamkeitsanalysen mit einem zweiseitigen Test auf 5 % Signifikanzniveau durchgeführt. Wo es angemessen war, wurden modellbasierte Schätzungen mit ihrem zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervall (KI) und p-Werten dargestellt. Kategoriale Datenanalysen unter Verwendung des Pearson-Chi-Quadrat-Tests wurden durch den exakten Test von Fisher ersetzt, wenn mehr als 20 % der erwarteten Kontingenztabellen-Zellzahlen < 5 waren.

Analysemethoden für den primären Wirksamkeitsendpunkt

Nur AC-bestätigte Schübe mit einem Untersuchungstermin innerhalb von 120 Stunden (5 Tagen) nach dem Auftreten der Symptome und alle Untersuchungen, die innerhalb von 10

Tagen nach einem Untersuchungstermin abgeschlossen wurden, wurden in die primäre Analyse einbezogen. Andere AC-bestätigte Schübe, die nicht in die primäre Analyse einbezogen wurden, weil sie zum Beispiel außerhalb des Schubbeurteilungsfensters lagen, wurden in die Sensitivitätsanalysen aufgenommen. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen sind in Punkt 4.3.1.3.1.1 dargestellt.

Es wurde keine Imputation für fehlende Daten für die primäre Analyse durchgeführt. Die Patienten wurden entsprechend ihrer ursprünglichen Randomisierung analysiert, unabhängig von der tatsächlich erhaltenen Behandlung.

Der geplante Datenstichtag für die primäre Analyse war der Zeitpunkt, an dem der letzte Patient die Abschlussuntersuchung nach dem 67. AC-bestätigten NMOSD-Schub abgeschlossen hat, oder nachdem alle Patienten die RCP abgeschlossen haben, wenn keine 67 AC-bestätigten Schübe aufgetreten sind, oder wenn der letzte Patient die Abschlussuntersuchung nach dem Ende der Rekrutierung auf Empfehlung des IDMC basierend auf dem Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit abgeschlossen hat.

Analysemethoden für sekundäre und andere Wirksamkeitsendpunkte

Die Analysen für die wichtigsten sekundären Endpunkte für die AQP4-IgG seropositiven Patienten waren wie folgt:

- EDSS-Verschlechterung: Der Behandlungseffekt für den sekundären Wirksamkeitsendpunkt, basierend auf der EDSS-Verschlechterung, wurde anhand eines logistischen Regressionsmodells der Behandlung und dem EDSS-Basiswert als erklärende Variablen bewertet. Der Prozentsatz der Patienten, die den Endpunkt erreichten, Odds Ratios, p-Wert und 95 % KI der Odds Ratios werden dargestellt.

- Der Behandlungseffekt auf der Grundlage des mRS-Wertewährend der RCP wurde mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney Odds-Ansatz (WMWodds) bewertet (Anhang 5). Für diese Analyse wird für jeden Patienten nur der letzte mRS-Wert nach der Baseline während der RCP verwendet. Andere Post-Baseline-Wert werden deskriptiv dargestellt, indem die Anzahl und der Prozentsatz in jeder mRS-Kategorie (wobei 5 und 6 zu einer einzigen Kategorie zusammengefasst werden) und die Verschiebung gegenüber Baseline angegeben wird.

- Niedrigkontrastsehschärfe: Der Behandlungseffekt für die Niedrigkontrastsehschärfe, gemessen an der Veränderung des binokularen Landoltring-Tafel-Wertes bei niedrigem Kontrast gegenüber Baseline, wurde mit Hilfe eines Kovarianzanalyse-Modells ermittelt, das die Behandlung und den Wert der binokularen Landoltring-Sehtafel bei Baseline als erklärende Variablen verwendete.

- MRT-Läsionen und stationäre Krankenhausaufenthalte: Der Behandlungseffekt für die sekundären Wirksamkeitsendpunkte, basierend auf der kumulativen Anzahl aktiver und neuer MRT-Läsionen und der Anzahl NMOSD-bedingter stationärer

Krankenhausaufenthalte, wurde mittels negativer Binomialregression mit der Behandlung als erklärender Variable getestet.

Ähnliche Analysen wurden für die ITT-Population durchgeführt, indem die oben erwähnten Modelle um eine Indikatorvariable für den Serostatus erweitert wurden. Da nur die Zulassungspopulation der AQP4-IgG-seropositiven NMOSD-Patienten betrachtet wird, ist diese Erweiterung für dieses Dossier nicht relevant.

Die jährliche Schubrate (Gesamtzahl der AC-bestätigten NMOSD-Schübe, normiert auf Personenjahre) während jeder Exposition mit Inebilizumab wurde deskriptiv zusammengefasst.

Fehlende Werte der sekundären Wirksamkeitsendpunkte aufgrund von Dropout oder fehlenden Daten sollten wie folgt behandelt werden:

1. Für die Verschlechterung des EDSS-Endpunkts gegenüber Baseline wurden fehlende Werte gemäß der Imputationsregel für Non-Responder als "Verschlechterung" betrachtet.

2. Für den Endpunkt der Niedrigkontrastsehschärfe wurde der letzte nicht fehlende Wert für die Analyse berücksichtigt.

Sicherheitsanalysen

UEs wurden unter Verwendung der Version 23.1. des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) der entsprechenden System-Organ-Klasse (SOC) und den bevorzugten Begriffen (PT, Preferred Terms) zugeordnet. Die Häufigkeit, der Schweregrad und der Zusammenhang mit dem Prüfpräparat werden zusammengefasst. Spezifische UEs werden für jeden Patienten einmal gezählt, um die Prozentsätze zu berechnen. Wenn dasselbe UE bei einem Patienten mehrfach auftrat, wurde der höchste Schweregrad und die höchste Stufe der beobachteten Assoziation angegeben. Wenn irgendwelche Assoziationen von Interesse zwischen UEs und Baseline-Charakteristika beobachtet wurden, konnten zusätzliche stratifizierte Ergebnisse präsentiert werden. Alle behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse (TEAEs) wurden sowohl insgesamt als auch kategorisiert nach MedDRA SOC und PT zusammengefasst.

Aufgrund des Studiendesigns sind die Patienten des Placebo-Arms nach einem Schub aus der RCP ausgeschieden und konnten in die OLP wechseln. Daher wurden für die Betrachtung der Sicherheit und Verträglichkeit zusätzliche *time-to-event*-Analysen durchgeführt.

Methoden zur Verringerung von Verzerrungen

Die folgenden Schritte wurden geplant, um Verzerrungen bei der Beurteilung eines NMOSD-Schubs abzuschwächen/zu reduzieren:

1. Die Studienteilnehmer wurden angewiesen, mit keinem der unabhängigen Bewerter über SUEs oder /NMOSD-bedingte Symptome/Medikamente zu sprechen.

2. Der EDSS-Bewerter hatte zum Zeitpunkt einer neuen Bewertung keinen Zugang zu früheren EDSS/FSS-Werten und führte die Bewertung des Patienten ohne Kenntnis der UE-Vorgeschichte des Patienten oder des Umgangs mit Symptomen oder Befunden aus körperlichen/neurologischen Untersuchungen durch. Der EDSS-Bewerter wurde angewiesen, die Erfahrungen oder SUEs der Patienten im Rahmen der Studie NICHT zu erfragen oder zu diskutieren. Der EDSS-Bewerter durfte den Patienten nicht außerhalb des Protokolls für die Routineversorgung oder für andere Zwecke behandeln. Die EDSS-Werte wurden elektronisch erfasst und an den Prüfarzt übermittelt, der Zugang zu den Werten hatte, um sie mit den im Prüfplan definierten Kriterien für einen NMOSD-Schub zu vergleichen. Die EDSS-Werte/FSS wurden zentral von einem unabhängigen Experten überwacht.

3. Der ophthalmologische Prüfer hatte zum Zeitpunkt einer neuen Untersuchung keinen Zugang zu früheren Sehschärfeuntersuchungen und RAPD und führte die Untersuchung des Patienten durch, ohne dass ihm die Anamnese des Patienten oder der Umgang mit den Symptomen oder die Ergebnisse der körperlichen/neurologischen Untersuchung bekannt waren. Der ophthalmologische Prüfer wurde angewiesen, die Erfahrungen oder SUEs der Patienten im Rahmen der Studie NICHT zu erfragen oder zu diskutieren. Der ophthalmologische Untersucher durfte den Patienten nicht außerhalb des Protokolls für die Routineversorgung oder für andere Zwecke behandeln. Die Sehschärfenwerte und RAPD-Befunde wurden elektronisch erfasst und an den Prüfarzt übermittelt, der Zugang zu den Werten hat, um sie mit den im Protokoll festgelegten Kriterien für einen NMOSD-Schub zu vergleichen.

4. Der Neuroradiologe hatte keinen Zugang zur Anamnese der Krankheit oder zum Umgang mit den Symptomen oder den Befunden der körperlichen/neurologischen Untersuchung des Patienten.

5. Um den potenziellen Einfluss von MRT-Befunden auf die klinische Beurteilung möglicher Schübe zu minimieren, sollten MRT-Bilder/Studienberichte nicht vom Prüfarzt überprüft werden, es sei denn, ein spezifisches Kriterium für einen Schub erfordert die Überprüfung des MRT. In solchen Fällen MUSSTE die Überprüfung der MRT-Bilder und des lokalen Studienberichts erfolgen, NACHDEM alle relevanten klinischen Beurteilungen abgeschlossen waren. Die zeitliche Abfolge aller für die Bewertung erforderlichen Verfahren und Überprüfungen wurde dokumentiert, um die Einhaltung der Vorschriften nachzuweisen.

6. Um den potenziellen Einfluss von MRT-Befunden auf die Beurteilung möglicher Schübe weiter zu minimieren, erhielt das AC (falls erforderlich) erst dann Zugang zu den MRT-Bildern, wenn seine Bewertung der klinischen Daten abgeschlossen war.

7. Um den potenziellen Einfluss der Überprüfung durch den Prüfarzt auf das AC zu minimieren, wurde dem AC weder die Meinung des Prüfarztes darüber mitgeteilt, ob ein Schub aufgetreten ist oder nicht, noch erhielt das AC Informationen darüber, welches

Schubkriterium des Protokolls erfüllt wurde und welche Notfallmedikation verwendet wurde.

8. Um eine mögliche Voreingenommenheit bei der Beurteilung neuer Symptome durch den Prüfarzt auszuschließen, wurden die aus dieser Beurteilung hervorgegangenen Daten, bei denen festgestellt wurde, dass die Symptome nicht mit NMOSD zusammenhängen, dem AC zur Überprüfung vorgelegt. Der Grad der Übereinstimmung zwischen dem Prüfer und dem AC wurde bewertet.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Bei der Betrachtung der Ethnie der eingeschlossenen Patienten, zeigt sich, dass mit 110 Patienten über die Hälfte der 213 AQP4-IgG-seropositiven Patienten kaukasischer Herkunft sind (51,6 %). Bei der Randomisierung der Patienten wurde eine Stratifizierung nach japanischen NMOSD-Patienten durchgeführt, damit keine Überrepräsentation der japanischen Population in den Studienarmen vorliegt.
Der Anteil der Europäer in der N-MOmentum-Studie beträgt in der Placebo-Gruppe 19,2 % und in der Inebilizumab-Gruppe 24,8 %. Um die Übertragbarkeit der Studie auf den deutschen Versorgungskontext zu untersuchen, erfolgten Subgruppenanalysen, bei welchen die europäischen Studienteilnehmer betrachtet wurden. Bei einer Subgruppenanalyse „EU vs. nicht-EU“ zeigt sich keine Unterschiede zwischen den europäischen Studienteilnehmern und den nicht-Europäern, sodass eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die europäische Population und somit dem deutschen Versorgungskontext möglich ist. In einer weiteren Subgruppenanalyse wurden die Patienten in „weiß vs. nicht-weiß“ kategorisiert, um festzustellen, ob die ethnische Herkunft einen Einfluss auf das Studienergebnis hat. Dabei zeigt sich in allen untersuchten Endpunkten, dass kein Zusammenhang zwischen der Ethnie und den in diesem Dossier dargestellten Ergebnissen besteht. Somit ist die Studie N-MOmentum auf die Population des deutschen Versorgungskontextes übertragbar.

Die N-MOmentum-Studie enthält einen Frauenanteil von 93,9 %, welche der typischen Geschlechterverteilung der NMOSD entspricht, da bei der schubförmigen NMOSD in der Regel Frauen in einem Verhältnis von 9:1 häufiger betroffen sind, wie auch in einer deutschen Studie des NEMOS-Registers festgestellt wurde [22].

<u>Betrachtung der Übertragbarkeit auf Endpunktebene</u>
Die Bestätigung der patientenberichteten Symptome als ein Schub erfolgte durch das AC anhand zuvor definierter und standardisierter Kriterien. Diese Kriterien wurden so gewählt, dass sie weltweit anwendbar sind und auch der Herangehensweise im deutschen Versorgungskontext entsprechen [104]. Sowohl der Prüfarzt, als auch das AC verwendeten diese Kriterien und bei dem Vorliegen eines Schubs erfolgte eine Akuttherapie, wie es auch üblich für den deutschen Versorgungskontext ist [9]. Auch die Subgruppenanalyse „weiß vs. nicht-weiß“ bestätigt, dass kein Unterschied bei der „Zeit bis zu einem AC-bestätigten Schub“ vorliegt. Diese Schübe waren auch Grundlage zur Bestimmung der Schubschwere und der Erholungsrate eines Schubs. Dementsprechend sind diese Endpunkte ebenfalls auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Die Erhebung des EDSS-Wertes ist eine weltweit anerkannte und auch in Deutschland übliche Vorgehensweise. Die zugrundeliegenden Kriterien sind seit Jahrzehnten in der MS, aber auch bereits über viele Jahre in der NMOD üblich, um den EDSS eines Patienten zu bestimmen. Auch in der aktuellen deutschen S2k-Leitlinie wird die EDSS als ein Parameter zur Bestimmung des EDSS-Wertes bei NMOSD erwähnt [9]. Eine Übertragbarkeit auf den deutschen Studienkontext ist in diesem Endpunkt gegeben, wie auch die Subgruppenanalyse „weiß vs. nicht-weiß“ zeigt.

Die Beurteilung der Zunahme der Behinderung mittels mRS erfolgte durch zuvor definierte objektive Kriterien dieses patientenberichteten Endpunkts. Diese Kriterien wurden so gewählt, dass sie weltweit anwendbar sind. Die Erhebung der mRS ist eine übliche Methode im Fall von Schlaganfallpatienten und Patienten weiterer neurologischer Erkrankungen. Die Bestimmung der mRS zur Beurteilung des Behinderungsgrades ist auch in Deutschland in diesen Indikationen üblich und somit entspricht die Nutzung der mRS dem deutschen Versorgungskontext.

Die Bestimmung der Sehschärfe mit Hilfe von Landoltring-Sehtafeln ist auch in Deutschland eine übliche Herangehensweise, da es sich um eine barrierearme Methode handelt. Die Untersuchung der Sehschärfe mit Hilfe von Landoltringen entspricht auch der Empfehlung zur Methodik der Sehschärfeprüfung der deutschen ophthalmologischen Gesellschaft (DOG) [60]. Da diese Methode auch nach der deutschen Optikusneuritis-Leitlinie angewendet wird, ist von einer Übertragbarkeit dieses Endpunkts auf den deutschen Studienkontext auszugehen [105].

Die Erhebung der Schmerzen mit Hilfe einer NRS ist eine barrierearme, weltweit anwendbare und standardisiert durchführbare Möglichkeit, um die vom Patienten berichteten Schmerzen abzubilden. Diese etablierte Vorgehensweise ist üblich zur Bestimmung des Schmerzgrades und auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar und wird durch die Subgruppenanalyse „weiß vs. nicht-weiß“ bestätigt.

In dem Endpunkt „NMOSD-bedingte stationäre Krankenhausaufenthalte“ wurden nur die Klinikaufenthalte einbezogen, welche nicht aufgrund der Verabreichung des Studienmedikaments stattfanden und ein Aufenthalt musste mehr als eine Übernachtung andauern. In Deutschland ist ein adäquates Versorgungssystem vorhanden, wodurch NMOSD-Patienten jederzeit ein Krankenhaus aufsuchen können, wenn aufgrund der NMOSD ein Aufenthalt nötig ist. Somit spiegelt dieser Endpunkt die deutschen Möglichkeiten des Versorgungskontextes wider, bei welchem jederzeit eine Untersuchung und Behandlung der Patienten stattfinden kann.

Die Untersuchung von NMOSD-Patienten mit Hilfe von MRT-Bildern entspricht dem deutschen Versorgungskontext, wie es auch in der deutschen S2k-Leitlinie beschrieben ist [9]. Diese Untersuchung ist weltweit üblich bei NMOSD-Patienten und wird nach etablierten und standardisierten Methoden durchgeführt.

Der C-SSRS ist ein internationaler Fragebogen zur Bestimmung der Suizidalität. Auch in Deutschland wird er verwendet und war ebenso bereits Bestandteil vorheriger G-BA-

Verfahren. Durch die weltweit verwendbaren und standardisierten Kriterien ist es möglich die patientenberichtete Suizidalität darzustellen und einzuordnen. Diese Vorgehensweise ist auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Der SF-36 ist ein etablierter Fragebogen zur Lebensqualität, den auch der G-BA bevorzugt, wie in einer Beratungsanfrage zu Inebilizumab dargestellt wurde [5]. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse des SF-36-Fragebogens auf den deutschen Versorgungskontext ist gewährleistet.

Die Kategorisierung der unerwünschten Ereignisse erfolgte anhand von MedDRA Version 23.1 und die Einteilung der Schweregrade nach CTCAE-Skala, jeweils international anerkannte und weltweit verwendete Methoden.

Insgesamt kann davon ausgegangen werden, dass die N-MOmentum-Studie den deutschen Versorgungskontext adäquat widerspiegelt und die Ergebnisse auf Deutschland übertragen werden können.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-21: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
N-MOmentum	niedrig	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie N-MOmentum handelt es sich um eine randomisiert-kontrollierte Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Inebilizumab im Vergleich zu Placebo. Das Verzerrungspotenzial dieser Studie wird insgesamt als niedrig bewertet. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz erfolgte adäquat und alle Patienten, Prüfärzte und Mitarbeiter des Sponsors waren hinsichtlich der Behandlungszuweisung verblindet. Die Randomisierung erfolgte mit Hilfe eines IVRS/IWRS. Dieses Programm wies die Patienten nach dem Zufallsprinzip einer Behandlungsgruppe zu und vergab verblindete IP-Kit-Nummern. Das

Prüfpräparat und Placebo waren in Kits mit je 3 Durchstechflaschen verpackt und enthielt eine eindeutige Nummer, welche auf dem Kartonetikett, sowie auf dem Etikett jeder Durchstechflasche gedruckt war. Die Durchstechflaschen mit Inebilizumab und Placebo waren identisch beschriftet und äußerlich nicht voneinander zu unterscheiden.

Die ergebnisunabhängige Berichterstattung wurde gewährleistet, indem die Zuteilung der Patienten bis zum Abschluss der primären Analyse und der Sperrung der Datenbank verblindet blieb. Die Bestimmung eines Schubs erfolgte durch ein unabhängiges und verblindetes Komitee (AC), welches nur relevante Daten zur Beurteilung eines Schubs erhielt und keine Daten, welche einen Rückschluss auf die Behandlungszuweisung ermöglichten. Das Studienpersonal, das für die Auswertung der wichtigsten Wirksamkeitsendpunkte (EDSS, ophthalmologische Daten und MRT) verantwortlich war, war nicht anderweitig an der Betreuung der Patienten beteiligt. Dies geschah, um das Risiko zu verringern, dass das Wissen über andere Studiendaten (z. B. Nebenwirkungen) ihre Bewertungen beeinflussen könnte. Die EDSS- und Ophthalmologie-Bewerter führten ihre Bewertungen auch ohne Zugang zu vorherigen Bewertungsergebnissen durch, um das Potenzial für Verzerrungen weiter zu reduzieren.

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 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität	Gesundheits-bezogene Lebens-qualität	Unerwünschte Ereignisse
N-MOmentum	Erhebung erfolgte über die UEs	• Zeit bis zu einem AC-bestätigten NMOSD-Schub • Ergänzend: Jährliche Schubrate basierend auf Schüben während der RCP • Schweregrad eines NMOSD-Schubs mittels Schubkriterien • Schweregrad eines NMOSD-Schubs mittels OSI • Erholungsrate eines NMOSD-Schubs	• SF-36v2 (MCS und PCS)	• Gesamtrate der Patienten mit UEs • UEs differenziert nach Schweregrad • Gesamtrate der Patienten mit SUEs • Gesamtrate der Abbrüche wegen UEs • TEAEs nach SOC und PT, die bei mind. 10 % der Patienten oder bei mind. 10 Patienten aufgetreten sind • SUEs und UEs ≥ Grad 3 nach SOC und PT, die

Studie	Mortalität	Morbidität	Gesundheits-bezogene Lebens-qualität	Unerwünschte Ereignisse
		• Verschlechterung des EDSS-Wertes • Veränderung der mRS • Veränderung der binokularen Niedrigkontrastsehschärfe • Veränderung der Schmerzen mittels NRS • NMOSD-bedingte stationäre Krankenhausaufenthalte • Ergänzend: Verringerung der kumulativen Gesamtzahl aktiver MRT-Läsionen (neue Gd-anreichernde T1- oder neue/vergrößerte T2-Läsionen) • C-SSRS		bei mind. 5 % der Patienten aufgetreten sind • TEAEs von besonderem Interesse (AESI) differenziert nach Schweregrad

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

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

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

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

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

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

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

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

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

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher

Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

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

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

4.3.1.3.1.1 Zeit bis zu einem AC-bestätigten NMOSD-Schub – RCT

Tabelle 4-23: Operationalisierung von Endpunkt Zeit bis zu einem AC-bestätigten NMOSD-Schub

Studie	Operationalisierung
N-MOmentum	**Beschreibung** Bei dem Endpunkt „Zeit bis zu einem AC-bestätigten NMOSD-Schub“ wird die schubfreie Zeit nach Behandlungsbeginn in der N-MOmentum-Studie dargestellt. Die Betrachtung eines NMOSD-Schubs erfolgte mit Hilfe zuvor definierter klinisch sinnvoller, objektiver, quantifizierbarer und weltweit anwendbarer Kriterien, welche die unterschiedlichen, typischen patientenberichteten Symptome der NMOSD berücksichtigen. Diese Kriterien wurden in enger Zusammenarbeit mit einem Gremium von NMOSD-Krankheitsexperten und mit Unterstützung der US-FDA definiert. Es wurden insgesamt 18 Kriterien definiert und publiziert, welche die Symptome der NMOSD-Schübe an den typischen vier Orten betrachten [24]. Die in Tabelle 4-4 dargestellten Kriterien bilden die Grundlage zur Schubbeurteilung. Das AC bestand aus drei NMOSD-Experten (zwei Neurologen und einen Neuroophthalmologe), welche die Daten überprüften, um einheitliche Endpunktbewertungen für die gesamte Studie zu erhalten. Das unabhängige AC arbeitete unter Aufsicht des IDMC (Independent Data Monitoring Committee, Unabhängiges Komitee zur Datenüberwachung) und war verblindet für die Behandlungszuweisungen, für potenziell Behandlungs-entblindende Informationen (z. B. B-Zellzahlen, AQP4-IgG-Titer nach der Randomisierung), sowie für jede Entscheidung des Prüfarztes bezüglich der Diagnose des Ereignisses oder seiner Behandlung. Die AC-Mitglieder entschieden durch Mehrheitsbeschluss, ob ein

Ereignis der Definition eines NMOSD-Schubs entsprach. Dieser Entschluss basierte auf ihrem Urteil, ihrer klinischen Erfahrung, den zur Verfügung gestellten Daten und den im Protokoll definierten Kriterien für eine NMOSD-Schub.

Die Daten eines jeden Patienten, der wegen neuer oder sich verschlimmernder Symptome im Zusammenhang mit NMOSD beim Prüfarzt für einen Schubbeurteilungsbesuch vorstellig wurde, wurden durch das AC beurteilt. Dies geschah unabhängig davon, ob der Prüfarzt festgestellt hatte, dass ein NMOSD-Schub aufgetreten war. Dadurch erfolgte eine unabhängige Schubbeurteilung durch das AC. Dabei hatte das AC die gleichen Informationen zur Verfügung, wie der jeweilige Prüfarzt. Dies umfasste folgende Punkte:

- Beschreibung des neuen oder sich verschlimmernden Symptoms
- Befunde der körperlichen und neurologischen Untersuchung
- Relevante Labortestergebnisse
- Relevante Röntgenuntersuchungen, falls im Zusammenhang mit der Beurteilung durchgeführt
- EDSS-Werte, wie vom unabhängigen Gutachter bestimmt
- Ophthalmologische Untersuchungsergebnisse, die von einem unabhängigen Augenarzt durchgeführt wurden
- Ein kurzer, vom Prüfer verfasster Bericht, der die Beurteilung zusammenfasst, ohne offenzulegen, ob ein NMOSD-Schub diagnostiziert wurde (Vorlage für den Bericht wurde vom Sponsor zur Verfügung gestellt)

Die MRT-Berichte und MRT-Bilder des Patienten wurden einem AC-Mitglied nur zur Verfügung gestellt, wenn die klinischen Symptome allein nicht zur Schubbeurteilung ausreichten. Das entsprach dem Vorgehen wie bei dem Prüfarzt vor Ort, welcher nur auf Anfrage auf diese Daten zugreifen konnte. Nach einer Diskussion mit dem AC wurde die Möglichkeit eingeräumt, MRT-Daten anzufordern, wenn außergewöhnliche Umstände vorlagen. Wenn zum Beispiel 2 der 3 AC-Mitglieder unabhängig voneinander die MRT-Daten unter außergewöhnlichen Umständen angefordert hätten, wären allen 3 AC-Mitgliedern die Daten zur Verfügung gestellt worden. Als außergewöhnliche Umstände galten zum Beispiel, wenn der Patient eines der nicht MRT-pflichtigen Schubkriterien erfüllte, und ein AC-Mitglied durch, inkonsistente oder widersprüchliche Aspekte derErgebnisse , infrage stellt, ob es sich um einen echten Entzündungsanfall handelte.

Erhebungszeitpunkte

Die NMOSD-Symptome wurden bei jedem Studienbesuch erhoben. Ebenso sollten die Probanden bei jedem neuen Auftreten von Symptomen, oder einer Verschlechterung der NMOSD-Symptome den Prüfarzt aufsuchen. Die Beurteilung der Symptome durch den Prüfarzt sollte so bald wie möglich, jedoch innerhalb von 72 Stunden nach der Meldung erfolgen. Nach dem Beurteilungsbesuch hatte die klinische Einrichtung 5 Tage Zeit, um die erforderlichen Untersuchungen zur Diagnose eines NMOSD-Schubs durchzuführen. Diese bestanden aus den ophthalmologischen Untersuchungen, der Bestimmung des EDSS-Wertes und der Durchführung eines MRTs. Erfüllten die Symptome des Patienten nach Ansicht des Prüfarztes eines der Kriterien 1-8, 12 oder 13 (siehe Tabelle 4-4), wurden die Symptome als ein NMOSD-Schub beschrieben und es sollte eine Rescue-Therapie erfolgen. Traf dies nicht zu, wurden die MRT-Aufnahmen zu den klinischen Befunden hinzugezogen und überprüft, ob eines der Kriterien 9-11, oder 14-18 zutraf. Wenn dies der Fall war, wurde ebenfalls eine Rescue-Therapie durchgeführt. Konnte durch den Prüfarzt kein NMOSD-Schub festgestellt werden, blieb der Patient in der RCP.

Die Überprüfung des Falles durch das AC sollte innerhalb von 14 Tagen (+ 3 Tage) nach Beginn des Schubbeurteilungsbesuchs abgeschlossen sein, um eine zügige Aufnahme des

Patienten in das OLP zu ermöglichen, falls ein Schub positiv beurteilt wurde. Nur Patienten, die einen AC-bestätigten und die vordefinierten Protokollkriterien erfüllenden Schub erlebten, kamen für eine Teilnahme in der OLP in Frage.

Alle klinischen Untersuchungen wurden mit Uhrzeit und Datum dokumentiert. Die Reihenfolge der Untersuchungen richtete sich nach der Art des vermuteten Schubs (z. B. EDSS-Werte vor unabhängiger Augenuntersuchung bei Myelitis-Symptomen). Die Untersuchungen sollten so bald wie möglich nach Meldung eines potenziellen Schubs abgeschlossen werden, wobei ein Zeitraum von 5 Tagen nicht überschritten werden sollte.

Statistische Analyse und Imputation

Bei dem Endpunkt „Zeit bis zu einem AC-bestätigten NMOSD-Schub" handelt es sich um eine *time-to-event*-Analyse. Für die AQP4-IgG-seropositive Kohorte wird der Behandlungseffekt anhand des Cox-Proportional-Hazards-Modells mit der Behandlung (Inebilizumab oder Placebo) als erklärendem Faktor bewertet. Das HR von Inebilizumab im Vergleich zu Placebo wird zusammen mit dem zugehörigen 95 %-KI geschätzt. Eine Schätzung der kumulativen Ereignisraten am Ende der RCP und der medianen Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode dargestellt.

Tag 1 der Studie war der Tag, an dem die Patienten nach einer Screeningphase die erste Behandlung mit Inebilizumab oder Placebo erhielten. Die Patienten wurden über einen Zeitraum von 197 Tagen beobachtet, der als RCP bezeichnet wird. Nur AC-bestätigte Schübe mit einem Untersuchungstermin innerhalb von 120 Stunden (5 Tagen) nach dem Auftreten der Symptome und alle Untersuchungen, die innerhalb von 10 Tagen nach einem Untersuchungstermin abgeschlossen wurden, wurden in die primäre Analyse einbezogen. Andere AC-bestätigte Schübe, die nicht in die primäre Analyse einbezogen wurden, wurden in andere unterstützende Analysen aufgenommen. Ein Patient wurde zensiert, wenn er die RCP verlassen hat. Das IDMC empfahl am 7. September 2018 die Studienaufnahme zu beenden. Alle Patienten, die sich noch in der Studie befanden, mussten die RCP verlassen und hatten die Möglichkeit in die OLP zu wechseln. Das Ende der Studienaufnahme war am 24. September 2018. Der letzte RCP-Besuch für den letzten Patienten erfolgte am 26. Oktober 2018. Jeder Patient wurde am Ende der RCP zensiert, unabhängig vom jeweiligen Studientag.

Es wurde keine Imputation für fehlende Daten für die primäre Analyse durchgeführt.

Sensitivitätsanalysen

Eine Schätzung der kumulativen Ereignisraten am Ende der RCP und der medianen Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode berechnet.

Die folgenden Sensitivitätsanalysen des primären Endpunkts wurden durchgeführt:

1. Analyse unter Verwendung des Cox-Regressionsmodells mit den folgenden Ausgangsmerkmalen und der Behandlung als erklärende Variablen:
    - Anzahl der früheren NMOSD-Schübe
    - EDSS-Basisscore
2. Analyse ähnlich der Primäranalyse (Schübe aus allen Strata) auf der Grundlage einstimmig bestätigter Schübe (alle drei Entscheider stimmen zu) als Ereignisse. Die übrigen Patienten werden als zensiert betrachtet.
3. Analyse ähnlich der Primäranalyse (Schübe aus allen Strata) unter Einbeziehung von Patienten, welche die RCP vorzeitig abgebrochen haben, ohne einen AC-bestätigten Schub zu erleiden, als Behandlungsfehler (Ereignisse), die übrigen Patienten werden als zensiert betrachtet.
4. Analyse ähnlich der Primäranalyse (Schübe aus allen Strata), einschließlich der Safety follow-up-Phase (SFP)-Daten für Patienten, welche die RCP vorzeitig abgebrochen

haben, ohne einen AC-bestätigten Schub zu erleiden. Für die Analyse der Patienten, welche die RCP vorzeitig abgebrochen haben, wurden Schub-Daten aus der SFP bis zu Tag 204 nach der ursprünglichen Randomisierung des Patienten verwendet. Wenn der Patient in der SFP vor oder an Tag 204 keinen Schub hatte, wurde er an Tag 204 zensiert.

5. Analyse ähnlich der Primäranalyse (Schübe aus allen Strata) nur auf der Grundlage klinischer Kriterien (d. h. unter Ausschluss von Schüben, für die MRT-abhängige Kriterien erforderlich sind); die übrigen Patienten wurden als zensiert betrachtet.
6. In der primären Analyse wurde ein zeitlich definiertes Schubbewertungsfenster betrachtet. In der Primäranalyse waren nur Schübe eingeschlossen, die innerhalb der Schubbeurteilungsfenster lagen. Die AC-bestätigten Schübe, die in verschiedene Schubbewertungsfenster fallen wurden, ähnlich wie in der Primäranalyse, analysiert.
    a. Schübe unabhängig vom Schubbewertungsfenster;
    b. Schübe, für die innerhalb von 72 Stunden (3 Tagen) nach der Meldung der Symptome ein Beurteilungsbesuch angesetzt wurde, und alle Beurteilungen, die innerhalb von 5 Tagen nach einem Beurteilungsbesuch durchgeführt wurden;
    c. Schübe, für die ein Beurteilungsbesuch innerhalb von 72 Stunden (3 Tagen) nach Meldung der Symptome angesetzt wurde, unabhängig davon, ob alle Beurteilungen innerhalb von 5 Tagen nach einem Beurteilungsbesuch durchgeführt wurden;
7. Die Auswirkungen von Schüben, die auftreten, bevor die volle pharmakodynamische Wirkung von Inebilizumab erreicht ist, werden bewertet. Patienten mit AC-bestätigten Schüben, die am 15. Tag nach Gabe des Prüfpräparats oder früher beginnen, wurden zum Zeitpunkt des Schubs zensiert.
8. Eine Analyse ähnlich der Primäranalyse, der AC-bestätigten Schübe bis einschließlich 27. Januar 2017; die verbleibenden Patienten wurden am 27. Januar 2017 zensiert (der Sponsor hat vom IDMC die Empfehlung erhalten, die Rekrutierung zu beenden und die RCP der Studie bereits am 27. Januar 2017 abzuschließen).

Auf Wunsch der US-FDA wurde auch eine Sensitivitätsanalyse zu den Patienten berichteten Schüben durchgeführt.

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 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zu einem AC-bestätigten NMOSD-Schub der RCP mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene: Die N-MOmentum-Studie ist eine randomisiert-kontrollierte, multizentrische und doppelblinde Studie zur Untersuchung von Inebilizumab zur Monotherapie der NMOSD. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist aufgrund der adäquaten Umsetzung der Studie als niedrig einzuschätzen.

Verblindung auf Endpunktebene: Die Randomisierung der Patienten erfolgte auf Studienebene adäquat und alle Patienten, Prüfer und Mitarbeiter des Sponsors waren hinsichtlich der Behandlungszuweisung verblindet.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips: Das ITT-Prinzip wurde für die Zulassungspopulation adäquat umgesetzt und eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung: Wenn ein neues oder sich verschlechterndes NMOSD-Symptom bei einem verblindeten Patienten auftrat, erfolgte eine Untersuchung durch den behandelnden und verblindeten Prüfarzt. Die Bestätigung eines NMOSD-Schubs erfolgte durch das unabhängige und verblindete AC, welches nur Einsicht in relevante Daten zur Beurteilung eines Schubs hatte, die keinen Hinweis auf die Behandlungszuweisung geben konnten. Die Beurteilung eines Schubs durch das AC erfolgte unabhängig vom behandelnden Prüfarzt und das AC erhielt keine Information über die Schub-Einschätzung des Prüfarztes. Die Kriterien zur Bestätigung eines Schubs waren a priori im Studienplan definiert und publiziert [24].

Keine sonstigen Aspekte: Weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte konnten nicht identifiziert werden.

Verzerrungspotenzial Endpunkt: In der Studie N-MOmentum wird das Verzerrungspotenzial für den patientenrelevanten Endpunkt „Zeit bis zu einem AC-bestätigten Schub“ als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zu einem AC-bestätigten NMOSD-Schub für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-25: Primäre Analyse der Zeit bis zu einem AC-bestätigten NMOSD-Schub (randomisiert-kontrollierte Phase), AQP4^{+}-Population

	Placebo (N=52)	**Inebilizumab (N=161)**
Anzahl der Patienten mit einem Schub (%)	22 (42,3 %)	18 (11,2 %)
Anzahl der zensierten Patienten (%)	30 (57,7 %)	143 (88,8 %)
Mediane Zeit bis zum Schub[a] (d) 95 % KI[a] (d)	NA (130, NA)	NA (NA, NA)
Hazard Ratio[b]	0,227	
95 % KI[b]	(0,1214, 0,4232)	
p-Wert[b]	< 0,0001	

d=Tage, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe, NA=nicht verfügbar
[a] Basierend auf der Kaplan-Meier-Methode.
[b] Basierend auf der Cox-Regressionsmethode, mit Placebo als Referenzgruppe.
Quelle: CSR N-MOmentum Tabelle 14.2.1.1.1, beschrieben als „NMO attack“

Bei Betrachtung der „Zeit bis zu einem AC-bestätigten NMOSD-Schub“ zeigen sich im Placebo-Arm 22 Ereignisse (42,3 %) und im Inebilizumab-Arm 18 Ereignisse (11,2 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Das Hazard Ratio zeigt einen signifikanten Unterschied zugunsten des Inebilizumab-Arms (HR=0,227; 95 % KI=0,1214, 0,4232; p<0,0001).

Abbildung 4-6 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zu einem AC-bestätigtem Schub“ in der AQP4-seropositiven Population.

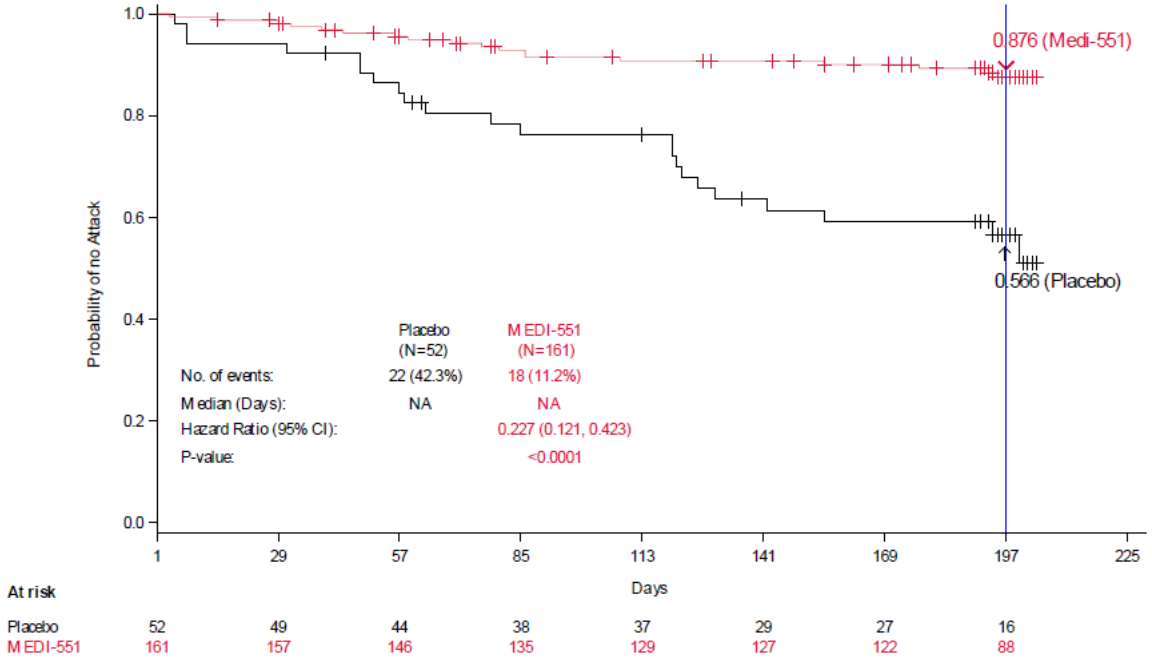

Abbildung 4-6: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zu einem AC-bestätigten Schub“ der AQP4-seropositiven Population.
Quelle: Abbildung 14.2.5.1.1

Sensitivitätsanalysen

Eine Simulation zur Analyse der Schubübereinstimmung mittels Kappa Statistik zeigte, dass eine hohe Übereinstimmung zwischen der Schubbeurteilung vom Prüfarzt und dem AC vorlag.

Es wurden 10 Sensitivitätsanalysen durchgeführt, welche mehrere mögliche Einflussfaktoren auf das Ergebnis des primären Endpunktes „Zeit bis zu einem AC-bestätigten NMOSD-Schub“ untersuchten. Dabei decken die Analysen Einflussfaktoren, wie die Bestätigung der Schübe durch das AC, oder den Prüfarzt ab, sowie den Zeitraum, in dem die Schübe stattfanden. Für jede Analyse wurde das Hazard Ratio mit 95 % KI und die p-Werte berechnet. Es zeigt sich, dass jede Sensitivitätsanalyse statistisch hochsignifikant war und somit die Zeit bis zum Auftreten eines NMOSD-Schubs durch Inebilizumab signifikant verlängert wird. Die Sensitivitätsanalysen bestätigen damit das Ergebnis der primären Analyse. Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind aus Gründen der Übersicht in Anhang 4-G dargestellt.

1. Analyse unter Verwendung des Cox-Regressionsmodells mit den folgenden Ausgangsmerkmalen und der Behandlung mit Anzahl der früheren NMOSD-Schübe und dem EDSS-Basisscore als erklärende Variablen.

Tabelle 4-26: Sensitivitätsanalyse der Zeit bis zu einem AC-bestätigten NMOSD-Schub, bereinigt um die Anzahl der akuten NMOSD-Schübe in der Vergangenheit und den EDSS-Basisscore (randomisiert-kontrollierte Phase) AQP4^{+}-Population

	Placebo (N=52)	**Inebilizumab (N=161)**
Anzahl der Patienten mit einem Schub	22 (42,.3 %)	18 (11,2 %)
Anzahl der zensierten Patienten	30 (57,7 %)	143 (88,8 %)
Mediane Zeit bis zum Schub[a] (d) 95 % KI (d)	NA (130, NA)	NA (NA, NA)
Hazard Ratio[b]	0,228	
95 % KI[b]	(0,1207, 0,4297)	
p-Wert[b]	<0,0001	

d=Tage, EDSS=Expanded disability status scale, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

[a] Basierend auf der Kaplan-Meier-Methode.

[b] Basierend auf der Cox-Regressionsmethode, mit Placebo als Referenzgruppe.

Quelle: CSR N-MOmentum Tabelle 14.2.1.2.1

Bei Betrachtung der „Zeit bis zu einem AC-bestätigten NMOSD-Schub, bereinigt um die Anzahl der akuten NMOSD-Schübe in der Vergangenheit und den EDSS-Basisscore“ zeigen sich im Placebo-Arm 22 Ereignisse (42,3 %) und im Inebilizumab-Arm 18 Ereignisse (11,2 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Das Hazard Ratio zeigt einen signifikanten Unterschied zugunsten des Inebilizumab-Arms (HR=0,228; 95 % KI=0,1207, 0,4297, p<0,0001).

2. Analyse ähnlich der Primäranalyse (Schübe aus allen Strata) auf der Grundlage einstimmig bestätigter Schübe (alle drei Entscheider stimmen zu) als Ereignisse, die übrigen Patienten werden als zensiert betrachtet.

Tabelle 4-27: Sensitivitätsanalyse der Zeit bis zu einem durch das AC einstimmig bestätigten NMOSD-Schub (randomisiert-kontrollierte Phase) AQP4^{+}-Population

	Placebo (N=52)	**Inebilizumab (N=161)**
Anzahl der Patienten mit einem Schub	18 (34,6 %)	16 (9,9 %)
Anzahl der zensierten Patienten	34 (65,4 %)	145 (90,1 %)

Mediane Zeit bis zum Schub[a] (d) 95 % KI (d)	NA (15, NA)	NA (NA, NA)
Hazard Ratio[b]	0,248	
95 % KI[b]	(0,1261, 0,4861)	
p-Wert[b]	<0,0001	
d=Tage, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe [a] Basierend auf der Kaplan-Meier-Methode. [b] Basierend auf der Cox-Regressionsmethode, mit Placebo als Referenzgruppe. Quelle: CSR N-MOmentum Tabelle 14.2.1.2.2		

Bei Betrachtung der „Zeit bis zu einem durch das AC einstimmig bestätigten NMOSD-Schub“ zeigen sich im Placebo-Arm 18 Ereignisse (34,6 %) und im Inebilizumab-Arm 16 Ereignisse (9,9 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Das Hazard Ratio zeigt einen signifikanten Unterschied zugunsten des Inebilizumab-Arms (HR=0,248; 95 % KI=0,1261, 0,4861; p<0,0001).

3. Analyse ähnlich der Primäranalyse (Schübe aus allen Strata) unter Einbeziehung von Patienten, welche die RCP vorzeitig abgebrochen haben, ohne einen AC-bestätigten Schub zu erleiden, als Behandlungsfehler (Ereignisse), die übrigen Patienten werden als zensiert betrachtet.

Tabelle 4-28: Sensitivitätsanalyse der Zeit bis einem AC-bestätigten NMOSD-Schub, einschließlich der Patienten, die den randomisiert-kontrollierte Phase vorzeitig abgebrochen haben, ohne einen NMOSD-Schub zu erleiden (randomisiert-kontrollierte Phase) $AQP4^{+}$-Population

	Placebo (N=52)	**Inebilizumab (N=161)**
Anzahl der Patienten mit einem Schub	22 (42,3 %)	22 (13,7 %)
Anzahl der zensierten Patienten	30 (57,7 %)	139 (86,3 %)
Mediane Zeit bis zum Schub[a] 95 % KI	NA (130,0000, NA)	NA (NA, NA)
Hazard Ratio[b]	0,275	
95 % KI[b]	(0,1522, 0,4976)	
p-Wert[b]	<0,0001	
KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe [a] Basierend auf der Kaplan-Meier-Methode. [b] Basierend auf der Cox-Regressionsmethode, mit Placebo als Referenzgruppe. Quelle: CSR N-MOmentum Tabelle 14.2.1.2.3		

Bei Betrachtung der „Zeit bis einem AC-bestätigten NMOSD-Schub, einschließlich der Patienten, die den randomisiert-kontrollierte Phase vorzeitig abgebrochen haben, ohne einen NMOSD-Schub zu erleiden“ zeigen sich im Placebo-Arm 22 Ereignisse (42,3 %) und im

Inebilizumab-Arm 22 Ereignisse (13,7 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Das Hazard Ratio zeigt einen signifikanten Unterschied zugunsten des Inebilizumab-Arms (HR=0,275; 95 % KI=0,1522, 0,4976, p<0,0001).

4. Analyse ähnlich der Primäranalyse (Schübe aus allen Strata), einschließlich der SFP-Daten für Patienten, welche die RCP vorzeitig abgebrochen haben, ohne einen AC-bestätigten Schub zu erleiden.

Tabelle 4-29: Sensitivitätsanalyse der Zeit bis einem AC-bestätigten NMOSD-Schub, einschließlich der Schübe aus der SFP bis zum Tag 204 bei Patienten, welche die randomisiert-kontrollierte Phase vorzeitig abgebrochen haben (randomisiert-kontrollierte Phase) $AQP4^+$-Population

	Placebo (N=52)	**Inebilizumab (N=161)**
Anzahl der Patienten mit einem Schub	22 (42,3 %)	18 (11,2 %)
Anzahl der zensierten Patienten	30 (57,7 %)	143 (88,8 %)
Mediane Zeit bis zum Schub[a] (d) 95 % KI (d)	NA (130, NA)	NA (NA, NA)
Hazard Ratio[b]	0,227	
95 % KI[b]	(0,1214, 0,4232)	
p-Wert[b]	<0,0001	

d=Tage, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

Hinweis: Patienten, welche die RCP vorzeitig und ohne einen AC-bestätigten Schub vor oder an Tag 204 absetzen, werden an Tag 204 zensiert.

[a] Basierend auf der Kaplan-Meier-Methode.

[b] Basierend auf der Cox-Regressionsmethode, mit Placebo als Referenzgruppe.

Quelle: CSR N-MOmentum Tabelle 14.2.1.2.7

Für die Analyse der Patienten, welche die RCP vorzeitig abgebrochen haben, wurden Schub-Daten aus der SFP bis zu Tag 204 nach der ursprünglichen Randomisierung des Patienten verwendet. Wenn der Patient in der SFP vor oder an Tag 204 keinen Schub hatte, wurde er an Tag 204 zensiert.

Bei Betrachtung der „Zeit bis einem AC-bestätigten NMOSD-Schub, einschließlich der Schübe aus der SFP bis zum Tag 204 bei Patienten, welche die randomisiert-kontrollierte Phase vorzeitig abgebrochen haben“ zeigen sich im Placebo-Arm 22 Ereignisse (42,3 %) und im Inebilizumab-Arm 18 Ereignisse (11,2 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Das Hazard Ratio zeigt einen signifikanten Unterschied zugunsten des Inebilizumab-Arms (HR=0,227; 95 % KI=0,1214, 0,4232; p<0,0001).

5. Analyse ähnlich der Primäranalyse (Schübe aus allen Strata) nur auf der Grundlage klinischer Kriterien (d. h. unter Ausschluss von Schüben, für die MRT-abhängige Kriterien

erforderlich sind); die übrigen Patienten wurden als zensiert betrachtet.

Tabelle 4-30: Sensitivitätsanalyse der Zeit bis einem AC-bestätigten NMOSD-Schub, basierend ausschließlich auf klinischen Kriterien (randomisiert-kontrollierte Phase) AQP4^{+}-Population

	Placebo (N=52)	**Inebilizumab (N=161)**
Anzahl der Patienten mit einem Schub	19 (36,5 %)	16 (9,9 %)
Anzahl der zensierten Patienten	33 (63,5 %)	145 (90,1 %)
Mediane Zeit bis zum Schub[a] (d) 95 % KI (d)	NA (142, NA)	NA (NA, NA)
Hazard Ratio[b]	0,231	
95 % KI[b]	(0,1188, 0,4504)	
p-Wert[b]	<0,0001	
d=Tage, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe [a] Basierend auf der Kaplan-Meier-Methode. [b] Basierend auf der Cox-Regressionsmethode, mit Placebo als Referenzgruppe. Quelle: CSR N-MOmentum Tabelle 14.2.1.2.4		

Bei Betrachtung der „Zeit bis einem AC-bestätigten NMOSD-Schub, basierend ausschließlich auf klinischen Kriterien“ zeigen sich im Placebo-Arm 19 Ereignisse (36,5 %) und im Inebilizumab-Arm 16 Ereignisse (9,9 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Das Hazard Ratio zeigt einen signifikanten Unterschied zugunsten des Inebilizumab-Arms (HR=0,231; 95 % KI=0,1188, 0,4504; p<0,0001).

6. In der primären Analyse wurde ein definiertes Schubbewertungsfenster betrachtet. In der Primäranalyse waren nur Schübe eingeschlossen, die innerhalb der Schubbeurteilungsfenster lagen. Die AC-bestätigten Schübe, die in verschiedene Schubbewertungsfenster fallen, wurden ähnlich wie in der Primäranalyse analysiert.

Tabelle 4-31: Sensitivitätsanalyse der Zeit bis zu entweder einem AC-bestätigten NMOSD-Schubs oder einer Rescue-Therapie (randomisiert-kontrollierte Phase) AQP4^{+}-Population

	Placebo (N=52)	**Inebilizumab (N=161)**
Anzahl der Patienten mit einem Schub	24 (46,2 %)	25 (15,5 %)
Anzahl der zensierten Patienten	28 (53,8 %)	136 (84,5 %)
Mediane Zeit bis zum Schub[a] 95 % KI	NA (122,0000, NA)	NA (NA, NA)
Hazard Ratio[b]	0,285	
95 % KI[b]	(0,1626, 0,5000)	
p-Wert[b]	<0,0001	

KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

Hinweis: Wenn ein Patient eine Rescue-Therapie erhielt, bevor eine Bestätigung des Schubs durch das AC erfolgte, ist der Zeitpunkt des Ereignisses der Zeitpunkt der Rescue-Therapie.

[a] Basierend auf der Kaplan-Meier-Methode.

[b] Basierend auf der Cox-Regressionsmethode, mit Placebo als Referenzgruppe.

Quelle: CSR N-MOmentum Tabelle 14.2.1.2.5

Bei Betrachtung der „Zeit bis zu entweder einem AC-bestätigten NMOSD-Schubs oder einer Rescue-Therapie“ zeigen sich im Placebo-Arm 24 Ereignisse (46,2 %) und im Inebilizumab-Arm 25 Ereignisse (15,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Das Hazard Ratio zeigt einen signifikanten Unterschied zugunsten des Inebilizumab-Arms (HR=0,285; 95 % KI=0,1626, 0,5000; p<0,0001).

Tabelle 4-32: Sensitivitätsanalyse der Zeit bis zur Beurteilung der vom Patienten gemeldeten Symptome (randomisiert-kontrollierte Phase) AQP4^{+}-Population

	Placebo (N=52)	**Inebilizumab (N=161)**
Anzahl der Patienten mit einem Schub	24 (46,2 %)	30 (18,6 %)
Anzahl der zensierten Patienten	28 (53,8 %)	131 (81,4 %)
Mediane Zeit bis zum Schub[a] 95 % KI	NA (122,0000, NA)	NA (NA, NA)
Hazard Ratio[b]	0,354	
95 % KI[b]	(0,2069, 0,6066)	
p-Wert[b]	0,0002	

KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

[a] Basierend auf der Kaplan-Meier-Methode.

[b] Basierend auf der Cox-Regressionsmethode, mit Placebo als Referenzgruppe.

Quelle: CSR N-MOmentum Tabelle 14.2.1.2.10

Bei Betrachtung der „Zeit bis zur Beurteilung der vom Patienten gemeldeten Symptome“ zeigen sich im Placebo-Arm 24 Ereignisse (46,2 %) und im Inebilizumab-Arm 30 Ereignisse (18,6 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Das Hazard Ratio zeigt einen signifikanten Unterschied zugunsten des Inebilizumab-Arms (HR=0,354; 95 % KI=0,2069, 0,6066; p=0,0002).

7. Die Auswirkungen von Schüben, die auftreten, bevor die volle pharmakodynamische Wirkung von Inebilizumab erreicht ist, werden bewertet. Patienten mit AC-bestätigten Schüben, die am 15. Tag nach Gabe des Prüfpräparats oder früher beginnen, werden zum Zeitpunkt des Schubs zensiert.

Tabelle 4-33: Sensitivitätsanalyse der Zeit bis einem AC-bestätigten NMOSD-Schub, Patienten mit AC-bestätigten Schüben vor oder an Tag 15 werden zum Zeitpunkt des Schubs

zensiert (randomisiert-kontrollierte Phase) AQP4^{+}-Population

	Placebo (N=52)	**Inebilizumab (N=161)**
Anzahl der Patienten mit einem Schub	19 (36,5 %)	16 (9,9 %)
Anzahl der zensierten Patienten	33 (63,5 %)	145 (90,1 %)
Mediane Zeit bis zum Schub[a] 95 % KI	NA (142,0000, NA)	NA (NA, NA)
Hazard Ratio[b]	0,229	
95 % KI[b]	(0,1175, 0,4455)	
p-Wert[b]	<0,0001	
KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe [a] Basierend auf der Kaplan-Meier-Methode. [b] Basierend auf der Cox-Regressionsmethode, mit Placebo als Referenzgruppe. Quelle: CSR N-MOmentum Tabelle 14.2.1.2.8		

Bei Betrachtung der „Zeit bis zu einem AC-bestätigten NMOSD-Schub, Patienten mit AC-bestätigten Schüben, die vor oder an Tag 15 zum Zeitpunkt des Schubs zensiert wurden“ zeigen sich im Placebo-Arm 19 Ereignisse (36,5 %) und im Inebilizumab-Arm 16 Ereignisse (9,9 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Das Hazard Ratio zeigt einen signifikanten Unterschied zugunsten des Inebilizumab-Arms (HR=0,229; 95 % KI=0,1175, 0,4455; p<0,0001).

8. Eine Analyse ähnlich der Primäranalyse, einschließlich der AC-bestätigten Schübe bis einschließlich 27. Januar 2017; die verbleibenden Patienten werden am 27. Januar 2017 zensiert (der Sponsor hat vom IDMC die Empfehlung erhalten, die Rekrutierung zu beenden und die RCP der Studie bereits am 27. Januar 2017 abzuschließen).

Tabelle 4-34: Sensitivitätsanalyse der Zeit bis einem AC-bestätigten NMOSD-Schub mit Daten bis einschließlich 27.01.2017 (randomisiert-kontrollierte Phase) AQP4^{+}-Population

	Placebo (N=30)	**Inebilizumab (N=93)**
Anzahl der Patienten mit einem Schub	17 (56,7 %)	12 (12,9 %)
Anzahl der zensierten Patienten	13 (43,3 %)	81 (87,1 %)
Mediane Zeit bis zum Schub[a] 95 % KI	NA (120,0000, NA)	NA (NA, NA)
Hazard Ratio[b]	0,170	
95 % KI[b]	(0,0808, 0,3585)	
p-Wert[b]	<0,0001	

KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe
Hinweis: Das IDMC hat den Sponsor am 27. Januar 2017 zum ersten Mal mit einer Empfehlung bedacht.
[a] Basierend auf der Kaplan-Meier-Methode.
[b] Basierend auf der Cox-Regressionsmethode, mit Placebo als Referenzgruppe.
Quelle: CSR N-MOmentum Tabelle 14.2.1.2.9

Bei Betrachtung der „Zeit bis einem AC-bestätigten NMOSD-Schub mit Daten bis einschließlich 27.01.2017“ zeigen sich im Placebo-Arm 17 Ereignisse (56,7 %) und im Inebilizumab-Arm 12 Ereignisse (12,9 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Das Hazard Ratio zeigt einen signifikanten Unterschied zugunsten des Inebilizumab-Arms (HR=0,170; 95 % KI=0,0808, 0,3585; p<0,0001).

Zusätzliche Analyse: Prüfarzt-bestätigte NMOSD-Schübe

Tabelle 4-35: Sensitivitätsanalyse der Zeit bis einem Prüfarzt-bestätigten NMOSD-Schub (randomisiert-kontrollierte Phase) AQP4^{+}-Population

	Placebo (N=52)	**Inebilizumab (N=161)**
Anzahl der Patienten mit einem Schub	23 (44,2 %)	22 (13,7 %)
Anzahl der zensierten Patienten	29 (55,8 %)	139 (86,3 %)
Mediane Zeit bis zum Schub[a] 95 % KI	NA (122,0000, NA)	NA (NA, NA)
Hazard Ratio[b]	0,262	
95 % KI[b]	(0,1456, 0,4700)	
p-Wert[b]	<0,0001	

KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe
[a] Basierend auf der Kaplan-Meier-Methode.
[b] Basierend auf der Cox-Regressionsmethode, mit Placebo als Referenzgruppe.
Quelle: CSR N-MOmentum Tabelle 14.2.1.2.6

Bei Betrachtung der „Zeit bis einem Prüfarzt-bestätigten NMOSD-Schub“ zeigen sich im Placebo-Arm 23 Ereignisse (44,2 %) und im Inebilizumab-Arm 22 Ereignisse (13,7 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Das Hazard Ratio zeigt einen signifikanten Unterschied zugunsten des Inebilizumab-Arms (HR=0,262; 95 % KI=0,1456, 0,4700; 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.

Nicht zutreffend

Insgesamt sind die Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da sowohl die Studienpopulation, als auch die Therapie und die Erhebung des Endpunkts den deutschen Gegebenheiten entsprechen.

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

4.3.1.3.1.2 Jährliche Schubrate basierend auf Schüben während der RCP – RCT

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

Tabelle 4-36: Operationalisierung von dem Endpunkt Jährliche Schubrate basierend auf Schüben während der RCP

Studie	Operationalisierung
N-MOmentum	**Beschreibung** Bei dem Endpunkt „Jährliche Schubrate“ basiert auf den in der N-MOmentum-Studie festgestellten Schüben im Inebilizumab- und Placebo-Arm. ie Betrachtung eines NMOSD-Schubs erfolgte mit Hilfe zuvor definierter klinisch sinnvoller, objektiver, quantifizierbarer und weltweit anwendbarer Kriterien, welche die unterschiedlichen, typischen patientenberichteten Symptome der NMOSD berücksichtigen. Die Bestätigung eines Schubs erfolgte durch drei NMOSD-Experten (zwei Neurologen und einem Neuroophthalmologe), welche die Daten überprüften, um einheitliche Endpunktbewertungen für die gesamte Studie zu erhalten. Die Mitglieder entschieden durch Mehrheitsbeschluss, ob ein Ereignis der Definition einem NMOSD-Schub entsprach. Dieser Entschluss basierte auf ihrem Urteil, ihrer klinischen Erfahrung, den zur Verfügung gestellten Daten und den im Protokoll definierten Kriterien für eine NMOSD-Schub. Eine detaillierte Darstellung der Vorgehensweise des ACs befindet sich in Abschnitt 4.2.5.2. **Erhebungszeitpunkte** Die Beurteilung der Symptome durch den Prüfarzt sollte so bald wie möglich, jedoch innerhalb von 72 Stunden nach der Meldung erfolgen. Nach dem Beurteilungsbesuch hatte die klinische Einrichtung 5 Tage Zeit, um die erforderlichen Untersuchungen zur Diagnose eines NMOSD-Schubs durchzuführen. Die Überprüfung des Falles durch das AC sollte innerhalb von 14 Tagen (+ 3 Tage) nach Beginn des Schubbeurteilungsbesuchs abgeschlossen sein. Alle klinischen Untersuchungen wurden mit Uhrzeit und Datum dokumentiert. Die Reihenfolge der Untersuchungen richtete sich nach der Art des vermuteten Schubs (z. B. EDSS-Werte vor unabhängiger Augenuntersuchung bei Myelitis-Symptomen). Die Untersuchungen sollten so bald wie möglich nach Meldung eines potenziellen Schubs abgeschlossen werden, wobei ein Zeitraum

von 5 Tagen nicht überschritten werden sollte.

Statistische Analyse und Imputation

Grundlage sind für jeden Patienten der erste Protokoll-definierte Schub und der Zeitpunkt des Ereignisses bzw. der Zensierung. Die Analyse erfolgte mit Hilfe eines Negativ Binomial Modells. Angegeben werden das Ratenverhältnis (Rate Ratio) und der p-Wert des Likelihood-Ratio-Tests. Patienten, welche einen Schub erlitten, hatten die Möglichkeit in die OLP zu wechseln, somit basiert die Berechnung der jährlichen Schubrate nur auf dem ersten Schub des jeweiligen Probanden.

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

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

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Jährliche Schubrate basierend auf Schüben während der RCP mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene: Die N-MOmentum-Studie ist eine randomisiert-kontrollierte, multizentrische und doppelblinde Studie zur Untersuchung von Inebilizumab zur Monotherapie der NMOSD. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist aufgrund der adäquaten Umsetzung der Studie als niedrig einzuschätzen.

Verblindung auf Endpunktebene: Die in der Studie erhobenen Daten zu den Schüben, welche anschließend durch das verblindete und unabhängige AC bestätigt wurden, weisen aufgrund der adäquaten Verblindung der Studienteilnehmer, der Prüfärzte und aller beteiligten Personen ein niedriges Verzerrungspotenzial auf.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips: Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist als adäquat anzusehen, da die zuvor definierte Population der AQP4-IgG-seropositiven NMOSD-Patienten herangezogen wurde.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung: Die durchgeführte Berechnung der Schubrate basierend auf den Schüben der RCP stellt eine post-hoc Analyse dar und war nicht a priori definiert. Die bestätigten Schübe aus dem Endpunkt „Zeit bis zu einem AC-bestätigten NMOSD-Schub“ wurden für diese Auswertung herangezogen, sowie die in der Studie erhobene Behandlungszeit der Patienten in den jeweiligen Studienarm. Es erfolgte keine Veränderung der Daten nach Studienende.

Keine sonstigen Aspekte: Es konnten keine sonstigen Aspekte identifiziert werden. Insgesamt handelt es sich um einen ergänzenden deskriptiven Endpunkt, der nicht zur Bestimmung des Zusatznutzens von Inebilizumab herangezogen wird.

Verzerrungspotenzial Endpunkt: Bei dem vorliegenden Endpunkt zur Bestimmung der jährlichen Schubrate handelt es sich um eine Analyse, um die Effekte der Inebilizumab-Behandlung bei der Schubreduktion im Vergleich zu Placebo darzustellen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Jährliche Schubrate basierend auf Schüben während der RCP für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-38: Jährliche Schubrate basierend auf Schüben der RCP (randomisiert-kontrollierte Phase) AQP4^{+}-Population

Inebilizumab			**Placebo**			**Inebilizumab vs. Placebo**	
Anzahl Patienten N (%)	**Anzahl Schübe/ Patienten-jahre**	**Jährliche Schubrate [95% KI]**	**Anzahl Patienten N (%)**	**Anzahl Schübe/ Patienten-jahre**	**Jährliche Schubrate [95 % KI]**	**Ratenverhältnis[a] [95 % KI]**	**p-Wert[b]**
161 (100 %)	18/73,9	0,24 (0,13, 0,36)	52 (100 %)	22/20,09	1,1 (0,63, 1,56)	0,19 (0,095, 0,383)	<0,0001

KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe
[a] Negativ-Binomiales Regressionsmodell
[b] p-Wert des Likelihood-Ratio-Tests
Quelle: N-MOmentum Zusatzanalysen

Während der RCP kam es im Placebo-Arm zu 22 Schüben (42,3 %), was einer jährliche Schubrate von 1,1 Schüben pro Jahr, pro Patient entspricht (Tabelle 4-38). Bei der Behandlung mit Inebilizumab wurden 18 Schübe (11,2 %) durch das AC festgestellt, was einer jährliche Schubrate von 0,24 Schüben pro Jahr, pro Patient entspricht. Die Patienten, die mit Inebilizumab behandelt wurden, hatten eine Reduktion des Schubrisikos um 81 % (Ratenverhältnis=0,19; 95 % KI=0,095, 0,383; 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.

Nicht zutreffend

4.3.1.3.1.3 Schweregrad eines NMOSD-Schubs mittels Schubkriterien – RCT

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

Tabelle 4-39: Operationalisierung von dem Endpunkt Schweregrad eines NMOSD-Schubs mittels Schubkriterien

Studie	Operationalisierung
N-MOmentum	**Beschreibung** Für die Bestimmung des Schweregrades eines NMOSD-Schubs wurden zwei Methoden herangezogen. Im Folgenden wird die Kriterien-basierte Methode dargestellt, die Analyse der Schubschwere mittels OSI ist in Punkt 4.3.1.3.1.4 dargestellt. Bei der Kriterien-basierten Methode wurde jedem Schubkriterium (Tabelle 4-5) ein Schweregrad von leicht, moderat, schwer zugewiesen und nach Bestimmung des Schubs durch den Arzt und anschließende Bestätigung durch das AC zur Beurteilung der Schubschwere herangezogen. **Erhebungszeitpunkte** Bei der Kriterien-basierten Methode des Schweregrades erfolgte eine Erhebung des Schweregrades des Patienten, wenn es zu einem neuen, oder zu einer Verschlechterung eines bereits bestehenden Symptoms kam. Die Beurteilung der Schubkriterien erfolgte durch den behandelnden Arzt beim Schubbeurteilungsbesuch. **Statistische Analyse** Für die Kriterien-basierte Bestimmung des Schweregrads eines Schubs wurde jedem Kriterium des ACs zugeordnet, ob es sich um ein leichtes, moderates oder schweres Ereignis handelt. Anschließend wurden die Schübe der einzelnen Schweregrade gezählt, um die Häufigkeit der schweren, moderaten und leichten Schübe zu bestimmen (siehe Tabelle 4-5). Für die Auswertung der Schubschwere wurden nur durch das AC bestätigte Schübe herangezogen. Die Analyse bezieht sich auf die aufgetretenen Schübe in der AQP4-IgG-seropositiven Population.

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 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Schweregrad eines NMOSD-Schubs mittels Schubkriterien in der RCP mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene: Die N-MOmentum-Studie ist eine randomisiert-kontrollierte, multizentrische und doppelblinde Studie zur Untersuchung von Inebilizumab zur Monotherapie der NMOSD. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist aufgrund der adäquaten Umsetzung der Studie als niedrig einzuschätzen.

Verblindung auf Endpunktebene: Auf Studienebene war die Randomisierung und Verblindung der Patienten adäquat und ebenfalls waren alle Prüfer und an der Studie beteiligten Personen hinsichtlich der Behandlungszuweisung verblindet.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips: Bei der betrachteten Population handelt es sich um die Zulassungspopulation, für welche das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Es ist unwahrscheinlich, dass eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung bei dem Endpunkt des Schweregrad eines NMOSD-Schubs vorlag.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung / Keine sonstigen Aspekte: Die Einteilung des Schweregrades nach den Schubkriterien basierte auf der Untersuchung des verblindeten Prüfarztes, wenn ein verblindeter Patient wegen neuer oder sich verschlechternden NMOSD-Symptomen für einen Schubbeurteilungsbesuch vorstellig wurde. Die Kriterien zum Schweregrad eines Schubs waren a priori im Studienplan definiert. Weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte konnten nicht identifiziert werden.

Verzerrungspotenzial Endpunktebene: In der Studie N-MOmentum wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schweregrad eines NMOSD-Schubs nach Schubkriterien“ als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Schweregrad eines NMOSD-Schubs mittels Schubkriterien für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-41: AC-bestätigte NMOSD-Schübe basierend auf dem Schweregrad nach Schubkriterien (randomisiert-kontrollierte Phase) AQP4^{+}-Population

	Placebo (N=52)	**Inebilizumab (N=161)**	**Relatives Risiko (95 % KI)**	**p-Wert**
AC-bestätigter Schub	22 (42,3 %)	18 (11,2 %)	3,78 (2,21, 6,49)	<0,0001
Schweregrad basierend auf den Schubkriterien insgesamt[a]				
Schwer	19 (86,4 %)	15 (83,3 %)	0,96 (0,74, 1,26)	1,0000
Moderat	2 (9,1 %)	1 (5,6 %)	0,61 (0,06, 6,21)	1,0000
Leicht	1 (4,5 %)	2 (11,1 %)	2,44 (0,24, 24,83)	0,5792

AC=Adjudication Committee, N=Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe
[a] Kriterien, die vom Prüfarzt berichtet wurden.
Quelle: CSR N-MOmentum Tabelle 14.2.1.3.3, N-MOmentum Zusatzanalysen

In Tabelle 4-41 sind die Ergebnisse für den Schweregrad eines NMOSD-Schubs nach den Schubkriterien dargestellt.

Bei der Analyse des Schweregrads eines NMOSD-Schubs mit Hilfe der NMOSD-Schubkriterien wurden die Schübe in „leicht“, „moderat“ und „schwer“ unterteilt, bezogen auf die festgestellten Schübe. Im Placebo-Arm waren von den insgesamt 22 diagnostizierten Schüben 19 Schübe „schwer“ (86,4 %) und im Inebilizumab-Arm kam es zu 15 (93,3 %) „schweren“ Schüben, wobei kein statistisch signifikanter Unterschied vorliegt (RR=0,96; 95 % KI=0,74, 1,26, p=1). Bei den „moderaten“ Schüben konnten im Placebo-Arm 2 Ereignisse (9,1 %) festgestellt werden und 1 Ereignis (5,6 %) trat im Inebilizumab-Arm auf (RR=0,61; 95 % KI=0,06, 6,21; p=1). Ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied lag bei den „leichten“ Schüben vor mit 1 Ereignis im Placebo-Arm (4,5 %) und 2 Ereignissen (11,1 %) im Inebilizumab-Arm (RR=2,44; 95 %KI=0,24, 24,83; p=0,57915). Insgesamt führt die Behandlung mit Inebilizumab zu einer signifikant reduzierten Zahl an Schüben. Die Schübe zeigen unter Inebilizumab-Behandlung keinen statistisch signifikanten Unterschied beim Schweregrad zu den Schüben im Placebo-Arm.

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.4 Schweregrad eines NMOSD-Schubs mittels OSI – RCT

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

Tabelle 4-42: Operationalisierung von dem Endpunkt Schweregrad eines NMOSD-Schubs mittels OSI

Studie	Operationalisierung
N-MOmentum	**Beschreibung** Für die Bestimmung des Schweregrades eines NMOSD-Schubs wurden zwei Methoden herangezogen. Bei der Analyse des Schweregrads mittels OSI basiert der Schweregrad eines Schubs auf einer Veränderung der Erhebungswerte der unterschiedlichen Schublokalisationen. **Erhebungszeitpunkte** Für die Bestimmung des Schweregrads eines Schubs mittels OSI-Skala wurden die typischen Schublokalisationen betrachtet. Die Bestimmung der Skalenwerte in den Bereichen Gehirn, Hirnstamm und Myelitis waren Teil der physiologischen/neurologischen Prüfung, welche in den Wochen 0, 1, 2, 4, 8, 12, 16, 22 und 28 der RCP erhoben wurden. Die Betrachtung der Optikusneuritis war Teil der unabhängigen ophthalmologischen Prüfung der Patienten, welche in den Wochen 0, 12 und 28 durchgeführt wurde. Wenn ein Patient aufgrund eines neuen NMOSD-Symptoms oder einer Verschlechterung bereits vorhandener Symptome den behandelnden Arzt aufsuchte, wurden diese Parameter ebenfalls bestimmt. Nach Verifizierung eines Schubs wurde der Grad der Veränderung der Messwerte des Schub-Beurteilungsbesuchs im Vergleich zum vorherigen Besuch für die Schweregradzuordnung herangezogen. **Statistische Analyse** Die Bestimmung des Schweregrades eines NMOSD-Schubs erfolgte mit Hilfe der OSI-Skala nach Wingerchuk et al., (1999) [38]. Dabei wurden jeder typischen Lokalisation eines NMOSD-Schubs Werte von 0 (normal) bis 5 bzw. 7 (sehr starke Einschränkungen) zugewiesen. Betrachtet wurden die Optikusneuritis, die Myelitis, das Gehirn und der Hirnstamm. Die Zuordnung der einzelnen Werte zu den Funktionen/Beeinträchtigungen sind in Tabelle 4-7 dargestellt. Die Zuordnung eines NMOSD-Schubs in „gering“ oder „stark“, erfolgte anhand der in den typischen Schub-Lokalisationen erhobenen Skalenwerten. Dabei wurde die Verschiebung der Werte einer Lokalisation betrachtet und der Schweregrad bestimmt, wie in Tabelle 4-7 dargestellt. Die Betrachtung der Schubschwere basiert auf den aufgetretenen Schüben eines jeden Behandlungsarms.

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 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Schweregrad eines NMOSD-Schubs mittels OSI in der RCP mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene: Die N-MOmentum-Studie ist eine randomisiert-kontrollierte, multizentrische und doppelblinde Studie zur Untersuchung von Inebilizumab zur Monotherapie der NMOSD. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist aufgrund der adäquaten Umsetzung der Studie als niedrig einzuschätzen.

Verblindung auf Endpunktebene / Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips: Die Randomisierung und Verblindung auf Studienebene erfolgt adäquat, ebenso wie die Umsetzung des ITT-Prinzips für die Zulassungspopulation.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung / Keine sonstigen Aspekte: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich und weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte konnten nicht identifiziert werden.

Verzerrungspotenzial Endpunkt: Die Einteilung des Schweregrades mittels OSI basierte auf patientenberichteten Daten. Diese wurde während des Schubbeurteilungsbesuches durch den verblindeten Prüfarzt, bzw. den verblindeten und unabhängigen Ophthalmologen erhoben sofern ein verblindeter Patient aufgrund neu auftretender oder sich verschlechternder NMOSD-Symptome für einen Schubbeurteilungsbesuch vorstellig wurde. Die Kriterien des OSI waren a priori im Studienplan definiert.

Verzerrungspotenzial Endpunkt: In der Studie N-MOmentum wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schweregrad eines NMOSD-Schubs nach OSI“ als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Schweregrad eines NMOSD-Schubs mittels OSI für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-44: AC-bestätigte NMOSD-Schübe basierend auf dem Schweregrad nach OSI (randomisiert-kontrollierte Phase) AQP4^{+}-Population

	Placebo (N=52)	**Inebilizumab (N=161)**	**Relatives Risiko (95 % KI)**	**p-Wert**
AC-bestätigter Schub	22 (42,3 %)	18 (11,2 %)	3,78 (2,21, 6,49)	<0,0001
Schweregrad basierend auf dem Schub (nach OSI) insgesamt[a]				
Stark	10 (45,5 %)	6 (33,3 %)	0,73 (0,33, 1,63)	0,5255
Gering	12 (54,5 %)	12 (66,7 %)	1,22 (0,74, 2,02)	0,5255

AC=Adjudication Committee, N=Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe
[a] Die Art des Schubs basiert ausschließlich auf Kriterien, die den vom Prüfarzt berichtet wurden.
Quelle: CSR N-MOmentum Tabelle 14.2.1.3.3, N-MOmentum Zusatzanalysen

Die Ergebnisse des Schweregrads der NMOSD-Schübe nach OSI sind in Tabelle 4-44 dargestellt. Dabei handelt es sich um eine Methode zur Bestimmung der Schubschwere, welche auch von der EMA empfohlen wird [23]. Bei der Betrachtung des Schweregrads mit Hilfe einer OSI-Skala nach Wingerchuk et al., 1999 erfolgt eine Unterteilung der Schübe in „starke“ und „geringe“ Schübe. Hierdurch ist es möglich einzuschätzen, ob eine Behandlung zu einem leichteren NMOSD-Schub führt und somit eine Verringerung der Zunahme der Behinderung bietet.

Es kam im Placebo-Arm bei 10 Patienten (45,5 %) zu „starken“ Schüben und im Inebilizumab-Arm wurden bei 6 Patienten (33,3 %) „starke“ Schübe festgestellt. Zwischen den beiden Behandlungsarmen liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor (RR=0,73; 95 % KI=0,33, 1,63; p=0,52551). Auch bei den „leichten“ Schüben ist kein Unterschied feststellbar. Im Placebo-Arm traten 12 (54,5 %) „leichte“ Schübe auf und im Inebilizumab waren 12 (66,7 %) Ereignisse dieser Kategorie zugeordnet (RR=1,22; 95 % KI=0,74, 2,02; p=0,52551).

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.5 Erholungsrate eines NMOSD-Schubs – RCT

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

Tabelle 4-45: Operationalisierung von dem Endpunkt Erholungsrate eines NMOSD-Schubs

Studie	Operationalisierung
N-MOmentum	**Beschreibung** Nach der Einteilung des Schweregrades eines NMOSD-Schubs nach OSI, wurde bei der Nachuntersuchung die Veränderung der Skalenwerte gegenüber dem Zeitpunkt des Schubs bestimmt. Basierend auf der Veränderung der OSI-Werte, kann eine „starke“, „geringe“ oder „keine Erholung“ von einem Schub identifiziert werden. **Erhebungszeitpunkt** Die Erholung von einem Schub wurde, basierend auf dem Grad der domänenspezifischen neurologischen Verbesserung, bei der nächsten Visite innerhalb von 35 Tagen nach dem Beurteilungsbesuch des Schubs bewertet. Dabei wurde die bereits zuvor bei der Beurteilung des Schweregrades eines Schubs dargestellte domänenspezifische OSI-Skala verwendet, um die Symptome der Patienten abzubilden. **Statistische Analyse** Die Erholung von dem Schub wurde entweder als stark (für eine wesentliche Verbesserung seit dem Beurteilungsbesuch des Schubs) oder als gering (für eine geringere Verbesserung seit dem Beurteilungsbesuch des Schubs) eingestuft. Die Einstufung ist in Tabelle 4-8 dargestellt.

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 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Erholungsrate eines NMOSD-Schubs in der RCP mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene: Die N-MOmentum-Studie ist eine randomisiert-kontrollierte, multizentrische und doppelblinde Studie zur Untersuchung von Inebilizumab zur Monotherapie der NMOSD. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist aufgrund der adäquaten Umsetzung der Studie als niedrig einzuschätzen.

Verblindung auf Endpunktebene: Die Randomisierung der Patienten erfolgte auf Studienebene adäquat und alle Patienten, Prüfer und Mitarbeiter des Sponsors waren hinsichtlich der Behandlungszuweisung verblindet.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips: Das ITT-Prinzip wurde für die Zulassungspopulation adäquat umgesetzt und eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung: Die Erholungsrate eines NMOSD-Schubs mittels OSI basierte auf Daten, welche während des Schubbeurteilungsbesuchs, sowie der Nachuntersuchung nach 35 Tagen durch den verblindeten Prüfarzt bzw. den verblindeten und unabhängigen Ophthalmologen erhoben wurden. Die Kriterien des OSI waren a priori im Studienplan definiert. Es handelt sich somit um einen Endpunkt, bei welchem nur ein niedriges Verzerrungspotenzial vorliegt.

Keine sonstigen Aspekte: Weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte konnten nicht identifiziert werden.

Verzerrungspotenzial Endpunkt: In der Studie N-MOmentum wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Erholungsrate eines NMOSD-Schubs“ als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Erholungsrate eines NMOSD-Schubs für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-47: AC-bestätigte NMOSD-Schübe basierend auf der Erholungsrate (randomisiert-kontrollierte Phase) $AQP4^+$-Population

	Placebo (N=52)	**Inebilizumab (N=161)**	**Relatives Risiko (95 % KI)**	**p-Wert**
AC-bestätigter Schub	22 (42,3 %)	18 (11,2 %)		
Schuberholungsrate				
Stark	2 (9,1 %)	2 (11,1 %)	1,22 (0,19, 7,84)	1,0000
Gering	6 (27,3 %)	5 (27,8 %)	1,02 (0,37, 2,80)	1,0000
Keine Erholung	9 (40,9 %)	5 (27,8 %)	0,68 (0,28,1,67)	0,5103

AC=Adjudication Committee, N=Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

Anmerkung: Schubdomänen mit Subskalenwerten von sowohl dem Schubbeurteilungsbesuch als auch dem Schubanschlussbesuch gleich 0 werden in der Tabelle nicht dargestellt; Schubanschlussbesuche sind innerhalb von 35 Tagen nach den Schubbeurteilungsbesuchen.

Die Prozentsätze für die vom AC-bestätigten Schübe basieren auf der Anzahl der Patienten in jeder Behandlungsgruppe.

Der Genesungsgrad basiert auf den Daten zum Zeitpunkt des Schubs und den Daten beim Nachuntersuchungsbesuch; bei einigen Schüben fehlten die Nachuntersuchungsbesuche, und nicht für alle AC-bestätigte Schübe lagen Informationen zum Genesungsgrad vor.

Quelle: CSR N-MOmentum Tabelle 14.2.1.3.4, N-MOmentum Zusatzanalysen

Um die Erholungsrate eines NMOSD-Schubs feststellen zu können, wurde innerhalb von 35 Tagen nach einem Schub eine Anschlussuntersuchung durchgeführt. Das Ergebnis dieser Analyse wird in Tabelle 4-47 dargestellt. Es zeigt sich, dass bei Placebobehandlung nur bei zwei Schüben eine „starke" Erholungsrate (9,1 %) vorlag und bei 6 Schüben eine „geringe" Erholungsrate (27,3 %) zu verzeichnen war. Im Placebo-Arm konnte bei 9 Schüben (40,9 %) keine Erholung von dem Schub festgestellt werden. Insgesamt erfolgte bei ca. 2/3 der Fälle keine oder nur eine geringe Erholung von den Schüben. Durch die Behandlung mit Inebilizumab lag bei zwei Schüben (11,1 %) eine „starke" Erholung und bei 5 Schüben (27,8 %) eine „geringe" Erholung vor. Keine Erholung konnte in der Inebilizumab-Behandlungsgruppe bei 5 Schüben (27,8 %) festgestellt werden. Nicht bei allen Patienten mit Schüben haben die Nachuntersuchungen stattfinden können, sodass nicht alle Daten vorliegen. Basierend auf den vorliegenden Daten zeigt sich kein Unterschied bei der Erholung von einem Schub durch die Behandlung mit Inebilizumab, sowohl bei der „starken" Erholung (RR=1,22; 95 % KI=0,19, 7,84; p=1,000), der „geringen" Erholung (RR=1,02; 95 % KI=0,37, 2,80; p=1,000), als auch bei der Kategorie „keine Erholung" (RR=0,68; 95 % KI=0,37, 1,67; p=0,5103).

Insgesamt findet bei mindestens mehr als 2/3 der Schübe keine Erholung statt, so dass die Vermeidung von Schüben nach wie vor das wichtigste Therapieziel in der Behandlung der NMOSD bleibt.

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.6 Verschlechterung des EDSS-Wertes – RCT

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

Tabelle 4-48: Operationalisierung von dem Endpunkt Verschlechterung des EDSS-Wertes

Studie	Operationalisierung
N-MOmentum	**Beschreibung** Die EDSS (von engl. Expanded Disability Status Scale) wurde von Kurtzke et al., 1983 zur Bestimmung des Behinderungsgrades der Multiplen Sklerose entwickelt [40]. Die EDSS und die zugehörigen Funktionssystem-Scores (FSS) quantifizieren die Behinderung und überwachen Veränderungen des Behinderungsgrads im Laufe der Zeit. Dabei reicht die EDSS von 0 (normale neurologische Untersuchung) bis 10 (Tod durch MS), mit halben Schritten von 1,0-9,5. Steigende Werte stehen für einen höheren Grad der Beeinträchtigung und Behinderung. In der Studie N-MOmentum wurden standardisierte Leitlinien für die Bewertung der EDSS-Werte und FSS angewendet [40-42]. Mit Hilfe des FSS werden pyramidale Funktion, Kleinhirnfunktion, die

Funktion des Hirnstamms, sensorische Funktionen, die Darm- und Blasenfunktion, die visuelle Funktion und cerebrale Funktion untersucht und in Abhängigkeit der verbleibenden Fähigkeiten bewertet. Basierend darauf, erfolgt die Kalkulation der EDSS-Werte [40]. Somit wird durch die EDSS die durch den Patienten berichteten körperlichen Fähigkeiten und Funktionen, welche durch die NMOSD beeinträchtigt werden, in eine auswertbare Form übertragen, wodurch die Zunahme der Behinderung der Patienten abgebildet werden kann.

Erhebungszeitpunkte

Die Beurteilung der EDSS-Werte der Patienten wurden beim Screening an Tag 1 der RCP, bei den geplanten Studienbesuchen in Woche 12 und bei Studienende durchgeführt. Des Weiteren sollten Patienten mit neu auftretenden oder sich verschlimmernden Symptomen, die möglicherweise mit NMOSD in Verbindung stehen, so bald wie möglich und innerhalb von 72 Stunden nach Auftreten der Symptome zu einem Beurteilungsbesuch erscheinen. Der EDSS-Wert wurde somit entweder zur letzten Visite erhoben oder bei der Schub-Anschlussvisite, die nach 28 Tagen ab Tag 1 des Beurteilungsbesuchs durchgeführt werden sollte. Geschulte und zertifizierte Neurologen (EDSS-Prüfer), die von den Prüfärzten und Patienten unabhängig waren, führten die Bewertungen durch. Die EDSS-Werte und die FSS wurden mittels elektronischer Datenerfassung erfasst und mit einem Datums- und Zeitstempel versehen.

Statistische Analyse und Imputation

Bei einem Patienten wurde eine Verschlechterung des EDSS-Gesamtwertes festgestellt, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt war:

- Verschlechterung des EDSS-Wertes um 2 oder mehr Punkte bei Patienten mit einem Ausgangsscore von 0.
- Verschlechterung um einen oder mehr Punkte des EDSS-Wertes bei Patienten mit einem Ausgangswert von 1-5.
- Verschlechterung des EDSS-Wertes um 0,5 Punkte oder mehr bei Patienten mit einem Ausgangswert von 5,5 oder mehr.

Dabei wurde berücksichtigt, dass es sich bei dem EDSS nicht um eine metrische Skala handelt, denn bereits bei der Erstbeschreibung des EDSS durch Kurtzke et al., 1983 wurde herausgestellt, dass es sich um eine Ordinalskala handelt [34].

Zeit bis zu einer EDSS-Verschlechterung

Als Grundlage für diese Post-hoc-Analyse dienten die Daten, welche während der Studie für den Endpunkt „Verschlechterung des EDSS-Wertes“ erhoben wurden. Die statistische Auswertung dieser *time-to-event*-Analyse erfolgte wie beim primären Endpunkt der Studie N-MOmentum. Für die AQP4-IgG-seropositive Kohorte wird der Behandlungseffekt anhand des Cox-Proportional-Hazards-Modells mit dem Behandlungsindikator (Inebilizumab oder Placebo) als erklärenden Faktor bewertet. Das HR von Inebilizumab wird im Vergleich zu Placebo zusammen mit dem zugehörigen 95 %-KI geschätzt. Eine Schätzung der kumulativen Ereignisraten am Ende der RCP und der medianen Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode dargestellt.

Bei den dargestellten *time-to-event*-Analysen handelt es sich um eine Betrachtung der „Zeit bis zu einer EDSS-Verschlechterung“, bei welcher die erste Verschlechterung des EDSS-Wertes betrachtet wurde.

Es wurde keine Imputation für fehlende Daten für diese Analyse durchgeführt.

Verschlechterung des EDSS-Wertes

Für den prä-definierten Endpunkt „Verschlechterung des EDSS“ wurde der Behandlungseffekt anhand eines logistischen Regressionsmodells mit der Behandlung und dem EDSS-Basiswert als erklärenden Variablen bewertet. Der Prozentsatz der Patienten, die den Endpunkt erreichen, Odds Ratios, p-Wert und 95 % KIs der Odds Ratios werden präsentiert. Bei der Betrachtung gegenüber dem Ausganswert wurden fehlende Werte gemäß der Imputationsregel für Non-Responder (NRI,

	non-responder imputation) als „Verschlechterung“ betrachtet [43]. Wenn ein Patient keinen letzten Besuch absolvierte, wurde für diesen Patienten von einer Verschlechterung des EDSS-Wertes ausgegangen.

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

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

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Verschlechterung des EDSS-Wertes in der RCP mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene: Die N-MOmentum-Studie ist eine randomisiert-kontrollierte, multizentrische und doppelblinde Studie zur Untersuchung von Inebilizumab zur Monotherapie der NMOSD. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist aufgrund der adäquaten Umsetzung der Studie als niedrig einzuschätzen.

Verblindung auf Endpunktebene / Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips: Auf Studienebene erfolgte eine adäquate Randomisierung und Verblindung der Patienten. Des Weiteren waren alle an der Studie beteiligten Prüfer und Mitarbeiter des Sponsors hinsichtlich der Behandlungszuweisung verblindet und das ITT-Prinzip wurde für die Zulassungspopulation adäquat umgesetzt. Es ist unwahrscheinlich, dass eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung stattfand.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung / Keine sonstigen Aspekte: Das Studienpersonal, das die Auswertung des EDSS-Wertes vornahm, war nicht anderweitig an der Betreuung der Patienten beteiligt, damit andere Studiendaten keinen Einfluss auf die Beurteilung hatten. Des Weiteren hatten die EDSS-Bewerter keinen Zugang zu vorherigen Bewertungsergebnissen, um unabhängig die Beurteilung durchführen zu können. Die Kriterien des EDSS waren a priori im Studienplan definiert. Es handelt sich somit um einen Endpunkt, bei welchem nur ein niedriges Verzerrungspotenzial vorliegt. Weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte konnten nicht identifiziert werden.

Verzerrungspotenzial Endpunkt: In der Studie N-MOmentum wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Verschlechterung des EDSS-Wertes“ als niedrig eingestuft.

Bei den *time-to-event*-Analysen handelt es sich um post-hoc Untersuchungen. Als Datengrundlage dienten die zuvor in der Studie erhobenen Daten, welche ein niedriges Verzerrungspotenzial aufweisen. Aufgrund der unveränderten Daten liegt keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Verschlechterung des EDSS-Wertes für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Zeit bis zu einer Verschlechterung des EDSS-Wertes

Tabelle 4-50: Analyse der Zeit bis zu einer Verschlechterung des EDSS-Wertes (randomisierte-kontrollierte Phase) AQP4^{+}-Population

	Placebo (N=52)	**Inebilizumab (N=161)**
Anzahl der Patienten mit einer Verschlechterung des EDSS-Wertes gegenüber Baseline[a] (%)	19 (36,5 %)	31 (19,3 %)
Mediane Zeit bis zum Schub[a] 95 % KI	NA (NA, NA)	NA (NA, NA)
Hazard Ratio[b]	0,469	
95 % KI[b]	(0,265, 0,831)	
p-Wert[b]	0,0095	
EDSS=Expanded Disability Status Scale, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe [a] Verschlechterung des EDSS-Wertes gegenüber Baseline während der RCP [b] Basierend auf der Cox-Regressionsmethode, mit Placebo als Referenzgruppe Quelle: N-MOmentum Zusatzanalysen		

Bei Betrachtung der „Zeit bis zu einer Verschlechterung des EDSS-Wertes“ zeigen sich im Placebo-Arm 19 Ereignisse (36,5 %) und im Inebilizumab-Arm 31 Ereignisse (19,3 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Gemessen wurde die erste Verschlechterung des EDSS-Wertes. In Woche 12 erfolgte zur Studienmitte, sowie zu Studienende eine geplante Erhebung der EDSS-Werte. Bei neu auftretenden, oder sich verschlimmernden NMOSD-Symptomen erfolgte ein Schubbeurteilungsbesuch der Probanden, bei welchem ebenfalls der EDSS-Wert erhoben wurde. Das Hazard Ratio zeigt einen signifikanten Unterschied zugunsten des Inebilizumab-Arms (HR=0,469; 95 % KI=0,265, 0,831; p=0,0095).

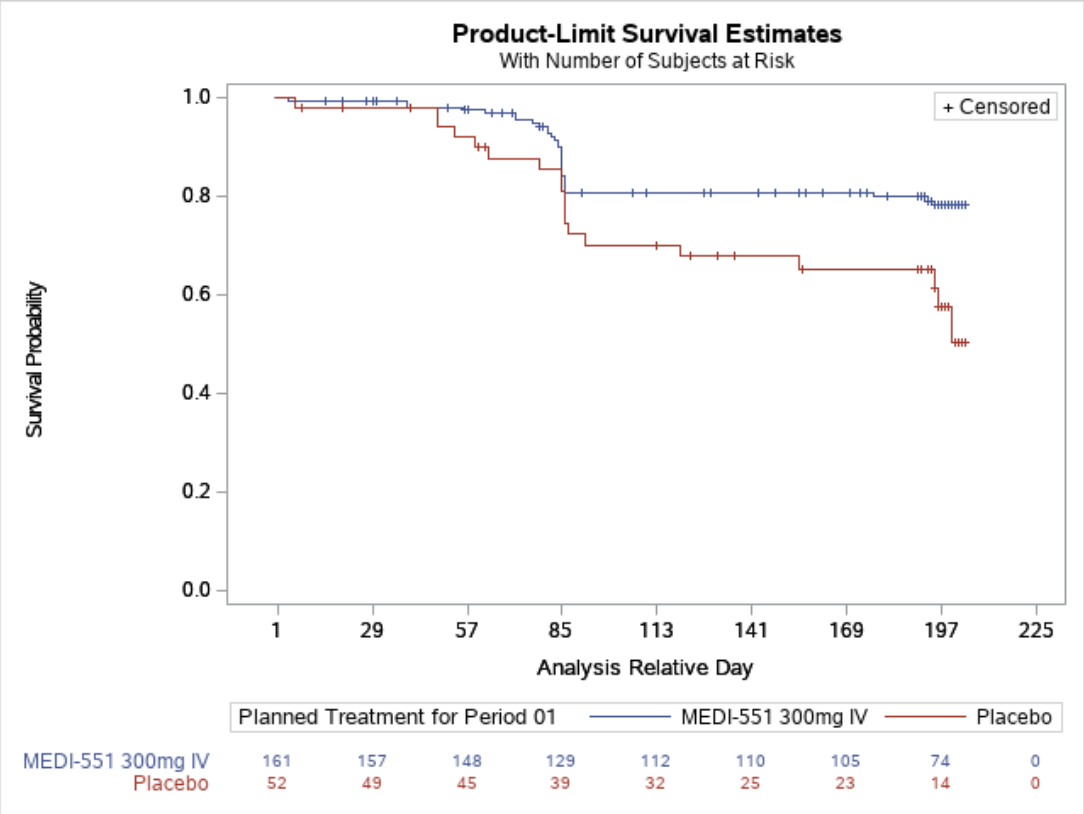

Abbildung 4-7: Kaplan-Meier Kurve für die „Zeit bis zu einer Verschlechterung des EDSS-Wertes“ der AQP4-seropositiven Population.

Quelle: N-MOmentum Zusatzanalysen

Tabelle 4-51: Analyse der Verschlechterung des EDSS-Wertes beim letzten Besuch gegenüber Baseline unter Verwendung eines logistischen Regressionsmodells (randomisierte-kontrollierte Phase) AQP4^{+}-Population

Behandlung	**Verschlechterung des EDSS-Wertes beim letzten Besuch [a] gegenüber Baseline [b] (%)**	**Odds Ratio[c]**	**95 % KI des Odds Ratio[c]**	**p-Wert[c]**
Placebo (N=52)	18/52 (34,6 %)	0,352	(0,1704, 0,7252)	0,0047
Inebilizumab (N=161)	24/161 (14,9 %)			

EDSS=Expanded Disability Status Scale, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

[a] Eine Verschlechterung des EDSS-Werts lag vor, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt war:

(1) Verschlechterung des EDSS-Werts um 2 oder mehr Punkte bei Patienten mit einem Ausgangsscore von 0; (2) Verschlechterung des EDSS-Werts um 1 oder mehr Punkte bei Patienten mit einem Ausgangsscore von 1 bis 5; (3) Verschlechterung des EDSS-Werts um 0,5 Punkte oder mehr bei Patienten mit einem Ausgangsscore von 5,5 oder mehr.

[b] Patienten mit fehlenden Daten werden als „Verschlechterung“ imputiert. Der Nenner entspricht der Gesamtzahl der Patienten in jeder Behandlungsgruppe mit Ausgangsdaten.

[c] Odds Ratio, 95 % KI und p-Wert werden durch ein logistisches Regressionsmodell unter Verwendung der

Imputation von Non-Respondern geschätzt, d. h. fehlende Werte werden als „Verschlechterung" betrachtet.
Quelle: CSR N-MOmentum Tabelle 14.2.1.1.2

Bei Betrachtung der „Verschlechterung des EDSS-Wertes" zeigen sich im Placebo-Arm 18 Ereignisse (34,6 %) und im Inebilizumab-Arm 24 Ereignisse (14,9 %). Die Verschlechterung des EDSS-Wertes wurde beim letzten Besuch gegenüber Baseline gemessen. Das Odds Ratio zeigt einen signifikanten Unterschied zugunsten des Inebilizumab-Arms (OR=0,352; 95 % KI=0,1704, 0,7252; p=0,0047).

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.7 Veränderung der mRS – RCT

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

Tabelle 4-52: Operationalisierung von dem Endpunkt Veränderung der mRS

Studie	Operationalisierung
N-MOmentum	**Beschreibung** Die mRS ist eine häufig verwendete Skala zur Messung des Grades der Behinderung oder Abhängigkeit bei den täglichen Aktivitäten von Menschen, die einen Schlaganfall oder andere Ursachen einer neurologischen Behinderung erlitten haben [46, 47]. Die mRS reicht von 0 (keine Symptome) bis 6 (Tod) mit ganzzahligen Schritten. Die Einteilung der mRS erfolgt nach den folgenden sieben Kategorien: 0 Keine Symptome 1 Keine signifikante Behinderung. In der Lage, alle üblichen Aktivitäten auszuführen, trotz einiger Symptome. 2 Leichte Behinderung. In der Lage, sich ohne Hilfe um eigene Angelegenheiten zu kümmern, aber nicht in der Lage, alle bisherigen Aktivitäten auszuführen. 3 Mäßige Behinderung. Benötigt etwas Hilfe, ist aber in der Lage, ohne fremde Hilfe zu gehen. 4 Mäßig schwere Behinderung. Nicht in der Lage, die eigenen körperlichen Bedürfnisse ohne Hilfe zu befriedigen, und nicht in der Lage, ohne Hilfe zu gehen. 5 Schwere Behinderung. Benötigt ständige Pflege und Aufmerksamkeit, bettlägerig, inkontinent. 6 Tod

In der Studie N-MOmentum wurden die Kategorien 5 und 6 zu Analysezwecken zusammengefasst.

Erhebungszeitpunkte

Die Beurteilung der mRS eines Patienten erfolgte in Woche 0, sowie bei den geplanten Studienbesuchen in den Wochen 4, 8, 12, 16, 22 und am Ende der RCP. Ebenfalls erfolgte eine Beurteilung der mRS bei einem Beurteilungsbesuch, basierend auf einer Verschlechterung oder Neuauftreten eines NMOSD-Symptoms und bei dem anschließenden Nachbeobachtungsbesuch.

Statistische Analyse

Der Behandlungseffekt während der RCP, der auf dem mRS-Wert basiert, wurde mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney Odds-Ansatz ausgewertet [48, 49]. Dieses Verfahren schätzt die Wahrscheinlichkeit, dass der Patient, der das Prüfpräparat erhalten hat, ein besseres Ergebnis hat als der Patient, der die Standardbehandlung erhält. Dafür werdenzufällig zwei Patienten aus jeder Behandlungsgruppe ausgewählt. bei zwei zufällig ausgewählten Patienten, einer aus jeder Behandlungsgruppe, der Patient, der das Prüfpräparat erhalten hat, ein besseres Ergebnis hat als der Patient, der die Standardbehandlung erhält. Für diese Analyse wurde für jeden Patienten nur der letzte mRS-Werte nach Baseline während der RCP verwendet. Andere Post-Baseline-Werte wurden deskriptiv dargestellt, indem die Anzahl und der Prozentsatz in jeder mRS-Kategorie (wobei 5 und 6 zu einer einzigen Kategorie zusammengefasst wurden) und die Verschiebung gegenüber Baseline angegeben wird.

Betrachtet werden alle möglichen Paare von Beobachtungen, wobei die erste Beobachtung aus der Inebilizumab-Gruppe (Y_T) und die zweite Beobachtung aus der Placebo-Gruppe (Y_C) stammt. Wenn die Gruppe Y_T n Beobachtungen und die Gruppe Y_C m Beobachtungen enthält, würde der Zwei-Gruppen-Vergleich zu insgesamt n × m Paaren von Beobachtungen führen. In jedem Paar wird die Beobachtung aus dem Inebilizumab-Arm entweder schlechter als die Placebo-Beobachtung, gleich wie die Placebo-Beobachtung oder besser als die Placebo-Beobachtung sein. Die Wahrscheinlichkeiten, dass in einem zufällig ausgewählten Paar aus Inebilizumab- und Placebo-Teilnehmern der Inebilizumab-Teilnehmer ein schlechteres Ergebnis ($Prob(Y_T > Y_C)$), das gleiche Ergebnis ($Prob(Y_T=Y_C)$) oder ein besseres Ergebnis ($Prob(Y_T < Y_C)$) hat, können dann als das Verhältnis der Anzahl der Paare, die jede dieser individuellen Bedingungen erfüllen, zur Gesamtzahl der n × m Paare geschätzt werden. In Anbetracht der Möglichkeit gleicher Beobachtungen zwischen zwei Behandlungsgruppen kann die Nullhypothese aufgestellt werden, dass die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient unter Inebilizumab-Behandlung schlechter als Placebo ist, die gleiche ist wie die Wahrscheinlichkeit, dass ein mit Inebilizumab behandelter Patient besser als Placebo ist, wobei Gleichheit berücksichtigt wird, mit anderen Worten, die Wahrscheinlichkeiten $Prob(Y_T > Y_C) + 0{,}5Prob(Y_T=Y_C)$ und $Prob(Y_T < Y_C) + 0{,}5Prob(Y_T=Y_C)$ sind beide gleich 0,5. Somit ist die WMWodds-Teststatistik wie folgt definiert:

$$WMWodds = \frac{Prob(Y_T < Y_C) + 0{,}5Prob(Y_T = Y_C)}{Prob(Y_T > Y_C) + 0{,}5Prob(Y_T = Y_C)}$$

Tabelle 4-53 bietet einen konzeptionellen Rahmen, um die Anzahl der Paare zu identifizieren, bei denen die mRS-Werte (5 und 6 zusammen) in der Inebilizumab-Gruppe gleich, besser oder schlechter sind als die entsprechenden Werte der Placebo-Gruppe. WMWodds ist dann definiert durch

$$\frac{Anzahl\ der\ besseren\ Inebilizumab - Paare + 0{,}5 \times Anzahl\ der\ gebundenen\ Paare}{Anzahl\ der\ schlechteren\ Inebilizumab - Paare + 0{,}5 \times Anzahl\ der\ gebundenen\ Paare}$$

Die WMWodds und 95 % KI werden basierend auf der Fläche unter der Kurve (Konkordanzindex) aus der logistischen Regression berechnet.

Tabelle 4-53: Konzeptioneller Überblick über den WMWodds-Ansatz

	Placebo						
	Score	0 (n=xx)	1 (n=xx)	2 (n=xx)	3 (n=xx)	4 (n=xx)	5/6 (n=xx)
Inebilizumab	0 (n=xx)	gebunden					
	1 (n=xx)		gebunden	Inebilizumab ist besser als Placebo			
	2 (n=xx)			gebunden			
	3 (n=xx)				gebunden		
	4 (n=xx)	Placebo ist besser als Inebilizumab				gebunden	
	5/6 (n=xx)						gebunden

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 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Veränderung der mRS in der RCP mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
N-MOmentum	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene: Die N-MOmentum-Studie ist eine randomisiert-kontrollierte, multizentrische und doppelblinde Studie zur Untersuchung von Inebilizumab zur Monotherapie der NMOSD. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist aufgrund der adäquaten Umsetzung der Studie als niedrig einzuschätzen.

Verblindung auf Endpunktebene: Da die Randomisierung der Patienten auf Studienebene adäquat erfolgte und alle Patienten, Prüfer und Mitarbeiter des Sponsors hinsichtlich der Behandlungszuweisung verblindet waren, ist von einer geringen Verzerrung auszugehen.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips: Das ITT-Prinzip wurde für die Zulassungspopulation adäquat umgesetzt und eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung: Die Bestimmung der mRS war Teil der Studienbesuche der verblindeten Patienten beim verblindeten Prüfarzt. Die Untersuchung der Mobilität wurde anhand der a priori im Studienplan definierten Kriterien durchgeführt und dokumentiert.

Keine sonstigen Aspekte: Weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte konnten nicht identifiziert werden.

Verzerrungspotenzial Endpunkt: In der Studie N-MOmentum wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Veränderung der mRS“ als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-55: Analyse der mRS beim letzten Besuch unter Verwendung des Wilcoxon-Mann-Whitney Odds (WMWodds)-Ansatzes (randomisierte-kontrollierte Phase) AQP4^{+}-Population

		Inebilizumab (N=161)					
		0 (%)	1 (%)	2 (%)	3 (%)	4 (%)	5/6 (%)
Placebo (N=52)	0 (%)	24 (0,3 %)	53 (0,6 %)	37 (0,4 %)	18 (0,2 %)	25 (0,3 %)	2 (0,0 %)
	1 (%)	384 (4,6 %)	848 (10,3 %)	592 (7,2 %)	288 (3,5 %)	400 (4,8 %)	32 (0,4 %)
	2 (%)	240 (2,9 %)	530 (6,4 %)	370 (4,5 %)	180 (2,2 %)	250 (3,0 %)	20 (0,2 %)
	3 (%)	168 (2,0 %)	371 (4,5 %)	259 (3,1 %)	126 (1,5 %)	175 (2,1 %)	14 (0,2 %)
	4 (%)	384 (4,6 %)	848 (10,3 %)	592 (7,2 %)	288 (3,5 %)	400 (4,8 %)	32 (0,4 %)
	5/6 (%)	48 (0,6 %)	106 (1,3 %)	74 (0,9 %)	36 (0,4 %)	50 (0,6 %)	4 (0,0 %)
Gesamtzahl der Paare=8.268							
Pr(Placebo ist besser als Inebilizumab)=0,256							
Pr(Inebilizumab ist besser als Placebo)=0,530							
Pr(Inebilizumab gleichauf mit Placebo)=0,214							
WMWOdds=1,752 (95 % KI=1,240, 2,567)							
Kehrwert=0,571 (95 % KI=0,390, 0,806)							
p-Wert=0,0013							
KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe, WMWOdds=Wilcoxon-Mann-Whitney Odds Quelle: CSR N-MOmentum Tabelle 14.2.2.9							

Der Behandlungseffekt, auf der Grundlage des mRS-Werts während der RCP, wurde mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney Odds-Ansatz bewertet [48, 49]. Hierzu erfolgte eine Paarbildung

zwischen Patienten des Inebilizumab-Arms und des Placebo-Arms, um die mRS-Werte von 0 bis 5/6 des letzten Besuchs eines Patienten miteinander zu vergleichen. Insgesamt wurden 8.268 Paare gebildet.

In der RCP berichteten AQP4-IgG-seropositive Patienten, die Inebilizumab erhielten, mit 75,2 % höherer Wahrscheinlichkeit über einen geringeren Behinderungsgrad im Vergleich zu Placebo-Patienten. Bei 53,0 % der möglichen Paare aus Inebilizumab- und Placebo-Patienten hatten die Inebilizumab-Patienten beim letzten Besuch ein besseres Ergebnis als die Placebo-Patienten. Bei 25,6 % der Paare hatten die Placebo-Patienten ein besseres Ergebnis und bei 21,4 % der Paare waren die Inebilizumab-Patienten mit den Placebo-Patienten gleichauf. Dies führt zu einem Vorteil von Inebilizumab von 0,571 (95 % KI=,0390, 0,806) bei p=0,0013. Somit kann festgestellt werden, dass die Behandlung mit Inebilizumab signifikant besser als Placebo bei der Veränderung der mRS ist.

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.8 Veränderung der binokularen Niedrigkontrastsehschärfe – RCT

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

Tabelle 4-56: Operationalisierung von dem Endpunkt Veränderung der binokularen Niedrigkontrastsehschärfe

Studie	Operationalisierung
N-MOmentum	**Beschreibung** Mit Hilfe von Sehschärfentests werden die Zeichen bestimmt, die auf einer standardisierten Tabelle gelesen werden können. Für die Zwecke dieser Studie wurde die Sehschärfe mit der Landoltring-Tafel (sowohl mit hohem als auch mit niedrigem Kontrast) gemessen. Getestet wurde das bestkorrigierte monokulare und binokulare Sehen. Die Landoltring-Sehtafel hat ein standardisiertes Format, das so gestaltet ist, dass es auch von normalen Beobachtern erkannt werden kann und aus einem unvollständigen Ring besteht, der dem Buchstaben "C" ähnelt. Die Versuchsperson muss angeben, wo sich die Unterbrechung befindet, wobei die Unterbrechung in jede Richtung liegen kann. Bei der Niedrigkontrastsehschärfe sollten die Patienten die Anzahl der Zeichen bestimmen, die auf einer standardisierten, kontrastarmen Landoltring-Tafel in einer Entfernung von 3 Metern gelesen werden konnten. Zur Vereinheitlichung der Beurteilungsmethode wurden die Tafeln in einem rückseitig beleuchteten Schrank der „Early Treatment Diabetic Retinopathy Study“ (ETDRS) verwendet, so dass eine Standardisierung der Höhe und der Raumbeleuchtung nicht erforderlich war [59]. Die Tafeln und Beleuchtungsschränke auf Rädern wurden an alle Standorte geliefert. Der Daten-

Überwachungsplan sah vor, dass eine regelmäßige Überprüfung der Vorrichtungen durch die Vertreter des Sponsors, die den Studienort überwachen, erfolgte.

Der Patient sollte bei der Untersuchung der Niedrigkontrastsehschärfe in einem Abstand von 3 Metern zur Sehtafel benennen, in welche Richtung die Öffnung des „C“ zeigt. Die letzte Zeile, welche die Versuchsperson sehen und richtig lesen konnte, bestimmte die Punktzahl. Die Breite der Öffnung und des Rings beträgt jeweils ein Fünftel des Gesamtdurchmessers. Die Versuchsperson musste angeben, wo sich die Unterbrechung befindet, wobei die Unterbrechung in jeder Richtung liegen kann. Jede Linie hat 5 Ringe und der Abstand zwischen den Ringen und den Linien ist proportional zur Ringgröße. Die Änderung der Sehschärfe von einer Linie zur nächsten erfolgt in gleichen logarithmischen Schritten.

Erhebungszeitpunkte

Der Test der Sehschärfe mit geringem Kontrast wurde als Teil einer breiteren Reihe von im Protokoll definierten augenärztlichen Untersuchungen durchgeführt. Die ophthalmologischen Untersuchungen wurden beim Screening, an Tag 1, bei dem geplanten Studienbesuch in Woche 12 und zum Ende der Studie, sowie bei den Schub-Beurteilungsbesuchen gemäß dem Verfahrensplan durchgeführt.

Statistische Analyse und Imputation

Alle Untersuchungen zur Niedrigkontrastsehschärfe wurden von verblindeten, unabhängigen Ophthalmologen oder Ophthalmologietechnikern mit entsprechender Ausbildung und Erfahrung durchgeführt, die vom Prüfarzt und den Patienten unabhängig waren. Um Verzerrungen zu minimieren, hatten die augenärztlichen Prüfer zum Zeitpunkt einer neuen Untersuchung keinen Zugang zu früheren Sehschärfenergebnissen oder Befunden des relativen afferenten Pupillendefekts (RAPD). Die ophthalmologischen Prüfer wurden angewiesen, die Erfahrungen der Patienten mit der Studie nicht zu erfragen oder zu diskutieren.

Der Behandlungseffekt für die Sehschärfe bei geringem Kontrast, gemessen an der Veränderung des binokularen Landoltring-Sehtafel bei geringem Kontrast gegenüber Baseline, wird mit Hilfe eines Kovarianzanalyse-Modells bewertet, das die Behandlung und die binokulare Landoltring-Sehtafel bei Baseline als erklärende Variablen verwendet. Verwendet wurde die Punktzahl, die aus der letzten vollständig benannten Zeile der Sehtafel des Patienten hervorgeht.

Für den Endpunkt Sehschärfe mit geringem Kontrast wird der letzte nicht fehlende Wert für die Analyse herangezogen.

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 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Veränderung der binokularen Niedrigkontrastsehschärfe in der RCP mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene: Die N-MOmentum-Studie ist eine randomisiert-kontrollierte, multizentrische und doppelblinde Studie zur Untersuchung von Inebilizumab zur Monotherapie der NMOSD. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist aufgrund der adäquaten Umsetzung der Studie als niedrig einzuschätzen.

Verblindung auf Endpunktebene / Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips: In der Studie wurden die Patienten adäquat randomisiert und alle Patienten, Prüfer und Mitarbeiter des Sponsors waren verblindet. Die in diesem Dossier dargestellte Zulassungspopulation entspricht dem ITT-Prinzip und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung: Die Veränderung der Niedrigkontrastsehschärfe war ein Teil der ophthalmologischen Prüfung. Die Ophthalmologen, welche die Daten für diesen Endpunkt erhoben haben, waren nicht anderweitig an der Betreuung der Patienten beteiligt und hatten keinen Zugang zu vorherigen Bewertungsergebnissen. Die Untersuchung der Niedrigkontrastsehschärfe mit Hilfe von Landoltringen erfolgte mittels a priori im Studienplan definierter Kriterien. Es wurde zur Bestimmung der Sehschärfe ein standardisierter, rückseitig beleuchteter Schrank wie in der ETDRS verwendet, sodass bei allen Studienteilnehmern die gleichen Bedingungen vorlagen. Es handelt sich somit um einen Endpunkt, bei welchem nur ein niedriges Verzerrungspotenzial vorliegt.

Keine sonstigen Aspekte: Ebenso sind keine weiteren Punkte bekannt, welche einen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „Veränderung der Niedrigkontrastsehschärfe“ haben.

Verzerrungspotenzial Endpunkt: In der Studie N-MOmentum wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Veränderung der binokularen Niedrigkontrastsehschärfe“ als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-58: Analyse der Veränderung der binokularen Niedrigkontrastsehschärfe beim letzten Besuch gegenüber Baseline unter Verwendung eines Kovarianzanalyse-Modells (randomisiert-kontrollierte Phase) AQP4^{+}-Population

	Placebo (N=52)	**Inebilizumab (N=161)**
n	52	158
LSM (SE)[a]	0,600 (0,999)	0,562 (0,572)
LSM-Differenz (SE)[a]	-0,038 (1,153)	
95 % KI[a]	(-2,3122, 2,2357)	
p-Wert	0,9736	

KI=Konfidenzintervall, LSM=kleinster Quadrat-Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe, n=Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten, SE=Standardfehler

[a]LSM, LSM-Differenz, 95 % KI und p-Wert werden mit Hilfe eines Kovarianzanalyse-Modells geschätzt, wobei der letzte nicht fehlende Niedrigkontrastsehschärfe verwendet wird.

Quelle: CSR N-MOmentum Tabelle 14.2.1.1.3

Die Veränderung der binokularen Sehschärfe mit niedrigem Kontrast von Baseline bis zum letzten Besuch, während der RCP, war in der Placebogruppe und der Inebilizumab-Gruppe für Patienten mit AQP4-IgG-seropositiver NMOSD nicht signifikant unterschiedlich. Die mittlere Differenz der kleinsten Quadrate zwischen den Behandlungsgruppen betrug -0,038 (95 % KI=-2,3122, 2,2357) mit p=0,9736 für die AQP4-IgG-seropositiven Patienten. Somit zeigt sich kein Unterschied zwischen der Behandlung mit Placebo und Inebilizumab.

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.9 Veränderung der Schmerzen mittels NRS – RCT

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

Tabelle 4-59: Operationalisierung von dem Endpunkt Veränderung der Schmerzen mittels NRS

Studie	**Operationalisierung**

N-MOmentum	**Beschreibung** Zur Messung der Schmerzen in der Studie N-MOmentum wurde die Veränderung der Schmerzen auf einer NRS an 5 anatomischen Stellen von Baseline bis zum letzten RCP-Besuch verwendet. Schmerzen bei entzündlichen ZNS-Erkrankungen führen zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität [69]. Die NMOSD geht einher mit einem Untergang von Rückenmarksgewebe als Folge der schweren Myelitiden, Hirnstammstörungen und einer Beeinträchtigung des Sehnervs, sowie in manchen Fällen einer Kombination dieser Erkrankungen [65]. NMOSD kann typischerweise Schmerzen an 5 anatomischen Stellen verursachen (Augen, Beine, Arme, oberer Rücken und unterer Rücken) [62]. Mit Hilfe der elfstufigen Schmerz-NRS wurden die schlimmsten Schmerzen der Patienten in den Augen, im oberen Rücken, im unteren Rücken, in den Armen und in den Beinen erfasst, wobei 0=keine Schmerzen und 10=die schlimmsten vorstellbaren Schmerzen darstellten. Die Studienteilnehmer wurden gebeten, die Schmerzen zu bewerten, die sie in den letzten 24 Stunden an jeder der 5 Stellen empfunden haben. **Erhebungszeitpunkte** Die Schmerzen der Studienteilnehmer an den 5 spezifischen Körperregionen wurden zu Beginn der Studie und danach monatlich gemessen. Ebenso erfolgte eine Messung bei einem Beurteilungsbesuch bei dem neu-auftreten oder der Verschlechterung eines NMOSD-Symptoms, sowie bei der Nachuntersuchung nach einem Schub. **Statistische Analysen** Der Behandlungseffekt für den Schmerz auf der Grundlage der Veränderung gegenüber Baseline während des letzten Besuchs der RCP wurde mit Hilfe von Kovarianzanalyse-Modellen getestet. Hier wurde bei denen die Behandlung und die NRS-Schmerzwerte von Baseline als erklärende Variablen verwendet. Für diese Analyse wurde der letzte nicht fehlende Wert während der RCP verwendet. Eine weitere unterstützende Analyse wurde mit einem Modell mit gemischten Effekten und wiederholten Messungen (MMRM) durchgeführt. In diesem Modell ist die Veränderung gegenüber Baseline die abhängige Variable Baseline, Behandlung und Zeit werden als unabhängige Variablen verwendet. Ein Interaktionsterm von Behandlung und Zeit wird ebenfalls einbezogen. Die Kenward-Roger-Approximation wird zur Schätzung der Freiheitsgrade im Nenner und zur Anpassung der Standardfehler verwendet. Die Behandlungsdifferenz wird mit der LSM-Anweisung von SAS PROC MIXED für die Behandlungsdifferenz bei einem bestimmten Besuch ermittelt. Für dieses Modell wurde eine unstrukturierte Fehlerkovarianzmatrix innerhalb der Patienten verwendet. Der letzte Wert der Patienten während der RCP wird mit dem nächstgelegenen geplanten Besuch abgeglichen, um alle verfügbaren Informationen zu nutzen.

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 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Veränderung der Schmerzen mittels NRS in der RCP mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene: Die N-MOmentum-Studie ist eine randomisiert-kontrollierte, multizentrische und doppelblinde Studie zur Untersuchung von Inebilizumab zur Monotherapie der NMOSD. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist aufgrund der adäquaten Umsetzung der Studie als niedrig einzuschätzen.

Verblindung auf Endpunktebene / Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips: Die Randomisierung der Patienten erfolgte auf Studienebene adäquat und alle Patienten, Prüfer und Mitarbeiter des Sponsors waren hinsichtlich der Behandlungszuweisung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde für die Zulassungspopulation adäquat umgesetzt und eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung: Die Veränderung der Schmerzen an 5 relevanten Körperstellen wurde mit Hilfe einer NRS während der Studienbesuche abgefragt. Es handelt sich um einen durch die verblindeten Patienten berichteten Endpunkt. Die Erhebung der Schmerzen mittels NRS erfolgte anhand der a priori im Studienplan definierten Kriterien. Es handelt sich somit um einen Endpunkt, bei welchem nur ein niedriges Verzerrungspotenzial vorliegt.

Keine sonstigen Aspekte: Weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte konnten nicht identifiziert werden.

Verzerrungspotenzial Endpunkt: In der Studie N-MOmentum wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Veränderung der Schmerzen mittels NRS“ als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der Schmerzen mittels NRS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-61: Veränderung der Schmerzen mittels NRS beim letzten Besuch gegenüber Baseline unter Verwendung eines Kovarianzanalyse-Modells (randomisierte-kontrollierte Phase) AQP4^{+}-Population

		Placebo (N=52)	**Inebilizumab (N=161)**
Durchschnittlicher Schmerzwert für alle Körperstellen[a]	n	51	159
	LSM (SE)[b]	0,567 (0,229)	0,279 (0,130)
	LSM-Differenz (SE)[b]	-0,288 (0,264)	
	95 % KI[b]	(-0,8080, 0,2318)	
	p-Wert	0,2759	
Schmerz-Werte für die Augen	n	51	159
	LSM (SE)[b]	0,807 (0,282)	0,332 (0,159)
	LSM-Differenz (SE)[b]	-0,475 (0,325)	
	95 % KI[b]	(-1,1151, 0,1655)	
	p-Wert	0,1453	
Schmerz-Werte für die Beine	n	51	159
	LSM (SE)[b]	1,182 (0,318)	0,250 (0,180)
	LSM-Differenz (SE)[b]	-0,932 (0,366)	
	95 % KI[b]	(-1,6532, -0,2104)	
	p-Wert	**0,0116**	
Schmerz-Werte für die Arme	n	51	159
	LSM (SE)[b]	0,627 (0,321)	0,390 (0,182)
	LSM-Differenz (SE)[b]	-0,237 (0,369)	
	95 % KI[b]	(-0,9653, 0,4913)	
	p-Wert	0,5218	
Schmerz-Werte für den oberen Rücken	n	51	159
	LSM (SE)[b]	0,111 (0,344)	0,153 (0,195)
	LSM-Differenz (SE)[b]	0,042 (0,395)	
	95 % KI[b]	(-0,7366, 0,8211)	
	p-Wert	0,9149	
Schmerz-Werte für den unteren Rücken	n	51	159
	LSM (SE)[b]	0,331 (0,351)	0,183 (0,199)
	LSM-Differenz (SE)[b]	-0,148 (0,404)	
	95 % KI[b]	(-0,9450, 0,6481)	
	p-Wert	0,7137	

		Placebo (N=52)	Inebilizumab (N=161)
KI=Konfidenzintervall, LSM=kleinstes quadratisches Mittel, N=Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe, n=Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten, SE=Standardfehler [a] Der durchschnittliche Schmerzwert über alle Körperstellen wird über die Körperstellen mit nicht fehlenden Werten berechnet. [b] LSM, LSM-Differenz, der 95 % KI und p-Wert werden anhand eines Kovarianzanalyse-Modells geschätzt, wobei das letzte nicht fehlende Ergebnis für jeden Endpunkt verwendet wird. Quelle: CSR N-MOmentum Tabelle 14.2.2.3			

Tabelle 4-62: Veränderung der NRS-Schmerzwerte gegenüber Baseline in Woche 28 unter Verwendung eines Mixed-Effect-Modells mit wiederholten Messungen (randomisierte-kontrollierte Phase) AQP4^{+}-Population

		Placebo (N=52)	Inebilizumab (N=161)
Durchschnittlicher Schmerzwert für alle Körperstellen[a]	n	26	118
	LSM (SE)[b]	0,517 (0,276)	0,350 (0,141)
	LSM-Differenz (SE)[b]	-0,168 (0,310)	
	95 % KI[b]	(-0,7784, 0,4433)	
	p-Wert	0,5889	
Schmerz-Werte für die Augen	n	26	118
	LSM (SE)[b]	0,443 (0,358)	0,395 (0,172)
	LSM-Differenz (SE)[b]	-0,048 (0,397)	
	95 % KI[b]	(-0,8326, 0,7369)	
	p-Wert	0,9043	
Schmerz-Werte für die Beine	n	26	118
	LSM (SE)[b]	1,329 (0,403)	0,302 (0,201)
	LSM-Differenz (SE)[b]	-1,027 (0,450)	
	95 % KI[b]	(-1,9156, -0,1376)	
	p-Wert	**0,0239**	
Schmerz-Werte für die Arme	n	26	117
	LSM (SE)[b]	0,300 (0,418)	0,593 (0,210)
	LSM-Differenz (SE)[b]	0,293 (0,468)	
	95 % KI[b]	(-0,6310, 1,2163)	
	p-Wert	0,5327	
Schmerz-Werte für den oberen Rücken	n	26	117
	LSM (SE)[b]	0,098 (0,416)	0,220 (0,204)
	LSM-Differenz (SE)[b]	0,122 (0,463)	
	95 % KI[b]	(-0,7929, 1,0362)	
	p-Wert	0,7932	
Schmerz-Werte für	n	26	117

		Placebo (N=52)	Inebilizumab (N=161)
den unteren Rücken	LSM (SE)[b]	0,430 (0,435)	0,136 (0,218)
	LSM-Differenz (SE)[b]	-0,294 (0,487)	
	95 % KI[b]	(-1,2552, 0,6676)	
	p-Wert	0,5472	

KI=Konfidenzintervall, LSM=kleinstes quadratisches Mittel, N=Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe, n=Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten, SE=Standardfehler

[a] Der durchschnittliche Schmerzwerte über alle Körperstellen wird über die Körperstellen mit nicht fehlenden Werten berechnet.

[b] LSM, LSM-Differenz, der 95 % KI und p-Wert werden mit Hilfe eines Modells mit gemischten Effekten und wiederholten Maßnahmen (MMRM) geschätzt.

Quelle: CSR N-MOmentum Tabelle 14.2.2.4

Die Darstellung der Schmerzen der Patienten in der N-MOmentum-Studie erfolgte mit Hilfe einer NRS an 5 relevanten Körperstellen (Augen, Beine, Arme, oberer und unterer Rücken), die typischerweise bei NMOSD von Schmerzen betroffen sind, sowie eines durchschnittlichen Schmerzwertes über die 5 Körperstellen. Die Analyse des Schmerz-NRS erfolgte mit zwei Analysemethoden: Zum einen mittels eines MMRM-Modells und zum anderen mit einer Kovarianzanalyse.

Bei der Betrachtung des durchschnittlichen Schmerzwertes mittels einer Kovarianzanalyse (Tabelle 4-61) über alle Körperstellen kann ein LSM von -0,288 (SE=0,264; 95 % KI=-0,8080, 0,2318) mit p=0,2759 festgestellt werden. Bei der Betrachtung der Arme (LSM=-0,475; SD=0,325; 95 % KI=-1,1151, 0,1655: p=0,1453), des oberen Rückens (LSM=0,042; SD=0,395; 95 % KI=-0,7366, 0,8211; p=0,9149) und des unteren Rückens (LSM=-0,148; SD=0,404; 95 % KI=-0,9450, 0,6481; p=0,7137) liegt kein signifikanter Unterschied zwischen der Placebogruppe und der Inebilizumab-Gruppe vor. Die Behandlung von NMOSD-Patienten mit Inebilizumab zeigt einen signifikanten Effekt bei der Betrachtung der Schmerzen in den Beinen im Vergleich zu Placebo (LSM=-0,932; SE=0,366; 95 % KI=-1,6532, -0,2104; p=0,0116). Somit führt Inebilizumab zu einer Verringerung der Schmerzen in den Beinen bei NMOSD-Patienten bei der Analyse der Schmerz-NRS mit einer Kovarianzanalyse. Bei der Betrachtung des Schmerz-NRS mit Hilfe eines MMRM-Modells kann ebenfalls ein signifikanter Unterschied bei der Veränderung der Schmerzen in den Beinen mit p=0,0239 durch die Behandlung mit Inebilizumab im Vergleich zu Placebo festgestellt werden (Tabelle 4-62). Während bei dem Kovarianzanalyse-Modell die Werte des letzten Besuchs herangezogen werden, erfolgt die Berechnung des MMRM-Modells mit den Daten von Woche 28, wobei aufgrund des Studiendesigns die Studiendauer nicht bei allen Patienten 28 Wochen betrug. Da bei beiden eine statistisch signifikante Verringerung der Schmerzen in den Beinen bei Patienten beobachtet werden kann, die mit Inebilizumab behandelt wurden, zeigt sich der Vorteil dieser Behandlung gegenüber Placebo. Für eine Einschätzung des Effekts wurde die SMD mittels Hedges‘ g für den Endpunkt „Schmerzen in den Beinen“ berechnet (SMD=0,329; 95 % KI=0,013, 0,644).

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.10 NMOSD-bedingte stationäre Krankenhausaufenthalte – RCT

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

Tabelle 4-63: Operationalisierung von dem Endpunkt NMOSD-bedingte stationäre Krankenhausaufenthalte

Studie	Operationalisierung
N-MOmentum	**Beschreibung** Ein stationärer Krankenhausaufenthalt wurde in der Studie N-MOmentum definiert als ein Krankenhausaufenthalt, der über Mitternacht des ersten Aufnahmetages hinausgeht. Jede Aufenthaltsdauer (berechnet als Differenz zwischen Entlassungsdatum und Aufnahmedatum) von mehr als einem Tag trug zu diesem Endpunkt bei. Dazu gehörte auch die Zeit, in der ein Patient eine Notaufnahme betrat, sowie die anschließende Aufnahme in eine Krankenhausabteilung. Krankenhausaufenthalte, die nur zur Verabreichung von NMOSD-bezogenen Medikamenten oder Verfahren erfolgten, wurden bei der Messung dieser Variable nicht berücksichtigt. **Statistische Analyse** Die kumulative Anzahl von NMOSD-bedingten stationären Krankenhausaufenthalten wurde mittels negativer Binomialregression mit der Behandlung als erklärender Variable getestet. Dargestellt wird das Ergebnis dieser Analyse als Ratenverhältnis (Rate Ratio), welches die Inzidenzen der zwei Behandlungsarme zueinander in Verhältnis setzt.

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 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt NMOSD-bedingte stationäre Krankenhausaufenthalte in der RCP mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene: Die N-MOmentum-Studie ist eine randomisiert-kontrollierte, multizentrische und doppelblinde Studie zur Untersuchung von Inebilizumab zur Monotherapie der NMOSD. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist aufgrund der adäquaten Umsetzung der Studie als niedrig einzuschätzen.

Verblindung auf Endpunktebene / Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips: Die Randomisierung der Patienten erfolgte auf Studienebene adäquat und alle Patienten, Prüfer und Mitarbeiter des Sponsors waren hinsichtlich der Behandlungszuweisung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde für die Zulassungspopulation adäquat umgesetzt und eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung: Die NMOSD-bedingten stationären Krankenhausaufenthalte wurden anhand a priori im Studienplan definierter Kriterien erfasst. Dabei handelte es sich um einen Krankenhausaufenthalt, der über Mitternacht des ersten Aufnahmetages hinausging. Jede Aufenthaltsdauer (berechnet als Differenz zwischen Entlassungsdatum und Aufnahmedatum) von mehr als einem Tag trug zu diesem Endpunkt bei. Dazu gehörte auch die Zeit, in der ein Patient eine Notaufnahme betrat, sowie die anschließende Aufnahme in eine Krankenhausabteilung. Krankenhausaufenthalte, die nur zur Verabreichung von NMOSD-bezogenen Medikamenten oder Verfahren erfolgten, wurden bei der Messung dieser Variable nicht berücksichtigt.

Keine sonstigen Aspekte: Weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte konnten nicht identifiziert werden.

Verzerrungspotenzial Endpunkt: In der Studie N-MOmentum wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „NMOSD-bedingte stationäre Krankenhausaufenthalte“ als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt NMOSD-bedingte stationäre Krankenhausaufenthalte für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-65: Analyse der Anzahl der NMOSD-bedingten stationären Krankenhausaufenthalte unter Verwendung des Negativ-Binomial-Regressionsmodells (randomisiert-kontrollierte Phase) AQP4^{+}-Population

	Placebo (N=52)	**Inebilizumab (N=161)**
Patienten mit stationären Krankenhausaufenthalten pro Kategorie		
1	5 (71,4 %)	9 (100 %)
2	1 (14,3 %)	0
>2	1 (14,3 %)	0
Kumulative Anzahl von NMOSD-bedingten stationären Krankenhausaufenthalten pro Patient	7 (13,2 %)	9 (5,6 %)
Mittelwert	1,4	1,0
SD	0,8	0
Median	1,0	1,0
(Min, Max)	(1, 3)	(1, 1)
Ratenverhältnis[a]	0,291	
95 % KI[a]	(0,1054; 0,8017)	
p-Wert[a]	0,0170	

KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe, n=Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten, SD=Standardabweichung

[a] Das Ratenverhältnis (Rate ratio) zur Verringerung der Zahl der NMOSD-bedingten stationären Krankenhausaufenthalte.

[b] Der Behandlungseffekt und sein 95 %-KI sowie der p-Wert wurden anhand der negativen binomialen Regression geschätzt.

Quelle: CSR N-MOmentum Tabelle 14.2.1.1.5

In der Studie N-MOmentum wurden die NMOSD-bedingten stationären Krankenhausaufenthalte betrachtet. Dabei kann festgestellt werden, dass es im Placebo-Arm 7 kumulative NMOSD-bedingte stationäre Krankenhausaufenthalte gab, mit einem Mittelwert von 1,4 (SD=0,8). Im Median kam es im Placebo-Arm zu 1,0 (Min, Max=1, 3) NMOSD-bedingten stationären Krankenhausaufenthalten von erwachsenen Patienten mit AQP4-IgG-seropositiver NMOSD. In dem Studienarm der mit Inebilizumab behandelten Patienten, konnten 9 NMOSD-bedingte stationäre Krankenhausaufenthalte festgestellt werden mit einem Mittelwert von 1,0 (SD=0). Im Median kam es zu 1,0 (Min, Max=1, 1) NMOSD-bedingten stationären Krankenhausaufenthalten im Inebilizumab-Arm. Die Behandlung mit Inebilizumab führt zu signifikant selteneren NMOSD-bedingten stationären Krankenhausaufenthalten mit einem Ratenverhältnis (Rate ratio) von 0,291 (95 % KI=0,1054, 0,8017; p=0,0170). Durch die Behandlung mit Inebilizumab haben die Patienten ein um 29,1 % signifikant geringeres Risiko für NMOSD-bedingte stationäre Krankenhausaufenthalte.

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

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.11 Verringerung der kumulativen Gesamtzahl aktiver MRT-Läsionen (neue Gd-anreichernde T1- oder neue/vergrößerte T2-Läsionen) – 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 dem Endpunkt Verringerung der kumulativen Gesamtzahl aktiver MRT-Läsionen (neue Gd-anreichernde T1- oder neue/vergrößerte T2-Läsionen)

Studie	Operationalisierung
N-MOmentum	**Beschreibung** Alle MRT-Untersuchungen wurden am Studienort durchgeführt. Um sicherzustellen, dass die MRT-Scans eine akzeptable Qualität für die Betrachtung des Sehnervs, des Rückenmarks und des Gehirns aufwiesen, wurden die Einstellungen und Verfahren (die vom zentralen Auswertezentrum festgelegt wurden) für die MRT-Scanner als Mindeststandard vorgeschrieben und in einem Handbuch für die MRT-Bildgebung definiert. Der Standort musste einen Qualifikations-MRT-Scan durchführen und an das zentrale Auswertezentrum mit neuroradiologischer Expertise senden, um die Einhaltung der Anforderungen für die Studie sicherzustellen. Alle MRT-Bilder des Standorts wurden mit Datum und Zeitstempel versehen und an den zentralen Bildgebungsanbieter gesandt, der von den Studienzentren unabhängig war. Die Bilder wurden von zwei unabhängigen Neuroradiologen in der zentralen Lesestelle gelesen. Im Falle einer Diskrepanz zwischen den Lesern wurde eine Konsenslesung durchgeführt und berichtet. Um das Risiko einer Verzerrung zu verringern, durften die MRT-Daten der Studie nicht von Mitarbeitern des Prüfzentrums überprüft werden. Wenn ein potenziell klinisch bedeutsamer Zufallsbefund entdeckt wurde, der nicht mit NMOSD in Verbindung stand, erfolgte eine Meldung an den Prüfarzt vor Ort. Der Grund für die Änderung des Meldeverfahrens bestand darin, sicherzustellen, dass der Prüfarzt in der Prüfstelle zum frühestmöglichen Zeitpunkt über jede neue Hirnläsion informiert wurde. Das Auswertezentrum informierte die Prüfstelle über alle neuen Hirnläsionen, die im MRT entdeckt wurden, sowie über die Anzahl der beobachteten neuen Läsionen. Da ein potenzielles Sicherheitsproblem im Zusammenhang mit neuen Hirnläsionen festgestellt wurde, wurde der Prüfarzt der Prüfstelle angewiesen, die MRT-Bilder des Gehirns zu überprüfen und die Überprüfung in den Originaldokumenten zu dokumentieren, falls neue Hirnläsionen festgestellt wurden. Wenn die neue Hirnläsion nicht als atypisch für NMOSD angesehen wurde, waren keine weiteren Maßnahmen erforderlich. Wenn die neue Hirnläsion atypisch für NMOSD war, wurde die Prüfstelle gebeten, die Läsion nach ihrem klinischen Urteil zu bewerten und den Sponsor zu informieren. **Erhebungszeitpunkte** Bei allen Patienten wurde eine MRT-Untersuchung des ZNS (Neuroachse) einschließlich Sehnerv, Rückenmark und Gehirn durchgeführt, um die Teilnahmeberechtigung festzustellen und die Läsionslast und -verteilung zu Beginn der Studie zu ermitteln. Eine MRT-Untersuchung der

Neuroachse wurde nach 28 Wochen bei den Patienten wiederholt, welche die RCP abgeschlossen hatten, ohne einen NMOSD-Schub erlitten zu haben.

Statistische Analyse

Die kumulative Anzahl von aktiven MRT-Läsionen (neue Gd-anreichernde T1- oder neue/vergrößerte T2-Läsionen) wurde mittels negativer Binomialregression mit der Behandlung als erklärender Variable getestet.

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 den Endpunkt Verringerung der kumulativen Gesamtzahl aktiver MRT-Läsionen (neue Gd-anreichernde T1- oder neue/vergrößerte neue/vergrößerte T2-Läsionen) in der RCP mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene: Die N-MOmentum-Studie ist eine randomisiert-kontrollierte, multizentrische und doppelblinde Studie zur Untersuchung von Inebilizumab zur Monotherapie der NMOSD. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist aufgrund der adäquaten Umsetzung der Studie als niedrig einzuschätzen.

Verblindung auf Endpunktebene / Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips: Die Randomisierung der Patienten verlief adäquat und alle Patienten, Prüfer und Mitarbeiter des Sponsors waren hinsichtlich der Behandlungszuweisung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde auch bei dem vorliegenden Endpunkt adäquat umgesetzt.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung: Das Studienpersonal, das die Auswertung der MRT-Bilder vornahm, war nicht anderweitig an der Betreuung der Patienten beteiligt, damit andere Studiendaten keinen Einfluss auf die Beurteilung hatten. Die MRT-Untersuchungen wurden am

Studienstandort nach a priori definierten Kriterien durchgeführt und die Bilder anschließend an einen zentralen Anbieter zur Auswertung der MRT-Bilder gesendet, wo zwei unabhängige Neuroradiologen die Analyse durchführten. Die MRT-Bewerter im zentralen Auswertezentrum hatten keinen Zugang zu vorherigen Bewertungsergebnissen, um unabhängig die Beurteilung durchführen zu können. Es handelt sich somit um einen Endpunkt, bei welchem nur ein niedriges Verzerrungspotenzial vorliegt.

Keine sonstigen Aspekte: Weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte konnten nicht identifiziert werden.

Verzerrungspotenzial Endpunkt: In der Studie N-MOmentum wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Verringerung der kumulativen Gesamtzahl aktiver MRT-Läsionen (neue Gd-anreichernde T1- oder neue/vergrößerte neue/vergrößerte T2-Läsionen)“ als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Verringerung der kumulativen Gesamtzahl aktiver MRT-Läsionen (neue Gd-anreichernde T1- oder neue/vergrößerte T2-Läsionen) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-68: Analyse der kumulativen Anzahl aktiver MRT-Läsionen (randomisiert, kontrollierte Phase), AQP4^{+}-Population

	Placebo (N=52)	**Inebilizumab (N=161)**
Kumulative Anzahl der aktiven MRT-Läsionen	31 (59,6 %)	74 (46,0 %)
Mittelwert	2,3	1,7
SD	1,3	1,0
Median	2,0	1,0
(Min, Max)	(1, 5)	(1, 6)
Ratenverhältnis[a]	0,568	
95 % KI[b]	(0,3851, 0,8363)	
p-Wert[b]	0,0042	

KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe, n=Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten, SD=Standadtabweichung

[a] Ratenverhältnis zur Verringerung der kumulativen Anzahl aktiver MRT-Läsionen.

[b] Der Behandlungseffekt und sein 95 %-KI sowie der p-Wert wurden anhand der negativen binomialen Regression geschätzt.

Verwendung des Negativ-Binomial-Regressionsmodells (randomisiert-kontrollierte Phase)

Quelle: 14.2.1.1.4

In der Studie N-MOmentum erfolgte eine Betrachtung der kumulativen Gesamtzahl aktiver MRT-Läsionen (neue Gd-anreichernde T1- oder neue/vergrößerte T2-Läsionen). Dabei zeigen

sich in der relevanten Teilpopulation der AQP4-IgG-seropositiven NMOSD-Patienten signifikant weniger aktive MRT-Läsionen bei Behandlung mit Inebilizumab im Vergleich zu Placebo.

Im Placebo-Arm wurden bei 31 Patienten aktive MRT-Läsionen festgestellt, daraus berechnet sich ein Mittelwert von 2,3 (SD=1,3) Läsionen pro Patienten. Im Median traten in der Population, welche Placebo erhielt, 2,0 aktive MRT-Läsionen auf. Bei Behandlung mit Inebilizumab wurden 74 aktive MRT-Läsionen festgestellt, mit einem Mittelwert von 1,7 (SD=1,0) Läsionen pro Patienten. Im Median hatten die Inebilizumab-Patienten 1,0 aktive MRT-Läsionen. Dies entspricht einem Ratenverhältnis zwischen Placebo und Inebilizumab-Behandlung von 0,568 (95 % KI=0,3851, 0,8363; p=0,0042). Die Behandlung mit Inebilizumab führt somit zu einer signifikant geringeren Rate an kumulierten aktiven MRT-Läsionen im Vergleich zu Placebo.

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.12 C-SSRS – RCT

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

Tabelle 4-69: Operationalisierung von dem Endpunkt C-SSRS

Studie	Operationalisierung
N-MOmentum	**Beschreibung** Die C-SSRS beinhaltet eine Reihe von Sondierungsfragen, die nach möglichen suizidalen Gedanken und Verhaltensweisen fragen und diese Ereignisse im Rahmen des Beurteilungsprozesses in 11 Kategorien einordnen. Die als wichtig erachtete Terminologie umfasst 5 Stufen von Suizidgedanken, 5 Stufen von suizidalem Verhalten und die Kategorie "selbstverletzendes Verhalten, keine suizidale Absicht". **Erhebungszeitpunkte** Verschiedene Versionen des C-SSRS werden bei verschiedenen Besuchen während der Studie verabreicht. Der "Baseline/Screening"-Fragebogen wird jedem Patienten beim Screening ausgehändigt. Diese Version der Skala kombiniert die "Baseline"- und die "Screening"-Version, um die Suizidalität im Leben der Patienten und während eines vordefinierten Zeitraums zu bewerten. Die "Seit dem letzten Besuch"-Version der C-SSRS wird bei allen Besuchen für alle Patienten, die in die Studie randomisiert wurden, durchgeführt.

Statistische Analyse und Imputation

Die folgenden Ergebnisse sind C-SSRS-Kategorien und haben binäre Antworten (ja/nein). Die Kategorien wurden gegenüber der eigentlichen Skala neu geordnet, um die Definitionen der zusammengesetzten und vergleichenden Endpunkte zu erleichtern und die Darstellung der Ergebnisse übersichtlicher zu gestalten. Folgende C-SSRS-Kategorien lagen für die Berichtserstattung vor:

1	Wunsch, tot zu sein
2	Unspezifische aktive Suizidgedanken
3	Aktive Suizidgedanken mit beliebigen Methoden (nicht Plan) ohne Absicht zu handeln
4	Aktive Suizidgedanken mit einer gewissen Handlungsabsicht, ohne konkreten Plan
5	Aktive Suizidgedanken mit konkretem Plan und Absicht
6	Vorbereitende Handlungen oder Verhaltensweisen
7	Abgebrochener Versuch
8	Unterbrochener Versuch
9	Tatsächlicher Versuch (nicht tödlich)
10	Vollendeter Selbstmord
11	Selbstverletzendes Verhalten ohne suizidale Absicht (nicht suizidal)

Das folgende Ergebnis ist ein numerischer Wert, der aus den C-SSRS-Kategorien abgeleitet wird. Der Score wird bei jeder Bewertung für jeden Patienten erstellt und dient zur Bestimmung des Behandlungserfolgs.

Suizidale Gedanken Score: Die maximale Kategorie der Suizidgedanken (1-5 auf dem C-SSRS), die bei der Beurteilung vorliegt. Zuweisung von einem Wert von 0, wenn keine Gedanken vorhanden sind.

Zusammengesetzte Endpunkte, die auf der Grundlage der obigen Kategorien zu bewerten sind, waren folgendermaßen definiert:

Endpunkt	**Beschreibung**
Suizidale Gedanken	Eine "Ja"-Antwort zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Behandlung auf eine der 5 Fragen zu Suizidgedanken (Kategorien 1-5) im C-SSRS.
Suizidales Verhalten	Eine "Ja"-Antwort zu irgendeinem Zeitpunkt während der Behandlung auf eine der 5 Fragen zu suizidalem Verhalten (Kategorien 6-10) auf dem C-SSRS.
Suizidale Gedanken oder suizidales Verhalten	Eine "Ja"-Antwort zu irgendeinem Zeitpunkt während der Behandlung auf eine der 10 Fragen zu Suizidgedanken und suizidalem Verhalten (Kategorien 1-10) im C-SSRS.

Einige dieser Endpunkte hängen von der unten beschriebenen Definition des Suizidalen Gedanken Scores ab. Die zum Vergleich herangezogene Bewertung der Endpunkte waren folgendermaßen definiert:

Endpunkt	Beschreibung
Behandlungsbedingte Suizidgedanken im Vergleich zu Baseline	Ein Anstieg des maximalen Wertes für Suizidgedanken während der Behandlung gegenüber der maximalen Kategorie für Suizidgedanken zu Beginn der Behandlung (mit Ausnahme der "Lebenszeit"-Werte der Baseline/Screening C-SSRS-Skala).
Behandlungsbedingte schwere Suizidgedanken im Vergleich zu Baseline	Ein Anstieg des maximalen Wertes für Suizidgedanken auf 4 oder 5 auf der C-SSRS-Skala während der Behandlung von Baseline von 0-3 (ausgenommen "Lebenszeit"-Werte auf der Baseline/Screening-C-SSRS-Skala).
Verbesserung der Selbstmordgedanken	Definiert als eine Abnahme der Suizidgedanken zum interessierenden Zeitpunkt (z. B. während RCP und OLP) gegenüber Baseline.
Auftreten von suizidalem Verhalten im Vergleich zur gesamten Vorgeschichte	Das Auftreten von suizidalem Verhalten (Kategorien 6-10) während der Behandlung gegenüber dem Nichtvorhandensein von suizidalem Verhalten (Kategorien 6-10) zu Beginn der Behandlung (beinhaltet "Lebenszeit"- und/oder "Screening"-Werte aus der Baseline/Screening C-SSRS Skala).

Die Analyse der C-SSRS beschränkt sich auf Patienten, die sowohl bei der Baseline- als auch bei der Post-Baseline-Behandlung mindestens eine Reaktion zeigen. Die Anzahl (%) der Patienten, die jede der in Tabelle 4-10 definierten Kategorien erfüllen, sowie der Wert für Suizidgedanken werden deskriptiv dargestellt; es wird kein p-Wert ermittelt. Fehlende Daten werden nicht imputiert.

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 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt C-SSRS in der RCP mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene: Die N-MOmentum-Studie ist eine randomisiert-kontrollierte, multizentrische und doppelblinde Studie zur Untersuchung von Inebilizumab zur Monotherapie der NMOSD. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist aufgrund der adäquaten Umsetzung der Studie als niedrig einzuschätzen.

Verblindung auf Endpunktebene / Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips: Die Randomisierung der Patienten erfolgte auf Studienebene adäquat und alle Patienten, Prüfer und Mitarbeiter des Sponsors waren hinsichtlich der Behandlungszuweisung verblindet und somit auch für den Endpunkt zur Betrachtung der Suizidalität. Das ITT-Prinzip wurde für die Zulassungspopulation adäquat umgesetzt.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung: Der C-SSRS-Fragebogen zur Bestimmung der Suizidalität wurde bei allen Studienbesuchen von den verblindeten Patienten ausgefüllt. Die Fragebögen erfolgte anhand der a priori im Studienplan definierten Kriterien. Es handelt sich somit um einen Endpunkt, bei welchem nur ein niedriges Verzerrungspotenzial vorliegt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

Keine sonstigen Aspekte: Weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte konnten nicht identifiziert werden.

Verzerrungspotenzial Endpunkt: In der Studie N-MOmentum wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „C-SSRS“ als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-71: C-SSRS-Kategorien (Randomisiert-kontrollierte Phase), $AQP4^+$ As-treated Population

	Placebo (N=52)	Inebilizumab (N=161)
Schlechteste Kategorie eines Post-Baseline-Besuchs [a]		

n	52	160
1	3 (5,8 %)	3 (1,9 %)
2	0	1 (0,6 %)
3	0	2 (1,3 %)
4	0	0
5	0	0
6	0	0
7	0	1 (0,6 %)
8	0	0
9	0	0
10	0	0
11	0	0

C-SSRS=Columbia-Suicide Severity Rating Scale, N=Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe, n=Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten

Anmerkung: C_SSRS-Kategorien: 1 - Wunsch, tot zu sein; 2 - Unspezifische aktive Suizidgedanken; 3 - Aktive Suizidgedanken mit beliebigen Methoden (ohne Plan) ohne Absicht zu handeln; 4 - Aktive Suizidgedanken mit einer gewissen Absicht zu handeln, ohne spezifischen Plan; 5 - Aktive Suizidgedanken mit konkretem Plan und Absicht; 6 - Vorbereitende Handlungen oder Verhalten; 7 - Abgebrochener Versuch; 8 - Unterbrochener Versuch; 9 - Tatsächlicher Versuch (nicht tödlich); 10 - Vollendeter Suizid; 11 - Selbstverletzendes Verhalten ohne Suizidabsicht (nicht suizidbezogen).

[a] Baseline ist die letzte Bewertung vor der ersten Dosis.

Quelle: 14.3.10.1.1

Während der Studie N-MOmentum erfolgte die Betrachtung der Suizidalität mit Hilfe der C-SSRS. Es zeigt sich, dass in dem Placebo-Arm die schlechteste Kategorie eines post-Baseline Besuchs bei drei Patienten (5,8 %) die Kategorie 1 „Wunsch, tot zu sein“ vorlag. Im Behandlungsarm mit Inebilizumab lag bei 3 Patienten die Kategorie 1 (1,9 % „Wunsch, tot zu sein“), bei einem Patienten die Kategorie 2 (0,6 %, „Unspezifische aktive Suizidgedanken“) und bei 2 Patienten die Kategorie 3 (1,3 % „Aktive Suizidgedanken mit beliebigen Methoden (ohne Plan) ohne Absicht zu handeln“) vor. Bei einem Patienten der Behandlungsgruppe mit Inebilizumab lag ein abgebrochener Suizidversuch (0,6 %) vor. Insgesamt zeigt sich, dass durch die Behandlung mit Inebilizumab kein erhöhtes Suizidrisiko im Vergleich zu Placebo vorliegt.

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.13 SF-36v2 (MCS und PCS) – RCT

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

Tabelle 4-72: Operationalisierung von dem Endpunkt SF-36v2 (MCS und PCS)

Studie	Operationalisierung
N-MOmentum	**Beschreibung** Der SF-36v2 (*short form-36 version 2*) besteht aus 36 Items und misst acht Bereiche der funktionalen Gesundheit und des Wohlbefindens eines Patienten und liefert außerdem 2 zusammenfassende Werte, die den psychischen und physischen Gesundheitszustand eines Patienten charakterisieren. Die Werte reichen von 0 bis 100, wobei ein höherer Wert für eine bessere Gesundheit und ein besseres Wohlbefinden steht. Die Werte sind so kalibriert, dass 50 der Durchschnittswert oder die Norm mit einer Standardabweichung von 10 ist. Die betrachteten Domänen sind körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rolle, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheit, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rolle und psychische Gesundheit. Der Standard-Erinnerungszeitraum des SF-36v2 beträgt 4 Wochen, wobei die Antwortmöglichkeiten für jedes der 36 Items von 1-3 (10 Items) oder 1-5 (26 Items) reichen. **Erhebungszeitpunkte** Der SF-36v2 mit einem 4-wöchigen Rückrufzeitraum wurde während der gesamten N-MOmentum-Studie in 3-monatigen Abständen verwendet, um die gesundheitsbezogene Lebensqualität für die Dauer der Studienteilnahme der Patienten zu bewerten. Neben dem Standard-Fragebogen, welcher alle 4 Wochen von den Patienten ausgefüllt wurde, gab es eine Akut-Version, welche bei einem Schubbeurteilungsbesuch, sowie dem Anschlussbesuch ausgefüllt werden sollte. Wenn ein Patient einen Beurteilungsbesuch hatte, wurde er gebeten, die SF-36-Akutversion (1-Wochen-Recall) auszufüllen, um die Auswirkungen des Schubs auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu erfassen. Die Akut-Version des Fragebogens wurden deskriptiv erhoben. Im Folgenden sind die Daten des Standard-Fragebogens dargestellt, welcher von den Patienten alle 4 Wochen ausgefüllt wurde, um einen Eindruck über die Lebensqualität der Patienten während der Studie zu erhalten. **Statistische Analysen** Die SF-36-Domänen-Werte und die zusammenfassenden Werte der physischen und psychischen Komponenten (MCS, *mental component score* und PCS, *physical component score*) wurden von Optum™ berechnet. Der tatsächliche Wert, die Veränderung und die prozentuale Veränderung der SF-36-Werte gegenüber Baseline wurden für alle Besuche deskriptiv zusammengefasst. Der Behandlungseffekt auf der Grundlage des SF-36 wurde sowohl bei PCS als auch MCS anhand eines ANCOVA-Modells getestet, das die Behandlung und die jeweiligen Basiswerte als erklärende Variablen verwendet. Ein positiver Wert stellt eine Verbesserung der physischen und/oder psychischen Gesundheit dar und ein negativer Wert eine Verschlechterung. Eine weitere unterstützende Analyse der Veränderung des PCS und MCS während der RCP, wurde unter Verwendung eines Modells mit gemischten Effekten und wiederholten Messungen (MMRM) durchgeführt, wie zuvor bereits beim Endpunkt „Schmerz-NRS“ beschrieben.

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 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt SF-36v2 (MCS und PCS) in der RCP mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene: Die N-MOmentum-Studie ist eine randomisiert-kontrollierte, multizentrische und doppelblinde Studie zur Untersuchung von Inebilizumab zur Monotherapie der NMOSD. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist aufgrund der adäquaten Umsetzung der Studie als niedrig einzuschätzen.

Verblindung auf Endpunktebene: Die in diesem Endpunkt vorliegende Population wurde adäquat randomisiert und alle Patienten, Prüfer und Mitarbeiter des Sponsors waren hinsichtlich der Behandlungszuweisung verblindet.

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips: Das ITT-Prinzip wurde für die zugrundeliegende Zulassungspopulation adäquat umgesetzt.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung: Der SF-36v2-Fragebogen zur Bestimmung der Lebensqualität wurde bei allen Studienbesuchen von den verblindeten Patienten ausgefüllt. Die Auswertung der Lebensqualitätsfragebögen erfolgte anhand der a priori im Studienplan definierten Kriterien. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

Keine sonstigen Aspekte: Weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte konnten nicht identifiziert werden.

Verzerrungspotenzial Endpunkt: In der Studie N-MOmentum wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „SF-36v2 (MCS und PCS)“ als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt SF-36v2 (MCS und PCS) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-74: Veränderung im SF-36v2 beim letzten Besuch gegenüber Baseline unter Verwendung eines Kovarianzanalyse-Modells (randomisiert-kontrollierte Phase), $AQP4^+$ Population

		Placebo (N=52)	**Inebilizumab (N=161)**
Mental Component Score (MCS)	n	48	149
	LSM (SE)[b]	-1,001 (1,360)	0,823 (0,769)
	LSM-Differenz (SE)[b]	1,824 (1,567)	
	95 % KI[b]	(-1,2658, 4,9137)	
	p-Wert	0,2457	
Physical Component Score (PCS)	n	48	149
	LSM (SE)[b]	-0,995 (1,044)	-0,080 (0,589)
	LSM-Differenz (SE)[b]	0,914 (1,203)	
	95 % KI[b]	(-1,4589, 3,2878)	
	p-Wert	0,4482	

KI=Konfidenzintervall, LSM=kleinstes quadratisches Mittel, N=Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe, n=Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten, SE=Standardfehler

[a] LSM, LSM-Differenz, der 95 % KI und p-Wert werden anhand eines Kovarianzanalyse-Modells geschätzt, wobei das letzte nicht fehlende Ergebnis für jeden Endpunkt verwendet wird.

Quelle: CSR N-MOmentum Tabelle 14.2.2.6

Tabelle 4-75: Veränderung der SF-36v2-Komponentenscores in Woche 28 gegenüber Baseline unter Verwendung eines Mixed-Effect-Modells mit wiederholten Messungen (randomisiert-kontrollierte Phase), $AQP4^+$ Population

		Placebo (N=52)	**Inebilizumab (N=161)**
Mental Component Score (MCS)	n	22	111
	LSM (SE)[b]	2,380 (1,592)	1,336 (0,724)
	LSM-Differenz (SE)[b]	-1,043 (1,750)	
	95 % KI[b]	(-4,5029, 2,4161)	
	p-Wert	0,5520	
Physical Component Score (PCS)	n	22	111
	LSM (SE)[b]	-0,088 (1,344)	0,550 (0,627)
	LSM-Differenz (SE)[b]	0,638 (1,486)	
	95 % KI[b]	(-2,2972, 3,5729)	
	p-Wert	0,6683	

KI=Konfidenzintervall, LSM=kleinstes quadratisches Mittel, N=Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe, n=Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten, SE=Standardfehler

[a] LSM, LSM-Differenz, der 95 % KI und p-Wert werden anhand eines Mixed-Effect-Modells mit wiederholten Messungen geschätzt.

Quelle: CSR N-MOmentum Tabelle 14.2.2.7

Bei der Analyse des MCS mittels eines Kovarianzanalyse-Modells zum letzten Besuch der Patienten, kann bei Placebo (n=48) ein LSM von -1,001 (SE=1,360) festgestellt werden. Im Inebilizumab-Arm (n=149) ist der beobachtete Mittelwert 0,484 (SE=0,868). Der LSM beträgt 0,823 (SE=0,769). Die Differenz des LSM zwischen den beiden Behandlungsarmen beträgt beim MCS 1,824 (SE==1,567; 95 % KI=-1,2658, 4,9137; p=0,2457). Es kann somit kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen beim MCS festgestellt werden.

Beim PCS kann während der N-MOmentum-Studie im Placebo-Arm ein Mittelwert von 0,238 (SE=1,160) beobachtet werden und ein LSM von -0,995 (SE=1,044) bei der Betrachtung des PCS mittels Kovarianzanalyse. Die Behandlung mit Inebilizumab führt zu einem beobachteten Mittelwert von -0,324 (SE=0,618) und einem LSM von -0,080 (SE=0,589). Die Differenz des LSM zwischen Placebo und Inebilizumab beträgt 0,914 (SE=1,203; 95 % KI=-1,4589, 3,2878; p=0,4482). Somit zeigt der PCS ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Bei der Untersuchung des SF-36v2 mit Hilfe eines MMRM-Modells zu Woche 28 kann ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied beim PCS und MCS festgestellt werden. Durch das vorzeitige Ende der Studie zum Schutz der Patienten im Placebo-Arm, war die RCP bei manchen Studienteilnehmern kürzer als 28 Wochen. Somit ist insgesamt, unabhängig des verwendeten Modells, kein Unterschied zwischen Placebo und Inebilizumab bei der Betrachtung der Lebensqualität vorhanden.

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.14 Sicherheit und Verträglichkeit – 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 dem Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung
N-MOmentum	**Beschreibung** UEs wurden von der Aufnahme in die Studie über die gesamte Behandlungsdauer bis zum Ende der Sicherheitsbeobachtungszeit gesammelt und aufgezeichnet. Die behandlungsbedingten UEs (TEAEs) wurden für jeden Behandlungszeitraum und in Abhängigkeit von der Disposition der Patienten separat definiert. SUEs wurden nach System-Organ-Klassen (SOC, system organ class) und bevorzugten Begriffen (PTs, preferred terms) unter Verwendung von MedDRA Version 23.1 kodiert. Der Schweregrad der UEs wurde nach der CTCAE-Skala (Common Terminology Criteria for Adverse Event) des National Cancer Institute bewertet: Grad 1 (leicht), Grad 2 (mittelschwer), Grad 3 (schwer), Grad 4 (lebensbedrohlich) und Grad 5 (tödlich). Die Häufigkeit, der Schweregrad und der Zusammenhang mit dem Prüfpräparat werden zusammengefasst. Spezifische UEs wurden für jeden Patienten einmal gezählt, um die Prozentsätze zu berechnen. Wenn dasselbe UE bei einem Patienten mehrfach auftrat, wurde der höchste Schweregrad und der höchste Grad des Zusammenhangs angegeben. Wenn irgendwelche Assoziationen von Interesse zwischen UEs und Baseline-Charakteristika beobachtet wurden, können zusätzliche stratifizierte Ergebnisse präsentiert werden. Alle behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse (TEAEs) werden sowohl insgesamt als auch kategorisiert nach MedDRA Version 23.1 SOC und PT zusammengefasst. *Unerwünschte Ereignisse* Die folgenden aufgeführten Definitionen von TEAE wurden für die Analyse von UEs basierend auf verschiedenen Studienzeiträumen verwendet. Die UE(RCP), UE(OLP) und UE(SFP) stehen für TEAEs während RCP, OLP bzw. SFP. **Definition von behandlungsbedingten UEs (TEAEs)** RCP • Bei Patienten, die an der OLP teilnehmen, wird ein TEAE als jedes UE definiert, das an oder nach der ersten IP-Dosis im RCP bis zu dem Zeitpunkt vor der ersten OLP-Dosis auftritt. • Bei Patienten, die nach der RCP in die SFP eintreten, wird eine TEAE als jedes UE definiert, das an oder nach der ersten IP-Dosis in der RCP bis einschließlich des Tages vor dem Eintritt in die SFP auftritt. • Für Patienten, die nach der RCP nicht in die OLP oder SFP eintreten, wird ein TEAE als jedes UE definiert, das bei oder nach der ersten IP-Dosis in der RCP auftritt. *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse* Die folgenden unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (Adverse Events of Special Interest, AESI) werden zusammengefasst; die infusionsbedingte Reaktion, die anaphylaktische Reaktion und die Hypersensibilität werden aus dem Fallberichtsformular erfasst. Infektionen werden anhand der entsprechenden SOC identifiziert; für die übrigen AESI werden vor der Sperrung der Datenbank entsprechende Suchkriterien festgelegt. • Infusionsbedingte Reaktion • Anaphylaktische Reaktion • Hypersensitivität • Infektionen • Anomalie der Leberfunktion

- Zytopenie
- Opportunistische Infektion
- Progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML)

Symptome, die einer infusionsbedingten Reaktion entsprechen, werden separat zusammengefasst und nicht mit der TEAE-Analyse kombiniert.

Definition von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE)

Ein SUE ist jedes UE, das:

- zum Tod führt (für die Zwecke dieses Protokolls schließt dies das Fortschreiten der NMOSD oder einen Schub ein)
- unmittelbar lebensbedrohlich ist
- einen stationären Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts erforderlich macht
- zu anhaltender oder erheblicher Behinderung/Invalidität führt
- Es handelt sich um eine angeborene Anomalie/einen Geburtsfehler bei den Nachkommen des Patienten
- Es handelt sich um ein wichtiges medizinisches Ereignis, das den Patienten gefährden kann oder einen medizinischen Eingriff erfordert, um eines der oben genannten Ergebnisse zu verhindern.

Die Entscheidung, ob in dieser Situation eine beschleunigte Meldung angebracht ist, sollte nach medizinischem oder wissenschaftlichem Ermessen getroffen werden. Beispiele für medizinisch bedeutsame Ereignisse sind intensive Behandlungen in der Notaufnahme oder zu Hause wegen allergischer Bronchospasmen, Blutdyskrasien oder Krämpfen, die nicht zu einem Krankenhausaufenthalt führen, Infektionen, die eine Behandlung mit intravenösen Antibiotika erfordern, oder die Entwicklung von Drogenabhängigkeit oder Drogenmissbrauch.

Todesfälle und Behandlungsabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

Todesfälle, tödliche UEs und UEs, die zum Abbruch der Behandlung mit IP führten, werden zusammengefasst.

Erhebungszeitpunkte

Unerwünschte Ereignisse werden im eCRF unter Verwendung eines anerkannten medizinischen Begriffs oder einer Diagnose, die das Ereignis genau wiedergibt, erfasst. Unerwünschte Ereignisse werden vom Prüfer auf Schweregrad, Zusammenhang mit dem Prüfpräparat, mögliche Ursachen und daraufhin bewertet, ob das Ereignis die Kriterien eines unerwünschten Ereignisses erfüllt und daher eine sofortige Meldung an den Beauftragten für Patientensicherheit des Sponsors erfordert.

Meldung von SUE

Innerhalb von 24 Stunden nach Feststellung eines unerwünschten Ereignisses, unabhängig vom vermuteten Zusammenhang mit dem Prüfpräparat, muss der Prüfer oder der qualifizierte Beauftragte das Berichtsformular für unerwünschte Ereignisse ausfüllen und per E-Mail an die im Studienprotokoll angegebene Adresse des Sponsors für Sicherheitsberichte senden. Der Bericht kann auch per Fax eingereicht werden, wenn eine E-Mail nicht möglich ist.

Der Sponsor/Beauftragte war dafür verantwortlich, dass bestimmte SUEs gemäß den ICH-Richtlinien und/oder den lokalen behördlichen Anforderungen als beschleunigte

Sicherheitsberichte an die zuständigen Zulassungsbehörden, Ethikkommissionen und teilnehmenden Prüfer gemeldet werden. Der Sponsor/Beauftragte kann verpflichtet sein, bestimmte SUEs innerhalb von 7 Kalendertagen nach der Benachrichtigung über das Ereignis an die Zulassungsbehörden zu melden; daher ist es wichtig, dass die Prüfer die vom Sponsor angeforderten zusätzlichen Informationen vorlegen, sobald sie verfügbar sind.

Die Prüfer sollten alle verfügbaren Informationen zum Zeitpunkt des Ausfüllens des SUE-Berichtsformulars vorlegen. Die Prüfer sollten nicht warten, bis sie zusätzliche Informationen gesammelt haben, um das Ereignis vollständig zu dokumentieren, bevor sie den Sponsor/Beauftragten über ein SUE benachrichtigen. Wenn zusätzliche Informationen zur Verfügung stehen, sollten die Prüfer ein SUE-Folgeberichtsformular (getrennt vom ursprünglichen Berichtsformular) mit den neuen Informationen einreichen. Alle Folgeinformationen zu einem SUE müssen dem Sponsor/Beauftragten ebenfalls innerhalb von 24 Stunden nach Bekanntwerden der neuen Informationen übermittelt werden.

Statistische Analyse

Für die Darstellung der unerwünschten Ereignisse wurde zum einen eine *time-to-event*-Analyse mit einem Cox-Regressionsmodell und Kaplan-Meier-Schätzer durchgeführt und zum anderen das relative Risiko mit Fisher's exact Test über die Studiendauer von 197 Tagen dargestellt. Sofern nicht anders angegeben, werden alle statistischen Schlussfolgerungen auf einem zweiseitigen Signifikanzniveau von p=0,05 durchgeführt.

Der Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit" wird anhand der „AQP4+As-treated Population" dargestellt, die alle AQP4-IgG-seropositive Patienten umfasst, die ein Prüfpräparat erhalten haben. Die UEs werden entsprechend der erhaltenen Behandlung analysiert. Insbesondere werden Patienten, die in den Inebilizumab-Arm randomisiert wurden und alle Placebo-Dosen erhalten haben, für die Sicherheitsanalysen in die Placebogruppe aufgenommen. Umgekehrt werden Patienten, die mindestens eine Dosis Inebilizumab erhalten haben, für die Sicherheitsanalysen in die aktive Behandlungsgruppe aufgenommen.

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 den Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit in der RCP mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene: Die N-MOmentum-Studie ist eine randomisiert-kontrollierte, multizentrische und doppelblinde Studie zur Untersuchung von Inebilizumab zur Monotherapie der NMOSD. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist aufgrund der adäquaten Umsetzung der Studie als niedrig einzuschätzen.

Verblindung auf Endpunktebene / Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips: Die Randomisierung der Patienten erfolgte auf Studien- und Endpunktebene adäquat und alle Patienten, Prüfer und Mitarbeiter des Sponsors waren hinsichtlich der Behandlungszuweisung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde für die Zulassungspopulation adäquat umgesetzt.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung / Keine sonstigen Aspekte: Sollten unerwünschte Ereignisse während der Studie auftreten, mussten diese innerhalb von 24 Stunden gemeldet werden. Dies erfolgte durch den verblindeten Prüfarzt an die verblindeten Mitarbeiter des Sponsors nach a priori definierter Kriterien. Falls ein medizinscher Notfall auftrat, bei welchem eine Entblindung des Patienten notwendig gewesen wäre, gab es zuvor im Studienplan definierte Kriterien zum Umgang dieser Situation. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich. Weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte konnten nicht identifiziert werden.

Verzerrungspotenzial Endpunkt: In der Studie N-MOmentum wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit“ als niedrig eingestuft.

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

Zeit bis zum Auftreten von unerwünschten Ereignissen

Tabelle 4-78: Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses (TEAEs), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) und unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) (randomisiert-kontrollierte Phase), AQP4+ As-treated Population

	Placebo N=52	**Inebilizumab N=161**	**Hazard Ratio (95 % KI)**	**p-Wert**
Anzahl Patienten – n (%)				
Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TEAEs)				
Gesamtrate der Patienten mit UEs	37 (71,2 %)	119 (73,9 %)	0,954 (0,659, 1,381)	0,805
Grad 3 & Grad 4	7 (13,5 %)	14 (8,7 %)	0,587 (0,237, 1,455)	0,250
Grad 5 (fatal)	0	0	---	---
Gesamtrate der Patienten mit SUE	6 (11,5 %)	7 (4,3 %)	0,354 (0,118,	0,062

	Placebo N=52	Inebilizumab N=161	Hazard Ratio (95 % KI)	p-Wert
			1,056)	
TEAEs von besonderem Interesse (AESI)				
Gesamtrate der Patienten mit AESI	26 (50,0 %)	79 (49,0 %)	0,913 (0,585, 1,423)	0,686
Grad 3 & Grad 4	3 (5,8 %)	4 (2,5 %)	0,399 (0,089, 1,787)	0,230

AESI=unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe, n=Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten, SUE=schwerwiegendes UE, TEAE=behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis, UE=unerwünschtes Ereignis

Wenn dasselbe UE bei einem Patienten mehrfach auftrat, wurde der höchste Schweregrad und der höchste Grad des Zusammenhangs angegeben.

Quelle: N-MOmentum Zusatzanalysen

Die Untersuchung der Zeit bis zum Auftreten eines UEs, SUEs und AESI zeigt, dass zwischen den beiden Behandlungenarmen in der zulassungsrelevanten Population der AQP4-IgG-seropositiven Patienten mit NMOSD keine statistisch signifikanten Unterschiede vorliegen (siehe Tabelle 4-78).

Insgesamt zeigen sich im Placebo-Arm 37 UEs und im Inebilizumab-Arm 119 UEs. Das Hazard Ratio zeigt keinen signifikanten Unterschied (HR=0,954; 95 % KI=0,659, 1,381; p=0,805). Es traten insgesamt im Placebo-Arm 30 UEs Grad 1 & Grad 2 auf und 105 UEs im Inebilizumab-Arm. Bei den schweren UEs (≥ Grad 3) konnten 7 Ereignisse im Placebo-Arm und 14 Ereignisse im Inebilizumab-Arm festgestellt werden (HR=0,587; 95 % KI=0,237, 1,455; p=0,250). Es kam während der RCP zu keinen Todesfällen (Grad 5).

Bei den SUEs führte die Behandlung mit Placebo zu 6 SUEs und mit Inebilizumab zu 7 Ereignissen. Inebilizumab hat keinen signifikanten Einfluss auf die SUEs der AQP4-IgG-seropositiven NMOSD-Patienten (HR=0,354; 95 % KI=0,118, 1,056; p=0,062). Bei den AESI sind im Placebo-Arm 26 Ereignisse und bei Inebilizumab 79 Ereignisse aufgetreten. Das Hazard Ratio zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (HR=0,913; 95 % KI=0,585, 1,423; p=0,686). Davon entsprachen 23 AESI im Placebo-Arm und 75 Ereignisse im Inebilizumabarm Grad 1 & Grad 2. Bei den schweren AESI (≥ Grad 3) zeigten sich 3 Ereignisse im Placebo-Arm (5,8 %) und im Inebilizumabarm 4 Ereignisse (2,5 %) mit einem Hazard Ration von 0,399 (95 % KI=0,089, 1,787; p=0,230).

Die Kaplan-Meier-Kurven und weitere Angaben zur medianen Zeit sind im Anhang 4-G dargestellt.

Tabelle 4-79: Zeit bis zum Auftreten eines TEAEs nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA

Version 23.1), die bei mindestens 10 % der Patienten oder mehr als 10 Studienteilnehmern in einem Studienarm auftraten (randomisiert-kontrollierte Phase), AQP4+ As-treated Population

	Placebo N=52	**Inebilizumab N=161**	**Hazard Ratio (95 % KI)**	**p-Wert**
Anzahl Patienten – n (%)				
TEAEs nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA)				
Augenerkrankungen	7 (13,5 %)	10 (6,2 %)	0,430 (0,164, 1,130)	0,087
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	11 (21,2 %)	24 (14,9 %)	0,627 (0,307, 1,282)	0,201
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	5 (9,6 %)	19 (11,8 %)	1,151 (0,429, 3,084)	0,780
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	23 (44,3 %)	65 (40,4 %)	0,826 (0,513, 1,331)	0,432
Nasopharyngitis	6 (11,5 %)	12 (7,5 %)	0,560 (0,210, 1,495)	0,247
Harnwegsinfektion	5 (9,6 %)	18 (11,2 %)	1,122 (0,416, 3,023)	0,821
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	10 (19,2 %)	26 (16,1 %)	0,803 (0,387, 1,667)	0,557
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	11 (21,2 %)	37 (23,0 %)	0,942 (0,480, 1,849)	0,863
Arthralgie	3 (5,8 %)	17 (10,6 %)	1,696 (0,497, 5,791)	0,399
Erkrankungen des Nervensystems	13 (25 %)	33 (20,5 %)	0,810 (0,426, 1,541)	0,521
Psychiatrische Erkrankungen	7 (13,5 %)	11 (6,8 %)	0,448 (0,173, 1,157)	0,097
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	10 (19,2 %)	23 (14,3 %)	0,719 (0,342, 1,512)	0,384

KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe, n=Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten, PT=Preferred Terms, SOC=System-Organ-Klasse, TEAE=behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis

Quelle: N-MOmentum Zusatzanalysen

Die Zeit bis zum Auftreten eines TEAEs in der Studie N-MOmentum ist in Tabelle 4-82 nach SOC und PT dargestellt. Zwischen den beiden Behandlungsarmen liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor. Das häufigste unerwünschte Ereignis stellten „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ dar mit 23 Ereignissen im Placebo-Arm und 65 Ereignissen im Inebilizumab-Arm (HR=0,826; 95 % KI=0,513, 1,331; p=0,432).

Tabelle 4-80: Zeit bis zum Auftreten eines TEASs mit einem Schweregrad ≥ 3 und SUEs nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten (randomisiert-kontrollierte Phase), AQP4$^+$ As-treated Population

	Placebo N=52	**Inebilizumab N=161**	**Hazard Ratio (95 % KI)**	**p-Wert**
Anzahl Patienten – n (%)				
TEAEs mit einem Schweregrad ≥ 3 und SUEs				
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (5,8 %)	4 (2,5 %)	0,399 (0,089, 1,787)	0,230

KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe, n=Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten, TEAE=behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis
Quelle: N-MOmentum Zusatzanalysen

Bei der Betrachtung der Zeit bis zum Auftreten eines TEASs mit einem Schweregrad ≥ 3 und SUEs bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studien-Arm zeigen sich bei „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ 3 Ereignisse im Placebo-Arm und 4 Ereignisse im Inebilizumab-Arm. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen vor (HR=0,399; 95 % KI=0,089, 1,787, p=0,230).

Auftreten von unerwünschten Ereignissen

Tabelle 4-81: Darstellung der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse (TEAEs), schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUEs) und unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) (randomisiert-kontrollierte Phase), AQP4$^+$ As-treated Population

	Placebo N=52	**Inebilizumab N=161**	**Relatives Risiko (95 % KI)**	**p-Wert**
Anzahl Patienten – n (%)				
Unerwünschte Ereignisse (UEs)				
Gesamtrate der Patienten mit UEs	37 (71,2 %)	119 (73,9 %)	1,04 (0,85, 1,26)	0,7204
Mindestens ein Ereignis mit einem Schweregrad ≥ 3	7 (13,5 %)	14 (8,7 %)	0,65 (0,28, 1,51)	0,2988
Gesamtrate der Patienten mit SUEs	6 (11,5 %)	7 (4,3 %)	0,38 (0,13, 1,07)	0,0895
Therapieabbrüche wegen UEs	0	2 (1,2 %)	1,61 (0,08, 33,1)	1,0000
TEAEs von besonderem Interesse (AESI)				
Gesamtrate der Patienten mit AESIs	26 (50,0 %)	79 (49,1 %)	0,98 (0,72, 1,34)	1,0000
Grad 3 & Grad 4	3 (5,8 %)	4 (2,5 %)	0,43 (0,11, 1,68)	0,6798

	Placebo N=52	Inebilizumab N=161	Relatives Risiko (95 % KI)	p-Wert
AESI=unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe, n=Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten, SUE=schwerwiegendes UE, TEAE=behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis, UE=unerwünschtes Ereignis Wenn dasselbe UE bei einem Patienten mehrfach auftrat, wurde der höchste Schweregrad und der höchste Grad des Zusammenhangs angegeben. Quelle: N-MOmentum Zusatzanalysen				

Die Betrachtung der UEs, SUEs und AESI zeigt, dass in der relevanten Population der AQP4-IgG-seropositiven Patienten mit NMOSD zwischen den beiden Behandlungen keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt werden können (siehe Tabelle 4-81). Insgesamt konnten im Placebo-Arm 37 (71,2 %) unerwünschte Ereignisse festgestellt werden und die Behandlung mit Inebilizumab führte zu 119 (73,9 %) UEs (RR=1,04; 95 % KI=0,85, 1,26; p=0,7204). Bei den SUE führte die Behandlung mit Placebo zu 6 (11,5 %) Ereignissen und im Inebilizumab-Arm konnten 7 (4,3 %) Ereignisse festgestellt werden. Inebilizumab verringert tendenziell, aber nicht signifikant die SUEs der AQP4-IgG-seropositiven NMOSD-Patienten (RR=0,38; 95 % KI=0,13, 1,07; p=0,0895). Im Inebilizumab-Arm traten zwei Ereignisse auf, welche zu einem Absetzen des Prüfpräpärates führten. Dabei kam es in einem Fall zu einer atypischen Pneumonie Grad 4 (0,6 %) und bei dem anderen Ereignis erfolgte die Diagnose Myasthenia gravis (0,6 %, eine Autoimmunerkrankung, welche mit NMOSD assoziiert ist [106-108]). Bei der Gesamtrate der AESI kann zwischen Placebo (26 Ereignisse, 50,0 %) und Inebilizumab (79 Ereignisse, 49,1 %) festgestellt werden. Die Betrachtung der AESI bei Grad 3 & 4 zeigt ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Tabelle 4-82: TEAEs nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA Version 23.1), die bei mindestens 10 % der Patienten oder mehr als 10 Studienteilnehmern in einem Studienarm auftraten (randomisiert-kontrollierte Phase), $AQP4^+$ As-treated Population

	Placebo N=52	Inebilizumab N=161	Relatives Risiko (95 % KI)	p-Wert
Anzahl Patienten – n (%)				
TEAEs nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA)				
Augenerkrankungen	7 (13,5 %)	10 (6,2 %)	0,46 (0,19, 1,15)	0,1364
Gastrointestinale Erkrankungen	11 (21,2 %)	24 (14,9 %)	0,70 (0,37, 1,34)	0,2892
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	5 (9,6 %)	19 (11,8 %)	1,23 (0,48, 3,12)	0,8037
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	23 (44,2 %)	65 (40,4 %)	0,91 (0,64, 1,31)	0,6308

Nasopharyngitis	6 (11,5 %)	12 (7,5 %)	0,65 (0,26, 1,64)	0,3917
Harnwegsinfektion	5 (9,6 %)	18 (11,2 %)	1,16 (0,45, 2,98)	1,0000
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	10 (19,2 %)	26 (16,1 %)	0,84 (0,43, 1,62)	0,6709
Erkrankungen des Muskel- und Skelettsystems und des Bindegewebes	11 (21,2 %)	37 (23,0 %)	1,09 (0,60, 1,97)	0,8506
Arthralgie	3 (5,8 %)	17 (10,6 %)	1,83 (0,56, 6,00)	0,4163
Erkrankungen des Nervensystems	13 (25,0 %)	33 (20,5 %)	0,82 (0,47, 1,44)	0,5613
Psychiatrische Erkrankungen	7 (13,5 %)	11 (6,8 %)	0,51 (0,21, 1,24)	0,1540
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	10 (19,2 %)	23 (14,3 %)	0,74 (0,38, 1,46)	0,3854

KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe, n=Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten, PT=Preferred Terms, SOC=System-Organ-Klasse, TEAE=behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis

Quelle: N-MOmentum Zusatzanalysen

Die in der Studie N-MOmentum aufgetretenen TEAEs sind in Tabelle 4-82 nach SOC und PT dargestellt. Dabei zeigt sich, dass kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen festgestellt werden kann. Das häufigste unerwünschte Ereignis stellten „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ dar, welches im Placebo-Arm bei 44,2 % der Patienten auftrat und im Inebilizumab bei 40,4 % festgestellt werden konnte und mit p=0,6308 nicht signifikant ist. Bei diesem SOC handelt es sich auch um ein AESI der NMOSD, sodass das Auftreten dieses SOC naheliegend ist.

Tabelle 4-83: TEAEs mit einem Schweregrad ≥ 3 nach SCO und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten (randomisiert-kontrollierte Phase), $AQP4^+$ As-treated Population

	Placebo N=52	**Inebilizumab N=161**	**Relatives Risiko (95 % KI)**	**p-Wert**
Anzahl Patienten – n (%)				
TEAEs mit einem Schweregrad ≥ 3				
Mindestens ein Ereignis mit einem Schweregrad ≥ 3	7 (13,5 %)	14 (8,7 %)	0,65 (0,28, 1,51)	0,2988
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (5,8 %)	4 (2,5 %)	0,43 (0,10, 1,86)	0,3653

KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe, n=Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten, TEAE=behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis

Quelle: N-MOmentum Zusatzanalysen

Während der Studie N-MOmentum sind insgesamt 21 Ereignisse mit einem Schweregrad ≥ 3 aufgetreten. Dabei kam es zu 7 (13,5 %) Ereignissen bei den Patienten, welche mit Placebo behandelt wurden und zu 14 (8,7 %) Ereignissen im Inebilizumab-Arm. Es handelt sich mit p=0,2988 um keinen statistisch signifikanten Vorteil für Inebilizumab. Bei 3 Patienten (5,8 %) im Placebo-Arm konnten „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ mit einem Schweregrad ≥ 3 festgestellt werden, dabei ist ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zu Inebilizumab vorhanden (p=0,3653).

Insgesamt zeigt die Betrachtung der Sicherheit und Verträglichkeit in der Studie N-MOmentum, dass die Behandlung der Patienten mit Inebilizumab als sicher einzuschätzen ist. Im Vergleich zu Placebo kann kein statistisch signifikanter Nachteil durch die Behandlung von AQP4-IgG-seropositiven NMOSD-Patienten mit Inebilizumab festgestellt werden.

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

Nicht zutreffend.

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 0. [16]

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

[16] unbesetzt

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

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

Tabelle 4-4-84 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.

Endpunkt N-MOmentum	**Alter** < 65 vs. ≥ 65	**Alter** < 45 vs. ≥ 45	**Geschlecht** männlich vs. weiblich	**Baseline EDSS** < 5 vs. ≥ 5	**Anzahl vorheriger NMOSD-Schübe** < 2 vs. ≥ 2	**Krankheits-dauer** < 5 vs. ≥ 5	**Region** US vs. nicht-US	**Region** EU vs. nicht-EU	**Vorherige medikamentöse Schub-prävention** ja vs. nein	**Ethnie** Amerikan. Indianisch vs. Ureinwohner Alaskas vs. Asiatisch vs. Schwarz /Afroamerik. vs. Ureinwohner Hawaii oder andere pazifische Insulaner vs. Weiß vs. andere	**Ethnie** Weiß vs. Nicht-weiß
Zeit bis zu einem AC-bestätigten NMOSD-Schub	●	○	●	●	●	●	○	○	○	○	○
Verschlechterung des EDSS	●	○	●	●	●	●	○	○	○	○	○
Kummulative Anzahl aktiver MRT-Läsionen	●	n. d.	●	●	●	●	○	○	○	○	○
NMOSD-bedingte Hospitalisierung	●	○	●	●	●	●	○	○	○	○	○
Veränderung der Schmerzen mittels NRS											
Schmerz-Werte für Beine	n. d.	○	○	○	○	○	n. d.	n. d.	○	n. d.	○

AC=Adjudication Committee, EDSS=Expanded Disability Status Scale, EU=Europäische Union, MRT=Magnetresonanztomographie, NMOSD=Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen, NRS=Numerische Bewertungsskala, US=Vereinigte Staaten von Amerika, vs.=versus

●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-85 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 4-85: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die N-MOmentum-Studie und die durchgeführten Subgruppenanalysen.

Endpunkt N-MOmentum	**Alter** < 65 vs. ≥ 65	**Alter** < 45 vs. ≥ 45	**Geschlecht** männlich vs. Weiblich	**Baseline EDSS** < 5 vs. ≥ 5	**Anzahl vorheriger NMOSD-Schübe** < 2 vs. ≥ 2	**Krankheits-dauer** < 5 vs. ≥ 5	**Region** US vs. nicht-US	**Region** EU vs. Nicht-EU	**Vorherige medikamentöse Schubprävention** ja vs. nein	**Ethnie** Amerikan. Indianisch vs. Ureinwohner Alaskas vs. Asiatisch vs. Schwarz /Afroamerik. vs. Ureinwohner Hawaii oder andere pazifische Insulaner vs. Weiß vs. andere	**Ethnie** Weiß vs. Nicht-weiß
Zeit bis zu einem AC-bestätigten NMOSD-Schub	0,1173	0,2497	0,8035	0,2573	0,8490	0,7421	0,9911	0,5288	0,9353	0,8950	0,5491
Verschlechterung des EDSS	0,9766	0,7458	0,9489	0,9222	0,6118	0,6036	0,9471	0,7562	0,5127	0,9501	0,7543
Kummulative Anzahl aktiver MRT-Läsionen	0,2468		0,2725	0,6804	0,4034	0,8764	0,4043	0,8818	0,4348	0,1603	0,2136
NMOSD-bedingte Hospitalisierung	k. A.	0,2508	k. A.	0,3684	0,3739	0,5236	0,3093	0,8784	k. A.	k. A.	0,2060

Endpunkt N-MOmentum	**Alter** < 65 vs. ≥ 65	**Alter** < 45 vs. ≥ 45	**Geschlecht** männlich vs. Weiblich	**Baseline EDSS** < 5 vs. ≥ 5	**Anzahl vorheriger NMOSD-Schübe** < 2 vs. ≥ 2	**Krankheits-dauer** < 5 vs. ≥ 5	**Region** US vs. nicht-US	**Region** EU vs. Nicht-EU	**Vorherige medikamentöse Schubprävention** ja vs. nein	**Ethnie** Amerikan. Indianisch vs. Ureinwohner Alaskas vs. Asiatisch vs. Schwarz /Afroamerik. vs. Ureinwohner Hawaii oder andere pazifische Insulaner vs. Weiß vs. andere	**Ethnie** Weiß vs. Nicht-weiß
Veränderung der Schmerzen mittels NRS (Kovarianzanalyse-Modell)											
Schmerz-Werte für Beine	0,8613		0,8758	0,2324	**0,0265**	0,8638			0,1524		0,0731

AC=Adjudication Committee, EDSS=Expanded Disability Status Scale, EU=Europäische Union, k. A.=keine Angabe, MRT=Magnetresonanztomographie, NMO =Neuromyelitis-optica, NMOSD=Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen, NRS=numerische Bewertungsskala, US=Vereinigte Staaten, vs.=versus

Quelle: CSR N-MOmentum Tabelle 14.2.1.4.1e, 14.2.1.6e, 14.2.1.7c, 14.2.1.8c, 14.2.1.9c, Anhang 4-G

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.

In Tabelle 4-85 wurden die Ergebnisse der Subgruppenanalyse der signifikanten Endpunkte dargestellt. Weitere Ergebnisse sind im Anhang 4-G aufgeführt.

Im Folgenden wird die Subgruppenanalyse der signifikanten Endpunkte mit signifikanten Interaktionstest im Detail dargestellt. Die weiteren Subgruppenanalysen sind ebenfalls im Anhang 4-G aufgeführt.

Von den dargestellten Interaktionstests (siehe Tabelle 4-85) betrifft nur eine signifikante Subgruppenanalyse einen signifikanten Endpunkt. Dabei handelt es sich um die Betrachtung des Schmerz-Wertes in den Beinen, welcher mittels NRS erhoben wurde. Es kann eine Effektmodifikation in Abhängigkeit der Anzahl vorheriger NMOSD-Schübe festgestellt werden. Die detaillierte Darstellung dieser Analyse ist in Tabelle 4-86 aufgeführt. Die weiteren Subgruppenanalysen sind in sich konsistent.

Die Analyse der Schmerzen in den Beinen in Abhängigkeit zur Anzahl vorheriger NMOSD-Schübe zeigt eine signifikante Interaktion (p=0,0265). Bei den Patienten, welche vor Beginn der Studie weniger als zwei NMOSD-Schübe hatten, kann kein signifikanter Unterschied zwischen dem Placebo-Arm und der Behandlung mit Inebilizumab festgestellt werden (p=0,3884). Hingegen zeigt sich bei den Patienten, welche vor Studienbeginn zwei oder mehr Schübe erlitten haben, ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen (p=0,0009). Dabei kann festgestellt werden, dass es vor allem in der Placebopopulation zu einer deutlichen Verschlechterung in Bezug auf die Schmerzen kommt (LSM=1,572; SE=0,362), während bei den Patienten, welche mit Inebilizumab behandelt wurden, nur eine geringe Verschlechterung hinsichtlich der Schmerzen in den Beinen festgestellt wurde und somit die

Schmerzen stabil bleiben (LSM=0,18; SE 0,195). Insgesamt kann festgestellt werden, dass Patienten, welche zwei oder mehr vorherige NMOSD-Schübe erlitten haben, bei der Behandlung mit Inebilizumab einen deutlichen und statistisch signifikanten Vorteil gegenüber Placebo bei Schmerzen in den Beinen haben. Über 50 % der NMOSD-Patienten haben starke Schmerzen in den Beinen [109]. Die Ursachen sind zum einen NMOSD-bedingte starke und schmerzhafte Spastiken der Beine, aber auch neuropathische Schmerzen, welche häufig in den Beinen lokalisiert sind [68, 110]. Die NMOSD Schübe können zur Entwicklung sekundärer Schmerzen führen, so sind parese- und fehlstellungsbedingte Schmerzen beschrieben [111]. Hier zeigt sich der Vorteil von Inebilizumab in der Subgruppe der Probanden mit mindestens zwei Schüben.

Zur Einordnung der Schmerzen in den Beinen der Patienten mit „Anzahl vorheriger NMOSD-Schübe ≥ 2“ wurde die SMD mittels Hedges‘ g berechnet. Dabei zeigt sich, dass es sich bei dieser Subgruppe um einen patientenrelevanten und statistisch signifikanten Effekt handelt (SMD=0,613; 95 % KI=0,251, 0,975).

Tabelle 4-86: Subgruppenanalyse zu Schmerz-Werte für Beine mittels NRS bei der Betrachtung der Anzahl vorheriger NMOSD-Schübe bei Patienten mit APQ4-IgG-seropositiver NMOSD

		Placebo (N=52)	**Inebilizumab (N=161)**
Schmerz-Werte für Beine			
Anzahl vorheriger NMOSD-Schübe < 2	n	12	24
	LSM (SE)[b]	-0,083 (0,651)	0,625 (0,453)
	LSM-Differenz (SE)[b]	0,708 (0,810)	
	95 % KI[b]	(-0,940, 2,355)	
	p-Wert	0,3884	
Anzahl vorheriger NMOSD-Schübe ≥ 2	n	39	135
	LSM (SE)[b]	1,572 (0,362)	0,183 (0,195)
	LSM-Differenz (SE)[b]	-1,389 (0,412)	
	95 % KI[b]	(-2,201, -0,576)	
	p-Wert	0,0009	
Interaktion mit Behandlung	p-Wert	0,0265	

KI=Konfidenzintervall, LSM=kleinstes quadratisches Mittel, N=Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe, n=Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten, NMO=Neuromyelitis-optica, NMOSD=Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen

Quelle: N-MOmentum Zusatzanalysen

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 4-87: Liste der eingeschlossenen Studien und verfügbaren Quellen der RCT mit Inebilizumab

Studie	Datenquellen
N-MOmentum	Studienbericht [16]
	Studienregistereinträge [88-93, 96, 98, 99]
	Studienpublikationen [94, 95, 97, 100]
	Weitere Quellen [101, 102]

Studienbericht zu N-MOmentum:

Horizon Therapeutics GmbH, Clinical Study Report – CD-IA-MEDI-551-1155, A Double-masked, Placebo-controlled Study with Open-label Period to Evaluate the Efficacy and Safety of MEDI-551 in Adult Subjects with Neuromyelitis Optica and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders

Studienregistereinträge zu N-MOmentum

Horizon Therapeutics, clinicaltrials.gov. Studienregistereintrag NCT02200770: N-MOmentum: A Clinical Research Study of Inebilizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02200770, [Aufgerufen am: 12.05.2022]. 2014

Horizon Therapeutics GmbH, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) - Studienregistereintrag JPRN-JapicCTI-184035: A Double-masked, Placebo-controlled Study With Open-label Period to Evaluate the Efficacy and Safety of MEDI-551 in Adult Subjects With Neuromyelitis Optica and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184035, [Aufgerufen am: 12.05.2022]. 2018

Horizon Therapeutics GmbH, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) - Studienregistereintrag PER-079-14: A DOUBLE-MASKED, PLACEBO-CONTROLLED STUDY WITH OPEN LABEL PERIOD TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF MEDI-551 IN ADULT SUBJECTS WITH NEUROMYELITIS OPTICA AND NEUROMYELITIS OPTICA SPECTRUM DISORDERS. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-079-14, [Aufgerufen am: 12.05.2022]. 2015

Horizon Therapeutics GmbH, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) - Studienregistereintrag NCT02200770: N-MOmentum: A Clinical Research Study of Inebilizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. URL:

https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02200770, [Aufgerufen am: 12.05.2022]. 2014

Horizon Therapeutics GmbH, EU-Clinical Trials Register Studienregistereintrag 2014-000253-36: A Double-masked, Placebo-controlled Study with Open-label Period to Evaluate the Efficacy and Safety of MEDI-551 in Adult Subjects with Neuromyelitis Optica and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-000253-36/results, [Aufgerufen am: 12.05.2022]. 2014

Horizon Therapeutics GmbH, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) JPRN-JapicCTI-184035: A Double-masked, Placebo-controlled Study With Open-label Period to Evaluate the Efficacy and Safety of MEDI-551 in Adult Subjects With Neuromyelitis Optica and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184035. URL: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01948595/full, [Aufgerufen am: 12.05.2022]. 2018

Horizon Therapeutics GmbH, clinicaltrials.gov NCT02200770: A Double-masked, Placebo-controlled Study With Open Label Period to Evaluate MEDI-551 in Neuromyelitis Optica and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02200770. URL: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02048049/full, [Aufgerufen am: 12.05.2022]. 2014

Horizon Therapeutics GmbH, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) JPRN-JapicCTI-184035: A DOUBLE-MASKED, PLACEBO-CONTROLLED STUDY WITH OPEN LABEL PERIOD TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF MEDI-551 IN ADULT SUBJECTS WITH NEUROMYELITIS OPTICA AND NEUROMYELITIS OPTICA SPECTRUM DISORDERS. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-079-14. URL: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01826829/full, [Aufgerufen am: 12.05.2022]. 2015

Horizon Therapeutics GmbH, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) - Studienregistereintrag CTRI/2018/09/015658 A clinical research study to evaluate efficacy and safety of MEDI-551 in adult patients with Neuromyelitis Optica and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders (a type of neurological disorder). URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=26169, [Aufgerufen am: 12.05.2022]. 2022

Studienpublikationen zu N-MOmentum:

Cree, B. A., Bennett, J. L., Kim, H. J., Weinshenker, B. G., Pittock, S. J. et al. Sensitivity analysis of the primary endpoint from the N-MOmentum study of inebilizumab in NMOSD. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England) 2021; 27(13): 2052-2061.

Cree, B. A. C., Bennett, J. L., Kim, H. J., Weinshenker, B. G., Pittock, S. J. et al. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOmentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. The Lancet 2019; 394(10206): 1352-1363.

Marignier, R., Bennett, J. L., Kim, H. J., Weinshenker, B. G., Pittock, S. J. et al. Disability Outcomes in the N-MOmentum Trial of Inebilizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation 2021; 8(3).

Flanagan, E. P., Levy, M., Katz, E., Cimbora, D., Drappa, J. et al. Inebilizumab for treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder in patients with prior rituximab use from the N-MOmentum Study. Multiple Sclerosis and Related Disorders 2021.

Weitere Quellen:

Horizon Therapeutics GmbH, Clinical Study Protocol CD-IA-MEDI-551-1155 Amendment 6, A Double-masked, Placebo-controlled Study with Open-label Period to Evaluate the Efficacy and Safety of MEDI-551 in Adult Subjects with Neuromyelitis Optica and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders, 2018

Horizon Therapeutics GmbH, Statistical Analysis Plan - Protocol CD-IA-MEDI-551-1155 Amendment 4, A Double-masked, Placebo-controlled Study with Open-label Period to Evaluate the Efficacy and Safety of MEDI-551 in Adult Subjects with Neuromyelitis Optica and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders, 2018

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 GBA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

4.3.2.1.1.1 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:

1) *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.*

2) *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 4-88: 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
N-MOmentum	ja	ja	abgeschlossen	28 Wochen	300 mg Inebilizumab Placebo

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 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 ist der 07.03.2022, eine Aktualisierung erfolgte am 12.5.2022.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-11 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-89: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

4.3.2.1.1.2 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.

Suche nach Inebilizumab

Die Suche entspricht der Suche wie unter Abschnitt 4.3.1.1.2 und wird nur aus Gründen der Vollständigkeit erneut dargestellt.

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach RCTs mit dem Wirkstoff Inebilizumab in bibliographischen Datenbanken am 07.03.2022 und 12.05.2022 entsprechend Abschnitt 4.2.3 durchgeführt. Aus dieser Recherche resultierten 157 Ergebnisse, wovon 23 in MEDLINE/Pubmed, 84 in EMBASE und 50 in der Cochrane Datenbank identifiziert wurden. Hiervon konnten 62 Ergebnisse aufgrund von Duplikaten ausgeschlossen werden. Bei der Aktualisierung der Recherche am 12.05.2022 wurden 5 weitere Ergebnisse identifiziert, davon

2 weitere Publikationen in MEDLINE/Pubmed, 3 in EMBASE und keine weiteren Ergebnisse in der Cochrane Datenbank. Zwei dieser Ergebnisse waren Duplikate und wurden daher ausgeschlossen. Die anschließend verbliebenen 98 Publikationen wurden anhand der Informationen des Titels und des Abstracts von zwei unabhängigen Personen nach Relevanz für die vorliegende Nutzenbewertung selektiert. Die zugrundeliegenden Ein- und Ausschlusskriterien sind in Abschnitt 4.2.2 dargestellt. Es erfolgte ein Ausschluss von allen Publikationen, welche den Ein- und Ausschlusskriterien nicht entsprachen. Die verbliebenen 8 Treffer wurden im Volltext analysiert und selektiert. Die systematische bibliographische Recherche ergab 7 relevante Volltextpublikationen. Eine direkt vergleichende Studie von Inebilizumab gegenüber einem oder mehrere Arzneimittel der zVT liegt nicht vor. Diese Ergebnisse basierten alle auf der Studie N-MOmentum, welche für die vorliegenden indirekten Vergleiche herangezogen wurden. Es handelt sich dabei um die Zulassungsstudie von Inebilizumab, welche auch für die vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt wird. Die dargestellte OLP ist ein Teil der N-MOmentum-Studie, bei welcher die Probanden mehr als 2 Jahre mit Inebilizumab behandelt und beobachtet wurden.

Suche nach Interventionen der zVT

Am 07.03.2022 und 12.05.2022 erfolgte eine bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Datenbank um relevante RCTs identifizieren. Die Grundlage für diese Recherche bilden die in Tabelle 4-3 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien. Im Zuge der systematischen Literaturrecherche wurde nach Eculizumab, Satralizumab, Azathioprin, Mycophenolat Mofetil (MMF), Rituximab und Tocilizumab als mögliche zVTs gesucht.

Dabei handelt es sich bei Satralizumab und Eculizumab die beiden neben Inebilizumab in der Indikation zugelassenen Arzneimittel, während die anderen Arzneimittel keine Zulassung im Anwendungsgebiet haben. Bei der systematischen Literaturrecherche für RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel Inebilizumab konnten im Anwendungsgebiet keine direkt vergleichenden Studien gegenüber einer oder mehrerer Arzneimittel der zVT identifiziert werden. Ein indirekter adjustierter Vergleich von Inebilizumab mit der zVT oder Teilen der zVT stellt daher die bestverfügbare Evidenz dar. Da im Anwendungsgebiet keine Multikomparatorstudien vorliegen, können nur indirekte adjustierte Vergleiche mit Teilen der zVT durchgeführt werden.

Die systematische Literaturrecherche zur zVT ergab 398 Treffer, davon 103 Ergebnisse in der Cochrane Datenbank, 232 bei EMBASE und 63 bei MEDLINE/Pubmed von denen 147 Duplikate entfernt wurden. Bei der Aktualisierung am 12.05.2022 konnten 10 weitere Ergebnisse identifiziert werden, davon 2 Ergebnisse in der Cochrane Datenbank, 6 EMBASE und 2 Ergebnisse bei MEDLINE/Pubmed. Davon wurden 4 Duplikate ausgeschlossen. Von den insgesamt 257 Ergebnissen erfolgte eine Selektion durch zwei unabhängige Personen nach Titel und Abstrakt. Anschließend wurden 17 Publikationen im Volltext analysiert und bewertet. Es erfolgte ein Ausschluss von 14 Publikationen, welche den Ein- und Ausschlusskriterien nicht entsprachen.

Zu den Arzneimitteln Rituximab, MMF, Azathioprin und Tocilizumab konnten keine relevanten Publikationen identifiziert werden. Zu MMF und Tocilizumab liegen im Anwendungsgebiet keine RCTs vor. RCTs zu Rituximab und Tocilizumab zur Behandlung von NMOSD waren aufgrund der eingeschlossenen Population ungeeignet, da weniger als 80 % der Studienteilnehmer AQP4-IgG-seropositiv waren und somit nicht der Zulassungspopulation von Inebilizumab entsprechen.

Bei der systematischen Literaturrecherche wurden 6 Publikationen zu Eculizumab im Volltext analysiert und ausgeschlossen. Die Publikationen zu Eculizumab zur Behandlung von AQP4-IgG-seropositiver NMOSD basieren auf der PREVENT-Studie. Eine Analyse der Publikationen im Volltext zeigte, dass diese nicht geeignet war, um für einen adjustierten indirekten Vergleich herangezogen zu werden. Der Ausschluss der PREVENT-Studie ist in Abschnitt 4.2.3.2 dargestellt.

Zur SAkuraStar-Studie wurden 3 Publikationen identifiziert, welche für einen indirekten adjustierten Vergleich von Inebilizumab zu Satralizumab herangezogen werden.

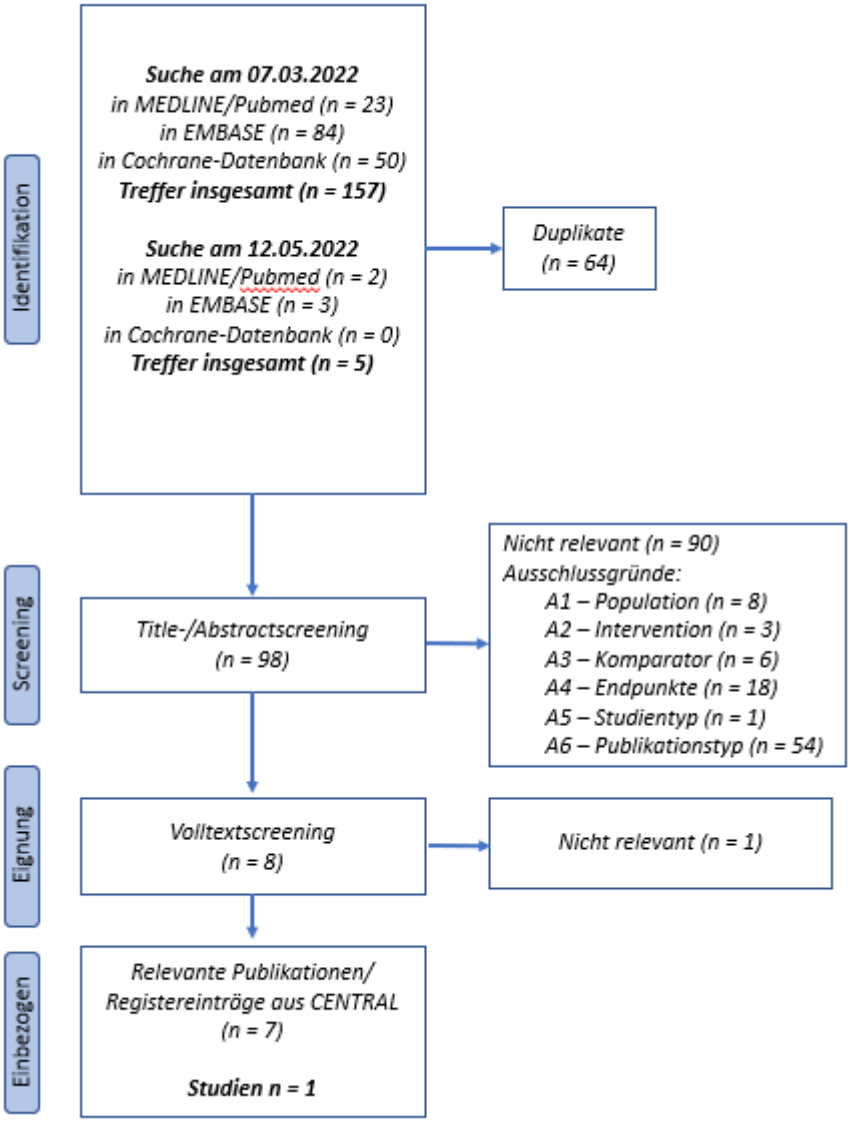

Abbildung 4-8: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Inebilizumab

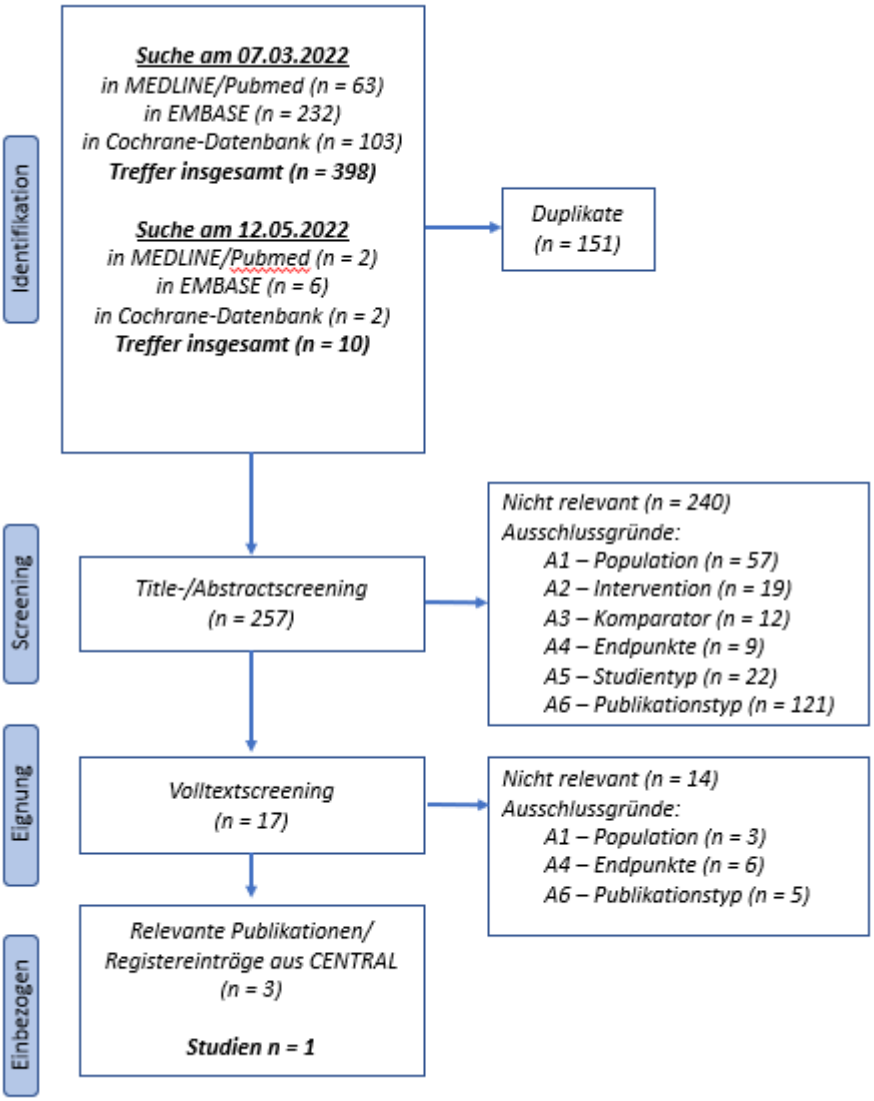

Abbildung 4-9: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien zu Interventionen der zVT

4.3.2.1.1.3 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 4-11) 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 4-90: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
Inebilizumab				
N-MOmentum	clinicaltrials.gov NCT02200770 [88] WHO ICTRP JPRN-JapicCTI-184035 [89] PER-079-14 [90] NCT02200770 [91] CTRI/2018/09/015658 [92] EU-CTR 2014-000253-36 [93]	Ja	Ja [94-100]	abgeschlossen
Satralizumab				
SAkuraStar	Clinicaltrials.gov NCT02073279 [112] WHO ICTRP NCT02073279 [113] EU-CTR 2015-005431-41 [114] AMIce 2015-005431-41 [115]	Nein	Ja [116-118]	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-13 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche nach Studienregistereinträgen zur Identifizierung von relevanten RCTs mit Inebilizumab erfolgte am 07.03.2022 und 12.05.2022 in den Studienregistern Clinicaltrials.gov, ICTRP, EU-CTR und der AMIce-Datenbank. Anschließend erfolgte eine Selektion gemäß der in Abschnitt 4.2.2 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien. Die Begutachtung der Treffer erfolgte durch zwei unabhängige Gutachter.

4.3.2.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des GBA

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 4-11) 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 4-91: 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)
SAkuraStar	Dossier, Modul 4 (2021-07-15-D-693) [15] G-BA Nutzenbewertung Satralizumab [29]	Nein	Ja	Ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-14 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.

Es erfolgte eine Suche nach Studien im Anwendungsgebiet der NMOSD auf der Internetseite des G-BA am 07.03.2022 und 13.05.2022. Dabei konnte eine Nutzenbewertung zum Wirkstoff Satralizumab identifiziert werden [29]. Diese Nutzenbewertung basiert auf den Studien

SAkuraSky und SAkuraStar, in der Indikation „Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD), die Aquaporin-4-Antikörper-positiv sind“. Bei der Studie SAkuraSky handelt es sich um eine Kombinationstherapie, welche im Folgenden nicht berücksichtigt wird. Für den vorliegenden indirekten Vergleich gegenüber Inebilizumab wird die Studie SAkuraStar herangezogen, in welcher Satralizumab als Monotherapie eingesetzt wurde.

4.3.2.1.1.5 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 0) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-92: Studienpool – Studien für den indirekten Vergleich

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des von Inebilizumab (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])
Placebo-kontrolliert						
N-MOmentum	ja	ja	nein	ja [16]	ja [88-93, 96, 98, 99]	ja [16, 94, 95, 97, 100-102]
SAkuraStar	nein	nein	ja	nein	ja [112-116]	ja [15, 29, 116-120]

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.

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des von Inebilizumab (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studien-berichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.						

4.3.2.1.2 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.***

4.3.2.1.2.1 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.

In Tabelle 4-93, Tabelle 4-94, und Tabelle 4-95 werden die N-MOmentum-Studie und die SAkuraStar-Studie (Satralizumab) beschrieben.

Tabelle 4-93: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien für die indirekten Vergleiche

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
N-MOmentum	RCT, doppelblind, parallel, multi-zentrisch, Phase II/III	Erwachsene Patienten im Alter von mind. 18 Jahre mit AQP4-IgG seropositiver NMOSD mit ≥ 1 akuter NMOSD-Schub im Vorjahr oder ≥ 2 Schübe in den letzten 2 Jahren, die eine Rescue-Therapie erfordern, und ein EDSS-Wert bei der Randomisierung ≤ 7,5	Gesamtpopulation: Inebilizumab (n= 174) Placebo (n= 56) AQP-IgG-seropositive Patienten: Inebilizumab (n= 161) Placebo (n= 52)	RCP: 28 Wochen	Australien, Bulgarien, Kanada, Kolumbien, Tschechische Republik, Estland, Deutschland, Hongkong, Ungarn, Israel, Japan, Republik Korea, Mexiko, Republik Moldau, Neuseeland, Peru, Polen, Russische Föderation, Serbien, Südafrika, Taiwan, Thailand, Türkei und die USA 01/2015 – 10/2018 (11/2020)	<u>Primärer Endpunkt:</u> Zeit bis zu einem AC-bestätigten NMOSD-Schub <u>Sekundäre Endpunkte:</u> • Verschlechterung des EDSS-Wertes • Veränderung der Niedrigkontrast-sehschärfe • Verringerung von aktiven MRT-Läsionen (neue Gd-anreichernde T1- oder neue/vergrößerte T2-Läsionen • Reduktion der NMOSD-bedingten stationäre Krankenhausaufenthalte • Jährliche NMOSD-Schubrate <u>Explorative Endpunkte:</u> • SF-36v2: MCS und PCS (Mental/Physical component score) • Schmerzen mittels NRS

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						• Veränderung der mRS • Suizidalität (mittels C-SSRS) <u>Zusätzliche Analysen:</u> • Schweregrad eines NMOSD-Schubs <u>Sicherheit und Verträglichkeit</u>
SAkuraStar (BN40900, SA-309JG)	RCT, -doppelblind, multizentrisch, parallel, Phase III	Patienten (18 – 74 Jahre) mit NMOSD	<u>Gesamtpopulation</u> Satralizumab n=63 Placebo=32 <u>AQP4-AK-positiv</u> Satralizumab n=41 Placebo n=23	RCP: 24 Wochen 1. Datenschnitt (geplant: 1,5 Jahre nach Randomisierung des letzten Patienten): 12.10.2018 2. Datenschnitt (ungeplant, Sicherheits-Follow-up auf Anforderung der FDA, nur Verträglichkeit): 07.06.2019 3. Datenschnitt für Publikationszwecke (ungeplant, für die Nutzenbewertung nicht relevant): 18.02.2020	44 Studienzentren in 13 Ländern: Bulgarien (3), Georgien (1), Italien (1), Kanada (3), Kroatien (1), Malaysia (1), Polen (2), Rumänien (1), Südkorea (3), Taiwan (1), Türkei (1), Ukraine (6), USA (20) Studienzeitraum: 08/2014–03/2022 (geplantes Studienende)	<u>Primärer Endpunkt:</u> Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubs <u>Sekundäre Endpunkte:</u> • Krankheitsschübe: Anteil schubfreier Patienten, jährliche Schubrate • Sehschärfe (Snellen-Chart, LCSLC) • Fatigue (FACIT-FatigueScore) • Schmerz (VAS) • Fortschreiten der Behinderung (EDSS/FSS, mRS, T25W) • Subjektive Belastung von Pflegepersonen

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						(ZBI) • Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) • Verträglichkeit • Pharmakokinetik • Pharmakodynamik

AK=Antikörper, EDSS=Expanded Disability Status Scale, EQ-5D=EuroQol 5 Dimensions, FACIT=Functional Assessment of Chronic Illness Therapy, FDA=Food and Drug Administration, FSS=Functional System Scores, LCSLC=Low-Contrast Sloan Letter Chart, mRS=Modifizierte Rankin Skala, NMOSD=Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen, RCP=Randomisiert-kontrollierte Phase, RCT=Randomisiert-kontrollierte Studie, SF-36=Short Form 36 Health Survey Questionnaire, T25W=Timed 25-Foot Walk Test, VAS=Visuelle Analogskala,

Quelle: CSR N-MOmentum [16], Dossier Satralizumab – Modul 4 [15]

Tabelle 4-94: Charakterisierung der Interventionen – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Behandlungsarm	Placebo-Arm	*ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.*
N-MOmentum	300 mg Inebilizumab in einer 90-minütige IV-Infusion über einen Infusionsapparat an Tag 1 und Tag 15	Placebo in einer 90-minütigen IV-Infusion über einen Infusionsapparat an Tag 1 und Tag 15	Alle Patienten mussten ihre vorherige Medikation vor Tag 1 der RCP absetzen. Zur Verhinderung eines Schubs, bis sich die volle Wirkung von Inebilizumab entwickelt hat, erhielten die Patienten eine zweiwöchige Behandlung mit Kortikosteroiden (Tag 1 bis 14). Die Patienten erhielten Prednison 20 mg/Tag oder ein gleichwertiges PO-Glukokortikoid, gefolgt von einem Ausschleichungsschema von Tage 15 bis 21: • 15 mg Prednison PO an Tag 15 • 10 mg Prednison PO an Tag 16

			• 7,5 mg Prednison PO an Tag 17 • 5 mg Prednison PO an den Tagen 18 und 19 • 2,5 mg Prednison PO an den Tagen 20 und 21 Während des RCP wurden alle Patienten vor der IP-Verabreichung an den Tagen 1 und 15 vorbehandelt mit IV Methylprednisolon (80-125 mg oder gleichwertiges Glukokortikoid), PO Diphenhydramin (25-50 mg oder äquivalentes Antihistaminikum) und PO Paracetamol (Paracetamol; 500-650 mg) prophylaktisch, um das Risiko von infusionsbedingten Reaktionen zu verringern
SAkuraStar	120 mg als subkutane Injektion in Woche 0, 2, 4 und dann alle vier Wochen	Verabreichung eines Placebos als subkutane Injektion in Woche 0, 2, 4 und dann alle vier Wochen	Keine IST im Behandlungszeitraum

IP=Prüfpräparat, IST=Immunsuppressive Therapie, IV=Intravenös, mg=Milligramm, OLP=open-label Phase, PO=Orale Verabreichung

Quelle: CSR N-MOmentum [16], Dossier Satralizumab – Modul 4 [15]

Tabelle 4-95: Charakterisierung der Studienpopulationen der eingeschlossenen Studienpopulationen –N-MOmentum und SAkuraStar für indirekte Vergleiche

	N-MOmentum		**SAkuraStar**	
Charakteristika	**Placebo (N-MOmentum) (N=52)**	**Inebilizumab (N-MOmentum) (N=161)**	**Placebo (SAkuraStar) (N=23)**	**Satralizumab (SAkuraStar) (N=41)**
Demographische Charakteristika				
Alter (Jahre) – n Mittelwert (SD) Median (Min./Max.) < 65 (%) ≥ 65 (%)	52 42,4 (14,3 %) 43,0 (18, 74 %) 48 (92,3 %) 4 (7,7 %)	161 43,2 (11,6 %) 43,0 (18, 73 %) 155 (96,3 %) 6 (3,7 %)	23 40,1 (11,5) 43 (20–56)	41 46,0 (12,0) 47 (22–70)
Geschlecht – n Männlich (%) Weiblich (%)	52 3 (5,8 %) 49 (94,2 %)	161 10 (6,2 %) 151 (93,8 %)	23 1 (4,3 %) 22 (95,7 %)	41 10 (24,4 %) 31 (75,6 %)
Ethnie – n Kaukasisch (%) Asiatisch (%) Schwarz (%) Andere[a] (%)	52 24 (46,2 %) 8 (15,4 %) 5 (9,6 %) 15 (28,8 %)	161 86 (53,4 %) 37 (23 %) 14 (8,7 %) 24 (14,9 %)	23 13 (56,5 %) 6 (26,1 %) 3 (13,0 %) 1 (4,3 %)	41 19 (46,3 %) 7 (17,1 %) 11 (26,8 %) 4 (9,8 %)
Geografische Region, n (%) Asien (%) Europa/andere (%) Nordamerika (%)			23 5 (21,7 %) 6 (26,1 %) 12 (52,2 %)	41 5 (12,2 %) 8 (19,5 %) 28 (68,3 %)
Ethnische Herkunft – n Hispanisch oder Latino (%) Nicht-hispanisch oder Latino (%)	52 15 (28,8 %) 37 (71,2 %)	161 25 (15,5 %) 136 (84,5 %)		
Region US vs. nicht-US – n US Nicht-US	52 11 (21,2 %) 41 (78,8 %)	161 27 (16,8 %) 134 (83,2 %)		
Region Japan vs. nicht-Japan – n Japan Nicht-Japan	52 1 (1,9 %) 51 (98,1 %)	161 6 (3,7 %) 155 (96,3 %)		
Region EU vs. nicht-EU – n EU Nicht-EU	52 10 (19,2 %) 42 (80,8 %)	161 40 (24,8 %) 121 (75,2 %)		
Größe (cm) – n Mittelwert (SD) Median (Min./Max.)	52 161,81 (7,25) 162,30 (144,8, 176,0)	159 163,86 (7,73) 164,00 (143,0, 185,4)	23 163,80 (6,16) 162 (154,9, 182,0)	40 164,42 (8,30) 165,05 (152,4, 185,4)

	N-MOmentum		SAkuraStar	
Charakteristika	**Placebo (N-MOmentum) (N=52)**	**Inebilizumab (N-MOmentum) (N=161)**	**Placebo (SAkuraStar) (N=23)**	**Satralizumab (SAkuraStar) (N=41)**
Gewicht (kg) – n	52	160	23	41
Mittelwert (SD)	71,79 (19,97)	68,16 (17,55)	67,13 (17,49)	76,60 (22,77)
Median (Min./Max)	69,55 (44,0, 121,2)	65,00 (38,0, 148,4)	67,2 (42,1, 117,3)	75 (46,0, 151,0)
Erstes Quartil			53,5	62
Drittes Quartil			75	83,8
Körpergewicht < Median, n (%)			15 (65,2 %)	19 (46,3 %)
Körpergewicht ≥ Median, n (%)			8 (34,8 %)	22 (53,7 %)
Body Mass Index (kg/m²) – n	52	159	23	40
Mittelwert (SD)	27,300 (6,904)	25,286 (5,642)	24,92 (6,03)	28,46 (8,91)
Median (Min./Max.)	25,100 (18,36, 44,48)	24,610 (15,60, 52,83)	24,27 (17,5, 44,1)	27,16 (18,0, 62,2)
BMI - Kategorie – n	52	159	23	40
Untergewicht (< 18,5) (%)	1 (1,9 %)	10 (6,3 %)	2 (8,7 %)	1 (2,5 %)
Normal (18,5 - < 25) (%)	25 (48,1 %)	79 (49,7 %)	12 (52,2 %)	16 (40,0 %)
Übergewicht (25,0 - < 30) (%)	10 (19,2 %)	45 (28,3 %)	6 (26,1 %)	11 (27,5 %)
Starkes Übergewicht (≥ 30) (%)	16 (30,8 %)	25 (15,7 %)	3 (13,0 %)	12 (30,0 %)
Krankheitsspezifische Charakteristika				
EDSS zu Studienbeginn – n	52	161	23	41
Mittelwert (SD)	4,35 (1,63)	3,81 (1,77)	3,43 (1,55)	4,02 (1,50)
Median (Min./Max.)	4 (1,0, 8,0)	3,5 (0,0, 8,0)	3,5 (1,0–6,5)	4 (1,5–6,5)
Alter beim ersten Schub - n	52	161		
Mittelwert (SD)	37,8 (15,6)	38,6 (12,1)		
Median (Min./Max.)	36,5 (5, 73)	37,0 (16, 70)		
Krankheitsdauer (Jahre)[b] - n	52	161		
Mittelwert (SD)	2,92 (3,54)	2,47 (3,39)		
Median (Min./Max.)	1,67 (0,2 16,9)	1,10 (0,1 22,2)		
< 5 (%)	42 (80,8)	132 (82,0)		
≥ 5 (%)	10 (19,2)	29 (18,0)		

	N-MOmentum		SAkuraStar	
Charakteristika	**Placebo (N-MOmentum) (N=52)**	**Inebilizumab (N-MOmentum) (N=161)**	**Placebo (SAkuraStar) (N=23)**	**Satralizumab (SAkuraStar) (N=41)**
Vorangegangene Therapie zur Prävention eines Schubs[b] – n	52	161	23	41
B-Zell-Depletion (%)			4 (17,4 %)	5 (12,2 %)
Immunsuppressiva/andere (%)	26 (50,0)	81 (50,3)	19 (82,6 %)	36 (87,8 %)
Anzahl der Patienten mit einem Biologikum[b] (%)	7 (13,5)	23 (14,3)		
Anzahl an Patienten ohne eine Immunsuppressionstherapie (außer der Behandlung von akuten Schüben) (%)	25 (48,1)	81 (50,3)		
Anzahl der Patienten mit mindestens einer intravenösen Immunglobulin-Therapie (%)	3 (5,8)	8 (5,0)		
Art des letzten Schubs[b] – n			23	41
Erster Schub (%)			4 (17,4 %)	5 (12,2 %)
Wiederkehrender Schub (%)			19 (82,6 %)	26 (87,8 %)
Art des letzten Schubs vor Einschluss - n	52	161		
Optikusneuritis (%)	19 (36,5)	77 (47,8)		
Myelitis (%)	32 (61,5)	94 (58,4)		
Hirnstamm (%)	8 (15,4)	6 (3,7)		
Zahl der Schübe	52	161		
< 2 (%)	13 (25,0)	24 (14,9)		
≥ 2 (%)	39 (75,0)	137 (85,1)		
Beobachtungsdauer, Tage				
Mittelwert (SD)			715,93 (363,37)	424,78 (379,88)
Median			677	421

BMI=Body Mass Index; EDSS=Expanded Disease Severity Scale, N=Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe, n=Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten, SD=Standardabweichung;

[a] umfasst indigene Völker Amerikas und Alaskas, indigene Bevölkerung Hawaiis oder sonstiger pazifischer Inseln, andere.

[b] im letzten Jahr vor Studienbeginn

Quelle: Dossier Satralizumab – Modul 4 [15], CSR N-MOmentum [16]

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.

Die Studienbeschreibung zur N-MOmentum-Studie befindet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

SAkuraStar (BN40900)

Studienziel

Die Fragestellung der Studie war, ob erwachsene Patienten mit NMOSD von Satralizumab als Monotherapie profitieren. Weiterhin sollten die Sicherheit, die Pharmakodynamik, die Pharmakokinetik und die Immunogenität von Satralizumab untersucht werden.

Studiendesign

Bei der SAkuraStar-Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie. Die Patienten wurden in der randomiserten Phase der Studie (RCP) in einem 2:1 Verhältnis entweder Satralizumab oder dem Placebo-Arm zugeteilt. Anschließend erfolgte eine offene Anschlussphase (OLE), in welcher alle Patienten Satralizumab als Behandlung erhielten. Da die OLE eine einarmige Studie darstellt, erfolgt die Betrachtung der RCP-Phase der SAkuraStar-Studie.

In der vorliegenden Studie konnten die Patienten nach dem Auftreten eines Schubs in die Anschlussphase wechseln. Dadurch war die Beobachtungszeit der Patienten patientenindividuell unterschiedlich.

Studienpopulation, Intervention und Randomisierung

In der Studie SAkuraStar wurden n=168 Patienten im Screening als geeignet für die Studie identifiziert. Anschließend wurden n=73 nicht eingeschlossen und die verbliebenden n=95 Patienten randomisiert. In der Studie wurden Patienten mit NMOSD eingeschlossen, unabhängig vom AQP4-Serostatus. In dem vorliegenden indirekten Vergleich wurde ausschließlich die Zulassungspopulation der Patienten mit AQP4-IgG-seropositiver NMOSD (n=64) betrachtet. Es erfolgte eine Randomisierung von 2:1 von Satralizumab als Monotherapie zu Placebo.

- Satralizumab (n=41)
- Placebo (n=23)

Als Intervention erhielten die Patienten in der Studie entweder eine Monotherapie mit Satralizumab (120 mg) oder Placebo. Es erfolgten subkutane Injektionen in Woche 0, 2, 4 und anschließend alle 4 Wochen während der Studienlaufzeit.

Die Randomisierung der Patienten erfolgte durch ein interaktives Sprach- und Webdialogsystem. Die Grundlage hierzu war eine zuvor definierte Randomisierungsliste. Als Stratifizierungsfaktoren wurden vorangegangene Therapien zur Prävention eines Schubs (B-Zell-Depletion vs. Immunsuppressiva/andere), sowie die Art des letzten Schubs (erster Schub vs. wiederkehrender Schub) im Jahr vor Studienbeginn herangezogen.

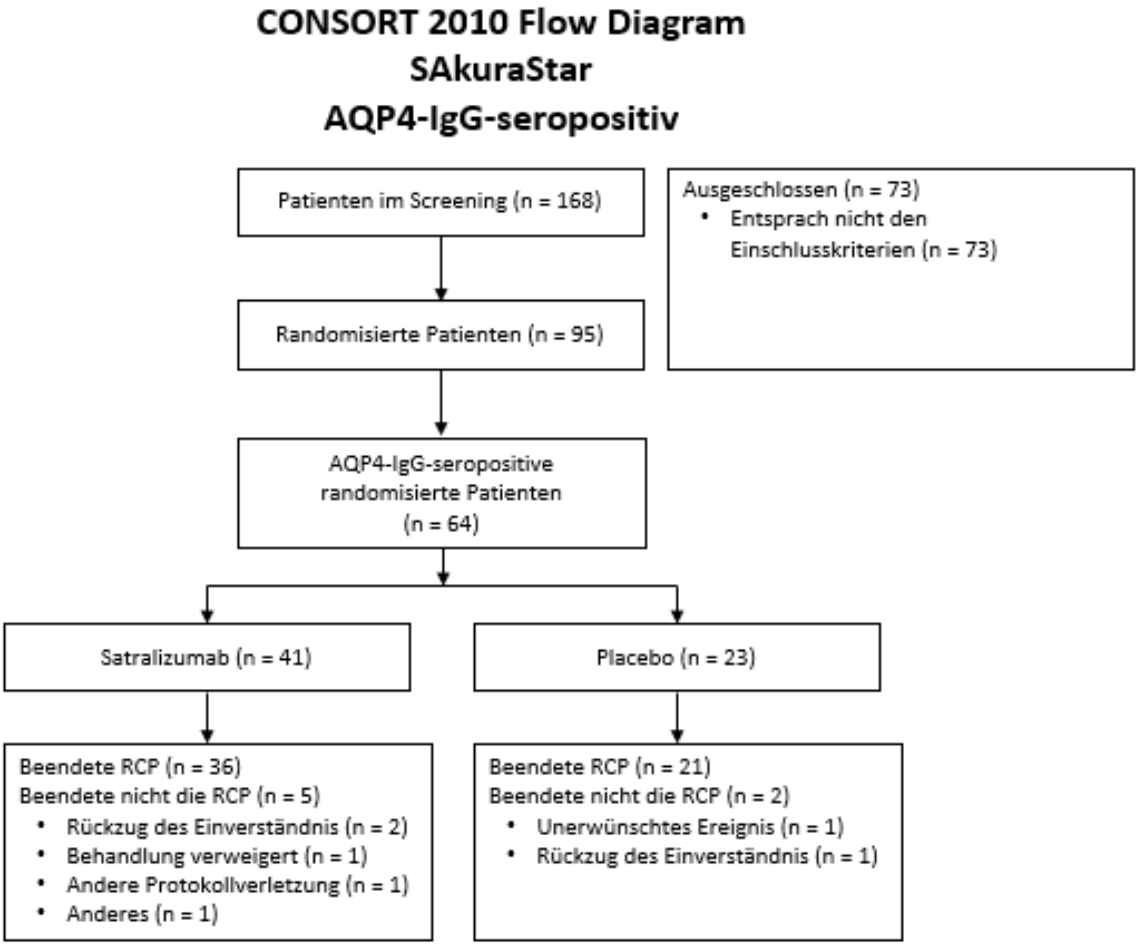

Abbildung 4-10: Patientenfluss der AQP4-IgG-seropositiven Studienteilnehmer in der Studie SAkuraStar.
Quelle: Dossier Satralizumab – Modul 4 [15]

Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien

1. NMO- oder NMOSD-Diagnose:

   a) NMO gemäß den Diagnosekriterien von 2006: Optikusneuritis + akute Myelitis + mindestens zwei der folgenden Kriterien: Wirbelsäulenläsion über mindestens 3 Wirbelkörper oder Gehirn-MRT nicht in Übereinstimmung mit den Kriterien für MS oder Nachweis von AQP4-AK

   b) NMOSD: Nachweis von AQP4-AK und entweder longitudinale Myelitis oder Optikusneuritis

2. Mindestens ein dokumentierter Schub in den letzten zwölf Monaten vor dem Screening

3. EDSS: 0 – 6,5

4. Alter: 18 – 74 Jahre

5. Fähigkeit und Bereitschaft, schriftliche Teilnahmeeinwilligung abzugeben und den Anforderungen des Protokolls zu folgen

Patienten, die seronegativ für AQP4 sind, durften maximal 30 % der Studienpopulation ausmachen.

Ausschlusskriterien

NMOSD-bezogene Ausschlusskriterien

1. Auftreten eines Schubs (auch erster Schub) innerhalb der letzten 30 Tage vor Studienbeginn

Medikamentenbezogene Ausschlusskriterien

2. Vorangegangene Behandlung mit einem IL-6-Inhibitor, Alemtuzumab, Ganzkörperbestrahlung oder Knochenmarktransplantation

3. Vorangegangene Behandlung mit Anti-CD20, Eculizumab, einem monoklonalen AK zur Stimulation von gegen B-Zellen gerichteten Lymphozyten (z. B. Belimumab) oder einer anderen Behandlung, die zur Prävention eines MS-Schubs eingesetzt wird (z. B. Interferon, Natalizumab, Glatirameracetat, Fingolimod, Teriflunomid oder Dimethylfumarat), innerhalb von sechs Monaten vor Studienbeginn

4. Vorangegangene Behandlung mit Anti-CD4, Cladribin, Cyclosphosphamid oder Mitoxantron innerhalb von zwei Jahren vor Studienbeginn

5. Behandlung mit einem experimentellen Wirkstoff innerhalb von drei Monaten vor Studienbeginn

Ausschlusskriterien für die allgemeine Sicherheit

6. Schwangerschaft oder Stillzeit

7. Positiver Schwangerschaftstest oder Verweigerung, während und mindestens drei Monate nach der Behandlung verlässliche Verhütungsmethoden einzusetzen

8. Operationen (ausgenommen kleine Eingriffe) innerhalb von vier Wochen vor Studienbeginn

9. Hinweise auf andere demyelinisierende Erkrankungen oder PML

10. Hinweise auf schwerwiegende, unkontrollierte Begleiterkrankungen, welche gegen die Teilnahme sprechen könnten, wie z. B. andere Erkrankungen des Nervensystems, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, hämatologische Erkrankungen, Atemwegserkrankungen, Muskelerkrankungen, endokrinologische Erkrankungen, urologische Erkrankungen, Erkrankungen des Verdauungssystems, angeborene oder erworbene schwere Immunschwäche

11. Eine bekannte aktive Infektion (ausgeschlossen Nagelpilz oder Karies) innerhalb von vier Wochen vor Studienbeginn

12. Hinweise auf eine aktive chronische Hepatitis B oder C

13. Alkohol- oder Drogenabhängigkeit in der Vorgeschichte innerhalb eines Jahres vor Studienbeginn

14. Divertikulitis in der Vorgeschichte, wenn vom Prüfarzt als problematisch bezüglich Perforation des unteren Gastrointestinaltrakts angesehen

15. Hinweise auf eine aktive Tuberkulose

16. Hinweise auf eine aktive interstitielle Lungenerkrankung

17. Impfung mit einem Lebendimpfstoff innerhalb von sechs Wochen vor Studienbeginn

18. Vorgeschichte maligner Erkrankungen innerhalb von fünf Jahren vor Studienbeginn

19. Vorgeschichte von schwerwiegenden allergischen Reaktionen auf einen biologischen Wirkstoff

20. Aktive Suizidgedanken innerhalb von sechs Monaten vor Studienbeginn, oder Vorgeschichte eines Selbstmordversuchs innerhalb von drei Jahren vor Studienbeginn

21. Vorgeschichte eines Stevens-Johnson-Syndroms

Laborbezogene Ausschlusskriterien

22. Leukozytenzahl < 3,0 × 103/µL

23. Absolute Neutrophilenzahl < 2,0 × 103/µL

24. Absolute Lymphozytenzahl < 0,5 × 103/µL

25. Thrombozytenzahl < 10 × 104/µL

26. AST oder ALT > 1,5 × ULN

Tabelle 4-96: Geplante Studienbesuche der relevanten Endpunkte der Studienteilnehmer in der RCP der SAkuraStar-Studie

	Screen-ing	**Doppelblinde Phase**															**WD**	**SFU**
Woche	**-4 bis -1**	**0 (BL)**	**2**	**4**	**5**	**6**	**8**	**12**	**16**	**20**	**24**	**28, 32, 36, 40, 44**	**48**	**Nach Woche 48**		**Extrabesuch bei einem Schub**	**DOW**	
Studientag	**-27 bis 0**	**1**	**15**	**29**	**36**	**43**	**57**	**85**	**113**	**141**	**169**	**197**	**337**	**Alle 4 Wochen**	**Jede 24 Wochen**	**-**	**-**	**-**	**-**
Fenster in Tagen	-	-	-	-	**±3**	**±3**	**±3**	**±7**	**±7**	**±7**	**±7**	**±7**	**±7**	**±7**	**±7**	-	-	-	-
Injektion des Prüfpräparats		X	X	X			X	X	X	X	X	X	X	X	X		X		
Ein- und Ausschlusskriterien	X	X																	
C-SSRS		X	X	X			X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	
Unerwünschte Ereignisse		Überwachung und Aufzeichnung während der gesamten Studie														X	X	X	
Begleitmedikation		Überwachung und Aufzeichnung während der gesamten Studie														X	X	X	X
Schubbeurteilung		Überwachung und Aufzeichnung während der gesamten Studie														X	X	X	X
EDSS/FSS	X	X									X		X		X	X		X	
EDSS/FSS, Visueller Funktionstest, SF-36, VAS für Schmerzen, FACIT-Fatique, mRS, EQ-5D, T25W	X	X									X		X		X			X	

ZBI		X									X		X		X			X	
MRT	X							X			X		X						

AQP4=Aquaporin 4, C-SSRS=Columbia-Suicide Severity Rating Scale, EDSS=Expanded Disability Status Scale, EQ-5D=EuroQol 5 Dimensions, FACIT=Functional Assessment of Chronic Illness Therapy, FSS=Functional System Scores, mRS=Modifizierte Rankin Skala, MRT=Magnetresonanztomographie, SF-36=Short Form 36 Health Survey Questionnaire, SFU=Safety-follow-up, T25W=Timed 25-Foot Walk Test, VAS=Visuelle Analogskala, ZBI=Zarit Burden Interview

Quelle: Studienprotokoll SAkuraStar [119]

Statistische Analysen

Die statistischen Analysen von Satralizumab basieren auf dem Nutzendossier von Satralizumab [15]. Die Darstellung der Ereignisse in der Studie SAkuraStar erfolgte durch geeignete Effektschätzer, das zugehörige zweiseitige 95 %-KI und p-Werte. Außer bei Endpunkten der Verträglichkeit, wurde bei allen Endpunkten zum Behandlungsarm auf die Stratifizierungsfaktoren einbezogen, welche bei der Randomisierung zu Studienbeginn verwendet wurden. Dabei handelt es sich um die vorangegangene Therapie zur Prävention eines NMOSD-Schubs (B-Zell Depletion oder Immunsuppressiva/andere, im letzten Jahr vor Studienbeginn) und die Art des letzten Schubs (erster Schub oder wiederkehrender Schub, im letzten Jahr vor Studienbeginn).

Für die Verträglichkeitsendpunkte wurde in der SAkuraStar-Studie immer dieselbe Methodik verwendet. Weil zum Teil sehr geringe Ergebnisraten vorliegen, wurde bei diesem Endpunkt auf die Stratifizierung verzichtet, um die Konvergenz der statistischen Modelle sicherzustellen.

Time-to-Event (TTE)-Analysen

Die Analyse der *Time-to-event*-Endpunkte erfolgte mit einem Cox-Regressionsmodell. Die Darstellung des Behandlungseffekts erfolgte jeweils mit dem Hazard Ratio (HR) und dem zugehörigen 95 % KI und den p-Werten (basierend auf zweiseitigem Log-Rank-Test). Die Berechnungen wurden in SAS® mit Hilfe der Verfahren PHREG und LIFETEST vorgenommen und Kaplan-Meier-Kurven einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko (zu mehreren Zeitpunkten) erstellt. Zudem wurden das 25 % Quantil und das 50%Quantil (mediane Überlebenszeit) der TTE-Verteilung mit zugehörigen 95 % KI aus dem Kaplan-Meier-Schätzer berechnet und dargestellt [15].

Wegen der unterschiedlich langen Beobachtungszeiten in den Behandlungsarmen wurden die Verträglichkeitsendpunkte mit TTE-Analyse ausgewertet. Das erstmalige Auftreten eines Ereignisses definierte hierbei ein Event. Eine Adjustierung nach den bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren erfolgte für Verträglichkeitsendpunkte generell nicht. Die Inzidenzen für die Darstellung der UE nach Schweregrad können sich von jenen des Studienberichts unterscheiden. Anders als für die Inzidenzen wurde für die TTE-Analysen das erstmalige Auftreten eines UE in der jeweiligen Schwerekategorie verwendet [15].

Ein HR wurde nur berechnet, wenn über beide Behandlungsgruppen hinweg mindestens zehn Ereignisse auftraten.

Analyse metrisch skalierter Endpunkte

Im Zeitverlauf erhobene metrisch skalierte Endpunkte wurden mittels eines gemischten Modells für Messwiederholungen (MMRM, Mixed Effect Model Repeat Measurements) analysiert. Für den vorliegenden indirekten Vergleich wurde kein metrisch skalierter Endpunkt herangezogen.

Analyse von Zähldaten

Die jährliche Schubrate wurde mit einem negativ-binomialen Regressionsmodell analysiert. Um die unterschiedlich lange Beobachtungsdauer der Patienten zu berücksichtigen, wurde die log-transformierte individuelle Beobachtungszeit (Tag des Studieneinschlusses bis Tag der letzten Visite oder, falls zutreffend, Tag des vorzeitigen Studienabbruchs) als Offset-Variable in das Modell aufgenommen. Der Vergleich erfolgte über das Verhältnis der jährlichen Schubrate, dem zugehörigen 95 % KI und der p-Werte.

Studienziele und Endpunkte

Die folgenden patientenrelevanten Endpunkte wurden erhoben:

- Morbidität
    - Krankheitsschübe
    - Fortschreiten der Behinderung (EDSS, FSS)
    - Sehschärfe (Snellen-Sehtest)
    - Fatigue (FACIT-Fatigue-Score)
    - Schmerz (VAS)
    - Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)
- Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse (UE)
- Mortalität: Todesfälle

Für den indirekten Vergleich von Inebilizumab gegenüber Satralizumab mit Placebo als Brückenkomparator wurden nur die Endpunkte herangezogen, welche einen adäquaten adjustierten indirekten Vergleich ermöglichten aufgrund einer vergleichbaren Operationalisierung und Datenlage.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

In der SAkuraStar-Studie waren die Zulassungsstudie von Satralizumab für Patienten mit AQP4-IgG-seropositiver NMOSD. In der Studie waren deutlich mehr Frauen als Männer eingeschlossen, was auch in Deutschland bei der Geschlechterverteilung der NMOSD beobachtet werden kann [9]. Im deutschen Studienkontext geht man von einer kaukasischen Population aus, welche durch den Einschluss von 46,3 % (Satralizumab-Arm) bzw. 56,5 % (Placebo-Arm) repräsentiert wird. Wie die Subgruppenuntersuchung der N-MOmentum-Studie zeigt, sind bei Patienten mit AQP4-IgG-seropositiver NMOSD keine Unterschiede zwischen verschiedenen Ethnien in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte feststellbar. Es kann

davon ausgegangen werden, dass dies ebenso bei der SAkuraStar-Studie der Fall ist. In der SAkuraStar-Studie waren ein Viertel der Studienteilnehmer Europäer (Satralizumab 19,5 %; Placebo 26,1 %). Wie die Subgruppenanalyse der N-MOmentum-Studie „EU/Nicht-EU" zeigt, spielt auch die regionale Herkunft bei Patienten mit AQP4-IgG-seropositiver NMOSD keine zentrale Rolle und somit kann davon ausgegangen werden, dass auch die Studie SAkuraStar die deutschen NMOSD-Patienten repräsentiert.

Durch die Nutzenbewertung der SAkuraStar-Studie durch den G-BA ist ebenfalls davon auszugehen, dass die Studie adäquat ist, um den deutschen Versorgungskontext abzubilden und somit eine Übertragbarkeit auf den deutschen Studienkontext möglich ist [35].

Vergleichbarkeit der Studien SAkuraStar und N-MOmentum

In den Studien SAkuraStar und N-MOmentum wurde die Behandlung von Satralizumab bzw. Inebilizumab im Vergleich von Placebo in jeweils randomisiert-kontrollierten multizentrischen Studien mit der Evidenzstufe 1b untersucht. Dabei waren jeweils Patienten mit AQP4-IgG-seropositiver und seronegativer NMOSD eingeschlossen. In der vorliegenden Nutzenbewertung sowie dem adjustierten indirekten Vergleich zwischen den beiden Studien, wird nur die Zulassungspopulation der AQP4-IgG-seropositiven NMOSD-Patienten betrachtet. In beiden Studien war in beiden Studienarmen ein deutlich erhöhter Anteil an Frauen eingeschlossen (SAkuraStar: 75,6 % Satralizumab-Arm, 95,7 % Placebo-Arm; N-MOmentum: 93,8 % Inebilizumab-Arm, 94,2 % Placebo-Arm). Etwa die Hälfte der Studienteilnehmer waren kaukasischer Herkunft (SAkuraStar: 46,3 % Satralizumab-Arm,56,5 % Placebo-Arm; N-MOmentum: 53,4 % Satralizumab-Arm,46,2 % Placebo-Arm). Der mittlere EDSS-Wert zu Studienbeginn lag bei SAkuraStar im Satralizumab-Arm bei 4,02 (SD 1,5) und im Placebo-Arm bei 3,43 (SD 1,55). In der N-MOmentum-Studie wurde ein Baseline Wert im Inebilizumab-Arm von 3,81 (SD 1,77) und im Placebo-Arm von 4,35 erhoben (SD 1,63). Insgesamt sind die in den beiden Studien beobachteten Patientenpopulationen vergleichbar. Ein Unterschied zwischen den beiden Populationen liegt bei der BMI-Verteilung vor. So liegt der Anteil der Patienten mit einem starken Übergewicht in der N-MOmentum-Studie bei 30,8 % im Placebo-Arm und 15,7 % im Inebilizumab-Arm. In der SAkuraStar-Studie fallen 13,0 % im Placebo-Arm und 30,0 % im Satralizumab-Arm in diese BMI-Kategorie. Ebenso zeigt sich ein Unterschied bei der BMI-Kategorie <18,5. In diese Kategorie fallen in der N-MOmentum-Studie 1,9 % im Placebo-Arm und 6,3 % im Inebilizumab-Arm. In der SAkuraStar-Studie ist die Verteilung umgekehrt, so sind 8,7 % im Placebo-Arm untergewichtig und 2,5 % im Satralizumab-Arm. Ein niedriger BMI kann ein Risikofaktor für NMOSD-Patienten darstellen, da dieser mit einem höheren Krankheitsrisiko und einer höheren Mortalität bei Frauen mit AQP4-IgG-seropositiver NMOSD assoziiert ist [121]. Somit ist die Population mit einem höheren Risiko in der N-MOmentum-Studie im Inebilizumab-Arm randomisiert worden, während in der SAkuraStar-Studie die Patienten im Placebo-Arm ein höheres Risiko haben. Da diese Imbalance zum Vorteil von Satralizumab vorliegt, ist dennoch ein adjustierter indirekter Vergleich möglich und zeigt die Belastbarkeit der Daten der N-MOmentum-Studie.

Ein weiterer Unterschied stellt die Behandlung der Patienten zu Studienbeginn dar. Zu Beginn der RCP der N-MOmentum-Studie erhielten die Patienten eine Behandlung mit Prednison zum

Schutz der Placebo-Patienten bis Tag 15 und anschließend eine ausschleichende Gabe von Prednison. In der SAkuraStar-Studie erfolgte eine solche Behandlung nicht. Studien zu einer B-Zell-depletierenden NMOSD-Therapie zeigten, dass einige Patienten bei Therapiebeginn ein erhöhtes Schubrisiko hatten, durch das Absetzten der vorherigen IST [103]. Um eine mögliche Verzerrung der Schubrate zu vermeiden, erfolgte eine ausschleichende PO-Behandlung zu Beginn der RCP in der N-MOmentum-Studie. Es ist nicht von einem Einfluss dieser Behandlung auszugehen und ein adjustierter indirekter Vergleich kann durchgeführt werden.

Insgesamt zeigt der Vergleich der Studien SAkuraStar und N-MOmentum, dass diese ein vergleichbares Studiendesign, vergleichbare Operationalisierungen der relevanten Endpunkte und eine ähnliche Studienpopulation aufweisen. Es konnten keine weiteren Faktoren identifiziert werden, durch welche die beiden Studien nicht für einen indirekten Vergleich geeignet wären. Somit kann ein adjustierter indirekter Vergleich mit Placebo als Brückenkomparator adäquat durchgeführt werden.

4.3.2.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-97: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
N-MOmentum	niedrig	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
SAkuraStar	niedrig	ja	ja	unklar	unklar	ja	unklar

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Beschreibung des Verzerrungspotenzials der Studie N-MOmentum ist in Abschnitt 4.3.1.2.2 dargestellt.

Die Studie SAkuraStar war eine randomisiert-kontrollierte Studie, bei welcher die Wirksamkeit und Sicherheit von Satralizumab im Vergleich zu Placebo untersucht wurde. Es erfolgte eine adäquate Erzeugung der Randomisierung mit Hilfe eines interaktiven Sprach- und Webdialogsystems. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte, Personal für Untersuchungen,

Datenanalysten und der Sponsor) waren während der doppelt verblindeten Studienphase verblindet. Während der Studie kam es zu einem Verstoß gegen die GCP im Zusammenhang mit dem Fibrinogenspiegel. Daten zur Fibrinogenkonzentration wurden vom früheren Sponsor bei zwei Gelegenheiten (November 2015 und Mai 2017) verwendet, um die Zuteilung zur Behandlungsgruppe für beide Studien vorherzusagen und nicht genehmigte Interimsanalysen zur Wirksamkeit durchzuführen [29]. Das CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) der EMA geht in seiner finalen Bewertung davon aus, dass der Aspekt des Fibrinogenspiegel-bezogenen Verstoßes gegen die GCP keinen großen Einfluss auf die Gesamtergebnisse der Studien hatte, allerdings wurden diesbezüglich divergierende Ansichten von 4 CHMP-Mitgliedern dokumentiert [122]. Nach Angabe im Nutzendossier von Satralizumab finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, oder sonstige Aspekte, welche das Verzerrungspotenzial beeinflussen [15]. Die vorliegenden Bedenken hinsichtlich der Datenintegrität der Studie SAkuraStar wurde nach der EMA Entscheidung im Wesentlichen ausgeräumt. Der G-BA merkt in dem Nutzendossier zu Satralizumab an, dass das Verzerrungspotenzial auf Studienebene der SAkuraStar-Studie unklar ist [29]. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der SAkuraStar-Studie als unklar eingeschätzt.

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 4-98: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Mortalität	Morbidität	Gesundheits-bezogene Lebensqualität	Unerwünschte Ereignisse
N-MOmentum	Erhebung erfolgte über die UEs	• Zeit bis zu einem AC-bestätigten NMOSD-Schub • Jährliche Schubrate • Zeit bis zur Verschlechterung des EDSS-Wertes		• Gesamtrate der Patienten mit UEs • UEs differenziert nach Schweregrad • Gesamtrate der Patienten mit SUEs • Gesamtrate der Abbrüche wegen UE • TEAEs nach SOC und PT, die bei mind. 10 % der Patienten oder bei mind. 10 Patienten aufgetreten sind • SUEs und UEs ≥ Grad 3 nach SOC und PT, die bei

Studie	Mortalität	Morbidität	Gesundheits-bezogene Lebensqualität	Unerwünschte Ereignisse
				mind. 5 % der Patienten aufgetreten sind • TEAEs von besonderem Interesse (AESI) differenziert nach Schweregrad
SAkuraStar	Erhebung erfolgte über die UEs	• Zeit bis zu einem bestätigten Schub • Jährliche Schubrate • Zeit bis zur Verschlechterung des EDSS-Wertes		• Gesamtrate der Patienten mit UEs • Gesamtrate der Patienten mit SUEs • TEAEs nach SOC und PT, die bei mind. 10 % der Patienten oder bei mind. 10 Patienten aufgetreten sind • SUEs und UEs ≥ Grad 3 nach SOC und PT, die bei mind. 5 % der Patienten aufgetreten sind

Tabelle 4-99: Zusammenfassung der verfügbaren Daten der einzelnen Studien und Endpunkte, die für die indirekten Vergleiche von Inebilizumab vs. Satralizumab herangezogen wurden.

Endpunktkategorie	Endpunkt	N-MOmentum	SAkuraStar
Mortalität		Erhebung erfolgte über die UEs	Erhebung erfolgte über die UEs
Morbidität	Zeit bis zu einem bestätigten NMOSD-Schub	●	●
	Jährliche Schubrate	●	○
	Zeit bis zu einer Verschlechterung des EDSS-Wertes	●	○
	Verschlechterung des EDSS	●	○
	mRS	●	○
	C-SSRS	●	○
Lebensqualität	SF-36v2 (MCS und PCS)	●	○
Sicherheit und Verträglichkeit	Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis	●	●

C-SSRS=Columbia-Suicide Severity Rating Scale, EDSS=Expanded Disability Status Scale, MCS=Mental component score, mRS=Modifizierte Rankin Skala, NMOSD=Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen, PCS=Physical component score, SF-36=Short Form 36 Health Survey Questionnaire, UE=unerwünschte Ereignisse

●: Daten, die für einen indirekten Vergleich verwendet werden können
○: Endpunkt wurde erhoben, Daten können wegen Unvollständigkeit aber nicht für einen indirekten Vergleich verwendet werden

Quellen: CSR N-MOmentum [16], Studienprotokoll SAkuraStar [119], Nutzendossier Satralizumab Modul 4 [15]

4.3.2.1.3.1 Zeit bis zu einem bestätigten NMOSD-Schub – Indirekter Vergleich

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 0.**

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

Tabelle 4-100: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Inebilizumab	Satralizumab	Placebo
1	N-MOmentum	●		●
1	SAkuraStar		●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

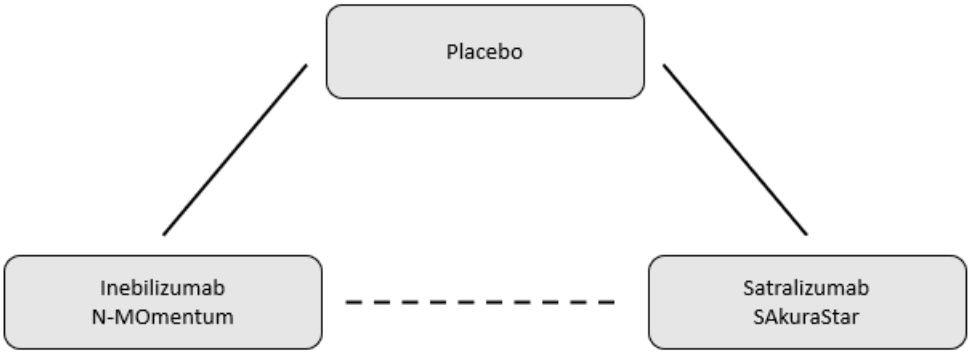

Abbildung 4-11: Netzwerkstruktur des indirekten adjustierten Vergleichs von Inebilizumab zu Satralizumab mit Placebo als Brückenkomparator.

Der indirekte Vergleich, welcher im vorliegenden Dossier durchgeführt wird, ist ein Vergleich von Inebilizumab mit Satralizumab. Dieser Vergleich basiert auf den Studien N-MOmentum und SAkuraStar (Abbildung 4-11). Es handelt sich um einen adjustierten indirekten Vergleich mit Placebo als Brückenkomparator. Die vom G-BA angegebene zVT „Eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ schließt Therapieoptionen zur Behandlung von NMOSD ein. Satralizumab ist neben Eculizumab ein von der EMA zugelassenes Arzneimittel für Patienten mit AQP4-IgG-seropositiver NMOSD. Basierend auf der Nutzenbewertung von Satralizumab, zeigt dieses Arzneimittel einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Dementsprechend werden die Ärzte bei der Therapie eines NMOSD-Patienten Satralizumab als Auswahl wählen können, sodass Satralizumab Teil der zVT „Eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ ist. Die dargestellte Netzwerkstruktur gilt für alle betrachteten Endpunkte und wird daher nur in diesem Abschnitt dargestellt.

Tabelle 4-101: Operationalisierung von Endpunkt Zeit bis zu einem bestätigten NMOSD-Schub

Studie	Operationalisierung
N-MOmentum	Eine ausführliche Beschreibung der Operationalisierung dieses Endpunkts der N-MOmentum-Studie befindet sich in Tabelle 4-23. **Beschreibung** Bei dem Endpunkt „Zeit bis zu einem bestätigten NMOSD-Schub“ wird die schubfreie Zeit nach Behandlungsbeginn in der N-MOmentum-Studie dargestellt. Die Betrachtung eines NMOSD-Schubs erfolgte mit Hilfe zuvor definierter klinisch sinnvoller, objektiver, quantifizierbarer und weltweit anwendbarer Kriterien durch das AC. **Erhebungszeitpunkte** Die Beurteilung der Symptome durch den Prüfarzt sollte so bald wie möglich, jedoch innerhalb von 72 Stunden nach der Meldung erfolgen. Nach dem Beurteilungsbesuch hatte die klinische Einrichtung 5 Tage Zeit, um die erforderlichen Untersuchungen zur Diagnose

	eines NMOSD-Schubs durchzuführen. Die Überprüfung des Falles durch das AC sollte innerhalb von 14 Tagen (+ 3 Tage) nach Beginn des Schubbeurteilungsbesuchs abgeschlossen sein. **Statistische Analyse und Imputation** Bei dem Endpunkt „Zeit bis zu einem AC-bestätigten NMOSD-Schub“ handelt es sich um eine time-to-event-Analyse. Für die AQP4-IgG-seropositive Kohorte wird der Behandlungseffekt anhand des Cox-Proportional-Hazards-Modells mit der Behandlung (Inebilizumab oder Placebo) als erklärendem Faktor bewertet. Das HR von Inebilizumab im Vergleich zu Placebo wird zusammen mit dem zugehörigen 95 %-KI geschätzt. Eine Schätzung der kumulativen Ereignisraten am Ende der RCP und der medianen Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode dargestellt. Ein Patient wurde zensiert, wenn er die RCP verlassen hat. Das IDMC empfahl am 7. September 2018 die Studienaufnahme zu beenden. Alle Patienten, die sich noch in der Studie befanden, mussten die RCP verlassen und hatten die Möglichkeit in die OLP zu wechseln. Das Ende der Studienaufnahme war am 24. September 2018. Der letzte RCP-Besuch für den letzten Patienten erfolgte am 26. Oktober 2018. Jeder Patient wurde am Ende der RCP zensiert, unabhängig vom jeweiligen Studientag. Es wurde keine Imputation für fehlende Daten für die primäre Analyse durchgeführt. Die Auswirkungen von Schüben, die auftreten, bevor die volle pharmakodynamische Wirkung von Inebilizumab erreicht ist, werden bewertet. Patienten mit AC-bestätigten Schüben, die am 15. Tag nach Gabe des Prüfpräparats oder früher beginnen, werden zum Zeitpunkt des Schubs zensiert.
SAkuraStar	**Beschreibung** Bei der „Zeit bis zu einem bestätigten Schub“ wird die Zeit bis zum Auftreten eines Schubs in der SAkuraStar-Studie betrachtet. Dabei war ein Schub als ein Neuauftreten oder eine Verschlechterung von neurologischen Symptomen in Zusammenhang mit der NMOSD definiert. Ein solches Symptom sollte mehr als 24 Stunden anhalten und es sollte keine andere klinische Ursache zugrunde liegen. Die Bestätigung eines Schubs erfolgte durch ein unabhängiges Expertenkomitee und in der Analyse wurden nur diese verifizierten Schübe eingeschlossen. Das Expertenkomitee entschied über einen Schub anhand folgender Kriterien: • Anstieg um mindestens einen Punkt des EDSS-Wertes (oder um zwei Punkte, wenn der EDSS-Baseline gleich null war) oder • Anstieg um mindestens zwei Punkte in einer FSS-Domäne oder • Anstieg um mindestens einen Punkt in mindestens zwei FSS-Domänen bei einem • Ausgangswert von ≥ 1 oder • Anstieg um mindestens einen Punkt im FSS eines Auges bei einem Ausgangswert für dieses Auge von ≥ 1. Die Grundlage für eine Veränderung war der letzte erhobene EDSS/FSS-Wert. Dabei musste die Veränderung im FSS eines der typischen Funktionssysteme betreffen: pyramidales System, zerebelläres System, Hirnstamm, sensorisches System, Darm/Blase oder visuelles System (einzelnes Auge) **Erhebungszeitpunkte** Während der RCP der Studie SAkuraStar erfolgte eine kontinuierliche Erhebung der NMOSD-Schübe. Um als Protokoll-definierter Schub gewertet zu werden, durften zwischen dem Bericht des Patienten über das Auftreten entsprechender Symptome und der EDSS/FSS-Bestimmung

höchstens sieben Tage liegen.

Statistische Analyse und Imputation

Bei der „Zeit bis zu einem bestätigten NMOSD-Schub“ erfolgte eine Analyse mittels stratifizierten Cox-Regressionsmodells mit den Strata „Vorangegangene Therapie zur Prävention eines Schubs“ und „Art des letzten Schubs“. Dargestellt wird die Zahl der Patienten mit Ereignis, die Zahl der Patienten mit Zensierung und die Zeit bis zum Ereignis (erstes Quartil und Median, jeweils mit 95 %KI) in jeder Behandlungsgruppe sowie der p-Wert des Log-Rank-Tests und die HR mit 95 % KI. Zur grafischen Darstellung dienen Kaplan-Meier-Kurven einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko zu mehreren Zeitpunkten.

Die Analysepopulation umfasst die Zulassungspopulation von Satralizumab. Dabei handelt es sich um AQP4-IgG-seropositive NMOSD-Patienten nach dem ITT Prinzip. Für alle Patienten liegen Daten vor.

Patienten ohne Protokoll-definierten Schub wurden, wenn nicht anders angegeben, am Ende der doppelt verblindeten Studienphase zensiert. Diese Phase begann mit dem Tag der Randomisierung und endete – je nachdem, was zuerst eintrat – am Tag des klinischen Datenschnitts, dem Tag vor dem Beginn der Behandlung in der OLE, dem Ende der Studie oder, für Patienten mit fehlender Nachbeobachtung (Lost-to-follow-up), dem Tag des letzten Kontakts.

Patienten mit Protokoll-definiertem Schub wurden zensiert, wenn die EDSS/FSS-Bestimmung nicht innerhalb von sieben Tagen nach dem Bericht des Patienten über das Auftreten der Symptome erfolgte.

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 4-102: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zu einem bestätigten NMOSD-Schub der RCP mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
N-MOmentum	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SAkuraStar	unklar	unklar	ja	unklar	ja	unklar

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „Zeit bis zu einem bestätigten NMOSD-Schub“ der Studie N-MOmentum ist in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 beschrieben.

Bei der Studie SAkuraStar liegt ein unklares Verzerrungspotenzial auf Studienebene vor. Die Verblindung der Endpunkterheber war unklar, aufgrund eines Verstoßes gegen die GCP. Dennoch lag die Beurteilung über einen Schub bei einem unabhängigen Komitee, sodass eine Gewährleistung der Verblindung gegeben sein kann. Es erfolgte eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips und es konnten keine weiteren Aspekte zum Verzerrungspotenzial identifiziert werden. Insgesamt ist das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene der „Zeit bis zu einem bestätigten NMOSD-Schub“ als unklar zu bewerten, wie auch der G-BA in der Nutzenbewertung zu Satralizumab festgestellt hat [35].

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zu einem bestätigten NMOSD-Schub“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

N-MOmentum

Für den Vergleich von Inebilizumab zu Satralizumab wurde die „Zeit bis zum ersten AC-bestätigten NMOSD-Schub“ herangezogen.

Tabelle 4-103: Primäre Analyse der Zeit bis zu einem AC-bestätigten NMOSD-Schub der N-MOmentum-Studie (randomisiert-kontrollierte Phase), $AQP4^+$-Population

	Placebo (N=52)	**Inebilizumab (N=161)**
Anzahl der Patienten mit einem Schub (%)	22 (42,3 %)	18 (11,2 %)
Anzahl der zensierten Patienten (%)	30 (57,7 %)	143 (88,8 %)
Mediane Zeit bis zum Schub[a] (d) 95 % KI[a] (d)	NA (130, NA)	NA (NA, NA)
Hazard Ratio[b]	0,227	
95 % KI[b]	(0,1214, 0,4232)	
p-Wert[b]	< 0,0001	

d=Tage, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe, NA=nicht verfügbar
[a] Basierend auf der Kaplan-Meier-Methode.
[b] Basierend auf der Cox-Regressionsmethode, mit Placebo als Referenzgruppe.
Quelle: CSR N-MOmentum Tabelle 14.2.1.1.1, beschrieben als „NMO attack“

Bei Betrachtung der „Zeit bis zu einem AC-bestätigten NMOSD-Schub“ zeigen sich im Placebo-Arm 22 Ereignisse (42,3 %) und im Inebilizumab-Arm 18 Ereignisse (11,2 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Das Hazard Ratio zeigt einen signifikanten Unterschied zugunsten des Inebilizumab-Arms (HR=0,227; 95 % KI=0,1214, 0,4232; p<0,0001).

Abbildung 4-6 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zu einem AC-bestätigtem Schub“ in der AQP4-seropositiven Population.

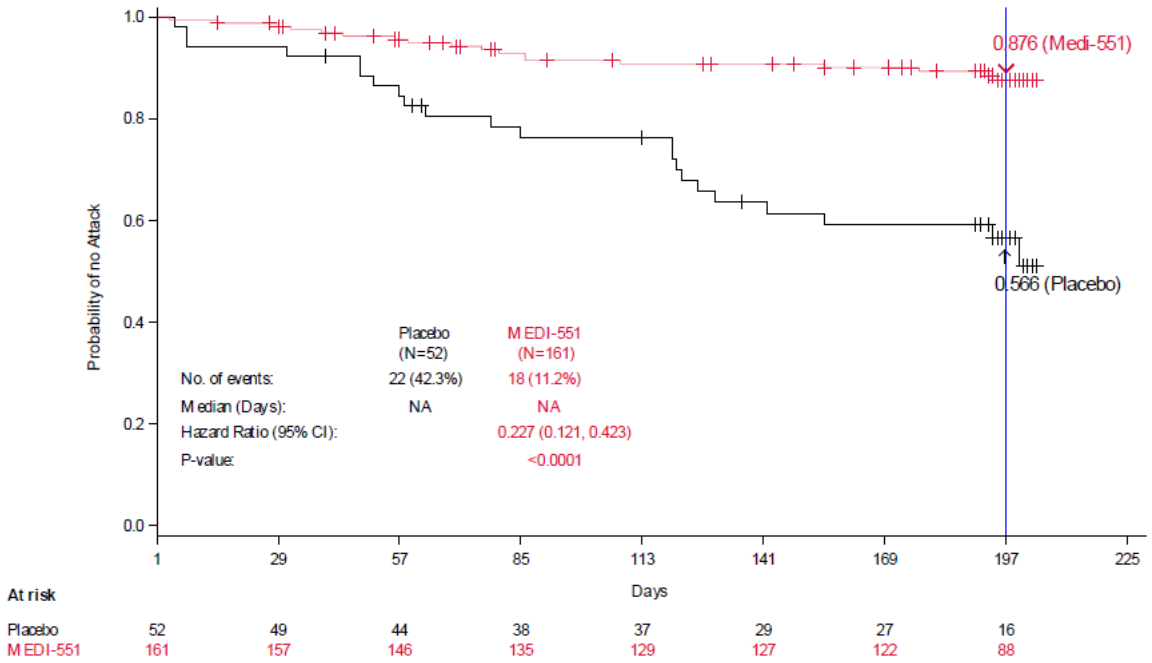

Abbildung 4-12: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zu einem AC-bestätigten Schub“ der AQP4-seropositiven Population der N-MOmentum-Studie.
Quelle: Abbildung 14.2.5.1.1

SAkuraStar

Die „Zeit bis zum ersten NMOSD-Schub“ war in der SAkuraStar-Studie als primärer Endpunkt definiert. Im Folgenden werden die Ergebnisse für die Zulassungspopulation der AQP4-IgG-seropositiven Patienten dargestellt.

Tabelle 4-104: Ergebnisse für "Zeit bis zu einem bestätigten NMOSD-Schub" der Gesamtstudiendauer der SAkuraStar-Studie.

	Placebo (N=23)	**Satralizumab (N=41)**
Anzahl der Patienten mit einem Schub	13 (56,5 %)	9 (22,0 %)
Anzahl der zensierten Patienten	10 (43,5 %)	32 (78,0 %)
Mediane Zeit bis zum Schub[a] 95 % KI	58,0 (11,7, NA)	NA (NA, NA)
Hazard Ratio[b]	0,26	
95 % KI[b]	(0,11, 0,63)	
p-Wert[b]	0,0014	

KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe, NA=nicht verfügbar

[a] Log-binomiales Regressionsmodell mit den Strata „Vorangegangene Therapie zur Prävention eines Schubs“ und „Art des letzten Schubs“

[b] p-Wert des Log-Rank-Tests

Quelle: Dossier Satralizumab – Modul 4 [15]

Bei der SAkuraStar-Studie kam es bei 9 Patienten des Satralizumab-Arms zu einem Schub und bei 13 Patienten des Placebo-Arms (Tabelle 4-104). Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil bei der Behandlung mit Satralizumab im Vergleich zu Placebo bei der „Zeit bis zu einem bestätigten NMOSD-Schub“ (HR=0,26; 95 % KI=0,11, 0,63; p=0,0014).

Die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve der SAkuraStar-Studie zur „Zeit bis zu einem bestätigten NMOSD-Schub“ ist in Abbildung 4-13 dargestellt.

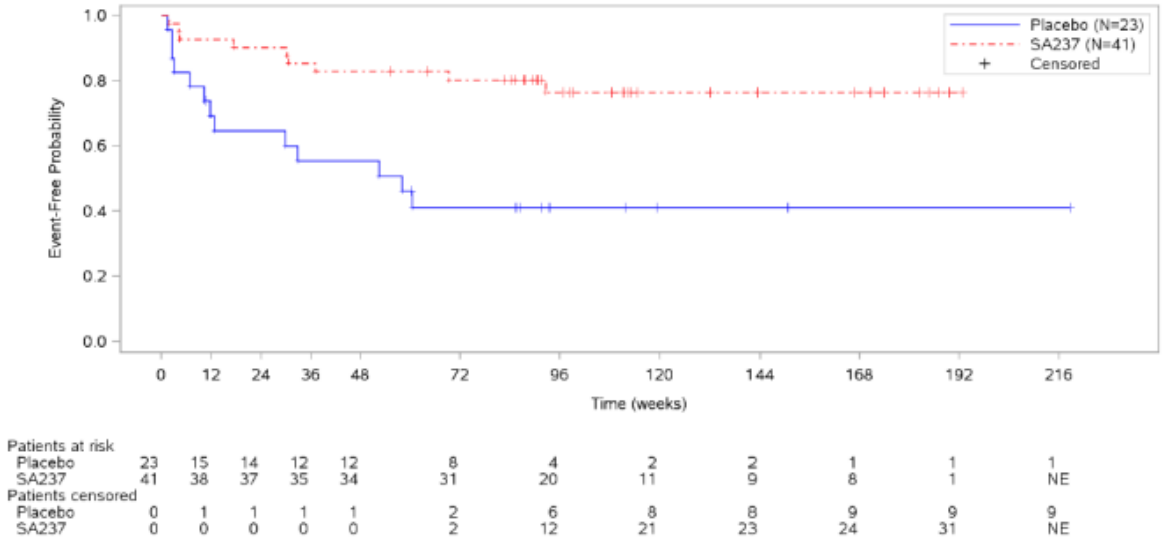

Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für „Krankheitsschübe: Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubs“ aus SAkuraStar (BN40900) mit Satralizumab.
Quelle: Nutzendossier Satralizumab Modul 4 [15]

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 von Inebilizumab zu Satralizumab

Tabelle 4-105: Ergebnis des adjustierten indirekten Vergleichs mit Placebo als Brückenkomparator nach Bucher für Inebilizumab vs. Satralizumab für die „Zeit bis zu einem bestätigten NMOSD-Schub“.

Studie	**N-MOmentum**	**SAkuraSar**	**Indirekter Vergleich[a]**
Studienarme	**Inebilizumab vs. Placebo**	**Satralizumab vs. Placebo**	**Inebilizumab vs. Satralizumab**
Indirekter Vergleich von N-MOmentum zu SAkuraStar			
Hazard Ratio	0,227	0,26	0,87
95 % KI	(0,1214, 0,4232)	(0,11, 0,63)	(0,30, 2,56)
KI=Konfidenzintervall, vs.=versus [a] nach Bucher [2]			

Die Betrachtung von Inebilizumab im Vergleich zu Satralizumab mit Placebo als Brückenkomparator zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (Tabelle 4-105).

Bei dem indirekten Vergleich des primären Endpunktes der SAkuraStar-Studie und der N-MOmentum-Studie ergibt sich ein HR von 0,87 (95 % KI=0,30, 2,56).

4.3.2.1.3.2 Jährliche Schubrate – indirekter Vergleich

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 0.**

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

Tabelle 4-106: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Inebilizumab	Satralizumab	Placebo
1	N-MOmentum	●		●
1	SAkuraStar		●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Siehe Abschnitt 4.3.2.1.3.1.

Tabelle 4-107: Operationalisierung vom Endpunkt „Jährliche Schubrate“.

Studie	Operationalisierung
N-MOmentum	Eine ausführliche Beschreibung der Operationalisierung dieses Endpunkts der N-MOmentum-Studie befindet sich in Tabelle 4-36. **Beschreibung** Bei dem Endpunkt „Jährliche Schubrate“ basiert auf den in der N-MOmentum-Studie festgestellten Schüben im Inebilizumab- und Placebo-Arm. **Erhebungszeitpunkte** Die Beurteilung der Symptome durch den Prüfarzt sollte so bald wie möglich, jedoch innerhalb von 72 Stunden nach der Meldung erfolgen. Nach dem Beurteilungsbesuch hatte die klinische Einrichtung 5 Tage Zeit, um die erforderlichen Untersuchungen zur Diagnose eines NMOSD-Schubs durchzuführen. Die Überprüfung des Falles durch das AC sollte innerhalb von 14 Tagen (+ 3 Tage) nach Beginn des Schubbeurteilungsbesuchs abgeschlossen sein. **Statistische Analyse und Imputation** Grundlage sind für jeden Patienten der erste Protokoll-definierte Schub und der Zeitpunkt des Ereignisses bzw. der Zensierung. Die Analyse erfolgte mit Hilfe eines Negativ Binomial Modells. Angegeben werden das Ratenverhältnis (Rate Ratio) und der p-Wert des Likelihood-Ratio-Tests.
SAkuraStar	**Beschreibung** Bei der „Jährlichen Schubrate“ wird die Schubrate in der SAkuraStar-Studie im Bezug auf die Patientenjahre betrachtet. Dabei war ein Schub als ein Neuauftreten oder eine Verschlechterung von neurologischen Symptomen in Zusammenhang mit der NMOSD definiert. Ein solches Symptom sollte mehr als 24 Stunden anhalten und es sollte keine andere klinische Ursache zugrunde liegen. Die Bestätigung eines Schubs erfolgte durch ein unabhängiges Expertenkomitee und in der Analyse wurden nur diese verifizierten Schübe eingeschlossen. Das Expertenkomitee entschied über einen Schub anhand folgender Kriterien: • Anstieg um mindestens einen Punkt des EDSS-Wertes (oder um zwei Punkte, wenn der

EDSS-Baseline gleich null war) oder

- Anstieg um mindestens zwei Punkte in einer FSS-Domäne oder
- Anstieg um mindestens einen Punkt in mindestens zwei FSS-Domänen bei einem
- Ausgangswert von ≥ 1 oder
- Anstieg um mindestens einen Punkt im FSS eines Auges bei einem Ausgangswert für dieses Auge von ≥ 1.

Die Grundlage für eine Veränderung war der letzte erhobene EDSS/FSS-Wert. Dabei musste die Veränderung im FSS eines der typischen Funktionssysteme betreffen: pyramidales System, zerebelläres System, Hirnstamm, sensorisches System, Darm/Blase oder visuelles System (einzelnes Auge)

Erhebungszeitpunkte

Während der RCP der Studie SAkuraStar erfolgte eine kontinuierliche Erhebung der NMOSD-Schübe.

Um als Protokoll-definierter Schub gewertet zu werden, durften zwischen dem Bericht des Patienten über das Auftreten entsprechender Symptome und der EDSS/FSS-Bestimmung höchstens sieben Tage liegen.

Statistische Analyse und Imputation

Grundlage sind für jeden Patienten der erste Protokoll-definierte Schub und der Zeitpunkt des Ereignisses bzw. der Zensierung. Die Analyse erfolgte mit Hilfe eines Negativ Binomial Modells mit dem Faktor Behandlung und den Strata „Vorangegangene Therapie zur Prävention eines Schubs“ und „Art des letzten Schubs“. Log (Zeit in der Studie [in Jahren]) wurde als Offset-Variable genutzt. Angegeben werden das Ratenverhältnis (Rate Ratio) und der p-Wert des Likelihood-Ratio-Tests.

Die Analysepopulation umfasst die Zulassungspopulation von Satralizumab. Dabei handelt es sich um AQP4-IgG-seropositive NMOSD-Patienten nach dem ITT Prinzip. Für alle Patienten liegen Daten vor.

Patienten ohne Protokoll-definierten Schub wurden, wenn nicht anders angegeben, am Ende der doppelt verblindeten Studienphase zensiert. Diese Phase begann mit dem Tag der Randomisierung und endete – je nachdem, was zuerst eintrat – am Tag des klinischen Datenschnitts, dem Tag vor dem Beginn der Behandlung in der OLE, dem Ende der Studie oder, für Patienten mit fehlender Nachbeobachtung (Lost-to-follow-up), dem Tag des letzten Kontakts.

Patienten mit Protokoll-definiertem Schub wurden zensiert, wenn die EDSS/FSS-Bestimmung nicht innerhalb von sieben Tagen nach dem Bericht des Patienten über das Auftreten der Symptome erfolgte.

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 den Endpunkt Zeit bis zu einem bestätigten NMOSD-Schub der RCP mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
N-MOmentum	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SAkuraStar	unklar	unklar	ja	unklar	ja	unklar

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „Jährliche Schubrate“ der Studie N-MOmentum ist in Abschnitt 4.3.1.3.1.2 beschrieben.

Bei der Studie SAkuraStar liegt ein unklares Verzerrungspotenzial auf Studienebene vor. Die Verblindung der Endpunkterheber war unklar, aufgrund eines Verstoßes gegen die GCP. Dennoch lag die Beurteilung über einen Schub bei einem unabhängigen Komitee, sodass eine Gewährleistung der Verblindung gegeben sein kann. Es erfolgte eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips und es konnten keine weiteren Aspekte zum Verzerrungspotenzial identifiziert werden. Insgesamt ist das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene der „Jährlichen Schubrate“ als unklar zu bewerten, wie auch der G-BA in der Nutzenbewertung zu Satralizumab festgestellt hat [35].

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

N-MOmentum

Tabelle 4-109: Jährliche Schubrate basierend auf Schüben der RCP der N-MOmentum-Studie (randomisiert-kontrollierte Phase) AQP4^{+}-Population

Inebilizumab			Placebo			Inebilizumab vs. Placebo	
Anzahl Patienten N (%)	Anzahl Schübe/ Patienten-jahre	Jährliche Schubrate [95% KI]	Anzahl Patienten N (%)	Anzahl Schübe/ Patienten-jahre	Jährliche Schubrate [95 % KI]	Ratenverhältnis[a] [95 % KI]	p-Wert[b]
161 (100 %)	18/73,9	0,24 (0,13, 0,36)	52 (100 %)	22/20,09	1,1 (0,63, 1,56)	0,19 (0,095, 0,383)	<0,0001
KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe							

[a] Negativ-Binomiales Regressionsmodell
[b] p-Wert des Likelihood-Ratio-Tests
Quelle: N-MOmentum Zusatzanalysen

Bei dem Endpunkt „Jährliche Schubrate“ zeigt sich, dass Inebilizumab zu einer statistisch signifikanten Verringerung der Schübe während eines Jahres führt (Tabelle 4-109). Es handelt sich dabei um eine Reduktion der Schubhäufigkeit um 81 % im Vergleich zu Placebo (Ratenverhältnis=0,19; 95 % KI=0,095, 0,383; p<0,0001).

SAkuraStar

Tabelle 4-110: Jährliche Schubrate basierend auf Schüben der RCP der SAkuraStar-Studie

Satralizumab			Placebo			Satralizumab vs. Placebo
Anzahl Patienten N (%)	**Anzahl Schübe/ Patienten-jahre**	**Jährliche Schubrate [95% KI]**	**Anzahl Patienten N (%)**	**Anzahl Schübe/ Patienten-jahre**	**Jährliche Schubrate [95 % KI]**	**Ratenverhältnis**
41 (100 %)	9 / 79,26	0,114 (0,052, 0,216)	23 (100 %)	13 / 25,16	0,517 (0,275, 0,884)	0,22

KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

Quelle: Dossier Satralizumab – Modul 4 [15]

Bei dem Endpunkt „Jährliche Schubrate“ zeigt sich, dass Satralizumab zu einer Verringerung der Schübe während eines Jahres führt (Tabelle 4-110). Die jährliche Schubrate reduziert sich im Vergleich zu Placebo mit einem Ratenverhältnis von 0,22.

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 von Inebilizumab zu Satralizumab

Die Behandlung mit Inebilizumab führt im Vergleich zu Placebo zu einem Ratenverhältnis von 0,19, während Satralizumab im Vergleich zu Placebo ein Ratenverhältnis von 0,22 aufweist (Tabelle 4-109 und Tabelle 4-110). Es liegt somit ein numerischer Vorteil von Satalizumab gegenüber Satralizumab vor.

4.3.2.1.3.3 Sicherheit und Verträglichkeit – Indirekter Vergleich,

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

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

Tabelle 4-111: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Inebilizumab	Satralizumab	Placebo
1	N-MOmentum	●		●
1	SAkuraStar		●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Siehe Abschnitt 4.3.2.1.3.1.

Tabelle 4-112: Operationalisierung von Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung
N-MOmentum	Eine vollständige Darstellung der Operationalisierung ist in Tabelle 4-112 dargestellt. **Beschreibung** Die Häufigkeit, der Schweregrad und der Zusammenhang mit dem Prüfpräparat werden zusammengefasst. Spezifische UEs wurden für jeden Patienten einmal gezählt, um die Prozentsätze zu berechnen. Wenn dasselbe UE bei einem Patienten mehrfach auftrat, wurde der höchste Schweregrad und der höchste Grad des Zusammenhangs angegeben. Wenn irgendwelche Assoziationen von Interesse zwischen UEs und Baseline-Charakteristika beobachtet wurden, können zusätzliche stratifizierte Ergebnisse präsentiert werden. Alle

	behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse (TEAEs) werden sowohl insgesamt als auch kategorisiert nach MedDRA Version 23.1 SOC und PT zusammengefasst. *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse* Die folgenden unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (Adverse Events of Special Interest, AESI) werden zusammengefasst; die infusionsbedingte Reaktion, die anaphylaktische Reaktion und die Hypersensibilität werden aus dem Fallberichtsformular erfasst. Infektionen werden anhand der entsprechenden SOC identifiziert; für die übrigen AESI werden vor der Sperrung der Datenbank entsprechende Suchkriterien festgelegt. • Infusionsbedingte Reaktion • Anaphylaktische Reaktion • Hypersensitivität • Infektionen • Anomalie der Leberfunktion • Zytopenie • Opportunistische Infektion • Progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML) Symptome, die einer infusionsbedingten Reaktion entsprechen, werden separat zusammengefasst und nicht mit der TEAE-Analyse kombiniert. *Todesfälle und Behandlungsabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen* Todesfälle, tödliche UEs und UEs, die zum Abbruch der Behandlung mit IP führten, werden zusammengefasst. **Erhebungszeitpunkte** UEs wurden von der Aufnahme in die Studie über die gesamte Behandlungsdauer bis zum Ende der Sicherheitsbeobachtungszeit gesammelt und aufgezeichnet. Die behandlungsbedingten UEs (TEAEs) wurden für jeden Behandlungszeitraum und in Abhängigkeit von der Disposition der Patienten separat definiert. SUEs wurden nach System-Organ-Klassen (SOC, system organ class) und bevorzugten Begriffen (PTs, preferred terms) unter Verwendung von MedDRA Version 23.1 kodiert. Der Schweregrad der UEs wurde nach der CTCAE-Skala (Common Terminology Criteria for Adverse Event) des National Cancer Institute bewertet: Grad 1 (leicht), Grad 2 (mittelschwer), Grad 3 (schwer), Grad 4 (lebensbedrohlich) und Grad 5 (tödlich). **Statistische Analyse** Die Darstellung der unerwünschten Ereignisse wurde zum einen eine *time-to-event*-Analyse mit einem Cox-Regressionsmodell und Kaplan-Meier-Schätzer durchgeführt und zum anderen das relative Risiko mit Fisher's exact Test über die Studiendauer von 197 Tagen dargestellt. Zusätzlich wird das relative Risiko über die gesamte Studiendauer dargestellt.
SAkuraStar	**Beschreibung** In den UEs werden alle unerwünschten Ereignisse bei einem Patienten innerhalb der Studie erfasst, unabhängig des Behandlungsarmes und dem Zusammenhang mit der Behandlung. Neue oder sich verschlechternde Symptome, die als NMOSD-bezogen erachtet wurden, galten nicht als UE. Bei Unsicherheit zum NMOSD-Bezug wurden diese als UE klassifiziert. Sämtliche UE wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA,

Version 16.1) klassifiziert und einem der Schweregrade „mild“, „moderat“ oder „schwer“ zugeordnet.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

AESI wurden vor Beginn der Studie im Studienprotokoll definiert. Folgende AESI wurden wurden in der SAkuraStar-Studie betrachtet:

- Potenzieller medikamentös induzierter Leberschaden (definiert als > 3× Erhöhung der AST/ALT gegenüber Ausgangswert, kombiniert mit > 2× ULN Bilirubin oder Ikterus (Hy’s Gesetz)) und Verdacht der Übertragung eines Infektionserregers über die Studienmedikation (kombiniertes UE, für das keine gesonderte MedDRA-Kodierung vorliegt)
- Infektion, die eine Behandlung mit intravenöser anti-infektiöser Therapie erforderte
- Potenzielle Infektion durch opportunistische Erreger, welche eine Behandlung mit oralen Antibiotika, Antimykotika oder Virostatika erforderten
- Infusionsbedingte Reaktionen

Erhebungszeitpunkte

UEs wurden von der Aufnahme in die Studie über die gesamte Behandlungsdauer bis zum Ende der Sicherheitsbeobachtungszeit gesammelt und aufgezeichnet.

Statistische Analyse

Die Darstellung der unerwünschten Ereignisse der SAkuraStar-Studie erfolgt als „Zeit bis zum Auftreten eines UEs“ (Time-to-event-Analyse). Dies erfolgt aufgrund des Studiendesigns.

Eine Adjustierung nach den bei der Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren erfolgte für Verträglichkeitsendpunkte nicht. Time-to-Event-Analysen (Zeit bis zum erstmaligen Eintritt eines UE) wurden mittels eines unstratifizierten Cox-Regressionsmodells analysiert.

Angegeben werden die Zahl der Patienten mit Ereignis, die Zahl der Patienten mit Zensierung und die Zeit bis zum Ereignis in jeder Behandlungsgruppe sowie der p-Wert des Log-Rank-Tests und die HR mit 95 % KI.

Eine Zensierung erfolgte am Ende der doppelt verblindeten Studienphase (Tag der Datenanalyse, Tag vor dem Beginn der Behandlung in der OLE, Ende der Studie oder, für Patienten mit fehlender Nachbeobachtung (Lost-to-follow-up), Tag des letzten Kontakts).

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

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

Tabelle 4-113: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zu einem bestätigten NMOSD-Schub der RCP mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
N-MOmentum	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SAkuraStar	unklar	unklar	ja	unklar	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „Sicherheit und Verträglichkeit“ der Studie N-MOmentum ist in Abschnitt 4.3.1.3.1.14 beschrieben.

Bei der Studie SAkuraStar wird liegt ein unklares Verzerrungspotenzial auf Studienebene vor. Die Verblindung der Endpunkterheber war unklar, aufgrund eines Verstoßes gegen die GCP. Es liegen keine Informationen vor, ob der Endpunkt durch das behandelnde Studienpersonal oder das untersuchende Prüfpersonal erhoben wurde. Die Erhebung durch das behandelnde Studienpersonal ist denkbar. Das behandelnde Studienpersonal hatte Zugang zu Fibrinogenspiegel-Daten, welche eine Entblindung ermöglichen könnten [17]. Es erfolgte eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips und es konnten keine weiteren Aspekte zum Verzerrungspotenzial identifiziert werden. Insgesamt ist das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene der „Sicherheit und Verträglichkeit“ der Studie SAkuraStar als hoch einzuschätzen, wie auch der G-BA stellt in der Nutzenbewertung zu Satralizumab feststellt [35].

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

N-MOmentum

Zeit bis zum Auftreten von unerwünschten Ereignissen

Tabelle 4-114: Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses (TEAEs), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) und unerwünschte Ereignisse von

besonderem Interesse (AESI) der N-MOmentum-Studie (randomisiert-kontrollierte Phase), AQP4+ As-treated Population

	Placebo N=52	Inebilizumab N=161	Hazard Ratio (95 % KI)	p-Wert
Anzahl Patienten – n (%)				
Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TEAEs)				
Gesamtrate der Patienten mit UEs	37 (71,2 %)	119 (73,9 %)	0,954 (0,659, 1,381)	0,805
Grad 3 & Grad 4	7 (13,5 %)	14 (8,7 %)	0,587 (0,237, 1,455)	0,250
Grad 5 (fatal)	0	0	---	---
Gesamtrate der Patienten mit SUE	6 (11,5 %)	7 (4,3 %)	0,354 (0,118, 1,056)	0,062
TEAEs von besonderem Interesse (AESI)				
Gesamtrate der Patienten mit AESI	26 (50,0 %)	79 (49,0 %)	0,913 (0,585, 1,423)	0,686
Grad 3 & Grad 4	3 (5,8 %)	4 (2,5 %)	0,399 (0,089, 1,787)	0,230

AESI=unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe, n=Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten, SUE=schwerwiegendes UE, TEAE=behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis, UE=unerwünschtes Ereignis

Wenn dasselbe UE bei einem Patienten mehrfach auftrat, wurde der höchste Schweregrad und der höchste Grad des Zusammenhangs angegeben.

Quelle: N-MOmentum Zusatzanalysen

Die Untersuchung der Zeit bis zum Auftreten eines UEs, SUEs und AESI zeigt, dass zwischen den beiden Behandlungenarmen in der zulassungsrelevanten Population der AQP4-IgG-seropositiven Patienten mit NMOSD keine statistisch signifikanten Unterschiede vorliegen (siehe Tabelle 4-114).

Insgesamt zeigen sich im Placebo-Arm 37 unerwünschte Ereignisse und im Inebilizumab-Arm 119 UEs. Das Hazard Ratio zeigt keinen signifikanten Unterschied (HR=0,954; 95 % KI=0,659, 1,381; p=0,805). Es traten insgesamt im Placebo-Arm 30 UEs Grad 1 & Grad 2 auf und 105 UEs im Inebilizumab-Arm. Bei den schweren UEs (≥ Grad 3) konnten 7 Ereignisse im Placebo-Arm und 14 Ereignisse im Inebilizumab-Arm festgestellt werden (HR=0,587; 95 % KI=0,237, 1,455; p=0,250). Es kam während der RCP zu keinen Todesfällen (Grad 5).

Bei den SUEs führte die Behandlung mit Placebo zu 6 SUEs und mit Inebilizumab zu 7 Ereignissen. Inebilizumab hat keinen signifikanten Einfluss auf die SUEs der AQP4-IgG-seropositiven NMOSD-Patienten (HR=0,354; 95 % KI=0,118, 1,056; p=0,062). Bei den AESI sind im Placebo-Arm 26 Ereignisse und bei Inebilizumab 79 Ereignisse aufgetreten. Das Hazard Ratio zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (HR=0,913; 95 % KI=0,585, 1,423; p=0,686). Davon entsprachen 23 AESI

im Placebo-Arm und 75 Ereignisse im Inebilizumabarm Grad 1 & Grad 2. Bei den schweren AESI (≥ Grad 3) zeigten sich 3 Ereignisse im Placebo-Arm (5,8 %) und im Inebilizumabarm 4 Ereignisse (2,5 %) mit einem Hazard Ration von 0,399 (95 % KI=0,089, 1,787; p=0,230).

Die Kaplan-Meier-Kurven und weitere Angaben zur medianen Zeit sind im Anhang 4-G dargestellt.

Tabelle 4-115: Zeit bis zum Auftreten eines TEAEs nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA Version 23.1), die bei mindestens 10 % der Patienten oder mehr als 10 Studienteilnehmern in einem Studienarm auftraten der N-MOmentum-Studie (randomisiert-kontrollierte Phase), AQP4+ As-treated Population

	Placebo N=52	**Inebilizumab N=161**	**Hazard Ratio (95 % KI)**	**p-Wert**
Anzahl Patienten – n (%)				
TEAEs nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA)				
Augenerkrankungen	7 (13,5 %)	10 (6,2 %)	0,430 (0,164, 1,130)	0,087
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	11 (21,2 %)	24 (14,9 %)	0,627 (0,307, 1,282)	0,201
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	5 (9,6 %)	19 (11,8 %)	1,151 (0,429, 3,084)	0,780
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	23 (44,3 %)	65 (40,4 %)	0,826 (0,513, 1,331)	0,432
Nasopharyngitis	6 (11,5 %)	12 (7,5 %)	0,560 (0,210, 1,495)	0,247
Harnwegsinfektion	5 (9,6 %)	18 (11,2 %)	1,122 (0,416, 3,023)	0,821
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	10 (19,2 %)	26 (16,1 %)	0,803 (0,387, 1,667)	0,557
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	11 (21,2 %)	37 (23,0 %)	0,942 (0,480, 1,849)	0,863
Arthralgie	3 (5,8 %)	17 (10,6 %)	1,696 (0,497, 5,791)	0,399
Erkrankungen des Nervensystems	13 (25 %)	33 (20,5 %)	0,810 (0,426, 1,541)	0,521
Psychiatrische Erkrankungen	7 (13,5 %)	11 (6,8 %)	0,448 (0,173, 1,157)	0,097
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	10 (19,2 %)	23 (14,3 %)	0,719 (0,342, 1,512)	0,384

KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe, n=Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten, PT=Preferred Terms, SOC=System-Organ-Klasse, TEAE=behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis

Quelle: N-MOmentum Zusatzanalysen

Die Zeit bis zum Auftreten eines TEAEs in der Studie N-MOmentum ist in Tabelle 4-115 nach SOC und PT dargestellt. Zwischen den beiden Behandlungsarmen liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor. Das häufigste unerwünschte Ereignis stellten „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ dar mit 23 Ereignissen im Placebo-Arm und 65 Ereignissen im Inebilizumab-Arm (HR=0,826; 95 % KI=0,513, 1,331; p=0,432).

Tabelle 4-116: Zeit bis zum Auftreten eines TEASs mit einem Schweregrad ≥ 3 und SUEs nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten der N-MOmentum-Studie (randomisiert-kontrollierte Phase), $AQP4^+$ As-treated Population

	Placebo N=52	**Inebilizumab N=161**	**Hazard Ratio (95 % KI)**	**p-Wert**
Anzahl Patienten – n (%)				
TEAEs mit einem Schweregrad ≥ 3 und SUEs				
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (5,8 %)	4 (2,5 %)	0,399 (0,089, 1,787)	0,230

KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe, n=Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten, TEAE=behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis
Quelle: N-MOmentum Zusatzanalysen

Bei der Betrachtung der Zeit bis zum Auftreten eines TEASs mit einem Schweregrad ≥ 3 und SUEs bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studien-Arm zeigen sich bei „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ 3 Ereignisse im Placebo-Arm und 4 Ereignisse im Inebilizumab-Arm (siehe Tabelle 4-116). Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen vor (HR=0,399; 95 % KI=0,089, 1,787, p=0,230).

SAkuraStar

Tabelle 4-117: Zusammenfassung der „Zeit bis zum Auftreten eines UEs“ der SAkuraStar-Studie.

	Placebo N=23	**Satralizumab N=41**	**Hazard Ratio[a] (95 % KI)**	**p-Wert[b]**
Anzahl Patienten – n (%)				
Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TEAEs)				
Gesamtrate der Patienten mit UEs	16 (69,6 %)	36 (87,8 %)	1,25 (0,69, 2,28)	0,4570
Milde UEs	15 (65,2 %)	36 (87,8 %)	1,19 (0,64, 2,19)	0,5815
Moderate UEs	8 (34,8 %)	25 (61,0 %)	1,37 (0,62, 3,06)	0,4377

	Placebo N=23	**Satralizumab N=41**	**Hazard Ratio[a] (95 % KI)**	**p-Wert[b]**
Schwere UEs	2 (8,7 %)	11 (26,8 %)	1,87 (0,41, 8,54)	0,4119
Gesamtrate der SUEs	3 (13,0 %)	7 (17,1 %)	0,72 (0,18, 2,83)	0,6368
Therapieabbrücke wegen UE	1 (4,3 %)	0	-[c]	-[c]
UE mit Todesfolge	0	0	-[c]	-[c]

KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe, n=Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten, SUE=schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE=unerwünschtes Ereignis

[a] Unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell

[b] p-Wert des Log-Rank-Tests

[c] nicht berechnet, weil über beide Studienarme hinweg weniger als 10 Ereignisse aufgetreten sind

Quelle: Dossier Satralizumab – Modul 4 [15]

Tabelle 4-118: Ergebnisse der „Zeit bis zum Auftreten eines UEs“ - UEs jeglichen Schweregrads mit einer Inzidenz ≥ 10 % in mindestens einem Studienarm der Studie SAkuraStar.

	Placebo N=23	**Satralizumab N=41**	**Hazard Ratio (95 % KI)**	**p-Wert**
Anzahl Patienten – n (%)				
Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TEAEs)				
Erkrankungen des Blutes u. Lymphsystems	3 (13,0 %)	13 (31,7 %)	1,93 (0,54, 6,85)	0,3002
Augenerkrankungen	1 (4,3 %)	9 (22,0 %)	3,24 (0,41, 25,72)	0,2387
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	11 (47,8 %)	16 (39,0 %)	0,59 (0,27, 1,28)	0,1787
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (13,0 %)	13 (31,7 %)	2,05 (0,58, 7,23)	0,2530
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	10 (43,5 %)	22 (53,7 %)	0,54 (0,25, 1,18)	0,1167
Infektionen der oberen Atemwege	5 (21,7 %)	6 (14,6 %)	0,35 (0,10, 1,17)	0,0758
Harnwegsinfektionen	5 (21,7 %)	8 (19,5 %)	0,38 (0,12, 1,26)	0,1001
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	7 (30,4 %)	13 (31,7 %)	0,68 (0,26, 1,78)	0,4292
Untersuchungen	6 (26,1 %)	12 (29,3 %)	0,88 (0,33, 2,36)	0,7965
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	3 (13,0 %)	5 (12,2 %)	nicht berechnet	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Konchenerkrankungen	4 (17,4 %)	21 (51,2 %)	2,52 (0,86, 7,36)	0,0801
Erkrankungen des Nervensystems	7 (30,4 %)	9 (22,0 %)	0,35 (0,12, 1,03)	0,0469
Psychiatrische Erkrankungen	2 (8,7 %)	8 (19,5 %)	1,59 (0,33, 7,54)	0,5568

	Placebo N=23	Satralizumab N=41	Hazard Ratio (95 % KI)	p-Wert
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (13,0 %)	11 (26,8 %)	1,50 (0,41, 5,48)	0,5341
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	2 (8,7 %)	14 (34,1 %)	3,18 (0,72, 14,09)	0,1070
KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe, n=Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten, TEAE=behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis, UE=unerwünschtes Ereignis Quelle: G-BA Nutzenbewertung Satralizumab [29], Dossier Satralizumab Modul 4 [15]				

Die Untersuchung der UEs der SAkuraStar-Studie zeigt, dass kein statistisch signifikanter Nachteil von der Behandlung von AQP4-IgG-seropositiven NMOSD-Patienten mit Satralizumab als Monotherapie im Vergleich zu Placebo vorliegt (Tabelle 4-117, Tabelle 4-118).

Insgesamt zeigen sich im Placebo-Arm 16 (69,6 %) unerwünschte Ereignisse und im Satralizumab-Arm 36 (87,8 %) UEs. Das Hazard Ratio zeigt keinen signifikanten Unterschied (HR=1,25; 95 % KI=0,69, 2,28; p=0,4570). Ebenso zeigt sich kein statistischer Unterschied zwischen den milden, moderaten und schweren UEs, sowie den SUE zwischen dem Behandlungsarm mit Satralizumab und dem Placebo-Arm. Während der SAkuraStar-Studie kam es zu keinen Todesfällen. Bei der Untersuchung der SOC und PT bei einer Inzidenz ≥ 10 % in mindestens einem Studienarm zeigt sich bei dem SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Satralizumab (HR=0,35; 95 % KI=0,12, 1,03; p=0,0469).

Insgesamt ist die Behandlung mit Satralizumab für Patienten mit AQP4-IgG-seropositiver NMOSD ohne Begleitmedikation verträglich und es zeigt sich ein Vorteil bei den „Erkrankungen des Nervensystems“.

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 von Inebilizumab zu Satralizumab

Tabelle 4-119: Ergebnis des adjustierten indirekten Vergleichs mit Placebo als Brückenkomparator nach Bucher für Inebilizumab vs. Satralizumab für den Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit“

Studie	**N-MOmentum**	**SAkuraStar**	**Indirekter Vergleich[a]**
Studienarme	**Inebilizumab vs. Placebo**	**Satralizumab vs. Placebo**	**Inebilizumab vs. Satralizumab**
	Hazard Ratio (95 % KI)	**Hazard Ratio (95 % KI)**	**Hazard Ratio (95 % KI)**
Gesamtrate der Patienten mit UEs	0,954 (0,659, 1,381)	1,25 (0,69, 2,28)	0,76 (0,38, 1,54)
Gesamtrate der Patienten mit SUEs	0,354 (0,118, 1,056)	0,72 (0,18, 2,83)	0,49 (0,08, 2,86)
TEAEs nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA)			
Augenerkrankungen	0,430 (0,164, 1,130)	3,24 (0,41, 25,72)	0,13 (0,01, 1,30)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,627 (0,307, 1,282)	0,59 (0,27, 1,28)	1,06 (0,37, 3,06)
Allgemeine Erkrankungen am Verabreichungsort	1,151 (0,429, 3,084)	2,05 (0,58, 7,23)	0,56 (0,11, 2,78)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,826 (0,513, 1,331)	0,54 (0,25, 1,18)	1,53 (0,62, 3,80)
Harnwegsinfektionen	1,122 (0,416, 3,023)	0,38 (0,12, 1,26)	2,95 (0,63, 13,75)
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0,803 (0,387, 1,667)	0,68 (0,26, 1,78)	1,18 (0,35, 3,95)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0,942 (0,480, 1,849)	2,52 (0,86, 7,36)	0,37 (0,11, 1,33)
Erkrankungen des Nervensystems	0,810 (0,426, 1,541)	0,35 (0,12, 1,03)	2,31 (0,66, 8,10)
Psychiatrische Erkrankungen	0,448 (0,173, 1,157)	1,59 (0,33, 7,54)	0,28 (0,05, 1,76)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0,719 (0,342, 1,512)	3,18 (0,72, 14,09)	0,23 (0,04, 1,19)

KI=Konfidenzintervall, PT=Preferred Terms, SOC=System-Organ-Klasse, SUE= Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE=Unerwünschtes Ereignis, vs.=versus

[a] nach Bucher [2]

Die Betrachtung von Inebilizumab im Vergleich zu Satralizumab mit Placebo als Brückenkomparator zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (Tabelle 4-119).

Bei dem indirekten Vergleich der Gesamtrate der Patienten mit UEs nach Bucher von Inebilizumab vs. Satralizumab zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsalternativen (HR=0,76; 95 % KI=0,38, 1,54). Auch bei den SUE (HR=0,49; 95 % KI=0,08, 2,86) liegt ein statistisch nicht signifikanter Trend zugunsten von Inebilizumab im Vergleich zu Satralizumab vor. Die NMOSD geht mit einer Beeinträchtigung der Sehfähigkeit einher. Bei der Betrachtung der Zeit bis zum ersten Auftreten einer *Augenerkrankung* zeigt sich zwischen Inebilizumab vs. Satralizumab ein HR von 0,13 (95 % KI=0,01, 1,30). Bei einem Vergleich von *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen* zeigt sich zwischen Inebilizumab und Satralizumab ein HR von 0,37 (95 % KI=0,11, 1,33) und bei den *Psychiatrische Erkrankungen* von 0,28 (95 % KI=0,05, 1,76).

Insgesamt kann kein statistisch signifikanter Unterschied bei einem adjustierten indirekten Vergleich von Inebilizumab zu Satralizumab mit Placebo als Brückenkomparator bei dem Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit“ festgestellt werden.

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

4.3.2.1.3.4 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 0.***

In der SAkuraStar-Studie liegen keine Subgruppenanalysen für Patienten mit AQP4-IgG-seropositiver NMOSD vor.

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 4-120: Liste der eingeschlossenen Studien und verfügbaren Quellen der indirekten Vergleiche

Arzneimittel	Studie	Datenquellen
Inebilizumab	N-MOmentum	Studienbericht [16]
		Studienregistereinträge [88-93, 96, 98, 99]
		Studienpublikationen [94, 95, 97, 100]
		Weitere Quellen [101, 102]
Satralizumab	SAkuraStar	Studienregistereinträge [112-116]
		Studienpublikationen [33, 118]
		Weitere Quellen [15, 29, 119, 120]

Die vollständige Liste der Studie N-MOmentum ist in Abschnitt 4.3.1.4 dargestellt.

Eingeschlossene Studien und verfügbare Quellen zu Satralizumab

Studienregistereinträge zu SAkuraStar

Roche Registration GmbH, NCT02073279. clinicaltrials.gov. Studienregistereintrag NCT02073279; Efficacy and Safety Study of Satralizumab (SA237) as Monotherapy to Treat Participants With Neuromyelitis Optica (NMO) and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD). URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02073279, [Aufgerufen am: 12.05.2022]. 2014

Roche Registration GmbH, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) - Studienregistereintrag NCT02073279: Efficacy and Safety Study of Satralizumab (SA237) as Monotherapy to Treat Participants With Neuromyelitis Optica (NMO) and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02073279, [Aufgerufen am: 12.05.2022]. 2014

Roche Registration GmbH, F, H.-L. R. L. EU Clinical Trials Registry - Studienregistereintrag 2015-005431-41: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Satralizumab (SA237) as Monotherapy in Patients With Neuromyelitis Optica (NMO) and. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005431-41, [Aufgerufen am: 12.05.2022]. 2017

AMIS-Datenbank, Pharmanet-bund. de Studienbericht 2015-005431-41: Report according to § 42b (1) German Drug Law Satralizumab. URL: https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2674771-1-0-FD71D2-20210729114657.pdf, [Aufgerufen am: 12.05.2022].

Roche Registration GmbH, A late stage clinical trial to investigate the efficacy and safety of SA237 in patients with Neuromyelitis Optica and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003752-21-PL. URL:

https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01872812/full, [Aufgerufen am: 12.05.2022] 2014

Studienpublikationen zu SAkuraStar

Traboulsee, A., Greenberg, B. M., Bennett, J. L., Szczechowski, L., Fox, E. et al. Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. The lancet. Neurology 2020; 19(5): 402-412.

Levy, M., Haycox, A. R., Becker, U., Costantino, C., Damonte, E. et al. Quantifying the relationship between disability progression and quality of life in patients treated for NMOSD: insights from the SAkura studies. Multiple sclerosis and related disorders 2021.

Weitere Quellen zu SAkuraStar

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO, Wirkstoff: Satralizumab. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4940/4e89cde4704c0a0a643d19ee88c1045d/2021-07-15_Nutzenbewertung-G-BA_Satralizumab_D-693.pdf, 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 4 Satralizumab. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4938/2021_07_05_Modul4A_Satralizumab.pdf, 2021

Roche Registration GmbH, Clinical Study Protocol BN40900 (SA-309JG) Version 10, A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety, of Satralizumab (SA237) as Monotherapy in Patients With Neuromyelitis Optica (NMO) and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD). URL: https://www.clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/79/NCT02073279/Prot_000.pdf, 2020

Roche Registration GmbH, Statistical Analysis Plan BN40900 (SA-309JG) Version 7, A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety, of Satralizumab (SA237) as Monotherapy in Patients With Neuromyelitis Optica (NMO) and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD). URL: https://www.clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/79/NCT02073279/SAP_001.pdf, 2018

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 GBA 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 4-121: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-122: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-123: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-124: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 0.***

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 GBA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-125: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
N-MOmentum - OLP	ja	ja	abgeschlossen	260 Wochen	Inebilizumab

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 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 Informationen ist der 30.06.2022.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-11 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-126: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

4.3.2.3.1.2 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.

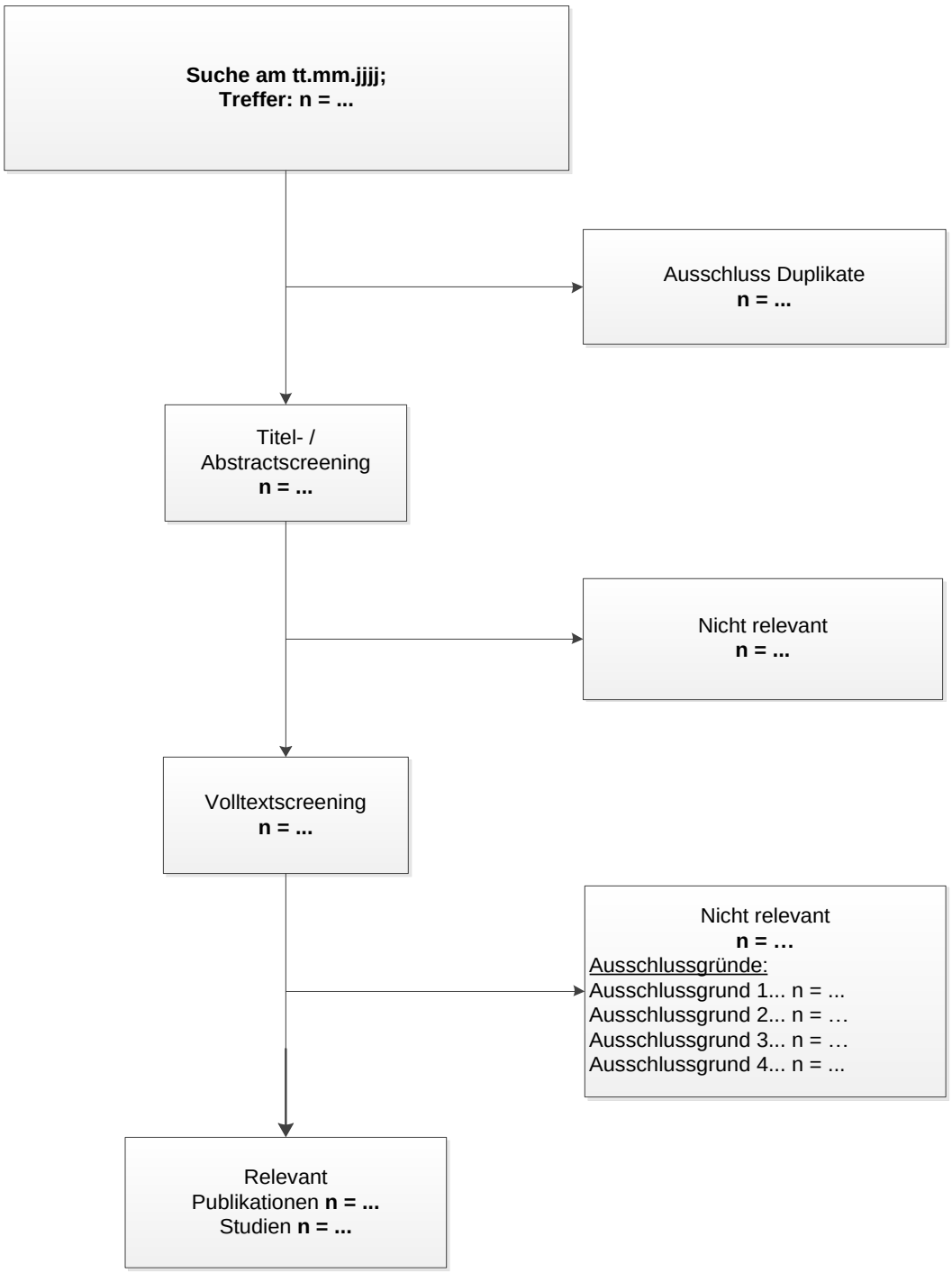

Abbildung 4-14: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die für diesen Abschnitt relevante Literaturrecherche ist in Abschnitt 4.2.3.2 dargestellt. Es handelt sich bei der in diesem Abschnitt dargestellten Studie um die OLP der Studie N-MOmentum.

4.3.2.3.1.3 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 4-11) 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 4-127: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen

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)
Es handelt sich bei der in diesem Abschnitt dargestellten Studie um die OLP der Studie N-MOmentum. Die relevanten Studien und Studienregister sind in Tabelle 4-13 dargestellt.				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-13 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 Informationen ist der 30.06.2022.

Es handelt sich bei der in diesem Abschnitt dargestellten Studie um die OLP der Studie N-MOmentum.

4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des GBA

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 4-11) 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 4-128: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen

Studie	Relevante Quellen[a]	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern /Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Es handelt sich bei der in diesem Abschnitt dargestellten Studie um die OLP der Studie N-MOmentum. Die relevanten Studien und Studienregister sind in Tabelle 4-14 dargestellt.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-14 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 Informationen ist der 30.06.2022.

Es handelt sich bei der in diesem Abschnitt dargestellten Studie um die OLP der Studie N-MOmentum.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen

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

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten

Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-129: Studienpool – Weitere Untersuchungen

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])
Es handelt sich bei der in diesem Abschnitt dargestellten Studie um die OLP der Studie N-MOmentum. Die relevanten Studien und Studienregister sind in Tabelle 4-15 dargestellt.						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.						

4.3.2.3.2 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.

4.3.2.3.2.1 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.

Tabelle 4-130: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – OLP

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
N-MOmentum - OLP	Open-label Phase als Anschlussphase zur Studie N-MOmentum	Patienten der Studie N-MOmentum, welche sich nach Ende der RCP zum Verbleib in der OLP entschieden haben	Alle Patienten erhielten unabhängig von der Studienmedikation der RCP (Inebilizumab vs. Placebo) eine Behandlung mit Inebilizumab in der open-label Phase	OLP: 260 Wochen	Australien, Bulgarien, Kanada, Kolumbien, Tschechische Republik, Estland, Deutschland, Hongkong, Ungarn, Israel, Japan, Republik Korea, Mexiko, Republik Moldau, Neuseeland, Peru, Polen, Russische Föderation, Serbien, Südafrika, Taiwan, Thailand, Türkei und die USA 01/2015 – 1/2020	• Verschlechterung des EDSS • Veränderung der Niedrigkontrast-sehschärfe • Verringerung von aktiven MRT-Läsionen (neue Gd-anreichernde T1- oder neue/vergrößerte T2-Läsionen • NMOSD-bedingte stationäre Krankenhausaufenthalte <u>Explorative Endpunkte:</u> • SF-36v2: MCS und PCS (Mental/Physical component score) • Veränderung der Schmerzen mittels NRS

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						• Veränderung der mRS Sicherheit und Verträglichkeit
AC=Adjudication Committee, AQP4=Aquaporin-4, C-SSRS=Columbia-Suicide Severity Rating Scale, IgG=Immunglobulin G, NMOSD=Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen, EDSS=Expanded Disability Status Scale, Gd=Gadolinium, MCS=mental component score, MRT=Magnetresonanztomographie, mRS=Modifizierte Rankin Skala, NRS=Numerische Bewertungsskala, PCS=physical component score, RCP=Randomisiert-kontrollierte Phase, RCT=Randomisiert kontrollierte Studie, USA=Vereinigte Staaten von Amerika						

Tabelle 4-131: Charakterisierung der Interventionen der OLP mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**RCP-Inebilizumab**	**RCP-Placebo**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
N-MOmentum - OLP	Placebo in einer 90-minütige IV-Infusion über einen Infusionsapparat an Tag 1, dann 300 mg Inebilizumab in einer 90-minütige IV-Infusion über einen Infusionsapparat an Tag 15	300 mg Inebilizumab in einer 90-minütige IV-Infusion über einen Infusionsapparat an Tag 1 und Tag 15	keine
IV=Intravenös, mg=Milligramm, OLP=open-label Phase Quelle: CSR [16]			

Tabelle 4-132: Charakterisierung der Studienpopulationen der OLP mit dem zu bewertenden Arzneimittel der AQP4-IgG-seropositiven Patienten

Charakteristika	**RCP-Placebo (N=47)**	**RCP-Inebilizumab (N=154)**
Demographische Charakteristika		
Alter (Jahre) – n	47	154
Mittelwert (SD)	42,4 (14,9)	43,2 (11,7)
Median (Min./Max.)	42,0 (18, 74)	43,0 (18, 73)
< 65 (%)	43 (91,5)	148 (96,1)
≥ 65 (%)	4 (8,5)	6 (3,9)
Geschlecht – n	47	154
Männlich (%)	3 (6,4)	9 (5,8)
Weiblich (%)	44 (93,6)	145 (94,2)
Ethnie[a] – n	47	154
Amerikanisch Indianisch oder Ureinwohner Alaskas (%)	5 (10,6)	11 (7,1)
Asiatisch (%)	7 (14,9)	36 (23,4)
Schwarz oder Afroamerikaner (%)	4 (8,5)	14 (9,1)
Ureinwohner Hawaii oder andere pazifische Insulaner (%)	0	0
Weiß (%)	24 (51,1)	82 (53,2)
Andere (%)	7 (14,9)	10 (6,5)
Mehrere Kategorien markiert (%)	0	1 (0,6)

Charakteristika	**RCP-Placebo (N=47)**	**RCP-Inebilizumab (N=154)**
Ethnische Herkunft – n Hispanisch oder Latino (%) Nicht-hispanisch oder Latino	47 12 (25,5) 35 (74,5)	154 23 (14,9) 131 (85,1)
Gewicht (kg) – n Mittelwert (SD) Median (Min./Max.)	47 72,00 (20,51) 68,30 (47,0, 121,2)	153 67,99 (17,83) 65,00 (38,0, 148,4)
Größe (cm) – n Mittelwert (SD) Median (Min./Max.)	47 161,96 (7,17) 162,00 (144,8, 176,0)	152 163,77 (7,72) 164,00 (143,0, 185,4)
Body Mass Index (kg/m²) – n Mittelwert (SD) Median (Min./Max.)	47 27,349 (7,159) 24,670 (18,36, 44,48)	152 25,252 (5,731) 24,315 (15,60, 52,83)
BMI - Kategorie – n Untergewicht (< 18,5) Normal (18,5 - < 25) Übergewicht (25,0 - < 30) Starkes Übergewicht (≥ 30)	47 1 (2,1) 24 (51,1) 7 (14,9) 15 (31,9)	152 10 (6,6) 75 (49,3) 43 (28,3) 24 (15,8)
Region US vs. nicht-US – n US Nicht-US	47 11 (23,4) 36 (76,6)	154 27 (17,5) 127 (82,5)
Region Japan vs. nicht-Japan – n Japan Nicht-Japan	47 1 (2,1) 46 (97,9)	154 6 (3,9) 148 (96,1)
Krankheitsspezifische Charakteristika		
EDSS – n Mittelwert (SD) Median (Min./Max.) 0 (%) 1-5 (%) > 5 (%)	47 4,33 (1,66) 4,00 (1,0, 8,0) 0 33 (70,2) 14 (29,8)	154 3,78 (1,74) 3,50 (0,0, 8,0) 2 (1,3) 117 (76,0) 35 (22,7)
Niedrigkontrastsehschärfe (linkes Auge) – n Mittelwert (SD) Median (Min./Max.)	47 13,4 (14,5) 12,0 (0, 52)	154 14,8 (15,3) 11,5 (0, 55)
Niedrigkontrastsehschärfe (rechtes Auge) – n Mittelwert (SD) Median (Min./Max.)	47 13,7 (14,7) 10,0 (0, 51)	154 16,2 (15,3) 15,0 (0, 55)

Charakteristika	**RCP-Placebo (N=47)**	**RCP-Inebilizumab (N=154)**
Niedrigkontrastsehschärfe (binocular) – n	47	154
Mittelwert (SD)	19,7 (16,0)	23,2 (16,3)
Median (Min./Max.)	20,0 (0, 55)	25,0 (0, 57)
Hochkontrastsehschärfe (linkes Auge) – n	47	154
Mittelwert (SD)	32,8 (24,9)	37,1 (22,0)
Median (Min./Max.)	44,0 (0, 68)	45,0 (0, 70)
Hochkontrastsehschärfe (rechtes Auge) – n	47	154
Mittelwert (SD)	33,3 (23,8)	40,1 (20,6)
Median (Min./Max.)	43,0 (0,70)	47,0 (0, 70)
Hochkontrastsehschärfe (binocular) – n	47	154
Mittelwert (SD)	41,7 (23,1)	48,2 (16,8)
Median (Min./Max.)	50,0 (0, 70)	55,0 (0,70)
RAPD (%)	26 (55,3)	74 (48,1)
Linkes Auge (%)	15 (57,7)	30 (40,5)
Rechtes Auge (%)	11 (42,3)	44 (59,5)
Kein RAPD (%)	21 (44,7)	80 (51,9)
Gesamtzahl der Gd-aufnehmenden Läsionen – n	47	154
Mittelwert (SD)	0,9 (0,9)	1,2 (1,2)
Median (Min./Max.)	1,0 (0, 4)	1,0 (0, 5)
mRS-Werte – n	47	154
0 (%)	2 (4,3)	22 (14,3)
1 (%)	15 (31,9)	52 (33,8)
2 (%)	16 (34,0)	44 (28,6)
3 (%)	4 (8,5)	13 (8,4)
4 (%)	8 (17,0)	22 (14,3)
5 & 6 (%)	2 (4,3)	1 (0,6)
Schlimmste Schmerz-NRS-Stufe in den letzten 24 Stunden – n	46	154
Mittelwert (SD)	1,88 (1,97)	1,57 (1,79)
Median (Min./Max.)	1,40 (0,0, 9,6)	1,00 (0,0, 6,8)
Art der ersten Diagnose		
NMO (%)	38 (80,9)	132 (85,7)
NMOSD (%)	9 (19,1)	22 (14,3)
Alter bei Diagnose – n	47	154
Mittelwert (SD)	39,9 (15,6)	41,2 (12,2)
Median (Min./Max.)	40,0 (15, 74)	41,5 (17, 70)
Alter beim ersten Schub – n	47	154
Mittelwert (SD)	37,8 (16,3)	38,8 (12,1)
Median (Min./Max.)	36,0 (5, 73)	37,0 (16, 70)
Krankheitsdauer (Jahre)[b] – n	47	154
Mittelwert (SD)	2,96 (3,63)	2,48 (3,44)

Charakteristika	**RCP-Placebo (N=47)**	**RCP-Inebilizumab (N=154)**
Median (Min./Max.)	1,82 (0,2, 16,9)	1,06 (0,1, 22,2)
< 5 (%)	38 (80,9)	126 (81,8)
≥ 5 (%)	9 (19,1)	28 (18,2)
Art des ersten Schubs		
Optikusneuritis (%)	22 (46,8)	79 (51,3)
Myelitis (%)	23 (48,9)	82 (53,2)
Hirnstamm (%)	8 (17,0)	14 (9,1)
Art des neuesten Schubs		
Optikusneuritis (%)	16 (34,0)	73 (47,4)
Myelitis (%)	29 (61,7)	90 (58,4)
Hirnstamm (%)	7 (14,9)	6 (3,9)
Zahl der Schübe – n	47	154
< 2 (%)	11 (23,4)	24 (15,6)
≥ 2 (%)	36 (76,6)	130 (84,4)
Jährliche Schubrate – n	47	154
vor der 1. IP-Verabreichung[c] (Durchschnitt/Jahr)	0,84	0,86
Jährliche Schubrate vor der 1. IP-Verabreichung pro Patient - n	47	154
Mittelwert (SD)	1,489 (1,420)	1,719 (1,507)
Median (Min./Max.)	1,230 (0,24, 8,91)	1,246 (0,11, 9,61)

cm=Zentimeter, EDSS=Erweiterte Skala für den Behindertenstatus, Gd=Gadolinium, N=Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe, n=Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten, IP=Prüfpräparat, kg=Kilogramm, m²=Quadratmeter, NMO=Neuromyelitis-optica, NMOSD =Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen, NRS=Numerische Bewertungsskala, RAPD=relativer afferenter Pupillendefekt, SD=Standardabweichung, US =Vereinigte Staaten

[a] Bei jeder Ethnienkategorie werden die Personen gezählt, die nur diese Kategorie ausgewählt haben; bei "Mehrere Kategorien angekreuzt" werden die Personen gezählt, die mehr als eine Ethnienkategorie ausgewählt haben.

[b] Die Krankheitsdauer (Jahre) wird berechnet als (Datum der ersten IP-Verabreichung - Datum der Diagnose + 1)/365,25

[c] Die annualisierte Schubrate vor der Randomisierung pro Gruppe wird berechnet als Gesamtzahl der Rückfälle (unabhängig von der Art), normalisiert durch die Gesamtzeit (Jahre) bis zur ersten IP-Verabreichung seit dem ersten NMOSD-Schub.

Quellen: CSR N-MOmentum Tabelle 14.1.5.2, Tabelle 14.1.6.2, Tabelle 14.1.7.2

Tabelle 4-133: Charakterisierung der Vortherapie der Studienpopulationen der OLP mit dem zu bewertenden Arzneimittel der AQP4-IgG-seropositiven Patienten

Vortherapien	**RCP-Placebo** (N=47)	**RCP-Inebilizumab** (N=154)

Anzahl der Patienten mit mindestens einer vorherigen NMOSD-Medikation und/oder Therapie (%)	46 (97,9)	152 (98,7)
Patienten mit mindestens einer Plasmapherese[a] (%)	24 (51,1)	56 (36,4)
Gesamtzahl der Behandlungen - n	24	55
Mittelwert (SD)	8,3 (5,9)	7,4 (5,4)
Median (Min./Max.)	5,5 (4, 25)	5,0 (1, 30)
Anzahl der Patienten mit mindestens einer intravenösen Immunglobulin-Therapie (%)	3 (6,4)	8 (5,2)
Anzahl der Patienten mit einer Immunsupressionstherapie[b] (%)	24 (51,1)	75 (48,7)
Azathioprin (%)	19 (79,2)	59 (78,7)
Azathioprin Sodium (%)	0	1 (1,3)
Diemethyl Fumarat (%)	0	1 (1,3)
Eculizumab (%)	0	1 (1,3)
Fingolimod (%)	0	1 (1,3)
Methotrexat (%)	0	2 (2,7)
Mizoribin (%)	0	0
Mycophenolat-Mofetil (%)	7 (29,2)	23 (30,7)
Natalizumab (%)	0	1 (1,3)
Anzahl der Patienten mit einem biologischen Agens[b] (%)	6 (12,8)	22 (14,3)
Eculizumab (%)	0	1 (4,5)
Glatramer Acetat (%)	0	2 (9,1)
Interferon Beta-1A (%)	0	6 (22,7)
Interferon Beta-1B (%)	1 (16,7)	1 (4,5)
Natalizumab (%)	0	1 (4,5)
Rituximab (%)	4 (66,7)	12 (54,5)
Ublituximab (%)	1 (16,7)	0
Anzahl an Patienten ohne eine Immunsuppresionstherapie (Außer die Behandlung von akuten Schüben) (%)	22 (46,8)	79 (51,3)

N=Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe, n=Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten, NMO =Neuromyelitis-optica, NMOSD=Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen, SD=Standardabweichung

[a] Ein Patient hatte in der Vergangenheit eine Plasmapherese, machte aber keine Angaben zur Gesamtzahl der Sitzungen.

[b] Preferred Term (WHODrug Global Version 202009).

Quellen: CSR N-MOmentum Tabelle 14.1.10.2

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.

Studienbeschreibung

Die OLP war die Anschlussphase an die RCP, um die Sicherheit und Verträglichkeit von sich wiederholenden Dosen von Inebilizumab zu untersuchen. Die Dauer der OLP betrug für alle Teilnehmer mindestens 2 Jahre.

In der RCP wurden die Patienten wurden über einen Zeitraum von 197 Tagen beobachtet. Während der RCP bewertete das AC mögliche NMOSD-Schübe. Patienten, bei denen während der RCP ein vom AC-bestätigter Schub auftrat oder die die Studie zum Tag 197 ohne Schub beendeten, schieden aus der RCP aus und hatten die Möglichkeit, sich in die OLP einzuschreiben und die Behandlung mit Inebilizumab zu beginnen (bei Placebo-Patienten) oder fortzusetzen, ohne dass die RCP-Behandlung entblindet wurde. Patienten, bei denen ein Schub nicht durch das AC bestätigt wurde, blieben bis zum Tag 197 (oder bis zum Auftreten eines Schubs, der durch das AC positiv entschieden wurde) in der RCP.

Die RCP sollte beendet werden, wenn insgesamt 67 AC-bestätigte Schübe auftraten oder wenn 252 Patienten randomisiert und dosiert worden waren, je nachdem, was zuerst eintrat. Als die Empfehlung des IDMC zur Beendigung der Studienaufnahme kam, mussten die Patienten, die sich noch in der Studie befanden, die RCP verlassen und hatten die Möglichkeit in die OLP zu wechseln.

Für Patienten, die Tag 197 der RCP absolvierten, war Tag 1 der OLP im Allgemeinen derselbe Tag. Der 1. Tag der OLP konnte bis zu 14 Tage verschoben werden, aber die Patienten durften nach 14 Tagen nicht mehr in die OLP eintreten, es sei denn, es wurde vom medizinischen Monitor genehmigt. Patienten, die während der RCP einen AC-bestätigten NMOSD-Schub erlitten, hatten die Möglichkeit an der OLP teilzunehmen. Patienten, die sich für die Teilnahme an der OLP entschieden, mussten innerhalb von 28 Tagen, nachdem die Prüfstelle die Bestätigung des Schubs vom AC erhalten hatte, an der OLP teilnehmen. Die Aufnahme von Patienten in die OLP nach Ablauf der 28 Tage nach der Bestätigung durch das AC bedurfte der Zustimmung des medizinischen Monitors. Daten von Eingriffen, die während des letzten Besuchs der RCP durchgeführt wurden, wurden für Tag 1 der OLP herangezogen, wenn sie innerhalb von 14 Tagen nach dem letzten Besuch erfolgten. Andernfalls waren die Standorte verpflichtet, die Verfahren für Tag 1 der OLP durchzuführen.

Patienten, die sich während der IDMC-Empfehlung zur Beendigung der Studie in der Rekrutierung zur RCP befanden, wurden gemäß der IDMC-Empfehlung aus dem Programm

genommen und diejenigen, die sich in die OLP einschreiben wollten, sollten dies vorzugsweise innerhalb von 14 Tagen tun. In Fällen, in denen der Übergang zur OLP nicht innerhalb von 14 Tagen abgeschlossen war, wurde eine Rücksprache mit dem medizinischen Monitor empfohlen.

Die Patienten konnten jederzeit aus der RCP oder OLP aussteigen und traten dann in die Beobachtungszeit für die Sicherheit (SFP) ein, es sei denn, sie zogen ihre Einwilligung zurück. Die Patienten nahmen ab der letzten IP-Dosis 12 Monate lang an der SFP teil, um die langfristige Sicherheit von Inebilizumab zu bewerten, obwohl es den Patienten freistand, andere Behandlungsoptionen zu verfolgen, die während der RCP und OLP verboten waren.

Die Patienten sollten in der OLP für mindestens 2 Jahre an der Studie teilnehmen. Falls es zu einem vorzeitigen Abbruch kam, sollte die EDV-Untersuchung (Early Discontinuation Visit) durchgeführt werden, welche den Verfahren von der Untersuchung Tag 365 entsprach. Wenn ein Patient die Studie abbrach, musste alles unternommen werden, damit der Patient zur Durchführung der EDV-Bewertungen an den Standort kam. Im Anschluss an die EDV nahm der Patient an der SFP teil. Wenn eine Versuchsperson während eines geplanten Studienbesuchs zurücktrat, wurde dieser Besuch in einen EDV-Besuch umgewandelt und die Verfahren von Tag 365/EDV mussten durchgeführt werden.

Ein- und Ausschlusskriterien

Es handelt sich um die Anschlussstudie zur Studie N-MOmentum. Jeder Patient dieser Studie hatte die Möglichkeit, nach der RCP in die OLP zu wechseln.

Intervention und Randomisierung

In der OLP erhielten alle Patienten eine Behandlung mit Inebilizumab. Dabei bekamen die Studienteilnehmer, welche in der RCP bereits das Prüfpräparat erhielten, eine Infusion von 300 mg Inebilizumab an Tag 1 und Placebo an Tag 15. Patienten der RCP-Placebo-Gruppe erhielten sowohl an Tag 1 als auch an Tag 15 jeweils 300 mg Inebilizumab IV. Die Infusion einer Einzeldosis von 300 mg Inebilizumab erfolgte dann alle 6 Monate für die restliche Zeit des OLP. Die OLP endete, nachdem die letzte teilnehmende Person mindestens 2 Jahre der OLP absolviert hatte.

Zur Übersichtlichkeit werden im folgenden Abschnitt die beiden Populationen als „RCP-Inebilizumab“ und „RCP-Placebo“ bezeichnet, um darzustellen, welche Behandlung die Patienten während der RCP erhielten.

Die Randomisierung basierte auf der RCP (siehe Abschnitt 4.3.1.3).

Studienpopulation

Die Studienpopulation basiert auf der RCP (siehe Abschnitt 4.3.1.3). Insgesamt sind 201 der AQP4-IgG-seropositiven NMOSD-Patienten (94,4 %) in die OLP eingetreten. Dabei handelte

es sich um 47 (90,4 %) Patienten des Placebo-Arms und 154 (95,6 %) Inebilizumab-Patienten. Die Patienten sollten für mindestens 2 Jahre in der OLP verbleiben.

Erhebungszeitpunkte

Für die OLP der N-MOmentum-Studie waren, wie bereits bei der RCP, verschiedene Erhebungszeitpunkte prädefiniert, wie in Tabelle 4-134 dargestellt. Wie zuvor sollten die Patienten zusätzlich bei dem Auftreten eines neuen NMOSD-Symptoms, oder der Verschlechterung eines bereits bestehenden NMOSD-Symptoms den behandelnden Prüfarzt aufsuchen.

Tabelle 4-134: Geplante Studienbesuche der Studienteilnehmer in der OLP

Woche	0	2	4	13	26	39, dann Q26W	52, dann Q26W/EDV
Tag	1	15	29	92	183	274+	365+
Besuchsfenster	(+ 14d von Tag 197 RCP oder + 28d AC Bestätigung	± 3d	± 3d	± 14d	± 7d	± 14d	± 7d
Prozedur/Besuchsnummer	1	2	3	4	5	6, 8, 10 usw.	7,9,11, usw.
Schriftliche Einwilligung nach Aufklärung	X						
SF-36v2 Health Survey[a]				X	X	X	X
Schmerz-NRS			X	X	X	X	X
mRS			X	X	X	X	X
Physiologische/neurologische Begutachtung	X[a]	X	X	X	X	X	X
C-SSRS	X[a]	X	X	X	X	X	X
Vitalparameter	X[a]	X	X	X	X	X	X
Blutabnahme für:							
Hematologie und Serumchemie	X[a]	X	X	X	X	X	X
Inebilizumab ADA	X[a]			X	X	X	X
Gesamt Ig, IgM, IgG, IgA, IgE	X[a]			X	X	X	X
Vollblut für die Durchflusszytometrie (B-Zellzahl und Zelluntergruppen)		X	X	X	X	X	X
Serum für AQP4-IgG-Assays (Titer)	X[a]		X	X	X		X
Vollblut für Genexpression			X	X	X		X
Serum für weitere Biomarker		X	X	X	X	X	X
Impftiter (Tetanus)				X	X		X
Urin sammeln für:							

Woche	0	2	4	13	26	39, dann Q26W	52, dann Q26W/EDV
Tag	1	15	29	92	183	274+	365+
Besuchsfenster	(+ 14d von Tag 197 RCP oder + 28d AC Bestätigung	± 3d	± 3d	± 14d	± 7d	± 14d	± 7d
Prozedur/Besuchsnummer	1	2	3	4	5	6, 8, 10 usw.	7,9,11, usw.
HCG im Urin (nur bei Frauen im gebärfähigen Alter) (nur vor der IV-Dosis)	X[b]	X			X		X
Urinanalyse	X[a]	X	X	X	X	X	X
Untersuchung des Patienten auf neue/verschlimmerte Symptome im Zusammenhang mit NMOSD[c]	X[b]	X	X	X	X	X	X
Unabhängige Durchführung des EDSS/FSS[h]	-			X	X	X	X
Unabhängige augenärztliche Untersuchung (Sehschärfentest mit hohem/niedrigem Kontrast, RAPD-Bewertung)				X	X	X	X
Neuroaxis MRT (inklusive optischem Nerv)	(X)[d]						X[e]
Gabe des Prüfpräparats	X[b]	X[i]			X		X[g]
Prüfung von UEs/SUEs (einschließlich Infusionsreaktionen)	X[b]	X	X	X	X	X	X
Begleitende Medikation	X[b]	X	X	X	X	X	X
Ausgabe und Überprüfung der HCRU-Tagebücher der Patienten[f]	X[b]	X	X	X	X	X	X

Woche	0	2	4	13	26	39, dann Q26W	52, dann Q26W/EDV
Tag	1	15	29	92	183	274+	365+
Besuchsfenster	(+ 14d von Tag 197 RCP oder + 28d AC Bestätigung	± 3d	± 3d	± 14d	± 7d	± 14d	± 7d
Prozedur/Besuchsnummer	1	2	3	4	5	6, 8, 10 usw.	7,9,11, usw.

AC=Adjudication Committee; ADA=Medikamenten-Antikörper; AQP4-IgG=Autoantikörper gegen aquaporin-4; C-SSRS=Columbia-Suicide Severity Rating Scale; d=Tag(e); EDSS=Expanded Disability Status Scale; EDV=Early Discontinuation Visit; FSS=Functional Systems Scores; HCG=humanes Choriongonadotropin; HCRU=Nutzung von Ressourcen im Gesundheitswesen; Ig A/E/G/M=Immunoglobulin A/E/G/M; IP=Prüfpräparat; IV=intravenös; MRT=Magnetresonanztomographie; NMOSD=Neuromyelitis-optica-Spectrum-Erkrankungen; NRS=numerische Bewertungsskala; OLP=Open-label Phase; Q26W=alle 26 Wochen; RAPD=Relativer afferenter Pupillendefekt; RCP=randomisiert-kontrollierte Phase; SF-36v2=Short Form-36 Health Survey, version 2; SUE=schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ; UE=unerwünschtes Ereignis

[a] Bei Patienten, die vor Tag 197 der RCP aufgrund eines vom AC bestätigten NMOSD-Schubs in die OLP eintraten und bei denen seit dem Beurteilungsbesuch 14 Tage verstrichen sind, wurden alle für Tag 1 aufgeführten Verfahren wiederholt. Für Patienten, die den Tag 197 der RCP abschließen, sollte Tag 1 der OLP am selben Tag stattfinden; er konnte jedoch um bis zu 14 Tage verschoben werden und die Verfahren mussten nicht wiederholt werden.

[b] Durchführung für alle Patienten.

[c] Bei Verdacht auf einen NMOSD-Schub waren die Verfahren in Abschnitt 4.2.3 des Studienprotokolls zu befolgen.

[d] Wenn der Patient während der RCP einen NMOSD-Schub erlitt, sollte jeder Teil der Neuroaxis-MRT, der nicht zum Zeitpunkt des Bewertungsbesuchs durchgeführt wurde, am Tag 1 der OLP durchgeführt werden, ansonsten ist dies nicht erforderlich.

[e] Jährlich wird ein MRT durchgeführt.

[f] Es sollten Patiententagebücher verteilt werden, um den Patienten bei der Erinnerung an die HCRU-Ereignisse zu helfen.

[g] Wenn ein EDV durchgeführt wird, darf keine IP gegeben werden.

[h] Wenn der EDSS-Wert und der C-SSRS von derselben Person durchgeführt wurden, sollte der EDSS-Wert zuerst durchgeführt werden.

[i] Falls die zweite Dosis IP aus medizinischen/sicherheitsrelevanten Gründen verzögert wird, muss die Dosierung vor der Verabreichung von IP mit dem medizinischen Monitor besprochen werden.

Quelle: CSR N-MOmentum Tabelle 3 CSR, SAP [16, 102]

Studienziele und Endpunkte

Das Studienziel der OLP war die Untersuchung zur Sicherheit und Verträglichkeit von wiederholten Gaben von Inebilizumab. Die Dauer der OLP betrug für alle Teilnehmer mindestens 2 Jahre.

Folgende Endpunkte wurden in der OLP erhoben:

- Jährliche Schubrate
- Verschlechterung des EDSS-Wertes

- Veränderung der mRS
- Veränderung der binokularen Niedrigkontrastsehschärfe
- Veränderung der Schmerzen mittels NRS
- NMOSD-bedingte stationäre Krankenhausaufenthalte
- Verringerung der kumulativen Gesamtzahl aktiver MRT-Läsionen (neue Gd-anreichernde T1- oder neue/vergrößerte T2-Läsionen)
- SF-36v2
- Sicherheit und Verträglichkeit

Übertragbarkeit auf den deutschen Studienkontext

Die Studienpopulation der OLP basiert auf der RCP und ist entsprechend auf den deutschen Studienkontext übertragbar.

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 4-135: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	Mortalität	Morbidität	Gesundheits-bezogene Lebensqualität	Unerwünschte Ereignisse
N-MOmentum - OLP	Nein	• Ergänzend: Jährliche Schubrate • Verschlechterung des EDSS-Wertes • Veränderung der mRS • Veränderung der binokularen Niedrigkontrastsehschärfe • Veränderung der Schmerzen mittels NRS • NMOSD-bedingte stationäre Krankenhausaufenthalte • Ergänzend: Verringerung der kumulativen Gesamtzahl aktiver MRT-Läsionen (neue Gd-anreichernde T1- oder neue/vergrößerte T2-Läsionen)	• SF-36v2 (MCS und PCS)	• Gesamtrate der Patienten mit UEs • UEs differenziert nach Schweregrad • Gesamtrate der Patienten mit SUEs • Gesamtrate der Abbrüche wegen UE • TEAEs nach SOC und PT, die bei mind. 10 % der Patienten oder bei mind. 10 Patienten aufgetreten sind

Studie	Mortalität	Morbidität	Gesundheits-bezogene Lebensqualität	Unerwünschte Ereignisse
				• SUEs und UEs ≥ Grad 3 nach SOC und PT, die bei mind. 5 % der Patienten aufgetreten sind • TEAEs von besonderem Interesse (AESI) differenziert nach Schweregrad

4.3.2.3.3.1 Jährliche Schubrate – OLP

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

Tabelle 4-136: Operationalisierung der jährlichen Schubrate – OLP

Studie	Operationalisierung
N-MOmentum - OLP	Die Betrachtung der jährlichen Schubrate basiert auf der Anzahl der AC-bestätigten NMOSD-Schüben. Dabei wurde die gemessene Anzahl der NMOSD Schübe auf die Personenjahre normalisiert. Dieser Endpunkt wurde bei allen Patienten untersucht, die mindestens eine Dosis von Inebilizumab erhalten haben. Eine annualisierte Schubrate für den Placebo-Behandlungszeitraum kann nicht berechnet werden, da die Patienten nach einem vom AC-bestätigten Schub aus dem Placebo-kontrollierten Teil der Studie ausgeschlossen wurden und in die OLP übergehen konnten. In dieser erhielten die Patienten auch die Behandlung mit Inebilizumab. Eine Berechnung für den Placebo-Zeitraum wäre somit verzerrt und würde die Schubrate möglicherweise überbewerten. Die Patienten in der Inebilizumab-Gruppe erhielten auch beim Übergang in die OLP Inebilizumab, so dass eine Schätzung der jährlichen Schubrate für den Zeitraum berechnet werden kann, in dem die Patienten mit Inebilizumab behandelt wurden. Dieser Endpunkt ist ein wichtiger Marker für die Bewertung der Häufigkeit von AC-bestätigten NMOSD-Schüben während der Langzeitbehandlung mit Inebilizumab. Obwohl kein Vergleichsmedikament für einen Langzeitvergleich zur Verfügung steht, wird eine deskriptive Zusammenfassung der AC-bestätigten NMOSD-Schubhäufigkeit der Behandlung mit Inebilizumab dargestellt, um einen Eindruck der Schubhäufigkeit zu vermitteln.

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.

Die OLP ist eine einarmige Studie, da die Patienten der RCP, unabhängig ihrer vorherigen Randomisierung, in der Langzeitstudie mit Inebilizumab behandelt wurden. Das Verzerrungspotenzial ist als hoch einzuschätzen.

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.

Tabelle 4-137: Jährliche AC-bestätigte NMOSD-Schubrate (Jegliche Inebilizumab-Exposition) – AQP4^{+} jegliche Inebilizumab Population

	AQP4-IgG-seropositiv N=208
Anzahl der AC-bestätigten Schübe	60
Gesamtzahl Personenjahre[a]	667,513
Jährliche Schubrate[b]	0,09

AC=Adjudication Committee, N=Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

[a] Die Gesamtzahl der Personenjahre wird als die Summe der Personenjahre für die einzelnen Patienten berechnet. Das Personenjahr für den einzelnen Patienten ist definiert als (Datum des letzten Tages vor der SFP - Datum der ersten Inebilizumab-Dosis +1)/365,25.

[b] Die annualisierte Schubrate ist definiert als die Gesamtzahl der ermittelten AC-Schübe geteilt durch die Gesamtzahl der Personenjahre.

Quelle: CSR N-MOmentum Tabelle 14.2.1.5.5

Die Betrachtung der jährlichen Schubrate während der SFP zeigt, dass insgesamt 60 Schübe auftraten bei AQP4-IgG-seropositiven NMOSD-Patienten, die mit Inebilizumab behandelt wurden. Die Gesamtzahl der betrachteten Personenjahre beträgt 667,513 Jahre, wodurch eine jährliche Schubrate von 0,09 bei der Behandlung mit Inebilizumab festgestellt werden kann.

Vor der Behandlung mit einer immunsuppressiven Therapie ergibt sich nach Diagnosestellung eine durchschnittliche Schubrate von 1,3 Schüben pro Jahr [38, 123]. Die Behandlung mit Rituximab führt zu einer mittleren jährlichen Schubrate von 0,46 (95 % KI 0,34, 0,61) [124]. Mit einer Reduktion der jährlichen Schubrate auf 0,09 Schübe stellt die Behandlung mit Inebilizumab einen großen Vorteil dar. Auch im Bereich der Langzeitwirkung weist Inebilizumab deutlich positive Effekte auf die Schubhäufigkeit auf. Diese Untersuchung bestätigt auch die 4-Jahres-Daten, welche im Zuge der N-MOmentum-Studie erhoben wurden. Im Verlauf der 4 Jahre kommt es zu einer kontinuierlichen Reduktion der Schübe und dementsprechend einer verringerten Schubrate (Tabelle 4-138).

Tabelle 4-138: Entwicklung der jährlichen Schubrate während der OLP der N-MOmentum-Studie.

	Jahr 1	**Jahr 2**	**Jahr 3**	**Jahr 4**	**Gesamt**
Anzahl der Probanden	208	195	178	113	208
Patienten mit Schub	31	11	8	2	44
Anzahl der AC-bestätigten Schübe	37	12	9	2	60
Gesamtzahl Personenjahre[a]	201,1	184,6	144,4	92,9	667,5
Jährliche Schubrate[b]	0,184	0,065	0,062	0,022	0,090

AC=Adjudication Committee, N=Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

[a] Die Gesamtzahl der Personenjahre wird als die Summe der Personenjahre für die einzelnen Patienten berechnet. Das Personenjahr für den einzelnen Patienten ist definiert als (Datum des letzten Tages vor der SFP - Datum der ersten Inebilizumab-Dosis +1)/365,25.

[b] Die annualisierte Schubrate ist definiert als die Gesamtzahl der ermittelten AC-Schübe geteilt durch die Gesamtzahl der Personenjahre.

Quelle: CSR N-MOmentum Tabelle 14.2.1.5.5, N-MOmentum Zusatzanalysen

In Rensel et al. wurde die Schubhäufigkeit vor und nach Beginn der Inebilizumab-Behandlung betrachtet bei Patienten, welche mindestens 4 Jahre in der Studie eingeschlossen waren [4]. Das Ergebnis ist in **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** dargestellt. Es kann e ine deutliche Reduktion der Schübe vor Beginn der Inebilizumab-Behandlung zu nach Beginn der Therapie festgestellt werden. Die Wahrscheinlichkeit, dass die Probanden nach 4 Jahren Schub-frei sind, liegt bei 82,7 %. Die meisten Schübe (67 %) traten innerhalb des ersten Jahres der Inbilizumab-Behandlung auf und fast alle Teilnehmer (92 %) waren in den Folgejahren schubfrei. Diese Beobachtung könnte darauf hindeuten, dass eine Langzeitbehandlung mit Inebilizumab mit einem kontinuierlich verringerten Risiko von NMOSD-Schüben verbunden ist.

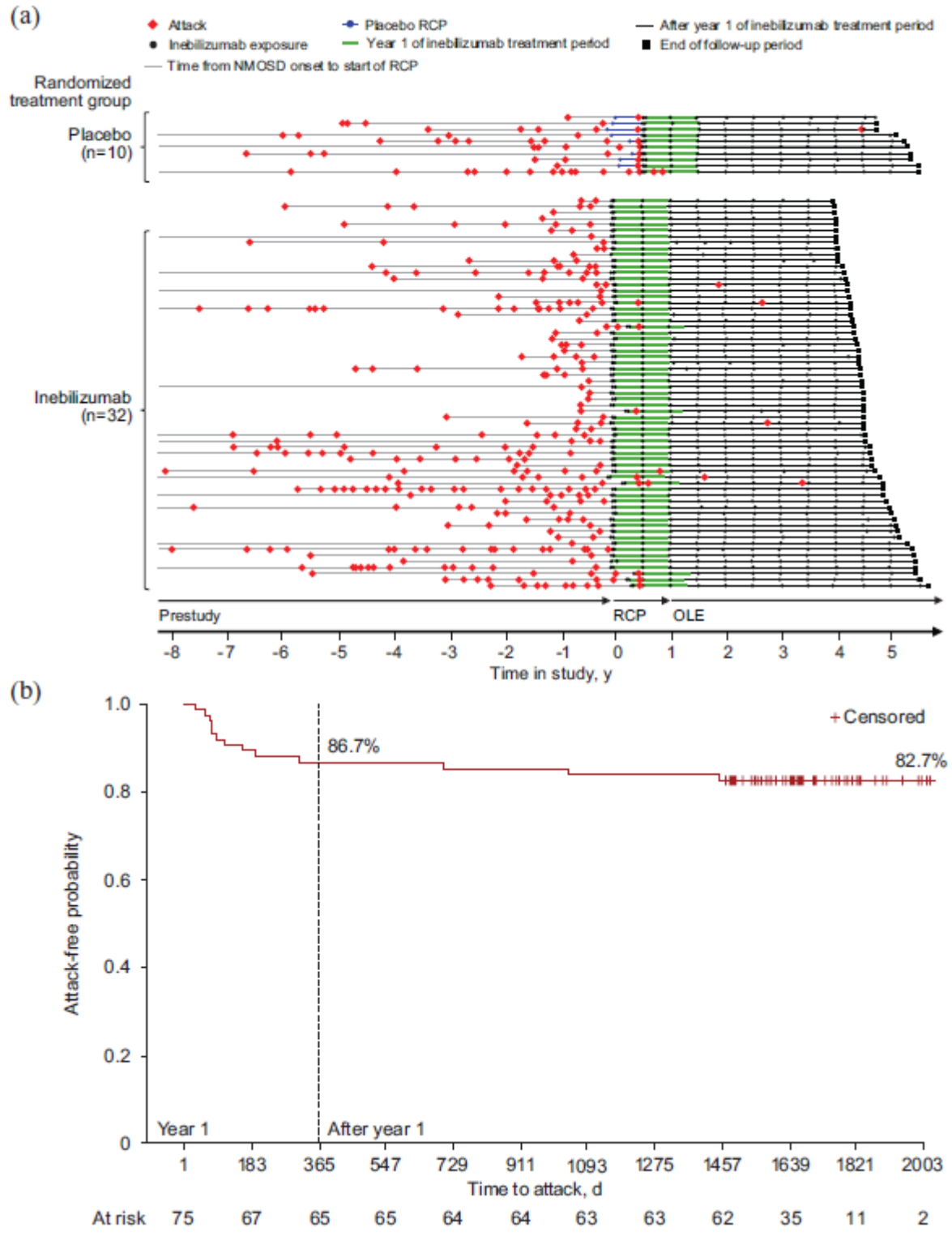

Abbildung 4-15: AC-bestätigte Schübe bei AQP4-IgG-seropositiven Patienten, die seit ⩾4 Jahren mit Inebilizumab behandelt werden.

(a) Zeitlicher Verlauf der AC-bestätigten Schübe bei AQP4-IgG-seropositiven Patienten, die ⩾4 Jahre mit Inebilizumab behandelt wurden. (b) Kaplan-Meier-Plot der Wahrscheinlichkeit zur Schubfreiheit nach Beginn der Inebilizumab-Behandlung.

AQP4: Aquaporin-4; Ig: Immunglobulin; NMOSD: Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen; OLE: Open-label Phase; RCP: randomisiert-kontrollierte Phase
Quelle: Rensel et al., 2021 [4]

4.3.2.3.3.2 Verschlechterung des EDSS-Wertes – OLP

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

Tabelle 4-139: Operationalisierung von Verschlechterung des EDSS-Wertes – OLP

Studie	Operationalisierung
N-MOmentum - OLP	**Beschreibung** Die Untersuchung zur „Verschlechterung des EDSS-Wertes“ erfolgte wie in der RCP (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.6, Tabelle 4-48). **Erhebungszeitpunkte** Die Erhebung des EDSS-Wertes erfolgte beim Übergang in die OLP, sowie in den Wochen 13, 26, 39, 52, dann alle 13 Wochen bis zum Ende der Studie in Woche 260. In der Woche 0 wurde nicht standardmäßig der EDSS-Wert erhoben. Im Folgenden werden die Wochen 13 und 104 dargestellt, da die OLP für alle Teilnehmer mindestens 2 Jahre andauern sollte und somit mindestens 70 % der Patienten noch in der Studie waren. **Statistische Analyse** Die statistische Auswertung des Endpunktes „Verschlechterung des EDSS-Wertes“ basierend auf der Änderung des EDSS-Werts erfolgte wie in Tabelle 4-48 dargestellt. Die Darstellung der OLP-Daten erfolgt deskriptiv für relevante Erhebungszeitpunkte der OLP.

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.

Die OLP ist eine einarmige Studie, da die Patienten der RCP, unabhängig ihrer vorherigen Randomisierung, in der Langzeitstudie mit Inebilizumab behandelt wurden. Das Verzerrungspotenzial ist als hoch einzuschätzen.

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.

Tabelle 4-140: Verschlechterung des EDSS-Wertes gegenüber Baseline nach Besuch (open-label Phase), AQP4^{+}-Open-label-Population

Woche des Besuchs	RCP-Placebo/OLP-Inebilizumab (N=47)	RCP/OLP-Inebilizumab (N=154)
Woche 13 (%)[a]	9/45 (20,0 %)	12/150 (8,0 %)
Woche 104 (%)[a]	3/40 (7,5 %)	14/128 (10,9 %)

EDSS=Expanded Disability Status Scale, N=Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe

[a] Der Nenner stellt die Gesamtzahl der Patienten dar, die bei jedem Besuch in jeder Behandlungsgruppe mit nicht fehlenden Daten zu Baseline zur Verfügung standen.

Quelle: CSR N-MOmentum Tabelle 14.2.1.5.1.2

In der OLP wurde die Verschlechterung des EDSS-Wertes über maximal 260 Wochen verfolgt. Die OLP sollten mindestens 2 Jahre dauern. In Woche 13 zeigten 9 von 45 Patienten (20,0 %), die in der RCP mit Placebo behandelt wurden, eine Verschlechterung des EDSS-Wertes und 12 von 150 Patienten des Inebilizumab-Arms (8,0 %). Bei Woche 104 der OLP konnte bei 4 von 40 Patienten (7,5 %) des RCP-Placebo/OLP-Inebilizumab-Arms eine Verschlechterung des EDSS-Wertes festgestellt werden, bei Patienten, die während der RCP mit Inebilizumab behandelt wurden, trat bei 14 von 128 Patienten (10,9 %) eine EDSS-Verschlechterung auf.

Es kann festgestellt werden, dass am Anfang der OLP ein Unterschied zwischen dem RCP-Placebo/OLP-Inebilizumab-Arm und dem RCP/OLP-Inebilizumab-Arm vorliegt, da bei den Patienten, welche bereits 197 Tage mit Inebilizumab behandelt wurden der Anteil der Patienten mit einer EDSS-Verschlechterung niedrig ist. Während der OLP-Dauer von mindestens zwei Jahren kommt es durch die Behandlung mit Inebilizumab zu einer Stabilisierung der EDSS-Werte der Patienten. Dies zeigt die positiven Langzeiteffekte von Inebilizumab auf NMOSD-Patienten im Bereich des EDSS.

4.3.2.3.3.3 Veränderung der mRS – OLP

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

Tabelle 4-141: Operationalisierung von Veränderung der mRS – OLP

Studie	Operationalisierung
N-MOmentum- OLP	**Beschreibung** Die Untersuchung zur „Veränderung der mRS“ erfolgte wie in der RCP (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.7, Tabelle 4-52). **Erhebungszeitpunkte** Die Erhebung der mRS erfolgte beim Übergang in die OLP, sowie in den Wochen 4, 13, 26, 39, 52, dann alle 13 Wochen bis zum Ende der Studie in Woche 260. Im Folgenden werden die Wochen 13 und 104 dargestellt, da die OLP für alle Teilnehmer mindestens 2 Jahre andauern sollte und somit mindestens 70 % der Patienten noch in der Studie waren. **Statistische Analyse**

	Die Darstellung der OLP-Daten zur „Veränderung der mRS“ erfolgt deskriptiv für relevante Erhebungszeitpunkte der OLP.

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.

Die OLP ist eine einarmige Studie, da die Patienten der RCP, unabhängig ihrer vorherigen Randomisierung, in der Langzeitstudie mit Inebilizumab behandelt wurden. Das Verzerrungspotenzial ist als hoch einzuschätzen.

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.

Tabelle 4-142: mRS zu den Studienbesuchen (open-label Phase), AQP4^{+}-Open-label-Population

mRS-Werte	**RCP-Placebo/OLP-Inebilizumab (N=47)**	**RCP/OLP-Inebilizumab (N=154)**
Baseline (%) – n	47	154
0	2 (4,3 %)	22 (14,3 %)
1	15 (31,9 %)	52 (33,8 %)
2	16 (34,0 %)	44 (28,6 %)
3	4 (8,5 %)	13 (6,4 %)
4	8 (17,0 %)	22 (14,3 %)
5 & 6	2 (4,3 %)	1 (0,6 %)
Woche 13 (%) - n	45	151
0	1 (2,2 %)	22 (14,6 %)
1	16 (35,6 %)	57 (37,7 %)
2	12 (26,7 %)	39 (25,8 %)
3	5 (11,1 %)	15 (9,9 %)
4	10 (22,2 %)	16 (10,6 %)
5 & 6	1 (2,2 %)	2 (1,3 %)
Woche 104 (%) – n	40	131
0	3 (7,5 %)	18 (13,7 %)
1	17 (42,5 %)	50 (38,2 %)
2	11 (27,5 %)	38 (29,0 %)
3	2 (5,0 %)	13 (9,9 %)
4	6 (15,0 %)	11 (8,4 %)
5 & 6	1 (2,5 %)	1 (0,8 %)
mRS=Modifizierte Rankin Skala, N=Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe, n=Anzahl der in die		

Auswertung eingegangenen Patienten Quelle: CSR N-MOmentum Tabelle 14.1.6.2, 14.2.2.8.2

Mit Hilfe der mRS ist es möglich durch die Betrachtung des zeitlichen Verlaufs die Zunahme der Behinderung der NMOSD zu betrachten. In Tabelle 4-142 sind die mRS-Werte zu Baseline, Woche 13 und Woche 104 der OLP dargestellt. Dabei zeigt sich über eine Behandlungsdauer von 2 Jahren keine deutliche Verschlechterung der mRS-Werte sowohl bei den Patienten, welche bereits in der RCP mit Inebilizumab behandelt wurden, als auch bei den RCP-Placebo/OLP-Inebilizumab-Patienten, welche erst zu Beginn der OLP die Inebilizumab-Behandlung erhielten. In der RCP konnte gezeigt werden, dass die Behandlung mit Inebilizumab zu einem statistisch signifikant besseren mRS-Wert im Vergleich zu Placebo führt, durch die OLP-Daten bestätigt sich der positive Effekt von Inebilizumab auf den Behinderungsgrad, sodass sich der Behinderungsgrad der NMOSD stabilisiert. Darüber hinaus liegen in Woche tendenziell bessere mRS-Werte als zu Baseline der OLP vor.

4.3.2.3.3.4 Veränderung der binokularen Niedrigkontrastsehschärfe – OLP

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

Tabelle 4-143: Operationalisierung von Veränderung der binokularen Niedrigkontrastsehschärfe – OLP

Studie	Operationalisierung
N-MOmentum - OLP	**Beschreibung** Die Erhebung des Endpunkts „Veränderung der binokularen Niedrigkontrastsehschärfe“ wurde während der OLP wie in der vorherigen RCP durchgeführt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.8, Tabelle 4-56). **Erhebungszeitpunkte** Die Erhebung der binokularen Niedrigkontrastsehschärfe war Teil der unabhängigen augenärztlichen Untersuchung, welche beim Übergang in die OLP, sowie in den Wochen 13, 26, 39, 52 und dann alle 13 Wochen bis zum Ende der Studie in Woche 260 erhoben wurde. Im Folgenden werden die Wochen 13 und 104 dargestellt, da die OLP für alle Teilnehmer mindestens 2 Jahre andauern sollte. **Statistische Analysen** Die statistische Analyse für den Endpunkt „Veränderung der binokularen Niedrigkontrastsehschärfe“ basierend auf der Veränderung zu Baseline erfolgte wie in der RCP (siehe Tabelle 4-56). Die Darstellung der OLP-Daten erfolgt deskriptiv für relevante Erhebungszeitpunkte der OLP.

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.

Die OLP ist eine einarmige Studie, da die Patienten der RCP, unabhängig ihrer vorherigen Randomisierung, in der Langzeitstudie mit Inebilizumab behandelt wurden. Das Verzerrungspotenzial ist als hoch einzuschätzen.

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.

Tabelle 4-144: Veränderung der Niedrigkontrastsehschärfe gegenüber Baseline nach Besuch (open-label Phase), $AQP4^+$-Open-label-Population

	RCP-Placebo/OLP-Inebilizumab (N=47)	**RCP/OLP-Inebilizumab (N=154)**
Binokulare Niedrigkontrastesehschärfe		
Baseline[a]		
n	47	154
Mittelwert	19,7	23,2
SD	16,0	16,3
Median	20,0	25,0
(Min, Max)	(0, 55)	(0, 57)
Woche 13		
n	42	147
Mittelwert	21,6	23,5
SD	15,4	16,2
Median	24,5	25,0
(Min, Max)	(0, 46)	(0, 55)
Änderung von Baseline - Woche 13		
n	42	147
Mittelwert-Differenz	1,5	0,3
SD	9,4	7,1
Median	0,0	0,0
(Min, Max)	(-17, 35)	(-23, 40)
Woche 104		
n	37	118
Mittelwert	21,8	24,6
SD	17,0	16,4
Median	25,0	29,0
(Min, Max)	(0, 53)	(0, 57)

	RCP-Placebo/OLP-Inebilizumab (N=47)	RCP/OLP-Inebilizumab (N=154)
Änderung von Baseline - Woche 104		
n	37	118
Mittelwert-Differenz	1,5	0,8
SD	8,9	9,1
Median	0,0	0,0
(Min, Max)	(-25, 25)	(-24, 30)

N=Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe, n=Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten, SD=Standardabweichung

[a] Baseline ist die letzte Bewertung vor der ersten Dosis.

Quelle: CSR N-MOmentum Tabelle 14.2.1.5.2.2

Bei der Betrachtung der Niedrigkontrastsehschärfe wurde die Sehfähigkeit der Patienten mit Hilfe einer Landoltring-Sehtafel bestimmt. Dabei bestimmte die letzte Zeile, welche die Versuchsperson sehen und richtig lesen konnte, die Punktzahl. Je höher der bestimmte Wert der Niedrigkontrastsehschärfe, desto mehr Zeilen konnten die Patienten erkennen. Bei der Betrachtung der Niedrigkontrastsehschärfe in der OLP zeigt sich, dass es nach zweijähriger Behandlung mit Inebilizumab bei beiden Populationen keine deutliche Verschlechterung der Sehfähigkeit kommt und somit die Sehfähigkeit stabil bleibt. Die NMOSD ist eine chronische Erkrankung, welche durch eine Akkumulation neurologischer Behinderung gekennzeichnet ist. Eine Aufrechterhaltung der Sehschärfe und Stabilisierung über einen Zeitraum von zwei Jahren verdeutlich den positiven Effekt von Inebilizumab.

4.3.2.3.3.5 Veränderung der Schmerzen mittels NRS – OLP

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

Tabelle 4-145: Operationalisierung von Veränderung der Schmerzen – OLP

Studie	Operationalisierung
N-MOmentum - OLP	**Beschreibung** Die Erhebung des Endpunkts „Veränderung der Schmerzen mittels NRS“ wurde während der OLP wie in der vorherigen RCP durchgeführt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.9, Tabelle 4-59). Im Folgenden sind die durchschnittlichen Schmerzwert für alle Körperstellen dargestellt, sowie für die Beine, da dieser Endpunkt während der RCP eine signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigte. **Erhebungszeitpunkte** Die Erhebung der NRS-Schmerzwerte erfolgte beim Übergang in die OLP, sowie in den Wochen 4, 13, 26, 39, 52 und dann alle 26 Wochen bis zum Ende der Studie in Woche 260 erhoben wurde. Im Folgenden werden die Wochen 13 und 104 dargestellt, da die OLP für alle Teilnehmer mindestens 2 Jahre andauern sollte.

Statistische Analysen

Die statistische Analyse für den Endpunkt „Veränderung der Schmerzen mittels NRS“ basierend auf der Veränderung zu Baseline erfolgte wie in der RCP (siehe Tabelle 4-59). Die Darstellung der OLP-Daten erfolgt deskriptiv für relevante Erhebungszeitpunkte der OLP.

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.

Die OLP ist eine einarmige Studie, da die Patienten der RCP, unabhängig ihrer vorherigen Randomisierung, in der Langzeitstudie mit Inebilizumab behandelt wurden. Das Verzerrungspotenzial ist als hoch einzuschätzen.

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.

Tabelle 4-146: Veränderung der NRS-Schmerzwerte gegenüber Baseline nach Besuch (open-label Phase), AQP4^{+}-Open-Label-Population

	RCP-Placebo/OLP-Inebilizumab (N=47)	**RCP/OLP-Inebilizumab (N=154)**
Durchschnittlicher Schmerzwert für alle Körperstellen[a]		
Baseline[b]		
n	46	154
Mittelwert	1,88	1,57
SD	1,97	1,79
Median	1,40	1,00
(Min, Max)	(0,0, 9,6)	(0,0, 6,8)
Woche 13		
n	46	150
Mittelwert	1,76	1,4
SD	1,66	2,08
Median	1,20	1,00
(Min, Max)	(0,0, 5,8)	(0,0, 9,6)
Änderung von Baseline - Woche 13		
n	45	150
Mittelwert-Differenz	-0,09	0,21
SD	2,17	1,55
Median	0,00	0,00

	RCP-Placebo/OLP-Inebilizumab (N=47)	RCP/OLP-Inebilizumab (N=154)
(Min, Max)	(-8,4, 5,0)	(-5,4, 6,4)
Woche 104		
n	40	131
Mittelwert	1,70	1,65
SD	1,93	1,81
Median	1,10	1,00
(Min, Max)	(0,0, 7,2)	(0,0, 8,0)
Änderung von Baseline - Woche 104		
n	39	131
Mittelwert-Differenz	-0,28	0,19
SD	2,08	1,62
Median	0,00	0,00
(Min, Max)	(-6,0, 6,2)	(-5,4, 4,6)
Schmerz-Werte für Beine		
Baseline[b]		
n	46	154
Mittelwert	2,5	1,9
SD	3,0	2,6
Median	1,0	0,0
(Min, Max)	(0, 10)	(0, 10)
Woche 13		
n	46	150
Mittelwert	2,4	2,0
SD	2,5	2,6
Median	1,5	1,0
(Min, Max)	(0, 8)	(0, 10)
Änderung von Baseline - Woche 13		
n	45	150
Mittelwert-Differenz	0,0	0,1
SD	3,4	2,3
Median	0,0	0,0
(Min, Max)	(-9, 8)	(-6, 8)
Woche 104		
n	40	131
Mittelwert	2,1	1,9

	RCP-Placebo/OLP-Inebilizumab (N=47)	RCP/OLP-Inebilizumab (N=154)
SD	2,8	2,4
Median	0,5	1,0
(Min, Max)	(0, 10)	(0, 10)
Änderung von Baseline - Woche 104		
n	39	131
Mittelwert-Differenz	-0,6	0,0
SD	3,5	2,7
Median	0,0	0,0
(Min, Max)	(-9, 7)	(-8, 9)

N=Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe, n=Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten, SD=Standardabweichung

[a] Der durchschnittliche Schmerzwert für alle Körperstellen wird für die Körperstellen berechnet, an denen keine Punkte fehlen.

[b] Baseline ist die letzte Bewertung vor der ersten Dosis.

Quelle: CSR N-MOmentum Tabelle 14.2.2.2.2

Die Untersuchung der Schmerz-NRS über alle Körperstellen zeigt in der OLP Woche 104 im RCP-Placebo/OLP-Inebilizumab-Arm eine mittlere Änderung von Baseline von -0,28 (SD=2,08) und im RCP-Inebilizumab-Arm von 0,19 (SD=1,62). Zu diesem Zeitpunkt hatten alle Patienten eine zweijährige Behandlung mit Inebilizumab und es ist nahezu keine Änderung der Schmerzen über alle Körperstellen hinweg feststellbar. Die NMOSD ist typischerweise mit starken Schmerzen assoziiert, sodass dieser Befund zeigt, welchen Vorteil die Behandlung mit Inebilizumab darstellt. Die Schmerzen der Patienten stabilisieren sich sowohl in den Beinen, als auch über alle Körperstellen hinweg.

4.3.2.3.3.6 NMOSD-bedingte stationäre Krankenhausaufenthalte – OLP

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

Tabelle 4-147: Operationalisierung von NMOSD-bedingte stationäre Krankenhausaufenthalte – OLP

Studie	Operationalisierung
N-MOmentum - OLP	**Beschreibung** Die Erhebung des Endpunkts „NMOSD-bedingte stationäre Krankenhausaufenthalte“ wurde während der OLP wie in der vorherigen RCP durchgeführt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.10, Tabelle 4-63). **Statistische Analysen** Die statistische Analyse für den Endpunkt „NMOSD-bedingte stationäre Krankenhausaufenthalte“ erfolgte wie in der RCP (siehe Tabelle 4-63). Die Darstellung der OLP-Daten erfolgt deskriptiv für relevante Erhebungszeitpunkte der OLP.

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.

Die OLP ist eine einarmige Studie, da die Patienten der RCP, unabhängig ihrer vorherigen Randomisierung, in der Langzeitstudie mit Inebilizumab behandelt wurden. Das Verzerrungspotenzial ist als hoch einzuschätzen.

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.

Tabelle 4-148: NMOSD-bedingte stationäre Krankenhausaufenthalte in der OLP (open-label Phase), $AQP4^+$-Open-Label-Population

	RCP-Placebo/OLP-Inebilizumab (N=47)	**RCP/OLP-Inebilizumab (N=154)**
Patienten mit mindestens einem stationären Krankenhausaufenthalt[a]	9 (19,1 %)	24 (15,6 %)
Mittelwert	6,2	3,8
SD	5,5	6,8
Median	3,0	1,0
(Min, Max)	(2, 18)	(1, 33)
Patienten mit stationären Krankenhausaufenthalten nach Kategorie		
1	0	15 (62,5 %)
2	3 (33,3 %)	2 (8,3 %)
>2	6 (66,7 %)	7 (29,2 %)

N=Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe, n=Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten, SD=Standardabweichung

[a] Ein stationärer Krankenhausaufenthalt ist definiert als ein Aufenthalt von mehr als einer Nacht.

Quelle: CSR N-MOmentum Tabelle 14.2.1.5.4.2

In der OLP erhielten alle teilnehmenden Patienten Inebilizumab und sollten mindestens zwei Jahre in der Studie verbleiben. Während dieser Studienphase wurden, wie in der RCP, die stationären Krankenhausaufenthalte erhoben. Während der OLP kam es bei 9 Patienten (19,1 %) der ursprünglichen Placebopopulation der RCP zu NMOSD-bedingten stationären Krankenhausaufenthalten und im RCP/OLP-Inebilizumab-Arm hatten 24 Patienten (15,6 %) mindestens einen stationären Krankenhausaufenthalt. Die NMSD ist eine schwerwiegende Erkrankung, sodass es zu häufigen Krankenhausaufenthalten kommt. Durch die Behandlung mit Inebilizumab kam es innerhalb von mindestens 2 Jahren nur bei 19,1 % bzw. 15,6 % der

Patienten zu einem stationären Krankenhausaufenthalt. Somit war für mindestens 80 % der NMOSD-Patienten für zwei Jahre kein Aufenthalt in einem Krankenhaus zur Behandlung der NMOSD nötig. Die Inebilizumabtherapie hat somit einen positiven Einfluss auf das alltägliche Leben der Patienten.

4.3.2.3.3.7 Verringerung der kumulativen Gesamtzahl aktiver MRT-Läsionen (neue Gd-anreichernde T1- oder neue/vergrößerte T2-Läsionen) – OLP

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

Tabelle 4-149: Operationalisierung von Verringerung der kumulativen Gesamtzahl aktiver MRT-Läsionen (neue Gd-anreichernde T1- oder neue/vergrößerte T2-Läsionen) – OLP

Studie	Operationalisierung
N-MOmentum - OLP	**Beschreibung** Die Erhebung des Endpunkts „Verringerung der kumulativen Gesamtzahl aktiver MRT-Läsionen (neue Gd-anreichernde T1- oder neue/vergrößerte T2-Läsionen)“ wurde während der OLP wie in der vorherigen RCP durchgeführt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.11, Tabelle 4-66). **Erhebungszeitpunkte** Während der OLP wurde an Tag 1 ein Neuroaxis-MRT durchgeführt, sowie in Woche 52 oder dem EDV-Besuch des Patienten. Wenn der Patient während der RCP einen NMOSD-Schub erlitten hat, sollte jeder Teil der Neuroaxis-MRT, der nicht zum Zeitpunkt des Bewertungsbesuchs durchgeführt wurde, am ersten Tag des OLP durchgeführt werden, andernfalls ist dies nicht erforderlich. **Statistische Analyse** Die statistische Analyse für den Endpunkt „Verringerung der kumulativen Gesamtzahl aktiver MRT-Läsionen (neue Gd-anreichernde T1- oder neue/vergrößerte T2-Läsionen)“ basierend auf der Veränderung zu Baseline erfolgte wie in der RCP (siehe Tabelle 4-66). Die Darstellung der OLP-Daten erfolgt deskriptiv für relevante Erhebungszeitpunkte der OLP.

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.

Die OLP ist eine einarmige Studie, da die Patienten der RCP, unabhängig ihrer vorherigen Randomisierung, in der Langzeitstudie mit Inebilizumab behandelt wurden. Das Verzerrungspotenzial ist als hoch einzuschätzen.

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.

Tabelle 4-150: Kumulativen Gesamtzahl aktiver MRT-Läsionen in der OLP (neue Gd-anreichernde T1- oder neue/vergrößerte T2-Läsionen) (open-label Phase), AQP4^{+}-Open-label-Population

	RCP-Placebo/OLP-Inebilizumab (N=47)	**RCP/OLP-Inebilizumab (N=154)**
Anzahl der Patienten mit aktiven MRI-Läsionen	39 (83,0 %)	117 (76,0 %)
Mittelwert	3,9	3,2
SD	3,3	2,5
Median	3,0	2,0
(Min, Max)	(1, 14)	(1, 15)
Anzahl der Patienten mit neuen Gd-anreichernden T1-MRT-Läsionen[a]	34 (72,3 %)	107 (69,5 %)
Anzahl der Patienten mit neuen/vergrößerten T2-MRT-Läsionen	31 (66,0 %)	85 (55,2 %)

N=Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe, n=Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten, SD=Standardabweichung

Hinweis: Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Patienten, die in jeder Behandlungsgruppe randomisiert wurden.

[a] Neue T1-MRT-Läsionen, die im Rahmen des MRT-Tests erfasst wurden =New Gadolinium Lesion Count.

Quelle: CSR N-MOmentum Tabelle 14.2.1.5.3.2

In der OLP wurden die Patienten weiterhin mit Hilfe eines MRT untersucht und das Auftreten von neuen und sich vergrößernden Läsionen untersucht. Es konnte festgestellt werden, dass über den Zeitraum von mindestens zwei Jahren bei 83,0 % bzw. 76,0 % der Patienten während der Behandlung mit Inebilizumab aktive MRT-Läsionen auftraten. Dies entspricht Untersuchungen, dass auch in klinisch stabilen AQP4-IgG-seropositiven NMOSD Patienten Beeinträchtigungen des Gehirns auftreten können [125].

4.3.2.3.3.8 SF-36v2 (MCS und PCS) – OLP

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

Tabelle 4-151: Operationalisierung von SF-36v2 (MCS und PCS) – OLP

Studie	**Operationalisierung**
N-MOmentum – OLP	**Beschreibung** Die Erhebung des Endpunkts „SF-36v2 (MCS und PCS)“ wurde während der OLP wie in der vorherigen RCP durchgeführt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.13, Tabelle 4-72). Im Folgenden sind MCS und PCS dargestellt. **Erhebungszeitpunkte** Die Erhebung des SF-36v2 erfolgte beim Übergang in die OLP, sowie in den Wochen 4, 13, 26,

39, 52 und dann alle 13 Wochen bis zum Ende der Studie in Woche 260 erhoben wurde.

Im Folgenden wird Baseline und die Wochen 13 und 104 dargestellt, da die OLP für alle Teilnehmer mindestens 2 Jahre andauern sollte.

Statistische Analysen

Die statistische Analyse für den Endpunkt „SF-36v2 (MCS und PCS)“ basierend auf der Veränderung zu Baseline, sowie die prozentuale Änderung zu Baseline, erfolgte wie in der RCP (siehe Tabelle 4-72Tabelle 4-59). Die Darstellung der OLP-Daten erfolgt deskriptiv für relevante Erhebungszeitpunkte der OLP.

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.

Die OLP ist eine einarmige Studie, da die Patienten der RCP, unabhängig ihrer vorherigen Randomisierung, in der Langzeitstudie mit Inebilizumab behandelt wurden. Das Verzerrungspotenzial ist als hoch einzuschätzen.

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.

Tabelle 4-152: SF-36v2 (MCS und PCS) nach Besuch (open-label Phase), $AQP4^{+}$-Open-Label-Population

	RCP-Placebo/OLP-Inebilizumab (N=47)	**RCP/OLP-Inebilizumab (N=154)**
Mental Component Score (MCS)		
Baseline[a]		
n	46	148
Mittelwert	45,931	49,247
SD	10,624	10,848
Median	45,880	50,785
(Min, Max)	(14,39, 74,71)	(16,37, 70,03)
Woche 13		
n	44	147
Mittelwert	46,688	49,988
SD	11,967	10,901
Median	46,500	52,900
(Min, Max)	(22,17, 69,80)	(20,23, 69,55)

	RCP-Placebo/OLP-Inebilizumab (N=47)	RCP/OLP-Inebilizumab (N=154)
Änderung von Baseline - Woche 13		
n	43	141
Mittelwert-Differenz	0,808	0,534
SD	7,660	10,015
Median	1,970	0,850
(Min, Max)	(-21,39, 15,10)	(-29,76, 35,93)
Prozentuale Änderung von Baseline		
n	43	141
Mittelwert-Differenz	3,160	4,322
SD	18,697	30,228
Median	3,271	1,721
(Min, Max)	(-38,21, 54,07)	(-55,49, 219,49)
Woche 104		
n	40	127
Mittelwert	48,008	49,061
SD	11,349	10,279
Median	47,040	51,060
(Min, Max)	(24,06, 70,32)	(14,39, 65,21)
Änderung von Baseline - Woche 104		
n	40	122
Mittelwert-Differenz	1,498	0,136
SD	9,767	11,073
Median	2,255	-0,285
(Min, Max)	(-20,27, 27,63)	(-34,97, 31,91)
Prozentuale Änderung von Baseline - Woche 104		
n	40	122
Mittelwert-Differenz	7,876	4,725
SD	35,799	32,896
Median	4,409	-0,482
(Min, Max)	(-42,74, 192,01)	(-68,60, 194,93)
Physical Component Score (PCS)		
Baseline[a]		
n	46	148
Mittelwert	38,528	42,416
SD	9,752	11,188

	RCP-Placebo/OLP-Inebilizumab (N=47)	RCP/OLP-Inebilizumab (N=154)
Median	39,160	44,320
(Min, Max)	(16,47, 60,40)	(14,11, 60,69)
Woche 13		
n	44	147
Mittelwert	40,065	43,511
SD	8,662	10,661
Median	41,585	44,880
(Min, Max)	(27,21, 59,91)	(20,41, 60,54)
Änderung von Baseline - Woche 13		
n	43	141
Mittelwert-Differenz	1,426	1,139
SD	7,502	7,883
Median	1,160	0,780
(Min, Max)	(-15,24, 23,38)	(-20,92, 24,40)
Prozentuale Änderung von Baseline - Woche 13		
n	43	141
Mittelwert-Differenz	7,417	5,569
SD	26,773	22,922
Median	3,029	1,473
(Min, Max)	(-35,29, 109,61)	(-43,44, 94,57)
Woche 104		
n	40	127
Mittelwert	43,736	44,674
SD	8,904	10,596
Median	45,710	44,910
(Min, Max)	(25,77, 59,64)	(14,20, 63,92)
Änderung von Baseline - Woche 104		
n	40	122
Mittelwert-Differenz	4,118	1,762
SD	6,777	8,257
Median	3,670	1,240
(Min, Max)	(-11,46, 21,70)	(-24,32, 26,16)
Prozentuale Änderung von Baseline - Woche 104		
n	40	122
Mittelwert-Differenz	13,668	6,881

	RCP-Placebo/OLP-Inebilizumab (N=47)	**RCP/OLP-Inebilizumab (N=154)**
SD	25,382	22,864
Median	7,479	3,631
(Min, Max)	(-22,45, 113,90)	(-50,39, 95,64)
N=Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe, n=Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten, SD=Standardabweichung [a] Baseline ist die letzte Bewertung vor der ersten Dosis. Quelle: CSR N-MOmentum Tabelle 14.2.2.5.2		

Die Betrachtung der Lebensqualität in der OLP der N-MOmentum-Studie erfolgte mit Hilfe des etablierten Fragebogens SF-36v2. Die Patienten sollten mindestens 2 Jahre in der OLP verbleiben und die Rücklaufquote des SF-36v2-Fragebogens betrug in Woche 104 im RCP-Placebo-Arm 96,6 % und im RCP-Inebilizumab-Arm 82,5 %.

Zur Betrachtung der mentalen Gesundheit wurde der MCS in der Studie erhoben. Als Baseline der OLP konnten im RCP-Placebo/OLP-Inebilizumab ein mittlerer MCS von 45,931 und im RCP/OLP-Inebilizumab-Arm von 49,247 festgestellt werden. Beim SF-36v2 zeigen höhere Werte eine bessere Gesundheit und ein besseres Wohlbefinden. Somit ist zu Beginn der OLP die psychische Gesundheit der Patienten, welche in der RCP mit Inebilizumab behandelt wurden, höher. Nach der Mindeststudiendauer der OLP von 2 Jahren, kann in Woche 104 durch die Behandlung der Patienten mit Inebilizumab eine Angleichung des MCS zwischen den beiden Studienarmen beobachtet werden. Im RCP-Placebo/OLP-Inebilizumab-Arm kommt es zu einer mittleren prozentualen Steigerung um 7,876 % auf einen mittleren MCS von 48,008. Im RCP/OLP-Inebilizumab-Arm kann in Woche 104 ein mittlerer MCS von 49,061 festgestellt werden. Die NMOSD ist eine chronische Erkrankung, welche mit einer Zunahme der Behinderung einhergeht. Eine Stabilisierung und Verbesserung der Lebensqualität durch die zweijährige Behandlung mit Inebilizumab verdeutlicht den Vorteil von Inebilizumab auf die psychische Verfassung der NMOSD-Patienten.

Bei der Betrachtung der physischen Gesundheit mittels des PCS zeigt sich RCP-Placebo/OLP-Inebilizumab-Arm ein mittlerer PCS von 38,528 und im RCP/OLP-Inebilizumab-Arm von 42,416. Im Laufe der OLP kommt es auch zu einer Angleichung der beiden Behandlungsarme mit einem mittleren PCS im RCP-Placebo/OLP-Inebilizumab-Arm von 43,736 und bei RCP/OLP-Inebilizumab 44,674. Bei ehemaligen Placebopatienten beträgt die prozentuale Steigerung während dieser Zeit 13,668 % und zeigt den positiven Effekt der Inebilizumabbehandlung auf die NMOSD-Patienten. Auch bei den Patienten, die während der RCP bereits eine Behandlung mit Inebilizumab erhalten haben, kommt es zu einer weiteren Verbesserung des PCS von 6,881 % in Woche 104 zur Baseline. Diese Untersuchung zeigt, dass über einen Zeitraum von zwei Jahren die Behandlung mit Inebilizumab zu einer Verbesserung der körperlichen Fähigkeiten führt, obwohl die NMOSD mit einer Zunahme der Behinderung assoziiert ist.

Zusammenfassend zeigt sich in der OLP, dass sich die Lebensqualität der Patienten durch die Behandlung mit Inebilizumab steigert. Inebilizumab hat eine positive Wirkung auf die mentale und physische Gesundheit der APQ4-IgG-seropositiven NMOSD-Patienten.

4.3.2.3.3.9 Sicherheit und Verträglichkeit – OLP

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

Tabelle 4-153: Operationalisierung von Sicherheit und Verträglichkeit – OLP

Studie	Operationalisierung
N-MOmentum - OLP	UEs wurden von der Aufnahme in die Studie über die gesamte Behandlungsdauer bis zum Ende der Sicherheitsbeobachtungszeit gesammelt und aufgezeichnet. Die behandlungsbedingten UEs (TEAEs) wurden für jeden Behandlungszeitraum und in Abhängigkeit von der Disposition der Patienten separat definiert. Die Erhebung der unerwünschten Ereignisse erfolgte wie in der RCP und in Tabelle 4-76 dargestellt.

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.

Die OLP ist eine einarmige Studie, da die Patienten der RCP, unabhängig ihrer vorherigen Randomisierung, in der Langzeitstudie mit Inebilizumab behandelt wurden. Das Verzerrungspotenzial ist als hoch einzuschätzen.

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.

Tabelle 4-154: Darstellung der Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TEAEs), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) und unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) (open-label Phase), $AQP4^+$-Open-label Population

	RCP-Placebo/OLP-Inebilizumab N=47	**RCP/OLP-Inebilizumab N=154**
Anzahl Patienten – n (%)		
Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TEAEs)		
Gesamtrate der Patienten mit UEs	41 (87,2 %)	133 (86,4 %)
Grad 1	8 (17,0 %)	42 (27,3 %)
Grad 2	18 (38,3 %)	61 (39,6 %)

	RCP-Placebo/OLP-Inebilizumab N=47	**RCP/OLP-Inebilizumab N=154**
Grad 3	11 (23,4 %)	25 (16,2 %)
Grad 4	3 (6,4 %)	3 (1,9 %)
Grad 5 (fatal)	1 (2,1 %)	2 (1,3 %)
Mindestens ein Ereignis im Zusammenhang mit dem Prüfpräparat	18 (38,3 %)	44 (28,6 %)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)		
Gesamtrate der Patienten mit SUEs	17 (36,2 %)	21 (13,6 %)
Mindestens ein schwerwiegendes und/oder ≥ Grad 3 schwerwiegendes Ereignis	19 (40,4 %)	39 (25,3 %)
Mindestens ein schwerwiegendes Ereignis im Zusammenhang mit dem Prüfpräparat	4 (8,5 %)	5 (3,2 %)
Therapieabbrüche wegen UEs	1 (2,1 %)	3 (1,9 %)
Mindestens ein Ereignis, das zu einer Dosisunterbrechung führt	2 (4,3 %)	3 (1,9 %)
TEAEs von besonderem Interesse [AESI]		
Gesamtrate der Patienten mit AESI	40 (85,1 %)	110 (71,4 %)
AESI=unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, SUE=Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, TEAE=Behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis Quelle: CSR N-MOmentum Tabellen 14.3.1.2.1.2, 14.3.1.4.1.2		

In der OLP wurden, wie in der RCP, die unerwünschten Ereignisse erhoben, um die Verträglichkeit und Sicherheit von Inebilizumab zu zeigen. Insgesamt konnten im RCP-Placebo/OLP-Inebilizumab-Arm 41 (87,2 %) und RCP/OLP-Inebilizumab-Arm 133 (86,4 %) unerwünschte Ereignisse festgestellt werden. Dabei traten insgesamt 6 Ereignisse mit einem CTCAE-Grad 4 auf und es kam im Laufe der OLP zu 3 Todesfällen. Bei allen Todesfällen der OLP konnte kein Zusammenhang zur Behandlung mit Inebilizumab festgestellt werden. Eine Person, die während der RCP in den Placebo-Arm randomisiert wurde, verstarb an Studientag 62 der OLP an NMOSD. Die zwei anderen verstorbenen Patienten waren während der RCP in die Inebilizumab-Behandlungsgruppe randomisiert worden. Einer von diesen Patienten verstarb an Studientag 1226 an einer COVID-19-bedingten Pneumonie. Der zweite Patient verstarb an Studientag 245 an einer Pneumonie als Folge von Komplikationen neuer Hirnläsionen, für die keine definitive Diagnose gestellt werden konnte. Zu den Differentialdiagnosen gehörten PML, akute disseminierte Enzephalomyelitis oder ein atypischer NMOSD-Anfall.

Es kam zu insgesamt 38 SUE während der OLP. Hierbei ist tendenziell ein Vorteil bei den Patienten zu beobachten, welche bereits in der RCP Inebilizumab erhielten. In der OLP kam es im RCP-Placebo/OLP-Inebilizumab-Arm zu 40 (85,1 %) AESI und im RCP/OLP-Inebilizumab-Arm zu 110 (71,4 %) Ereignissen.

Es waren insgesamt 201 Patienten in die OLP gewechselt und haben für mindestens zwei Jahre eine Behandlung mit Inebilizumab erhalten. Von diesen Studienteilnehmern trat insgesamt nur bei 4 Patienten ein Ereignis auf, das zum Absetzten des Prüfpräparates führte. Somit ist Inebilizumab langfristig eine verträgliche und sichere Therapie der NMOSD und als Langzeittherapie geeignet.

Tabelle 4-155: TEAEs nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA Version 23.1), die bei mindestens 10 % der Patienten oder mehr als 10 Studienteilnehmern in einem Studienarm auftraten (open-label Phase), $AQP4^+$-Open-label Population

	RCP-Placebo/OLP-Inebilizumab N=47	**RCP/OLP-Inebilizumab N=154**
Anzahl Patienten – n (%)		
TEAEs nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System-Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA), Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm auftraten		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	5 (10,6 %)	12 (7,8 %)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	2 (4,3 %)	13 (8,4 %)
Augenerkrankungen	8 (17,0 %)	19 (12,3 %)
Gastrointestinale Erkrankungen	16 (34,0 %)	37 (24,0 %)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	10 (21,3 %)	22 (14,3 %)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	39 (83,0 %)	105 (68,2 %)
Influenza-Virusinfektion	3 (6,4 %)	14 (9,1 %)
Nasopharyngitis	8 (17,0 %)	30 (19,5 %)
Infektionen der oberen Atemwege	7 (14,9 %)	25 (16,2 %)
Harnwegsinfektion	19 (40,4 %)	29 (18,8 %)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	17 (36,2 %)	31 (20,1 %)
Untersuchungen	9 (19,1 %)	18 (11,7 %)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	6 (12,8 %)	16 (10,4 %)
Erkrankungen des Muskel- und Skelettsystems und des Bindegewebes	19 (40,4 %)	44 (28,6 %)
Arthralgie	9 (19,1 %)	16 (10,4 %)
Rückenschmerzen	4 (8,5 %)	14 (9,1 %)
Erkrankungen des Nervensystems	16 (34,0 %)	42 (27,3 %)
Kopfschmerzen	7 (14,9 %)	17 (11,0 %)
Psychiatrische Erkrankungen	7 (14,9 %)	17 (11,0 %)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	9 (19,1 %)	15 (9,7 %)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	9 (19,1 %)	28 (18,2 %)
Husten	5 (10,6 %)	14 (9,1 %)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	11 (23,4 %)	32 (20,8 %)

AESI=unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, SUE=Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, TEAE=Behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis
Quelle: CSR N-MOmentum Tabelle 14.3.1.3.1.2

Bei der Betrachtung der TEAEs kam es während der OLP am häufigsten zu „gastrointestinalen Erkrankungen“, „Infektionen und anderen parasitäre Erkrankungen“ und „Erkrankungen des Nervensystems“. Im Vergleich zu den Ereignissen in der RCP kam es bei den „gastrointestinalen Erkrankungen“ und „Erkrankungen des Nervensystems“ nur zu einer leichten Erhöhung der Ereignisse, obwohl die Patienten in der OLP mindestens zwei Jahre mit Inebilizumab behandelt wurden. Die „Infektionen und andere parasitäre Erkrankungen“ war auch in der RCP die häufigste TEAE-Kategorie. In der RCP (Abschnitt 4.3.1.3.1.14) wurde gezeigt, dass kein signifikanter Unterschied zwischen Placebo und Inebilizumab vorliegt. Somit ist das Auftreten der „Infektionen und andere parasitären Erkrankungen“ unabhängig von der Inebilizumab-Behandlung zu sehen.

Insgesamt zeigen die Daten der OLP, dass Inebilizumab ein sicheres und verträgliches Medikament ist, auch in der Langzeittherapie.

Tabelle 4-156: TEAEs mit einem Schweregrad ≥ 3 und SUEs nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten (open-label Phase), $AQP4^+$-Open-label Population

	RCP-Placebo/OLP-Inebilizumab N=47	**RCP/OLP-Inebilizumab N=154**
Anzahl Patienten – n (%)		
TEAEs mit einem Schweregrad ≥ 3 und SUE		
Mindestens ein schwerwiegendes und/oder ≥ Grad 3 schwerwiegendes Ereignis	19 (40,4 %)	39 (25,3 %)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	11 (23,4 %)	11 (7,1 %)
Harnwegsinfektion	5 (10,6 %)	2 (1,3 %)
Erkrankungen des Muskel- und Skelettsystems und des Bindegewebes	4 (8,5 %)	7 (4,5 %)

AESI=unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, SUE=Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, TEAE=Behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis
Quelle: CSR N-MOmentum Tabelle 14.3.1.3.4.2

Es traten in der OLP insgesamt 58 TEAE mit einem Schwergrad ≥ 3 und SUEs auf. Dabei handelte es sich zumeist um „Infektionen und andere parasitäre Erkrankungen“, welche auch bereits in der RCP die häufigste TEAE-Kategorie darstellte. In der RCP wurde gezeigt, dass das Auftreten der Infektionen unabhängig von der Behandlung mit Inebilizumab ist. Ein weiteres SOC, welches in der OLP festgestellt wurde, stellen die „Erkrankungen des Muskel- und Skelettsystems und des Bindegewebes“ dar. Es traten insgesamt 11 SUEs oder TEAES mit

einem Schweregrad von ≥ 3 bei „Erkrankungen des Muskel- und Skelettsystems und des Bindegewebes“ auf.

Insgesamt zeigt die Betrachtung der unerwünschten Ereignisse in der OLP der N-MOmentum-Studie, dass Inebilizumab ein sicheres und verträgliches Arzneimittel darstellt und auch für eine Langzeittherapie der chronischen NMOSD geeignet ist.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.4 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 0.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.5 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).

Es handelt sich bei der in diesem Abschnitt dargestellten Studie um die OLP der Studie N-MOmentum. Die eingeschlossenen Studien und Quellen sind in Abschnitt 4.3.1.4 dargestellt.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

In dem vorliegenden Nutzendossier wird der patientenrelevante Nutzen und Zusatznutzen von Inebilizumab zur Monotherapie von Patienten mit AQP4-IgG-seropositiver NMOSD gegenüber der zVT dargestellt.

Für einen Vergleich von Inebilizumab gegenüber Eculizumab bzw. Satralizumab liegen keine direkt vergleichenden Studien vor. Im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche konnten zwei potenzielle Studien für einen adjustierten indirekten Vergleich mit Placebo als Brückenkomparator identifiziert werden, welche die zVT „Eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ bestmöglich repräsentieren und eine adäquate Evidenzstufe im vorliegenden Anwendungsgebiet besitzen.

Zu Satralizumab liegen durch die SAkuraStar-Studie Informationen für die AQP4-IgG-seropositiven Patienten ohne Begleitmedikation vor, sodass eine hohe Vergleichbarkeit zur N-MOmentum-Studie gegeben ist. Daher wurde ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher et al., 1997 [2] mit Placebo als Brückenkomparator durchgeführt. Das Ergebnis dieses Vergleichs wird zur Bestimmung des Zusatznutzens von Inebilizumab vorgelegt.

Aussagekraft der Studien

Bei der N-MOmentum-Studie handelt es sich um eine multizentrische, multinationale, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie mit einer offenen Verlängerungsphase, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Inebilizumab bei erwachsenen Patienten mit AQP4-IgG seropositiver oder seronegativer NMOSD zu untersuchen.

In dem RCP-Teil der Studie waren die NMOSD-Patienten in einem 3:1 Verhältnis zu Inebilizumab oder Placebo randomisiert worden. Die Patienten, sowie alle beteiligten Personen waren hinsichtlich der Behandlungszuweisung verblindet. Im Anschluss an die RCP erfolgte die OLP für die Untersuchung der Langzeittherapie mit Inebilizumab. Zum Ende der RCP hatten alle Patienten die Möglichkeit, in die OLP zu wechseln. In der OLP wurden alle Patienten mit Inebilizumab behandelt und sollten für mindestens zwei Jahre an der Studie teilnehmen.

Als randomisierte klinische Studie entspricht der randomisierte Teil der N-MOmentum-Studie den Anforderungen an die Evidenz nach Verfahrensordnung des G-BA mit der Evidenzstufe 1b (5. Kapitel, §5 Abs. 6 G-BA VerfO) ist [3].

Für den adjustierten indirekten Vergleich gegenüber Satralizumab wurde die SAkuraStar-Studie herangezogen. Dabei handelt es sich ebenfalls um eine multizentrische, multinationale, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie, welche ebenfalls den Anforderungen an die Evidenz nach Verfahrensordnung des G-BA mit der Evidenzstufe 1b entspricht (5. Kapitel, §5 Abs. 6 G-BA VerfO) [3].

Studienqualität

Die Gruppenzuteilung der N-MOmentum-Studie erfolgte durch ein interaktives Sprachdialogsystem (IVRS)/interaktives Web-Response-System (IWRS). Die Patienten wurden in einem 3:1 Verhältnis der Behandlung mit Inebilizumab oder Placebo zugeteilt. Es erfolgte eine Stratifizierung nach dem AQP4-Serostatus, sowie nach Patienten aus Japan / nicht-Japan. Zwischen den Inebilizumab-Gruppen und den Placebo-Gruppen waren die demografischen Merkmale gut ausgeglichen. Das Durchschnittsalter betrug insgesamt 42,9 Jahre (42,6 Jahre und 43,0 Jahre in den Placebo- bzw. Inebilizumab-behandelten Gruppen), wobei der Anteil der über 65-Jährigen gering war (< 5 %). Über 90 % der Patienten waren weiblich. Das Verhältnis zwischen weiblichen und männlichen Patienten unterschied sich jedoch in beiden Populationen zwischen den AQP4-IgG-seropositiven und den seronegativen Patienten, wobei in den AQP4-IgG-seropositiven Gruppen mehr als 90 % Frauen und in der AQP4-IgG-seronegativen Gruppe etwa 53 % Frauen waren. In dem vorliegenden Nutzendossier wird anstelle der Gesamtpopulation der N-MOmentum-Studie nur die

zugelassene Population betrachtet, welche APQ4-IgG-seropositiven Patienten mit NMOSD entspricht.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der N-MOmentum-Studie zeigt sowohl bei der Betrachtung der Studienpopulation als auch bei den einzelnen Endpunkten eine hohe Ergebnissicherheit und ein niedriges Verzerrungspotenzial.

Auch in der Studie zu Satralizumab erfolgte eine computerbasierte Gruppenzuteilung. Dabei wurden die Patienten jeweils im Verhältnis 2:1 in den Behandlungs-Arm und den Placebo-Arm randomisiert.

Bei der SAkuraStar-Studie ist eine Stratifizierung der Patienten durchgeführt worden. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach vorangegangener Therapie zur Prävention eines Schubs (B-Zell-Depletion vs. Immunsuppressiva/andere) und der Art des letzten Schubs (erster Schub vs. wiederkehrender Schub) im Jahr vor Studienbeginn. Bei der Betrachtung der Population zwischen den beiden Studienarmen der SAkuraStar zeigen sich nur geringe Unterschiede und sind insgesamt vergleichbar randomisiert. Die Studienteilnehmer hatten ein durchschnittliches Alter von 40,1 (SD=11,5) Jahren im Placebo-Arm und 46,0 (SD=12,0) Im Satralizumab-Arm. Ebenso war der Großteil der Patienten weiblich. Entsprechend der Zulassungspopulation von Satralizumab wurden nur Patienten mit AQP4-IgG-seropositiver NMOSD in dem vorliegenden Nutzendossier betrachtet. Insgesamt zeigt sich bei der Betrachtung des Verzerrungspotenzials, sowohl auf Studienebene als auch bei den Endpunkten, ein niedriges Verzerrungspotenzial und eine hohe Ergebnissicherheit. Es lagen in der SAkuraStar-Studie Bedenken hinsichtlich der Datenqualität vor. Diese wurden laut EMA im Wesentlichen ausgeräumt. Der G-BA merkt in dem Nutzendossier zu Satralizumab an, dass das Verzerrungspotenzial auf Studienebene der SAkuraStar-Studie unklar ist. Dennoch zeigt die Behandlung mit Satralizumab einen „Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen“. Demnach kann angenommen werden, dass die Datenlage ausreichend für einen Anhaltspunkt ist und somit das Verzerrungspotenzial der SAkuraStar-Studie als niedrig eingeschätzt werden kann.

Validität der herangezogenen Endpunkte

Endpunkte der Studie N-MOmentum

Bei den in dieser Nutzenbewertung dargestellten Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit handelt es sich um patientenrelevante und in ihrer Gesamtheit valide Endpunkte. Vor allem die Betrachtung der Zeit bis zu einem AC-bestätigten NMOSD-Schub ist als valider Endpunkt zu betrachten, um die Krankheitsprogression der NMOSD zu beschreiben [35]. Die Verschlechterung des EDSS-Wertes und auch die Zeit bis zu einer solchen Verschlechterung sind aussagekräftige und patientenrelevante Endpunkte zur Betrachtung der Zunahme der Behinderung durch die Verwendung der etablierten und validierten EDSS [35]. Der Behinderungsgrad der Patienten wurde auch mit Hilfe der etablierten und validierten mRS betrachtet [23, 49]. Die Untersuchung der binokularen Niedrigkontrastsehschärfe erfolgte durch die Verwendung von etablierten und

validierten Sehtafeln [59, 60]. Die Sehfähigkeit ist ein direkt patientenrelevanter Endpunkt und hat erheblichen Einfluss auf das Leben der NMOSD-Patienten. Die NMOSD ist mit starken Schmerzen assoziiert. Durch die Ermittlung der Schmerzen mittels NRS ist dieser patientenrelevante Endpunkt durch eine valide Messmethode betrachtet worden [64]. Bei der Anzahl der NMOSD-bedingten Krankenhausaufenthalte handelt es sich um einen direkt patientenrelevanten Endpunkt. Ergänzend wurde die Verringerung der MRT-Läsionen dargestellt, da dies für die Progression der NMOSD ein relevanter Parameter, jedoch kein patientenberichteter Endpunkt ist. Die Erhebung der MRT erfolgte nach einem validen und standardisierten Verfahren. Die Betrachtung der Lebensqualität erfolgte in der N-MOmentum-Studie durch den etablierten und validierten SF-36v2 Fragebogen. Zur Betrachtung der Sicherheit und Verträglichkeit in der Zulassungsstudie von Inebilizumab wurde nach international anerkannten Kriterien vorgegangen, sodass hier eine valide und patientenrelevante Betrachtung des Endpunkts vorliegt.

Endpunkte des indirekten Vergleichs

Für den indirekten Vergleich wurden die Endpunkte „Zeit bis zu einem bestätigten NMOSD-Schub“, sowie die „Sicherheit und Verträglichkeit“ der SakuraStar-Studie herangezogen. Diese Endpunkte sind ,wie bereits dargestellt, als valide zu betrachten und wurden bereits zuvor in einer Nutzenbewertung im Bereich der NMOSD herangezogen und vom G-BA bestätigt [29].

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*

- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Im Folgenden wird der Nutzen und der Zusatznutzen von Inebilizumab in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet dargestellt. Hierzu werden zunächst die zentralen Ergebnisse der randomisiert-kontrollierten Studie N-MOmentum aufgeführt, bei welcher in einem direkten Vergleich von Inebilizumab gegenüber Placebo der Nutzen des Prüfpräparats zur Behandlung von AQP4-IgG-seropositiven Patienten betrachtet wurde. Im Abschnitt 4.4.2.2 erfolgt die Betrachtung des Zusatznutzens und des Ausmaßes des Zusatznutzens von Inebilizumab gegenüber der zVT.

4.4.2.1 Darstellung der Studie N-MOmentum

In Tabelle 4-157 sind die relevanten Endpunkte zur Betrachtung des Nutzens von Inebilizumab bei der Behandlung von NMOSD-Patienten, die AQP4-IgG-seropositiv sind, dargestellt. Aufgrund der randomisiert und kontrollierten Zulassungsstudie kann bei der Betrachtung des Nutzens von Inebilizumab von einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen werden.

Tabelle 4-157: Darstellung der Ergebnisse der Studie N-MOmentum der Patienten mit AQP4-IgG-seropositiver NMOSD.

Studie N-MOmentum	**300 mg Inebilizumab vs. Placebo, IV**
Endpunkt	**Effektschätzer (95 % KI), p-Wert**
Mortalität	
Todesfälle	Während der RCP kam es zu keinen Todesfällen in der Studie N-MOmentum.
Morbidität	
Krankheitsschübe	
Zeit bis zu einem AC-bestätigten NMOSD-Schub	HR 0,227 (95 % KI=0,1214, 0,4232) **p<0,0001**
Jährliche Schubrate	Ratenverhältnis 0,19 (95 % KI=0,095, 0,383) **p<0,0001**
Zunahme der Behinderung	
Zeit bis zur Verschlechterung des EDSS-Wertes	HR 0,469 (95 % KI=0,265, 0,831) **p=0,0095**
Verschlechterung des EDSS-Wertes beim letzten Besuch	OR 0,352 (95 % KI=0,1704, 0,7252) **p=0,0047**
Veränderung der Schmerzen mittels NRS (Kovarianzanalyse-Modell)	
Schmerz-Werte für die Beine	LSM-Differenz (SE) -0,932 (0,366) (95 % KI=-1,6532, -0,2104) SMD 0,329 (95 % KI=0,013, 0,644) **p=0,0116**
Schmerz-Werte für die Beine bei Probanden mit „Anzahl vorheriger NMOSD-Schübe ≥ 2“	LSM-Differenz (SE) -1,389 (0,412) (95 % KI=-2,201, -0,576)

	SMD 0,613 (95 % KI=0,251, 0,975) **p=0,0009**
Lebensqualität	
SF-36v2 (Kovarianzanalyse-Modell)	
MCS	LSM-Differenz (SE) 1,824 (1,567) (95 % KI=-1,2658, 4,9137) p=0,2457
PCS	LSM-Differenz (SE) 0,914 (1,203) (95 % KI=-1,4589, 3,2878) p=0,4482
Sicherheit und Verträglichkeit	
Gesamtrate der Patienten mit UEs	HR 0,954 (95 % KI=0,659, 1,381) p=0,805
UEs Grad 3 & Grad 4	HR 0,587 (95 % KI=0,237, 1,455) p=0,250
Gesamtrate der Patienten mit SUEs	HR 0,354 (95 % KI=0,118, 1,056) p=0,062
Gesamtrate der Patienten mit AESIs	HR 0,913 (95 % KI=0,585, 1,423) p=0,686
Therapieabbrüche wegen UEs	RR 1,61 (95 % KI=0,08, 33,1) p=1,0000
AC=Adjudication Committee, AESI=Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, EDSS=Expanded Disability Status Scale, HR=Hazard Ratio, IV=Intravenös, KI=Konfidenzintervall, LSM=kleinstes quadratisches Mittel, MCS=Mental component score, NMOSD=Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen, NRS=Numerische Bewertungsskala, PCS=Physical component score, SE=Standardfehler, SF-36v2=Short Form 36 Health Survey Questionnaire (Version 2), SUE=Schwerwiegendes UE, TEAE=Behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis, UE=Unerwünschtes Ereignis	

Mortalität

Die Todesfälle wurden in der Studie N-MOmentum über die UEs erhoben. Insgesamt kam es in der randomisiert-kontrollierten Phase der Studie N-MOmentum zu keinem Todesfall.

Morbidität

Der medizinische Nutzen von Inebilizumab in der Nutzenkategorie Morbidität wird mit den patientenrelevanten Endpunkten „Zeit bis zu einem AC-bestätigten NMOSD-Schub“, „Jährliche Schubrate“, „Schweregrad eines NMOSD-Schubs“, „Erholungsrate eines NMOSD-Schubs“, „Zeit bis zur Verschlechterung des EDSS-Wertes“, „Verschlechterung des EDSS-Wertes“, „Veränderung der mRS“, „Veränderung der binokularen Niedrigkontrastsehschärfe“, „Veränderung der Schmerzen mittels NRS“, „NMOSD-bedingte stationäre Krankenhausaufenthalte“ und „Suizidalität” der Studie N-MOmentum dargestellt. Außerdem wurde der klinisch relevante Endpunkt „Verringerung der kumulativen Gesamtzahl aktiver MRT-Läsionen“ betrachtet.

Zeit bis zu einem AC-bestätigten NMOSD-Schub

In der RCP der Studie N-MOmentum zeigt sich in dem Endpunkt „Zeit bis zu einem AC-bestätigten NMOSD-Schub“ ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Inebilizumab. Die mediane Zeit bis zu einem AC-bestätigten NMOSD-Schub wird in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Es ergibt sich ein Vorteil im Behandlungsarm mit Inebilizumab durch die Reduktion des Risikos einen AC-bestätigten NMOSD-Schub zu erleiden, um 77 %.

Dieser Endpunkt wurde durch 10 Sensitivitätsanalysen überprüft. Die Sensitivitätsanalysen bestätigen die Vorteile von Inebilizumab im Vergleich zu Placebo durch eine robuste Reduktion des Risikos, einen AC-bestätigten NMOSD-Schub zu erleiden, welches zwischen 83 % und 65 % liegt.

Jährliche Schubrate

In der RCP der Studie N-MOmentum zeigt sich in dem Endpunkt „Jährliche Schubrate“ ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Inebilizumab. Es ergibt sich bei der Analyse dieses Endpunktes ein Vorteil im Behandlungsarm mit Inebilizumab durch die Verringerung der jährlichen Schubrate, um 81 %.

Mit einer Reduktion der jährlichen Schubrate auf 0,24 Schübe im Vergleich zum Placebo-Arm mit einer jährlichen Schubrate von 1,1 Schüben pro Jahr in der N-MOmentum-Studie, stellt die Behandlung mit Inebilizumab eine signifikante Verbesserung dar. Auch im Bereich der Langzeitwirkung weist Inebilizumab deutlich positive Effekte auf die Schubhäufigkeit auf. Diese Untersuchung wird auch durch die 4-Jahres-Daten bestätigt, welche im Zuge der N-MOmentum-Studie erhoben wurden. In Rensel et al. 2021 wurde die Schubhäufigkeit vor und nach Beginn der Inebilizumab-Behandlung betrachtet bei Patienten, welche mindestens 4 Jahre in der Studie eingeschlossen waren [4]. Das Ergebnis ist in **Fehler! Verweisquelle k onnte nicht gefunden werden.** dargestellt. Es kann eine deutliche Reduktion der Schubfrequenz vor Beginn der Inebilizumab-Behandlung zu nach Beginn der Therapie festgestellt werden. Die Wahrscheinlichkeit, dass die Patienten nach 4 Jahren Schub-frei sind, liegt bei 82,7 % bei AQP4-IgG-seropositiven NMOSD-Patienten.

Zeit bis zur Verschlechterung des EDSS-Wertes

In der RCP der Studie N-MOmentum zeigt sich in der zusätzlichen Analyse zum Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung des EDSS-Wertes“ ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Inebilizumab. Die mediane Zeit bis zu einer Verschlechterung des EDSS-Wertes wird in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Es ergibt sich ein Vorteil im Behandlungsarm mit Inebilizumab durch die Reduktion des Risikos, eine Verschlechterung des EDSS-Wertes bzw. der Krankheitssymptomatik zu erleiden, um 53 %. Während der OLP kam es durch die Behandlung mit Inebilizumab zu einer Stabilisierung des EDSS-Wertes. Dies zeigt die positiven Langzeiteffekte von Inebilizumab auf NMOSD-Patienten im Bereich des EDSS.

Veränderung der Schmerzen mittels NRS

Die Behandlung mit Inebilizumab führt zu einem statistisch signifikanten Effekt gegenüber Placebo bei der Reduktion der Schmerzen in den Beinen (SMD=0,329; 95 % KI=0,013, 0,644; p=0,0116). Die Patienten der Inebilizumab-Gruppe hatten statistisch signifikant weniger Schmerzen in den Beinen im Vergleich zum Placebo-Arm. Bei den Patienten mit „Anzahl vorheriger NMOSD-Schübe ≥ 2“ zeigt sich, dass die Behandlung mit Inebilizumab statistisch signifikant und klinisch relevant die Schmerzen in den Beinen reduziert (SMD=0,613; 95 % KI=0,251, 0,975; p=0,0009).

In der OLP wurden ebenfalls die Schmerzen an 5 relevanten Körperstellen gemessen. Dabei zeigt sich über einen Zeitraum von mindestens 2 Jahren, dass unter Inebilizumab keine Veränderung der Schmerzscores bei Patienten mit AQP4-IgG-seropositiver NMOSD zu beobachten ist.

Zusammenfassung Morbidität

In der RCP der Studie N-MOmentum zeigt sich ein Vorteil für den Behandlungsarm mit Inebilizumab gegenüber Placebo in dem Endpunkt „Zeit bis zu einem AC-bestätigtem NMOSD Schub“. Der Vorteil liegt in der Reduktion des Risikos, einen AC-bestätigten NMOSD-Schub zu erleiden, um 77 % gegenüber Placebo. Dies wird durch die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen bekräftigt. Unterstützt wird dieses Ergebnis durch den Vorteil für den Behandlungsarm mit Inebilizumab in dem Endpunkt „Jährliche Schubrate“. Der Vorteil liegt in der Verringerung der jährlichen Schubrate, um 81 %.

Ebenso liegt ein Vorteil von Inebilizumab gegenüber Placebo in der Kategorie „Zunahme der Behinderung“ vor. Bei dem Endpunkt „Zeit bis Verschlechterung des EDSS-Werts“ liegt der Vorteil bei Inebilizumab in der Reduktion des Risikos, eine Verschlechterung des EDSS-Wertes bzw. der Krankheitssymptomatik zu erleiden, um 53 %.

Bei der Erhebung des patientenrelevanten Endpunkts „Schmerzen“ zeigt sich in der Kategorie „Schmerzen in den Beinen“ ein statistisch signifikanter Vorteil bei der Behandlung mit Inebilizumab gegenüber Placebo. Durch Inebilizumab kommt es somit für die AQP4-IgG-seropositiven NMOSD-Patienten zu einer messbaren Reduktion der Schmerzen.

In der Gesamtschau der Nutzenkategorie Morbidität ergibt sich ein konsistentes Bild mit Vorteilen im Behandlungsarm mit Inebilizumab. In der Studie N-MOmentum wird deutlich, dass der Vorteil eines verzögert einsetzender Krankheitsschübe sich in eine Abschwächung schwerwiegender Symptome und einer spürbaren Linderung der Erkrankung und Schmerzen ausdrücken. Dabei manifestiert sich ebenso in der OLP der N-MOmentum-Studie über die verschiedenen Endpunkte hinweg eine Stabilisierung der Erkrankung.

Lebensqualität

SF-36v2

In der Studie N-MOmentum wird in den Endpunkten SF-36v2 bei dem „*mental component score* (MCS) und der *physical component score* (PCS) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt. Eine numerische Verbesserung der Lebensqualität durch die zweijährige Behandlung mit Inebilizumab im Vergleich zu Baseline verdeutlicht den Vorteil von Inebilizumab auf die psychische Verfassung der NMOSD-Patienten.

Sicherheit und Verträglichkeit

In der N-MOmentum-Studie wurde die Verträglichkeit und Sicherheit von Inebilizumab detailliert untersucht. Aufgrund des Studiendesigns wurden zusätzlich zur Erhebung der unerwünschten Ereignisse und der Darstellung des relativen Risikos auch *time-to-event*-Analysen durchgeführt. Die Analyse der unerwünschten Ereignisse zeigt, dass keine Unterschiede zwischen Inebilizumab und Placebo vorliegt. Mit Inebilizumab liegt somit eine sichere und verträgliche Behandlung der NMOSD vor.

Es wechselten insgesamt 201 Patienten in die OLP und erhielten für mindestens zwei Jahre eine Behandlung mit Inebilizumab. Von diesen Studienteilnehmern trat insgesamt nur bei 4 Patienten ein Ereignis auf, das zum Absetzten des Prüfpräparates führte. Somit ist Inebilizumab langfristig eine verträgliche und sichere Therapie der NMOSD und als Langzeittherapie geeignet.

Fazit der Studie N-MOmentum

Die N-MOmentum-Studie ist mit 230 Studienteilnehmern die bislang größte placebo-kontrollierte RCT in dieser Erkrankung. Die OLP dieser Studie ist mit 216 Studienteilnehmern ebenso die größte ihre Art in dieser Erkrankung, mit einer mittleren Behandlungsdauer von 3,2 Jahren und insgesamt Daten von über 730 Patientenjahren. Es zeigt sich ein deutlicher Vorteil gegenüber Placebo durch verzögert einsetzenden Krankheitsschübe, der sich in einer Abschwächung schwerwiegender Symptome und einer spürbaren Linderung der Erkrankung ausdrückt. Erstmalig konnte in der N-MOmentum-Studie in dieser Erkrankung gezeigt werden, dass eine Behandlung mit einem Arzneimittel Vorteile hinsichtlich der Schmerzen aufweist. In der OLP der N-MOmentum-Studie zeigt sich über verschiedene Endpunkte hinweg eine Stabilisierung der Erkrankung bei guter Verträglichkeit.

Die Ergebnisse der Studie N-MOmentum gelten für alle untersuchten Patientensubgruppen gleichermaßen und sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Daher stellen diese positiven Ergebnisse der N-MOmentum-Studie gepaart mit der strikten Operationalisierung der Endpunkte und der GCP konformen Studiendurchführung, das **aussagekräftigste Evidenzgebäude** mit der höchsten Aussagesicherheit bezüglich **Wirksamkeit und Sicherheit** in dieser Erkrankung dar, was einen patientenrelevanten Vorteil darstellt.

4.4.2.2 Bestimmung des Zusatznutzens von Inebilizumab im Vergleich zur zVT

Im Folgenden werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Inebilizumab gegenüber der zVT dargestellt. Der G-BA hat als zVT „Eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ bestimmt [5, 6].

Es liegen keine Studien vor, die einen direkten Vergleich der Therapie mit Inebilizumab und der zVT, einer Therapie nach Maßgabe des Arztes, durchführen.

Um dennoch annäherungsweise einen Vergleich der Wirksamkeit von Inebilizumab mit den Arzneistoffen, die Bestandteil der zVT sind, zu ermöglichen, wurde nach geeigneten Studien für einen indirekten Vergleich gesucht. Basierend auf der in Abschnitt 4.2.3 dargestellten systematischen Literaturrecherche konnte nur die SAkuraStar-Studie als geeignet für einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher et al., 1997 identifiziert werden [2]. Andere Studien hatten entweder eine zu geringe Evidenzstufe, oder entsprachen nicht den Ein- und Ausschlusskriterien und waren daher nicht für einen adjustierten indirekten Vergleich geeignet. Das Studiendesign der N-MOmentum-Studie und SAkuraStar-Studie sind vergleichbar und es liegen Daten für AQP4-IgG-seropositive NMOSD-Patienten vor.

Aufgrund eines beim G-BA veröffentlichten Nutzendossiers liegen ausreichend Informationen vor, um einen Vergleich der Studien N-MOmentum und SAkuraStar durchzuführen. Dabei zeigt sich, dass eine vergleichbare Studienpopulation in den beiden Studien vorhanden ist. Es handelt sich jeweils um placebokontrollierte Studien, sodass ein adjustierter indirekter Vergleich mit Placebo als Brückenkomparator nach Bucher et al., 1997 durchgeführt wird, um den Zusatznutzens von Inebilizumab im Vergleich zu Satralizumab im zu bewertenden Anwendungsgebiet zu bestimmen [2]. Die Ergebnisse dieses adjustierten indirekten Vergleichs werden in Tabelle 4-158 dargestellt.

Aufgrund der randomisierten und kontrollierten Zulassungsstudien der beiden Arzneimittel kann bei der Betrachtung des Zusatznutzens von Inebilizumab gegenüber Satralizumab wegen der Verwendung eines adjustierten indirekten Vergleichs trotz hochwertiger RCTs nur von einer niedrigen Ergebnissicherheit ausgegangen werden.

Tabelle 4-158: Darstellung des adjustierten indirekten Vergleichs von Inebilizumab zu Satralizumab über den Brückenkomparator Placebo.

Studie N-MOmentum	**Inebilizumab vs. Satralizumab**	
Endpunkt	**Effektschätzer (95 % KI)**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Mortalität		
Erhebung über UEs		Kein Beleg für einen Zusatznutzen
Morbidität		
Zeit bis zu einem bestätigten NMOSD-Schub	HR 0,87 (0,30, 2,56)	Kein Beleg für einen Zusatznutzen

Studie N-MOmentum	**Inebilizumab vs. Satralizumab**	
Endpunkt	**Effektschätzer (95 % KI)**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Sicherheit und Verträglichkeit		
Gesamtrate der Patienten mit UEs	HR 0,76 (0,38, 1,54)	Kein Beleg für einen Zusatznutzen
Gesamtrate der Patienten mit SUEs	HR 0,49 (0,08, 2,86)	
EDSS=Expanded Disability Status Scale, KI=Konfidenzintervall, NMOSD=Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen, UE=unerwünschtes Ereignis		

Mortalität

Während der N-MOmentum-Studie und der SAkuraStar-Studie kam es zu keinem Todesfall.

Morbidität

Zeit bis zu einem bestätigten NMOSD-Schub

Wie bei der N-MOmentum-Studie wurde auch bei der SAkuraStar-Studie die „Zeit bis zu einem bestätigten NMOSD-Schub“ erhoben.

Bei dem adjustierten indirekten Vergleich von Inebilizumab zu Satralizumab ergibt sich mit einem HR von 0,87 ein numerischer Vorteil für den Behandlungsarm mit Inebilizumab.

Lebensqualität

Ein adjustierter indirekter Vergleich des SF-36v2 von Inebilizumab zu Satralizumab war aufgrund der niedrigen Rücklaufquote in der SAkuraStar-Studie nicht möglich.

Zur Bewertung der Lebensqualität sollte auch beachtet werden, dass die dauerhafte Behandlung mit Satralizumab aus 13 subkutanen Gaben und die mit Eculizumab aus 26 intravenösen Gaben im Jahr besteht. Diese häufigen Behandlungstermine und weiteren notwendigen ärztlichen Untersuchungen im Rahmen der Behandlung mit Satralizumab und Eculizumab schränken die Lebensqualität der NMOSD Patienten, welche überwiegend im berufsfähigen und Kinder erziehenden Alter sind, erheblich ein. Hingegen sieht eine dauerhafte Behandlung mit Inebilizumab lediglich zwei Anwendungen im Jahr vor, die im Rahmen der normalen ärztlichen Betreuung durchgeführt werden können und nur einen geringen negativen Einfluss auf die Lebensqualität haben. Daher besteht ein deutlicher patientenrelevanter Vorteil in Bezug auf die Lebensqualität für Inebilizumab im Vergleich zu Satralizumab und Eculizumab aufgrund des Behandlungsschemas.

Sicherheit und Verträglichkeit

Bei dem Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit“ wurde in der Studie SAkuraStar, wie bei der N-MOmentum-Studie, die Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses untersucht.

Die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs von Inebilizumab zu Satralizumab zeigen die unterschiedlichen Sicherheitsprofile der Arzneimittel auf. Insgesamt ergeben die Auswertungen zu der Gesamtrate der UE mit einem HR von 0,76 sowie zu der Gesamtrate der SUE mit einem HR 0,49 einen numerischen Vorteil für den Behandlungsarm mit Inebilizumab.

Zusammenfassung der Betrachtung Inebilizumab vs. Satralizumab

In dem adjustierten indirekten Vergleich von Inebilizumab zu Satralizumab zeigen sich in den Auswertungen zu dem Endpunkt „Zeit bis zu einem bestätigten NMOSD-Schub“ und zu den unerwünschten Ereignissen konsistente numerische Vorteile für den Behandlungsarm mit Inebilizumab. Diese Analysen dokumentieren einen klaren Trend der Überlegenheit im Vergleich zu Satralizumab, einem Arzneimittel, für welches der G-BA einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt hat.

Vorteile ergeben sich auch auf Basis des Wirkmechanismus, denn Inebilizumab ist der erste zugelassen Antikörper, der über die Bindung an CD19 zu einer umfassenden, effizienten und langfristigen B-Zell-Depletion führt. Es ist die einzige zugelassen Therapieoption, welche am Ursprung der Krankheitsentstehung ansetzt und nicht erst nachgeschaltete Mechanismen wie der IL-6-Dysregualtion oder Bildung des Komplementkomplex unterbindet. Ein weiterer patientenrelevanter Vorteil ergibt sich durch die niedrigere Belastung der Patienten aufgrund der deutlich selteneren Behandlungs- und Untersuchungstermine, den die halbjährliche Behandlung mit Inebilizumab gegenüber der zVT hat.

Gesamtbewertung

Insgesamt zeigen sich patientenrelevante Vorteile für Inebilizumab gegenüber der zVT, aufgrund des Wirkmechanismus, der am Ursprung der Krankheitsentstehung ansetzt, des aussagekräftigsten Evidenzgebäudes mit der höchsten Aussagesicherheit bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit in dieser Erkrankung, dem dokumentierten klaren Trend der Überlegenheit im Vergleich zu Satralizumab und dem patientenrelevanten Vorteil, den die halbjährliche Behandlung mit Inebilizumab gegenüber der zVT hat.

Daher ergibt sich aufgrund dieser patientenrelevanten Vorteile **ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von Inebilizumab gegenüber der zVT.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-159: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Monotherapie für Erwachsene mit NMOSD, die AQP4-IgG-seropositiv sind	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

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.

Im Zuge der in diesem Nutzendossier durchgeführten systematischen Literaturrecherche konnten keine Studien identifiziert werden, in welchen ein direkter Vergleich von Inebilizumab zu einem weiteren in der relevanten Indikation zugelassenen Arzneimittel untersucht wurden.

In zwei Beratungsgesprächen des G-BA wurde „Eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ als zVT bestimmt [5, 6]. Zu Inebilizumab liegen keine direkt vergleichenden Studien zu einem oder mehreren Arzneimitteln vor. Daher wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt, um geeignete Studien für einen adjustierten indirekten Vergleich zu identifizieren. Als zVT wurde nach Eculizumab, Satralizumab, Rituximab, MMF, Azathioprin und Tocilizumab als im Anwendungsgebiet verwendete und/oder zugelassene Arzneimittel durchgeführt. Basierend auf dieser Recherche konnte nur eine Studie zu Satralizumab identifiziert werden, welche eine ausreichende Evidenzstufe für einen adjustierten indirekten Vergleich aufweist und den Ein- und Ausschlusskriterien entspricht. Satralizumab ist zudem eines der beiden Arzneimittel, welches im relevanten Anwendungsgebiet eine Zulassung aufweist. Die identifizierte Studie SAkuraStar ist die Zulassungsstudie von Satralizumab als Monotherapie für Patienten mit AQP4-IgG-seropositiver NMOSD. Es handelt sich um eine multinationale, multizentrische, doppelblinde randomisiert-kontrollierte Studie mit der Evidenzstufe 1b. Im Zuge der systematischen Literaturrecherche konnten keine weiteren Studien identifiziert werden, welche adäquat die relevante Population des deutschen Versorgungskontextes abbildet und eine hohe Evidenzstufe aufweist. Bei Studien, welche die

Behandlung mit Azathioprin, MMF, Rituximab und Tocilizumab zur Behandlung von Patienten mit NMOSD untersuchten, waren entweder ein zu geringer Anteil an AQP4-IgG-seropositiven Patienten eingeschlossen, enthielten eine asiatische Population oder hatten keine ausreichende Evidenzstufe, um für einen adäquaten adjustierten indirekten Vergleich für den deutschen Versorgungskontext herangezogen zu werden. Diese Arzneimittel sind somit nicht nur nicht zugelassen für die Behandlung von AQP4-IgG-seropositive NMOSD-Patienten, die Verwendung entspricht auch nicht den Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin. Ein indirekter Vergleich von Inebilizumab zu einem dieser Arzneimittel ist nach dem Methodenpapier des IQWiG nicht sachgerecht und wurde daher in diesem Nutzendossier nicht durchgeführt [87].

Neben Satralizumab und seit April 2022 Inebilizumab, ist ein weiteres Arzneimittel in der EU für die Behandlung von Patienten mit AQP4-IgG-seropositiver NMOSD zugelassen. Dabei handelt es sich um Eculizumab, basierend auf der PREVENT-Studie. In der PREVENT-Studie wurden Patienten mit Eculizumab als Kombinationstherapie und Monotherapie behandelt. Eine Analyse der Studie im Volltext zeigte, dass diese nicht geeignet war, um für einen adjustierten indirekten Vergleich herangezogen zu werden. Der Anteil der Patienten, welche Eculizumab als Monotherapie erhielten, lag bei 21,9 % im Eculizumab-Arm und bei 27,7 % im Placebo-Arm. Für die zu dieser Subgruppe veröffentlichten Daten besteht das Risiko einer Verzerrung [12-14].

Beim Studiendesign der PREVENT-Studie besteht das Risiko einer Verzerrung im Bezug auf die Bestimmung der Schübe. In der PREVENT-Studie sollte ursprünglich der behandelnde Arzt bestimmen, ob ein Schub vorlag, oder nicht. Während der Studienlaufzeit der PREVENT-Studie wurde dieses Vorgehen geändert und ein Komitee eingesetzt, welches die vom Prüfarzt festgestellten Schübe bestätigen musste [12, 13]. Hierzu sollte ein Kriterienkatalog verwendet werden, dieser findet sich jedoch nicht im Studienprotokoll der PREVENT-Studie und ist auch in den Veröffentlichungen zur Studie nicht dargestellt worden [12-14]. Somit erscheint es unsicher, auf welcher Grundlage ein Schub bestätigt wurde, oder nicht. Bei der N-MOmentum-Studie und der SAkuraStar-Studie wurden nachvollziehbare und transparente Kriterien zur Beurteilung eines Schubs bei der Planung der Studie definiert [15, 16]. Auch war in diesen beiden Studien bereits bei Studienbeginn die Bestätigung der Schübe durch ein Komitee prädefiniert.

Bei einer Betrachtung der bestätigten Schübe der PREVENT-Studie scheint es, dass ein deutlicher Unterschied zwischen der Anzahl der Prüfarzt-bestätigten Schübe und der Komitee-bestätigten Schübe vorliegt [12, 17]. Dabei wurden vor allem Schübe der Eculizumab-Gruppe durch das Komitee als negativ bewertet, welche zuvor von einem Prüfarzt bestätigt worden. Im Eculizumab-Arm wurden 78,6 % der Prüfarzt-bestimmten Schübe nicht durch das Komitee bestätigt und im Placebo-Arm erfolgte bei 32,3 % der Schübe keine Bestätigung durch das Beurteilungskomitee. Hierzu wurde im EPAR ausgeführt, dass dieser deutliche Unterschied nicht abschließend geklärt werden konnte [17].

Insgesamt ist die Erhebung und Bestätigung der Schübe der PREVENT-Studie nur bedingt nachvollziehbar und die Daten des primären Endpunkts erscheinen unzureichend. Daher ist die

Datenlage zu unsicher, um für einen adäquaten adjustierten indirekten Vergleich von Eculizumab gegenüber Inebilizumab herangezogen zu werden.

Um den Vergleich von Inebilizumab vs. Satralizumab ziehen zu können, wurde der adjustierte indirekte Vergleich nach Bucher et al., 1997 durchgeführt, welcher auch im Methodenpapier des IQWiG empfohlen wird [2, 87].

Die Studie SAkuraStar wurde zuvor vom G-BA in einer Nutzenbewertung beurteilt und Satralizumab zeigt einen „Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen". Es handelt sich somit um ein Arzneimittel, welches sich zur Behandlung der Patienten mit AQP4-IgG-seropositiver NMOSD eignet. Eculizumab wurde als mögliche Auswahl der zVT „Eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe" vom G-BA aufgeführt und ist somit ebenfalls geeignet zur Behandlung von AQP4-IgG-seropositiven Patienten in Deutschland. Aufgrund des Risikos einer Verzerrung der PREVENT-Studie erfolgte kein indirekter Vergleich gegenüber Eculizumab.

Zusammenfassend wird durch den indirekten Vergleich von Inebilizumab zu Satralizumab die aktuellen Therapiemöglichkeiten für Patienten mit AQP4-IgG-seropositiver NMOSD im Vergleich zu dem neuen Wirkstoff Inebilizumab dargestellt. Der Nutzen und Zusatznutzen von Inebilizumab gegenüber einem der beiden in der Indikation zugelassenen Wirkstoffen kann somit durch den im Dossier berechneten indirekten Vergleich abgeleitet werden.

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 2005[17], Molenberghs 2010[18]). 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 2006[19]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[20]) 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.

[17] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[18] Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.
[19] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[20] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), 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. Cree, B. A. C., Bennett, J. L., Kim, H. J., Weinshenker, B. G., Pittock, S. J. et al. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOmentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. Lancet 2019; 394(10206): 1352-1363.

2. Bucher, H. C., Guyatt, G. H., Griffith, L. E., Walter, S. D. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-91.

3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesauschuss in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009, zuletzt geändert durch den Beschluss vom 18. März 2022, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 24.06.2022 B2, in Kraft getreten am 25. Juni 2022. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2855/VerfO_2022-03-18_iK_2022-06-25.pdf, [Aufgerufen am: 30.06.2022]. 2022

4. Rensel, M., Zabeti, A., Mealy, M. A., Cimbora, D., She, D. et al. Long-term efficacy and safety of inebilizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder: Analysis of aquaporin-4-immunoglobulin G-seropositive participants taking inebilizumab for 4 years in the N-MOmentum trial. Mult Scler 2021: 13524585211047223.

5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2021-B-430 Inebilizumab zur Behandlung von Erwachsenen mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen[Aufgerufen am: 30.06.2022]. 2022

6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2021-B-178 Inebilizumab zur Behandlung von Erwachsenen mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen[Aufgerufen am: 20.08.2021]. 2021

7. European Medicines Agency (EMA), Fachinformation Uplizna. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/uplizna-epar-product-information_de.pdf, [Aufgerufen am: 30.06.2022]. 2022

8. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für

Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV. Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 13 des Gesetzes vom 9. August 2019 (BGBl. I S. 1202) geändert worden ist. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html, [Aufgerufen am: 30.06.2022]. 2019

9. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, S2k-Leitlinie. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-050m_S2e_Diagnose-Therapie-Multiplen-Sklerose-Neuromyelitis-Optica-Spektrum-MOG-IgG-assoziierte_Erkrankungen_2021-05_1-verlaengert.pdf, [Aufgerufen am: 30.06.2022]. 2021

10. European Medicines Agency (EMA), Summary of opinion Enspryng. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-enspryng_en.pdf, [Aufgerufen am: 30.06.2022]. 2021

11. Wong, S. S., Wilczynski, N. L., Haynes, R. B. 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): 451-5.

12. Pittock, S. J., Berthele, A., Fujihara, K., Kim, H. J., Levy, M. et al. Eculizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. N Engl J Med 2019; 381(7): 614-625.

13. Alexion Europe SAS, Clinical Study Protocol ECU-NMO-301 Version 6.0 IND 116,207, A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Center Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Eculizumab in Patients with Relapsing Neuromyelitis Optica (NMO). URL: https://www.clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/45/NCT01892345/Prot_000.pdf, [Aufgerufen am: 12.05.2022]. 2016

14. Pittock, S. J., Fujihara, K., Palace, J., Berthele, A., Kim, H. J. et al. Eculizumab monotherapy for NMOSD: data from PREVENT and its open-label extension. Multiple sclerosis journal 2021.

15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 4 Satralizumab. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4938/2021_07_05_Modul4A_Satralizumab.pdf, [Aufgerufen am: 30.06.2022]. 2021

16. Horizon Therapeutics GmbH, Clinical Study Report CD-IA-MEDI-551-1155, Double-masked, Placebo-controlled Study with Open-label Period to Evaluate the Efficacy and Safety

of MEDI-551 in Adult Subjects with Neuromyelitis Optica and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders[Aufgerufen am: 30.06.2022]. 2021

17. European Medicines Agency (EMA), Assessment report Soliris. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/soliris-h-c-791-ii-0105-epar-assessment-report-variation_en.pdf, [Aufgerufen am: 30.06.2022]. 2019

18. Mealy, M. A., Kessler, R. A., Rimler, Z., Reid, A., Totonis, L. et al. Mortality in neuromyelitis optica is strongly associated with African ancestry. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2018; 5(4): e468.

19. Palace, J., Lin, D. Y., Zeng, D., Majed, M., Elsone, L. et al. Outcome prediction models in AQP4-IgG positive neuromyelitis optica spectrum disorders. Brain 2019; 142(5): 1310-1323.

20. Weinshenker, B. G., Wingerchuk, D. M., Vukusic, S., Linbo, L., Pittock, S. J. et al. Neuromyelitis optica IgG predicts relapse after longitudinally extensive transverse myelitis. Ann Neurol 2006; 59(3): 566-9.

21. Akaishi, T., Takahashi, T., Misu, T., Abe, M., Ishii, T. et al. Progressive patterns of neurological disability in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorders. Sci Rep 2020; 10(1): 13890.

22. Jarius, S., Ruprecht, K., Wildemann, B., Kuempfel, T., Ringelstein, M. et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. J Neuroinflammation 2012; 9: 14.

23. European Medicines Agency (EMA), Regulatory workshop on clinical trials designs in neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD). URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/report-regulatory-workshop-clinical-trials-designs-neuromyelitis-optica-spectrum-disorders_en.pdf, [Aufgerufen am: 30.06.2022]. 2015

24. Cree, B. A., Bennett, J. L., Sheehan, M., Cohen, J., Hartung, H. P. et al. Placebo-controlled study in neuromyelitis optica-Ethical and design considerations. Mult Scler 2016; 22(7): 862-72.

25. Jasiak-Zatonska, M., Kalinowska-Lyszczarz, A., Michalak, S., Kozubski, W. The Immunology of Neuromyelitis Optica-Current Knowledge, Clinical Implications, Controversies and Future Perspectives. Int J Mol Sci 2016; 17(3): 273.

26. Pittock, S. J., Lucchinetti, C. F. Neuromyelitis optica and the evolving spectrum of autoimmune aquaporin-4 channelopathies: a decade later. Ann N Y Acad Sci 2016; 1366(1): 20-39.

27. Papadopoulos, M. C., Verkman, A. S. Aquaporin 4 and neuromyelitis optica. Lancet Neurol 2012; 11(6): 535-44.

28. Kitley, J., Woodhall, M., Waters, P., Leite, M. I., Devenney, E. et al. Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies in adults with a neuromyelitis optica phenotype. Neurology 2012; 79(12): 1273-7.

29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO, Wirkstoff: Satralizumab. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4940/4e89cde4704c0a0a643d19ee88c1045d/2021-07-15_Nutzenbewertung-G-BA_Satralizumab_D-693.pdf, [Aufgerufen am: 30.06.2022]. 2021

30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die

Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Fingolimod (neues Anwendungsgebiet). URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3789/2016-05-19_AM-RL-XII_Fingolimod_nAWG_D-198_TrG.pdf, [Aufgerufen am: 30.06.2022]. 2016

31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Siponimod (Sekundär progrediente Multiple Sklerose). URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6788/2020-08-20_AM-RL-XII_Siponimod_D-513_TrG.pdf, [Aufgerufen am: 30.06.2022]. 2020

32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln

mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ozanimod (Schubförmig remittierende Multiple Sklerose). URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7210/2021-01-07_AM-RL-XII_Ozanimod_D-567_TrG.pdf, [Aufgerufen am: 30.06.2022]. 2021

33. Traboulsee, A., Greenberg, B. M., Bennett, J. L., Szczechowski, L., Fox, E. et al. Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a

randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet Neurol 2020; 19(5): 402-412.

34. Yamamura, T., Kleiter, I., Fujihara, K., Palace, J., Greenberg, B. et al. Trial of Satralizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. N Engl J Med 2019; 381(22): 2114-2124.

35. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch

(SGB V): Satralizumab (Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen, Anti-Aquaporin-4-IgG-seropositiv, ≥ 12 Jahre. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8162/2022-01-06_AM-RL-XII_Satralizumab_D-693_TrG.pdf, [Aufgerufen am: 30.06.2022]. 2022

36. Banerjee, A., Ng, J., Coleman, J., Ospina, J. P., Mealy, M. et al. Outcomes from acute attacks of neuromyelitis optica spectrum disorder correlate with severity of attack, age and delay to treatment. Mult Scler Relat Disord 2019; 28: 60-63.

37. Seok, J. M., Cho, E. B., Lee, H. L., Cho, H. J., Min, J. H. et al. Clinical characteristics of disabling attacks at onset in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. J Neurol Sci 2016; 368: 209-13.

38. Wingerchuk, D. M., Hogancamp, W. F., O'Brien, P. C., Weinshenker, B. G. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). Neurology 1999; 53(5): 1107-14.

39. Aktas, O., Smith, M. A., Rees, W. A., Bennett, J. L., She, D. et al. Serum Glial Fibrillary Acidic Protein: A Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder Biomarker. Ann Neurol 2021; 89(5): 895-910.

40. Kurtzke, J. F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology 1983; 33(11): 1444-52.

41. D'Souza, M., Yaldizli, O., John, R., Vogt, D. R., Papadopoulou, A. et al. Neurostatus e-Scoring improves consistency of Expanded Disability Status Scale assessments: A proof of concept study. Mult Scler 2017; 23(4): 597-603.

42. Kappos, L., D'Souza, M., Lechner-Scott, J., Lienert, C. On the origin of Neurostatus. Mult Scler Relat Disord 2015; 4(3): 182-5.

43. Boehncke, W.-H. Klinische Langzeit-Studien: Erfassen und Interpretieren von Daten. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft 2011; 9(6): 479-485.

44. Costelloe, L., O'Rourke, K., Kearney, H., McGuigan, C., Gribbin, L. et al. The patient knows best: significant change in the physical component of the Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29 physical). J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007; 78(8): 841-4.

45. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 4 - Andexanet alfa. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3246/2019-09-01_Modul4A_Andexanet%20alfa.pdf, [Aufgerufen am: 30.06.2022]. 2019

46. Farrell, B., Godwin, J., Richards, S., Warlow, C. The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1991; 54(12): 1044-54.

47. van Swieten, J. C., Koudstaal, P. J., Visser, M. C., Schouten, H. J., van Gijn, J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. Stroke 1988; 19(5): 604-7.

48. Divine, G., Norton, H. J., Hunt, R., Dienemann, J. Statistical grand rounds: a review of analysis and sample size calculation considerations for Wilcoxon tests. Anesth Analg 2013; 117(3): 699-710.

49. Churilov, L., Arnup, S., Johns, H., Leung, T., Roberts, S. et al. An improved method for simple, assumption-free ordinal analysis of the modified Rankin Scale using generalized odds ratios. Int J Stroke 2014; 9(8): 999-1005.

50. Rankin, J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. Scott Med J 1957; 2(5): 200-15.

51. Harrison, J. K., McArthur, K. S., Quinn, T. J. Assessment scales in stroke: clinimetric and clinical considerations. Clin Interv Aging 2013; 8: 201-11.

52. Kim, S. K., Kim, S. H., Jo, M. W., Lee, S. I. Estimation of minimally important differences in the EQ-5D and SF-6D indices and their utility in stroke. Health Qual Life Outcomes 2015; 13: 32.

53. Patel, N., Rao, V. A., Heilman-Espinoza, E. R., Lai, R., Quesada, R. A. et al. Simple and reliable determination of the modified rankin scale score in neurosurgical and neurological patients: the mRS-9Q. Neurosurgery 2012; 71(5): 971-5; discussion 975.

54. Ong, Z. M., Schee, J. P., Viswanathan, S. Therapeutic Plasma Exchange in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders and Related Disorders in Resource-Limited Settings: Outcomes in a Multiethnic Single-Center Population. Ther Apher Dial 2019.

55. Srisupa-Olan, T., Siritho, S., Kittisares, K., Jitprapaikulsan, J., Sathukitchai, C. et al. Beneficial effect of plasma exchange in acute attack of neuromyelitis optica spectrum disorders. Mult Scler Relat Disord 2018; 20: 115-121.

56. Ikeda, J., Kaseda, Y., Namba, T., Ochi, M., Hayata, M. et al. Inpatient Multidisciplinary Rehabilitation Intervention Outcomes for Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: A Retrospective Observational Study. Prog Rehabil Med 2016; 1: 20160007.

57. Qiu, W., Kermode, A. G., Li, R., Dai, Y., Wang, Y. et al. Azathioprine plus corticosteroid treatment in Chinese patients with neuromyelitis optica. J Clin Neurosci 2015; 22(7): 1178-82.

58. Schmidt, F., Zimmermann, H., Mikolajczak, J., Oertel, F. C., Pache, F. et al. Severe structural and functional visual system damage leads to profound loss of vision-related quality of life in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. Mult Scler Relat Disord 2017; 11: 45-50.

59. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Design and Baseline Patient Characteristics: ETDRS Report Number 7. Ophthalmology 1991; 98(5): 741-756.

60. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), Empfehlungen und Gerätetabellen der DOG-Kommission für die Qualitätssicherung sinnesphysiologischer Untersuchungsverfahren und Geräte. URL: https://www.dog.org/wp-content/uploads/2013/03/EmpfehlungSinnesphysUntersuchungsmeth-Version-26.pdf, [Aufgerufen am: 30.06.2022]. 2022

61. Wesemann, W., Schiefer, U., Bach, M. [New DIN norms for determination of visual acuity]. Ophthalmologe 2010; 107(9): 821-6.

62. Bradl, M., Kanamori, Y., Nakashima, I., Misu, T., Fujihara, K. et al. Pain in neuromyelitis optica--prevalence, pathogenesis and therapy. Nat Rev Neurol 2014; 10(9): 529-36.

63. Hyun, J. W., Jang, H., Yu, J., Park, N. Y., Kim, S. H. et al. Comparison of Neuropathic Pain in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Multiple Sclerosis. J Clin Neurol 2020; 16(1): 124-130.

64. Kanamori, Y., Nakashima, I., Takai, Y., Nishiyama, S., Kuroda, H. et al. Pain in neuromyelitis optica and its effect on quality of life: a cross-sectional study. Neurology 2011; 77(7): 652-8.

65. Qian, P., Lancia, S., Alvarez, E., Klawiter, E. C., Cross, A. H. et al. Association of neuromyelitis optica with severe and intractable pain. Arch Neurol 2012; 69(11): 1482-7.

66. Chavarro, V. S., Mealy, M. A., Simpson, A., Lacheta, A., Pache, F. et al. Insufficient treatment of severe depression in neuromyelitis optica spectrum disorder. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2016; 3(6): e286.

67. Asseyer, S., Masuda, H., Mori, M., Bellmann-Strobl, J., Ruprecht, K. et al. AQP4-IgG autoimmunity in Japan and Germany: Differences in clinical profiles and prognosis in seropositive neuromyelitis optica spectrum disorders. Mult Scler J Exp Transl Clin 2021; 7(2): 20552173211006862.

68. Asseyer, S., Schmidt, F., Chien, C., Scheel, M., Ruprecht, K. et al. Pain in AQP4-IgG-positive and MOG-IgG-positive neuromyelitis optica spectrum disorders. Mult Scler J Exp Transl Clin 2018; 4(3): 2055217318796684.

69. Ayzenberg, I., Richter, D., Henke, E., Asseyer, S., Paul, F. et al. Pain, Depression, and Quality of Life in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: A Cross-Sectional Study of 166 AQP4 Antibody-Seropositive Patients. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2021; 8(3).

70. Salaffi, F., Stancati, A., Silvestri, C. A., Ciapetti, A., Grassi, W. Minimal clinically important changes in chronic musculoskeletal pain intensity measured on a numerical rating scale. Eur J Pain 2004; 8(4): 283-91.

71. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Extrakt aus Cannabis sativa L., folium cum flore (Wirkstoffkombination aus Delta-9-Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol) (Neubewertung nach Fristablauf). URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5386/2018-11-01_AM-RL-XII_Extrakt-Cannabis-sativa_D-358_TrG.pdf, [Aufgerufen am: 30.06.2022]. 2018

72. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Givosiran. URL:

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3680/2020-04-15_Nutzenbewertung-G-BA_Givosiran_D-536.pdf, [Aufgerufen am: 30.06.2022]. 2020

73. Kim, H. J., Paul, F., Lana-Peixoto, M. A., Tenembaum, S., Asgari, N. et al. MRI characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorder: an international update. Neurology 2015; 84(11): 1165-73.

74. Posner, K., Brown, G. K., Stanley, B., Brent, D. A., Yershova, K. V. et al. The Columbia-Suicide Severity Rating Scale: initial validity and internal consistency findings from three multisite studies with adolescents and adults. Am J Psychiatry 2011; 168(12): 1266-77.

75. Madan, A., Frueh, B. C., Allen, J. G., Ellis, T. E., Rufino, K. A. et al. Psychometric Reevaluation of the Columbia-Suicide Severity Rating Scale: Findings From a Prospective, Inpatient Cohort of Severely Mentally Ill Adults. J Clin Psychiatry 2016; 77(7): e867-73.

76. Chanson, J. B., Zephir, H., Collongues, N., Outteryck, O., Blanc, F. et al. Evaluation of health-related quality of life, fatigue and depression in neuromyelitis optica. Eur J Neurol 2011; 18(6): 836-41.

77. Frendl, D. M., Ware, J. E., Jr. Patient-reported functional health and well-being outcomes with drug therapy: a systematic review of randomized trials using the SF-36 health survey. Med Care 2014; 52(5): 439-45.

78. Sepulveda, M., Aldea, M., Escudero, D., Llufriu, S., Arrambide, G. et al. Epidemiology of NMOSD in Catalonia: Influence of the new 2015 criteria in incidence and prevalence estimates. Mult Scler 2018; 24(14): 1843-1851.

79. Gartlehner, G., Moore, C. G. Direct versus indirect comparisons: a summary of the evidence. Int. J. Technol. Assess. Health Care 2008; 24(2): 170-177.

80. Sutton, A., Ades, A. E., Cooper, N., Abrams, K. Use of indirect and mixed treatment comparisons for technology assessment. Pharmacoeconomics 2008; 26(9): 753-767.

81. Song, F., Loke, Y. K., Walsh, T., Glenny, A. M., Eastwood, A. J. et al. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

82. Salanti, G., Marinho, V., Higgins, J. P. T. A case study of multiple-treatments meta-analysis demonstrates that covariates should be considered. J. Clin. Epidemiol. 2009; 62(8): 857-864.

83. Nikoo, Z., Badihian, S., Shaygannejad, V., Asgari, N., Ashtari, F. Comparison of the efficacy of azathioprine and rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomized clinical trial. J Neurol 2017; 264(9): 2003-2009.

84. Tahara, M., Oeda, T., Okada, K., Kiriyama, T., Ochi, K. et al. Safety and efficacy of rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders (RIN-1 study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Neurol 2020; 19(4): 298-306.

85. Xue, T., Yu, J., Chen, S., Wang, Z., Yang, Y. et al. Different Targets of Monoclonal Antibodies in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: A Meta-Analysis Evidenced From Randomized Controlled Trials. Frontiers in Neurology 2020; 11.

86. Kong, F., Wang, J., Zheng, H., Cai, H., Hua, J. et al. Monoclonal Antibody Therapy in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: a Meta-analysis of Randomized Control Trials. Frontiers in Pharmacology 2021; 12.

87. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Allgemeine Methoden Version 6.1. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf, [Aufgerufen am: 30.06.2022]. 2022

88. Horizon Therapeutics GmbH, clinicaltrials.gov. Studienregistereintrag NCT02200770: N-MOmentum: A Clinical Research Study of Inebilizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02200770, [Aufgerufen am: 12.05.2022]. 2014

89. Horizon Therapeutics GmbH, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) - Studienregistereintrag JPRN-JapicCTI-184035: A Double-masked, Placebo-controlled Study With Open-label Period to Evaluate the Efficacy and Safety of MEDI-551 in Adult Subjects With Neuromyelitis Optica and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184035, [Aufgerufen am: 12.05.2022]. 2018

90. Horizon Therapeutics GmbH, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) - Studienregistereintrag PER-079-14: A DOUBLE-MASKED, PLACEBO-CONTROLLED STUDY WITH OPEN LABEL PERIOD TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF MEDI-551 IN ADULT SUBJECTS WITH NEUROMYELITIS OPTICA AND NEUROMYELITIS OPTICA SPECTRUM DISORDERS. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-079-14, [Aufgerufen am: 12.05.2022]. 2015

91. Horizon Therapeutics GmbH, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) - Studienregistereintrag NCT02200770: N-MOmentum: A Clinical Research Study of Inebilizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02200770, [Aufgerufen am: 12.05.2022]. 2014

92. Horizon Therapeutics GmbH, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) - Studienregistereintrag CTRI/2018/09/015658 A clinical research study to evaluate efficacy and safety of MEDI-551 in adult patients with Neuromyelitis Optica and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders (a type of neurological disorder).

. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/09/015658

URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=26169, [Aufgerufen am: 12.05.2022]. 2022

93. Horizon Therapeutics GmbH, EU-Clinical Trials Register Studienregistereintrag 2014-000253-36: A Double-masked, Placebo-controlled Study with Open-label Period to Evaluate the Efficacy and Safety of MEDI-551 in Adult Subjects with Neuromyelitis Optica and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-000253-36/results, [Aufgerufen am: 12.05.2022]. 2014

94. Cree, B. A., Bennett, J. L., Kim, H. J., Weinshenker, B. G., Pittock, S. J. et al. Sensitivity analysis of the primary endpoint from the N-MOmentum study of inebilizumab in NMOSD. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England) 2021; 27(13): 2052-2061.

95. Cree, B. A. C., Bennett, J. L., Kim, H. J., Weinshenker, B. G., Pittock, S. J. et al. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOmentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. The Lancet 2019; 394(10206): 1352-1363.

96. Horizon Therapeutics GmbH, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) JPRN-JapicCTI-184035: A Double-masked, Placebo-controlled Study With Open-label Period to Evaluate the Efficacy and Safety of MEDI-551 in Adult Subjects With Neuromyelitis Optica and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184035. URL: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01948595/full, [Aufgerufen am: 12.05.2022]. 2018

97. Marignier, R., Bennett, J. L., Kim, H. J., Weinshenker, B. G., Pittock, S. J. et al. Disability Outcomes in the N-MOmentum Trial of Inebilizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation 2021; 8(3).

98. Horizon Therapeutics GmbH, clinicaltrials.gov NCT02200770: A Double-masked, Placebo-controlled Study With Open Label Period to Evaluate MEDI-551 in Neuromyelitis Optica and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02200770. URL: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02048049/full, [Aufgerufen am: 12.05.2022]. 2014

99. Horizon Therapeutics GmbH, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) JPRN-JapicCTI-184035: A DOUBLE-MASKED, PLACEBO-CONTROLLED STUDY WITH OPEN LABEL PERIOD TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF MEDI-551 IN ADULT SUBJECTS WITH NEUROMYELITIS OPTICA AND NEUROMYELITIS OPTICA SPECTRUM DISORDERS. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-079-14. URL: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01826829/full, [Aufgerufen am: 12.05.2022]. 2015

100. Flanagan, E. P., Levy, M., Katz, E., Cimbora, D., Drappa, J. et al. Inebilizumab for treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder in patients with prior rituximab use from the N-MOmentum Study. Multiple Sclerosis and Related Disorders 2021.

101. Horizon Therapeutics GmbH, Clinical Study Protocol CD-IA-MEDI-551-1155 Amendment 6, A Double-masked, Placebo-controlled Study with Open-label Period to Evaluate the Efficacy and Safety of MEDI-551 in Adult Subjects with Neuromyelitis Optica and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders[Aufgerufen am: 30.06.2022]. 2018

102. Horizon Therapeutics GmbH, Statistical Analysis Plan CD-IA-MEDI-551-1155 Amendment 4, A Double-masked, Placebo-controlled Study with Open-label Period to Evaluate the Efficacy and Safety of MEDI-551 in Adult Subjects with Neuromyelitis Optica and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders[Aufgerufen am: 30.06.2022]. 2018

103. Perumal, J. S., Kister, I., Howard, J., Herbert, J. Disease exacerbation after rituximab induction in neuromyelitis optica. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2015; 2(1): e61.

104. D'Souza, M., Papadopoulou, A., Levy, M., Jacob, A., Yeaman, M. R. et al. Diagnostic procedures in suspected attacks in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders: Results of an international survey. Mult Scler Relat Disord 2020; 41: 102027.

105. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Optikusneuritis. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/045-010l_S2e_Optikusneuritis_2018-04.pdf, [Aufgerufen am: 30.06.2022]. 2018

106. Trebst, C., Neuromyelitis-optica-Spektrumerkrankungen. URL: https://www.arzneimitteltherapie.de/heftarchiv/2018/07/neuromyelitis-optica-spektrumerkrankungen.html, [Aufgerufen am: 30.06.2022]. 2018

107. Shahmohammadi, S., Doosti, R., Shahmohammadi, A., Mohammadianinejad, S. E., Sahraian, M. A. et al. Autoimmune diseases associated with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: A literature review. Mult Scler Relat Disord 2019; 27: 350-363.

108. Wandinger, K. P., Stangel, M., Witte, T., Venables, P., Charles, P. et al. Autoantibodies against aquaporin-4 in patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus and primary Sjogren's syndrome. Arthritis Rheum 2010; 62(4): 1198-200.

109. Eaneff, S., Wang, V., Hanger, M., Levy, M., Mealy, M. A. et al. Patient perspectives on neuromyelitis optica spectrum disorders: Data from the PatientsLikeMe online community. Mult Scler Relat Disord 2017; 17: 116-122.

110. Zhao, S., Mutch, K., Elsone, L., Nurmikko, T., Jacob, A. Neuropathic pain in neuromyelitis optica affects activities of daily living and quality of life. Mult Scler 2014; 20(12): 1658-61.

111. Asseyer, S., Cooper, G., Paul, F. Pain in NMOSD and MOGAD: A Systematic Literature Review of Pathophysiology, Symptoms, and Current Treatment Strategies. Front Neurol 2020; 11: 778.

112. Roche Registration GmbH, NCT02073279. clinicaltrials.gov. Studienregistereintrag NCT02073279; Efficacy and Safety Study of Satralizumab (SA237) as Monotherapy to Treat Participants With Neuromyelitis Optica (NMO) and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD). URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02073279, [Aufgerufen am: 07.03.2022]. 2014

113. Roche Registration GmbH, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) - Studienregistereintrag NCT02073279: Efficacy and Safety Study of Satralizumab (SA237) as Monotherapy to Treat Participants With Neuromyelitis Optica (NMO) and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02073279, [Aufgerufen am: 12.05.2022]. 2014

114. Roche Registration GmbH, F, H.-L. R. L. EU Clinical Trials Registry - Studienregistereintrag 2015-005431-41: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Satralizumab (SA237) as Monotherapy in Patients With Neuromyelitis Optica (NMO) and. URL:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005431-41, [Aufgerufen am: 07.03.2022]. 2017

115. AMIce-Datenbank, Pharmanet-bund. de Studienbericht 2015-005431-41: Report according to § 42b (1) German Drug Law Satralizumab. URL: https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2674771-1-0-FD71D2-20210729114657.pdf, [Aufgerufen am: 12.05.2022]. 2019

116. Roche Registration GmbH, A late stage clinical trial to investigate the efficacy and safety of SA237 in patients with Neuromyelitis Optica and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003752-21-PL. URL: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01872812/full, [Aufgerufen am: 12.05.2022]. 2014

117. Traboulsee, A., Greenberg, B. M., Bennett, J. L., Szczechowski, L., Fox, E. et al. Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. The lancet. Neurology 2020; 19(5): 402-412.

118. Levy, M., Haycox, A. R., Becker, U., Costantino, C., Damonte, E. et al. Quantifying the relationship between disability progression and quality of life in patients treated for NMOSD: insights from the SAkura studies. Multiple sclerosis and related disorders 2021.

119. Roche Registration GmbH, Clinical Study Protocol BN40900 (SA-309JG) Version 10, A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety, of Satralizumab (SA237) as Monotherapy in Patients With Neuromyelitis Optica (NMO) and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD). URL: https://www.clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/79/NCT02073279/Prot_000.pdf, [Aufgerufen am: 12.05.2022]. 2020

120. Roche Registration GmbH, Statistical Analysis Plan BN40900 (SA-309JG) Version 7, A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety, of Satralizumab (SA237) as Monotherapy in Patients With Neuromyelitis Optica (NMO) and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD). URL: https://www.clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/79/NCT02073279/SAP_001.pdf, [Aufgerufen am: 12.05.2022]. 2018

121. Baek, S. H., Kim, J. S., Jang, M. J., Kim, Y. H., Kwon, O. et al. Low body mass index can be associated with the risk and poor outcomes of neuromyelitis optica with aquaporin-4 immunoglobulin G in women. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2018; 89(11): 1228-1230.

122. European Medicines Agency (EMA), Assessment report Enspryng EMEA/H/C/004788/0000. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/enspryng-epar-public-assessment-report_en.pdf, [Aufgerufen am: 30.06.2022]. 2021

123. Kitley, J., Leite, M. I., Nakashima, I., Waters, P., McNeillis, B. et al. Prognostic factors and disease course in aquaporin-4 antibody-positive patients with neuromyelitis optica spectrum disorder from the United Kingdom and Japan. Brain 2012; 135(Pt 6): 1834-49.

124. Stellmann, J. P., Krumbholz, M., Friede, T., Gahlen, A., Borisow, N. et al. Immunotherapies in neuromyelitis optica spectrum disorder: efficacy and predictors of response. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2017; 88(8): 639-647.

125. Masuda, H., Mori, M., Hirano, S., Uzawa, A., Uchida, T. et al. Silent progression of brain atrophy in aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2022; 93(1): 32-40.

126. Bennett, J. L., O'Connor, K. C., Bar-Or, A., Zamvil, S. S., Hemmer, B. et al. B lymphocytes in neuromyelitis optica. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2015; 2(3): e104.

127. Browning, J. L. B cells move to centre stage: novel opportunities for autoimmune disease treatment. Nat Rev Drug Discov 2006; 5(7): 564-76.

128. Cree, B. A., Lamb, S., Morgan, K., Chen, A., Waubant, E. et al. An open label study of the effects of rituximab in neuromyelitis optica. Neurology 2005; 64(7): 1270-2.

129. Jacob, A., Weinshenker, B. G., Violich, I., McLinskey, N., Krupp, L. et al. Treatment of neuromyelitis optica with rituximab: retrospective analysis of 25 patients. Arch Neurol 2008; 65(11): 1443-8.

130. Bedi, G. S., Brown, A. D., Delgado, S. R., Usmani, N., Lam, B. L. et al. Impact of rituximab on relapse rate and disability in neuromyelitis optica. Mult Scler 2011; 17(10): 1225-30.

131. Kim, S. H., Kim, W., Li, X. F., Jung, I. J., Kim, H. J. Repeated treatment with rituximab based on the assessment of peripheral circulating memory B cells in patients with relapsing neuromyelitis optica over 2 years. Arch Neurol 2011; 68(11): 1412-20.

132. Ip, V. H., Lau, A. Y., Au, L. W., Fan, F. S., Chan, A. Y. et al. Rituximab reduces attacks in Chinese patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. J Neurol Sci 2013; 324(1-2): 38-9.

133. Wingerchuk, D. M., Lennon, V. A., Pittock, S. J., Lucchinetti, C. F., Weinshenker, B. G. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. Neurology 2006; 66(10): 1485-9.

134. Bretz, F., Maurer, W., Brannath, W., Posch, M. A graphical approach to sequentially rejective multiple test procedures. Stat Med 2009; 28(4): 586-604.

135. Millen, B. A., Dmitrienko, A. Chain Procedures: A Class of Flexible Closed Testing Procedures With Clinical Trial Applications. Statistics in Biopharmaceutical Research 2011; 3(1): 14-30.

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

Tabelle 4-160 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE für die Suche nach RCT mit Inebilizumab

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	ProQuest	
Datum der Suche	07.03.2022	
Zeitsegment	Keine zeitliche Beschränkung	
Suchfilter	Für RCT: Filter nach Wong SS et al. 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: 451-5. Table 1: „Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity“. Angepasst an die Kommandosprache von ProQuest.	
#	Suchbegriffe	Treffer
1	MESH.explode(Neuromyelitis optica) OR (ti,ab(neuromy*) OR (myeloneuritis)) OR (ti,ab(NMO) OR (NMOS*)) OR (ti,ab(Devic) OR (Devics) OR (devic’s))	7235
2	MESH.explode(Inebilizumab) OR (ti,ab(Inebilizumab) OR (MEDI*551) OR (uplizna))	55
3	S1 AND S2	42
4	((DTYPE("randomized controlled trial")))	563000
5	((ti,ab(randomised OR randomized)))	712803
6	(MESH.EXACT("Placebos") OR ti,ab(placebo*))	246515
7	S4 OR S5 OR S6	1000986
8	S3 AND S7	23°

° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.

Tabelle 4-161 (Anhang): Aktualisierung der bibliografischen Literaturrecherche in MEDLINE für die Suche nach RCT mit Inebilizumab

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	ProQuest	
Datum der Suche	12.05.2022	
Zeitsegment	07.03.2022 – 12.05.2022	
Suchfilter	Für RCT: Filter nach Wong SS et al. 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: 451-5. Table 1: „Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity“. Angepasst an die Kommandosprache von ProQuest.	
#	Suchbegriffe	Treffer
1	MESH.explode(Neuromyelitis optica) OR (ti,ab(neuromy*) OR (myeloneuritis)) OR (ti,ab(NMO) OR (NMOS*)) OR (ti,ab(Devic) OR (Devics) OR (devic’s))	7358
2	MESH.explode(Inebilizumab) OR (ti,ab(Inebilizumab) OR (MEDI*551) OR (uplizna))	61
3	S1 AND S2	46
4	((DTYPE("randomized controlled trial")))	571071

5	((ti,ab(randomised OR randomized)))	722755
6	(MESH.EXACT("Placebos") OR ti,ab(placebo*))	248462
7	S4 OR S5 OR S6	1012724
8	S3 AND S7	25
9	S8 AND (ud(<20220307))	23
10	S8 NOT S9	2°

° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.

Tabelle 4-162 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE für die Suche nach RCT mit Inebilizumab

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	ProQuest	
Datum der Suche	07.03.2022	
Zeitsegment	Keine zeitliche Beschränkung	
Suchfilter	Für RCT: Filter nach Wong SS et al. 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: 451-5. Table 1: „Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity“. Angepasst an die Kommandosprache von ProQuest.	
#	Suchbegriffe	Treffer
9	EMB.explode(Neuromyelitis optica) OR (ti,ab(neuromy*) OR (myeloneuritis)) OR (ti,ab(NMO) OR (NMOS*)) OR (ti,ab(Devic) OR (Devics) OR (devic's))	13340
10	EMB.explode(Inebilizumab) OR (ti,ab(Inebilizumab) OR (MEDI*551) OR (uplizna))	231
11	S9 AND S10	135
12	(pub(random*) OR ab(random*) OR ti(random*))	1776751
13	(pub(double NEAR/1 blind*) OR ab(double NEAR/1 blind*) OR ti(double NEAR/1 blind*))	234132
14	ti,ab(placebo*)	345514
15	EMB.EXACT.EXPLODE("placebo")	417335
16	S12 OR S13 OR S14 OR S15	2055481
17	S11 AND S16	84°

° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.

Tabelle 4-163 (Anhang): Aktualisierung der bibliografischen Literaturrecherche in EMBASE für die Suche nach RCT mit Inebilizumab

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	ProQuest
Datum der Suche	12.05.2022
Zeitsegment	07.03.2022 – 12.05.2022
Suchfilter	Für RCT: Filter nach Wong SS et al. 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: 451-5. Table 1: „Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity“. Angepasst an die Kommandosprache von ProQuest.

#	Suchbegriffe	Treffer
9	EMB.explode(Neuromyelitis optica) OR (ti,ab(neuromy*) OR (myeloneuritis)) OR (ti,ab(NMO) OR (NMOS*)) OR (ti,ab(Devic) OR (Devics) OR (devic's))	13505
10	EMB.explode(Inebilizumab) OR (ti,ab(Inebilizumab) OR (MEDI*551) OR (uplizna))	254
11	S9 AND S10	147
12	(pub(random*) OR ab(random*) OR ti(random*))	1800587
13	(pub(double NEAR/1 blind*) OR ab(double NEAR/1 blind*) OR ti(double NEAR/1 blind*))	235894
14	ti,ab(placebo*)	348488
15	EMB.EXACT.EXPLODE("placebo")	419867
16	S12 OR S13 OR S14 OR S15	2080570
17	S11 AND S16	88
18	S17 AND (ud(<20220307))	85
19	S17 NOT S18	3°

° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.

Tabelle 4-164 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials für die Suche nach RCT mit Inebilizumab

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	07.03.2022	
Zeitsegment	Keine zeitliche Beschränkung	
Suchfilter	Keine Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Treffer
1	MeSH descriptor: [Neuromyelitis Optica] explode all trees	44
2	(neuromy*):ti,ab,kw OR (myeloneuritis):ti,ab,kw OR (NMO):ti,ab,kw OR (NMOS*):ti,ab,kw OR (Devic):ti,ab,kw OR (Devics):ti,ab,kw OR (devic's):ti,ab,kw	330
3	#1 OR #2	330
4	(Inebilizumab):ti,ab,kw OR (MEDI-551):ti,ab,kw OR (uplizna):ti,ab,kw	76
5	MeSH descriptor: [Placebos] explode all trees	24587
6	(placebo*):ti,ab,kw	342047
7	#5 OR #6	342051
8	#3 AND #4 AND #7	50

Tabelle 4-165 (Anhang): Aktualisierung der bibliografischen Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials für die Suche nach RCT mit Inebilizumab

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	12.05.2022	
Zeitsegment	07.03.2022 – 12.05.2022	
Suchfilter	Keine Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Treffer

1	MeSH descriptor: [Neuromyelitis Optica] explode all trees	46
2	(neuromy*):ti,ab,kw OR (myeloneuritis):ti,ab,kw OR (NMO):ti,ab,kw OR (NMOS*):ti,ab,kw OR (Devic):ti,ab,kw OR (Devics):ti,ab,kw OR (devic's):ti,ab,kw	330
3	#1 OR #2	330
4	(Inebilizumab):ti,ab,kw OR (MEDI-551):ti,ab,kw OR (uplizna):ti,ab,kw	74
5	MeSH descriptor: [Placebos] explode all trees	24595
6	(placebo*):ti,ab,kw	341518
7	#5 OR #6	341522
8	#3 AND #4 AND #7	48
9	#8 (Custom date range 07.3.2022 – 12.5.2022)	0

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-166 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE für die Suche nach RCT der zVT

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	ProQuest	
Datum der Suche	07.03.2022	
Zeitsegment	Keine zeitliche Beschränkung	
Suchfilter	Für RCT: Filter nach Wong SS et al. 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: 451-5. Table 1: „Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity". Angepasst an die Kommandosprache von ProQuest.	
#	Suchbegriffe	Treffer
1	MESH.explode(Neuromyelitis optica) OR (ti,ab(neuromy*) OR (myeloneuritis)) OR (ti,ab(NMO) OR (NMOS*)) OR (ti,ab(Devic) OR (Devics) OR (devic's))	7235
2	MESH.explode(Satralizumab) OR (ti,ab(Satralizumab) OR (SA237) OR (enspryng))	54
3	MESH.Explode(Eculizumab) OR (ti,ab(Eculizumab) OR (soliris) OR (elizaria) OR ("monoclonal antibody 5G1 1"))	1953
4	MESH.explode(Rituximab) OR (ti,ab(Rituximab) OR (IDEC-C2B8) OR (Mabthera) OR (Rituxan*))	27323
5	MESH.explode(azathioprin) OR (ti,ab(Azathiopri*) or (Imura*) or (Imure*) OR (Azatioprin*) OR (Azothioprin*) OR (Azathiopuri*) OR (BW 57-322) OR (Aza-thioprin*))	19754
6	MESH.explode(mycophenolic acid) OR MESH.explode(MMF) OR (ti,ab(Mycophenol*) OR (MMF) OR ti,ab(Cellcept) OR ti,ab(Myfortic))	17500
7	MESH.explode(tocilizumab) OR ti,ab((tocilizumab) OR (actemra) OR (roactemra) OR (Atlizumab))	4794
8	S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6 OR S7	66106
9	S1 AND S8	588
10	((DTYPE("randomized controlled trial")))	563000
11	((ti,ab(randomised OR randomized)))	712803

12	(MESH.EXACT("Placebos") OR ti,ab(placebo*))	246515
13	S10 OR S11 OR S12	1000986
14	S9 AND S13	63°

° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.

Tabelle 4-167 (Anhang): Aktualisierung der bibliografischen Literaturrecherche in MEDLINE für die Suche nach RCT der zVT

Datenbankname	MEDLINE
Suchoberfläche	ProQuest
Datum der Suche	12.05.2022
Zeitsegment	07.03.2022 – 12.05.2022
Suchfilter	Für RCT: Filter nach Wong SS et al. 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: 451-5. Table 1: „Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity“. Angepasst an die Kommandosprache von ProQuest.

#	Suchbegriffe	Treffer
1	MESH.explode(Neuromyelitis optica) OR (ti,ab(neuromy*) OR (myeloneuritis)) OR (ti,ab(NMO) OR (NMOS*)) OR (ti,ab(Devic) OR (Devics) OR (devic's))	7358
2	MESH.explode(Satralizumab) OR (ti,ab(Satralizumab) OR (SA237) OR (enspryng))	57
3	MESH.Explode(Eculizumab) OR (ti,ab(Eculizumab) OR (soliris) OR (elizaria) OR ("monoclonal antibody 5G1 1"))	2020
4	MESH.explode(Rituximab) OR (ti,ab(Rituximab) OR (IDEC-C2B8) OR (Mabthera) OR (Rituxan*))	27717
5	MESH.explode(azathioprin) OR (ti,ab(Azathiopri*) or (Imura*) or (Imure*) OR (Azatioprin*) OR (Azothioprin*) OR (Azathiopuri*) OR (BW 57-322) OR (Aza-thioprin*))	19852
6	MESH.explode(mycophenolic acid) OR MESH.explode(MMF) OR (ti,ab(Mycophenol*) OR (MMF) OR ti,ab(Cellcept) OR ti,ab(Myfortic))	17691
7	MESH.explode(tocilizumab) OR ti,ab((tocilizumab) OR (actemra) OR (roactemra) OR (Atlizumab))	5007
8	S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6 OR S7	66929
9	S1 AND S8	605
10	((DTYPE("randomized controlled trial")))	571071
11	((ti,ab(randomised OR randomized)))	722755
12	(MESH.EXACT("Placebos") OR ti,ab(placebo*))	248462
13	S10 OR S11 OR S12	1012724
14	S9 AND S13	65
15	S14 AND (ud(<20220307)	63
16	S14 NOT S15	2°

° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.

Tabelle 4-168 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE für die Suche nach RCT der zVT

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	ProQuest	
Datum der Suche	07.03.2022	
Zeitsegment	Keine zeitliche Beschränkung	
Suchfilter	Für RCT: Filter nach Wong SS et al. 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: 451-5. Table 1: „Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity“. Angepasst an die Kommandosprache von ProQuest.	
#	Suchbegriffe	Treffer
15	EMB.explode(Neuromyelitis optica) OR (ti,ab(neuromy*) OR (myeloneuritis)) OR (ti,ab(NMO) OR (NMOS*)) OR (ti,ab(Devic) OR (Devics) OR (devic's))	13340
16	EMB.explode(Satralizumab) OR (ti,ab(Satralizumab) OR (SA237) OR (enspryng))	181
17	EMB.explode(Eculizumab) OR (ti,ab(Eculizumab) OR (soliris) OR (elizaria) OR ("monoclonal antibody 5G1 1"))	7958
18	EMB.explode(Rituximab) OR (ti,ab(Rituximab) OR (IDEC-C2B8) OR (Mabthera) OR (Rituxan*))	99495
19	EMB.explode(azathioprin) OR (ti,ab(Azathiopri*) OR (Imura*) OR (Imure*) OR (Azatioprin*) OR (Azothioprin*) OR (Azathiopuri*) OR (BW 57-322) OR (Aza-thioprin*))	38020
20	EMB.explode(mycophenolic acid) OR EMB.Explode(MMF) OR (ti,ab(Mycophenol*) OR (MMF) OR ti,ab(Cellcept) OR ti,ab(Myfortic))	70122
21	EMB.explode(tocilizumab) OR ti,ab((tocilizumab) OR (actemra) OR (roactemra) OR (Atlizumab))	20875
22	S16 OR S17 OR S18 OR S19 OR S20 OR S21	209695
23	S15 AND S22	2038
24	(pub(random*) OR ab(random*) OR ti(random*))	1776751
25	(pub(double NEAR/1 blind*) OR ab(double NEAR/1 blind*) OR ti(double NEAR/1 blind*))	234132
26	ti,ab(placebo*)	345514
27	EMB.EXACT.EXPLODE("placebo")	417335
28	S24 OR S25 OR S26 OR S27	2055481
29	S23 AND S28	232°

° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.

Tabelle 4-169 (Anhang): Aktualisierung der bibliografischen Literaturrecherche in EMBASE für die Suche nach RCT der zVT

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	ProQuest
Datum der Suche	12.05.2022
Zeitsegment	07.03.2022 – 12.05.2022
Suchfilter	Für RCT:

	Filter nach Wong SS et al. 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: 451-5. Table 1: „Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity“. Angepasst an die Kommandosprache von ProQuest.

#	Suchbegriffe	Treffer
15	EMB.explode(Neuromyelitis optica) OR (ti,ab(neuromy*) OR (myeloneuritis)) OR (ti,ab(NMO) OR (NMOS*)) OR (ti,ab(Devic) OR (Devics) OR (devic's))	13505
16	EMB.explode(Satralizumab) OR (ti,ab(Satralizumab) OR (SA237) OR (enspryng))	196
17	EMB.explode(Eculizumab) OR (ti,ab(Eculizumab) OR (soliris) OR (elizaria) OR ("monoclonal antibody 5G1 1"))	8187
18	EMB.explode(Rituximab) OR (ti,ab(Rituximab) OR (IDEC-C2B8) OR (Mabthera) OR (Rituxan*))	101490
19	EMB.explode(azathioprin) OR (ti,ab(Azathiopri*) OR (Imura*) OR (Imure*) OR (Azatioprin*) OR (Azothioprin*) OR (Azathiopuri*) OR (BW 57-322) OR (Aza-thioprin*))	38185
20	EMB.explode(mycophenolic acid) OR EMB.Explode(MMF) OR (ti,ab(Mycophenol*) OR (MMF) OR ti,ab(Cellcept) OR ti,ab(Myfortic))	70825
21	EMB.explode(tocilizumab) OR ti,ab((tocilizumab) OR (actemra) OR (roactemra) OR (Atlizumab))	21768
22	S16 OR S17 OR S18 OR S19 OR S20 OR S21	213215
23	S15 AND S22	2131
24	(pub(random*) OR ab(random*) OR ti(random*))	1800587
25	(pub(double NEAR/1 blind*) OR ab(double NEAR/1 blind*) OR ti(double NEAR/1 blind*))	235894
26	ti,ab(placebo*)	348488
27	EMB.EXACT.EXPLODE("placebo")	419867
28	S24 OR S25 OR S26 OR S27	2080570
29	S23 AND S28	242
30	S29 AND (ud(<20220307)	236
31	S29 NOT S30	6°

° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.

Tabelle 4-170 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials für die Suche nach RCT der zVT

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	07.03.2022	
Zeitsegment	Keine zeitliche Beschränkung	
Suchfilter	Keine Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Treffer
1	MeSH descriptor: [Neuromyelitis Optica] explode all trees	44
2	(neuromy*):ti,ab,kw OR (myeloneuritis):ti,ab,kw OR (NMO):ti,ab,kw OR (NMOS*):ti,ab,kw OR (Devic):ti,ab,kw OR (Devics):ti,ab,kw OR (devic's):ti,ab,kw	330
3	#1 OR #2	330
4	(Satralizumab):ti,ab,kw or (SA237):ti,ab,kw or (enspryng):ti,ab,kw	55

5	(Eculizumab):ti,ab,kw or (soliris):ti,ab,kw or (elizaria):ti,ab,kw	377
6	MeSH descriptor: [Rituximab] explode all trees	1419
7	(Rituximab):ti,ab,kw or (IDEC-C2B8):ti,ab,kw or (Mabthera):ti,ab,kw or (Rituxan*):ti,ab,kw	5428
8	MeSH descriptor: [Azathioprine] explode all trees	1248
9	(Azathiopri*):ti,ab,kw or (Imura*):ti,ab,kw or (Imure*):ti,ab,kw or (Azatioprin*):ti,ab,kw or (Azothioprin*):ti,ab,kw OR (Azathiopuri*):ti,ab,kw OR (Aza-thioprin*):ti,ab,kw OR ("BW 57 322"):ti,ab,kw	3415
10	MeSH descriptor: [Mycophenolic Acid] explode all trees	1435
11	(Mycophenol*):ti,ab,kw OR (MMF):ti,ab,kw OR (Cellcept):ti,ab,kw OR (Myfortic):ti,ab,kw	5097
12	(tocilizumab):ti,ab,kw OR (actemra):ti,ab,kw OR (roactemra):ti,ab,kw OR (Atlizumab):ti,ab,kw	1463
13	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	14470
14	MeSH descriptor: [Placebos] explode all trees	24587
15	(placebo*):ti,ab,kw	342047
16	#14 OR #15	342051
17	#3 AND #13 AND #16	103

Tabelle 4-171 (Anhang): Aktualisierung der bibliografischen Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials für die Suche nach RCT der zVT

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	12.05.2022	
Zeitsegment	07.03.2022 – 12.05.2022	
Suchfilter	Keine Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Treffer
1	MeSH descriptor: [Neuromyelitis Optica] explode all trees	46
2	(neuromy*):ti,ab,kw OR (myeloneuritis):ti,ab,kw OR (NMO):ti,ab,kw OR (NMOS*):ti,ab,kw OR (Devic):ti,ab,kw OR (Devics):ti,ab,kw OR (devic's):ti,ab,kw	330
3	#1 OR #2	330
4	(Satralizumab):ti,ab,kw or (SA237):ti,ab,kw or (enspryng):ti,ab,kw	56
5	(Eculizumab):ti,ab,kw or (soliris):ti,ab,kw or (elizaria):ti,ab,kw	380
6	MeSH descriptor: [Rituximab] explode all trees	1438
7	(Rituximab):ti,ab,kw or (IDEC-C2B8):ti,ab,kw or (Mabthera):ti,ab,kw or (Rituxan*):ti,ab,kw	5442
8	MeSH descriptor: [Azathioprine] explode all trees	1250
9	(Azathiopri*):ti,ab,kw or (Imura*):ti,ab,kw or (Imure*):ti,ab,kw or (Azatioprin*):ti,ab,kw or (Azothioprin*):ti,ab,kw OR (Azathiopuri*):ti,ab,kw OR (Aza-thioprin*):ti,ab,kw OR ("BW 57 322"):ti,ab,kw	3414
10	MeSH descriptor: [Mycophenolic Acid] explode all trees	1445
11	(Mycophenol*):ti,ab,kw OR (MMF):ti,ab,kw OR (Cellcept):ti,ab,kw OR (Myfortic):ti,ab,kw	5141
12	(tocilizumab):ti,ab,kw OR (actemra):ti,ab,kw OR (roactemra):ti,ab,kw OR (Atlizumab):ti,ab,kw	1452
13	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	14506

14	MeSH descriptor: [Placebos] explode all trees	24595
15	(placebo*):ti,ab,kw	341518
16	#14 OR #15	341522
17	#3 AND #13 AND #16	103
18	#17(Custom date range 07.03.2022 – 12.05.2022)	2

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

Tabelle 4-172 (Anhang): Suche in Clinicaltrials.gov nach RCT mit Inebilizumab

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http:://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	12.05.2022
Suchstrategie	(Inebilizumab OR Uplizna OR MEDI-551)
Treffer	14

Tabelle 4-173 (Anhang): Suche in WHO ICTRP nach RCT mit Inebilizumab

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	12.05.2022
Suchstrategie	(Inebilizumab OR Uplizna OR MEDI-551)
Treffer	33

Tabelle 4-174 (Anhang): Suche in EU-CTR nach RCT mit Inebilizumab

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	12.05.2022
Suchstrategie	(Inebilizumab OR Uplizna OR MEDI-551)
Treffer	7

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-175 (Anhang): Suche in Clinicaltrials.gov nach RCT der zVT

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	12.05.2022
Suchstrategie	(Neuromyelitis optica OR NMOSD OR NMO) AND (satralizumab OR Enspryng OR SA237)
	(Neuromyelitis optica OR NMOSD OR NMO) AND (Eculizumab OR Soliris OR elizaria)
	(Neuromyelitis optica OR NMOSD OR NMO) AND (Rituximab OR IDEC-C2B8 OR Mabthera OR Rituxan)
	(Neuromyelitis optica OR NMOSD OR NMO) AND (Azathioprine OR Imuran OR Azathioprin OR Azothioprine)
	(Neuromyelitis optica OR NMOSD OR NMO) AND (Mycophenolate mofetil OR MMF)
	(Neuromyelitis optica OR NMOSD OR NMO) AND (Tocilizumab OR actemra OR roactemra OR Atlizumab)
Beschreibung	Aufgrund der umfassenden zVT ist aus technischen Gründen bei Clinicaltrials eine Unterteilung in die unterschiedlichen Therapien nötig.
Gesamte Trefferzahl	18

Tabelle 4-176 (Anhang): Suche in WHO ICTRP nach RCT der zVT

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	12.05.2022
Suchstrategie	(Neuromyelitis optica OR NMOSD OR NMO) AND (satralizumab OR Enspryng OR SA237 OR Eculizumab OR Soliris OR elizaria OR Rituximab OR IDEC-C2B8 OR Mabthera OR Rituxan OR Azathioprine OR Imuran OR Azathioprin OR Azothioprine OR Mycophenolate mofetil OR MMF OR Tocilizumab OR actemra OR roactemra OR Atlizumab)
Treffer	37

Tabelle 4-177 (Anhang): Suche in EU-CTR nach RCT der zVT

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	12.05.2022
Suchstrategie	(Neuromyelitis optica OR NMOSD OR NMO) AND (satralizumab OR Enspryng OR SA237 OR Eculizumab OR Soliris OR elizaria OR Rituximab OR IDEC-C2B8 OR Mabthera OR Rituxan OR Azathioprine OR Imuran OR Azathioprin OR Azothioprine OR Mycophenolate mofetil OR MMF OR Tocilizumab OR actemra OR roactemra OR Atlizumab)
Treffer	9

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.

Die Studienselektion basierte auf den in Tabelle 4-178 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien.

Tabelle 4-178 (Anhang): Ein- und Ausschlusskriterien mit Begründung für die Studienbewertung

Kriterium	**Einschlusskriterium**		**Ausschlusskriterium**	
Patienten-population	E1	Erwachsene Patienten mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD), die Anti-Aquaporin4 (AQP4)-Antikörper positiv sind	A1	Andere Studienpopulation
Intervention	E2	Inebilizumab gemäß der Beschreibung zu dem Anwendungsgebiet in der Fachinformation	A2	Andere Interventionen
Vergleichstherapie	E3	Studien für einen direkten Vergleich: Behandlung zusätzlich im Vergleich mit der festgelegten zVT Studien für einen indirekten Vergleich: Komparator Placebo	A3	zVT in Kombination mit anderen Präparaten Andere Vergleichstherapien
Endpunkte	E4	Mortalität Morbidität Gesundheitsbezogene Lebensqualität Sicherheit und Verträglichkeit	A4	Es werden keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten berichtet
Studientyp	E5	Randomisiert, kontrollierte Studien (RCT)	A5	Studien geringerer Evidenzstufe
Publikationstyp	E6	Vollpublikationen oder Berichte, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen und eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen	A6	Keine Primärpublikation, Übersichtsartikel, Abstracts oder Poster, die keine Einschätzung der Studienergebnisse erlauben Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse
Studiendauer		Keine Einschränkung		-

AQP4 = Aquaporin-4, CONSORT = Consolidated Standards of Reporting Trials, NMOSD = Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen, RCT = Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studientitel	Ausschluss-grund
1	Luitel, P., Ghimire, A., Upadhyay, D., Ojha, R. Efficacy of monoclonal antibodies in neuromyelitis optica: An updated systematic review with meta-analysis. Clinical and Experimental Neuroimmunology 2022.	A6

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nr.	Studientitel	Ausschluss-grund
1	Diener, H. C. Neuromyelitis optica spectrum disorder: therapy with rituximab in a multicenter, randomized, placebo-controlled study. Arzneimitteltherapie 2020; 38(6): 254-255.	A1
2	Huang, W., Wang, L., Zhang, B., Zhou, L., Zhang, T. et al. Effectiveness and tolerability of immunosuppressants and monoclonal antibodies in preventive treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders: A systematic review and network meta-analysis. Multiple Sclerosis and Related Disorders 2019; 35: 246-252.	A1
3	Jprn, U. A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to determine the efficacy of rituximab against a relapse of neuromyelitis optica spectrum disorders with anti-aquaporin 4 antibody. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013453 2014.	A1
4	Kong, F., Wang, J., Zheng, H., Cai, H., Hua, J. et al. Monoclonal Antibody Therapy in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: a Meta-analysis of Randomized Control Trials. Frontiers in Pharmacology 2021; 12.	A6
5	Euctr, H. R. STUDY OF ECULIZUMAB IN RELAPSING NEUROMYELITIS OPTICA SUBJECTS. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001150-10-HR 2016.	A4
6	Nct A Double Blind Trial To Evaluate The Safety And Efficacy Of Eculizumab In Relapsing NMO Patients (PREVENT Study). https://clinicaltrials.gov/show/NCT01892345 2013.	A4
7	Palace, J., Wingerchuk, D. M., Fujihara, K., Berthele, A., Oreja-Guevara, C. et al. Benefits of eculizumab in AQP4+ neuromyelitis optica spectrum disorder: subgroup analyses of the randomized controlled phase 3 PREVENT trial. Multiple sclerosis and related disorders 2021; 47: 102641.	A4
8	Pittock, S. J., Berthele, A., Fujihara, K., Kim, H. J., Levy, M. et al. Eculizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. New England journal of medicine 2019; 381(7): 614-625.	A4
9	Pittock, S. J., Fujihara, K., Palace, J., Berthele, A., Kim, H. J. et al. Eculizumab monotherapy for NMOSD: data from PREVENT and its open-label extension. Multiple sclerosis journal 2021.	A4
10	Pittock, S. J., Fujihara, K., Palace, J., Berthele, A., Kim, H. J. et al. Eculizumab monotherapy for NMOSD: Data from PREVENT and its open-label extension. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England) 2022; 28(3): 480-486.	A4
11	Wingerchuk, D. M., Zhang, I., Kielhorn, A., Royston, M., Levy, M. et al. Network Meta-analysis of Food and Drug Administration-approved Treatment Options for	A6

	Adults with Aquaporin-4 Immunoglobulin G-positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. Neurology and Therapy 2022; 11(1): 123-135.	
12	Xue, T., Yang, Y., Lu, Q., Gao, B., Chen, Z. et al. Efficacy and Safety of Monoclonal Antibody Therapy in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: Evidence from Randomized Controlled Trials. Multiple Sclerosis and Related Disorders 2020; 43.	A6
13	Xue, T., Yu, J., Chen, S., Wang, Z., Yang, Y. et al. Different Targets of Monoclonal Antibodies in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: A Meta-Analysis Evidenced From Randomized Controlled Trials. Frontiers in Neurology 2020; 11.	A6
14	Luitel, P., Ghimire, A., Upadhyay, D., Ojha, R. Efficacy of monoclonal antibodies in neuromyelitis optica: An updated systematic review with meta-analysis. Clinical and Experimental Neuroimmunology 2022.	A6

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-179 (Anhang): Liste der in den Studienregistern identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit Inebilizumab

Nr.	Studien-ID	Studientitel	Ausschluss-grund
Clinical Trials			
1	NCT04174677	Safety and Tolerability of Inebilizumab, VIB4920, or the Combination in Highly Sensitized Candidates Awaiting Kidney Transplantation From a Deceased Donor	A1
2	NCT04540497	A Study of Inebilizumab Efficacy and Safety in IgG4- Related Disease	A1
3	NCT04524273	Myasthenia Gravis Inebilizumab Trial	A1
4	NCT04372615	The ExTINGUISH Trial of Inebilizumab in NMDAR Encephalitis	A1
5	NCT00983619	A Clinical Study Using MEDI-551 in Adult Participants With Relapsed or Refractory Advanced B-Cell Malignancies	A1
6	NCT01957579	A Phase 1, Dose-escalation Study of MEDI-551 in Japanese Adult Patients With Relapsed or Refractory Advanced B-cell Malignancies	A1
7	NCT01466153	A Phase 2, Multicenter, Open-label Study of MEDI-551 in Adults With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)	A1
8	NCT01453205	A Phase 2, Multicenter, Randomized, Open-label Study of MEDI-551 in Adults With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL)	A1
9	NCT02271945	Safety/Efficacy of MEDI-551 in Combination With Immunomodulating Therapies in Subjects With Aggressive B-cell Lymphomas	A1
10	NCT00946699	A Study of the Safety and Tolerability of MEDI-551 in Scleroderma	A1
11	NCT01585766	Safety and Tolerability Study of MEDI-551, a B-cell Depleting Agent, to Treat Relapsing Forms of Multiple Sclerosis	A1
12	NCT01861340	Lenalidomide, Dexamethasone and MEDI-551 in Untreated Multiple Myeloma	A1
13	NCT03218163	MEDI-551 as Maintenance Therapy After Allogeneic Stem Cell Transplant in Multiple Myeloma	A1
WHO			

14	JPRN-UMIN000044431	Post-marketing surveillance of Inebilizumab in patients with NMOSD for long-term efficacy and safety	A5
15	JPRN-jRCT2021210003	Myasthenia Gravis Inebilizumab Trial	A1
16	CTRI/2021/04/032702	A study to evaluate whether inebilizumab is safe and effective in adult with IgG4 Related Disease	A1
17	JPRN-jRCT2071210001	A Study of Inebilizumab Efficacy and Safety in IgG4- Related Disease	A1
18	CTRI/2020/12/030162	A study to evaluate whether inebilizumab is safe and effective in adult with Myasthenia Gravis.	A1
19	EUCTR2020-000949-14-DK	Inebilizumab efficacy and safety in adults with myasthenia gravis	A1
20	EUCTR2020-000949-14-FR	Inebilizumab efficacy and safety in adults with myasthenia gravis	A1
21	NCT04524273	Myasthenia Gravis Inebilizumab Trial	A1
22	EUCTR2020-000417-33-HU	Inebilizumab efficacy and safety in IgG4 related disease	A1
23	EUCTR2020-000417-33-DE	Inebilizumab efficacy and safety in IgG4 related disease	A1
24	NCT04372615	The ExTINGUISH Trial of Inebilizumab in NMDAR Encephalitis	A1
25	NCT04174677	Safety and Tolerability of Inebilizumab, VIB4920, or the Combination in Highly Sensitized Candidates Awaiting Kidney Transplantation From a Deceased Donor	A1
26	NCT03218163	MEDI-551 as Maintenance Therapy After Allogeneic Stem Cell Transplant in Multiple Myeloma	A1
27	NCT02271945	Safety/Efficacy of MEDI-551 in Combination With Immunomodulating Therapies in Subjects With Aggressive B-cell Lymphomas	A1
28	NCT01957579	A Phase 1, Dose-escalation Study of MEDI-551 in Japanese Adult Patients With Relapsed or Refractory Advanced B-cell Malignancies	A1
29	NCT01861340	Lenalidomide, Dexamethasone and MEDI-551 in Untreated Multiple Myeloma	A1
30	DRKS00004504	A Phase 2 Open-label Study of MEDI-551 and Bendamustine vs Rituximab and Bendamustine in Adults With Relapsed or Refractory CLL	A1
31	JPRN-JapicCTI-121870	A Phase 1, Dose-escalation Study of MEDI-551, a Humanized Monoclonal Antibody Directed Against CD19, in Japanese Adult Patients With Relapsed or Refractory Advanced B-cell Malignancies	A1
32	NCT01585766	Safety and Tolerability Study of MEDI-551, a B-cell Depleting Agent, to Treat Relapsing Forms of Multiple Sclerosis	A1
33	EUCTR2011-005475-16-GB	A Phase 1/2 study to test how effective different doses of MEDI-551 is for treating subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis	A1
34	NCT01453205	A Phase 2, Multicenter, Randomized, Open-label Study of MEDI-551 in Adults With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL)	A1

35	NCT01466153	A Phase 2, Multicenter, Open-label Study of MEDI-551 in Adults With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)	A1
36	EUCTR2009-016378-34-FR	An Open Label, Phase 1/2 Study of MEDI-551, a Humanized Monoclonal Antibody Directed Against CD19, in Adult Subjects With Relapsed or Refractory Advanced B-Cell Malignancies	A1
37	NCT00983619	A Clinical Study Using MEDI-551 in Adult Participants With Relapsed or Refractory Advanced B-Cell Malignancies	A1
38	NCT00946699	A Study of the Safety and Tolerability of MEDI-551 in Scleroderma	A1
39	NCT05198557	A Study of MT-0551 in Patients With Systemic Sclerosis	A1
40	JPRN-jRCT2031210521	Phase 3 Study of MT-0551 in Patients with Systemic Sclerosis	A1
41	JPRN-jRCT2051210017	An extension study for seven patients in Japan with neuromyelitis optica spectrum disorder who completed the open-label period of study CD-IA-MEDI-551-1155 of Inebilizumab	A5
42	EUCTR2020-000417-33-PL	Inebilizumab efficacy and safety in IgG4 related disease	A1
EUCTR			
43	2020-000417-33	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Multicenter, Placebo-Controlled Study of Inebilizumab Efficacy and Safety in IgG4 Related Disease	A1
44	2020-000949-14	A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, MULTICENTER, PLACEBO-CONTROLLED PHASE 3 STUDY WITH OPEN-LABEL PERIOD TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF INEBILIZUMAB IN ADULTS WITH MYASTHENIA GRAVIS	A1
45	2009-016378-34	An Open Label, Phase 1/2 Study of MEDI-551, a Humanized Monoclonal Antibody Directed Against CD19, in Adult Subjects With Relapsed or Refractory Advanced B-Cell Malignancies	A1
46	2011-002566-21	A Phase 2 Open-label Study of MEDI-551 and Bendamustine vs Rituximab and Bendamustine in Adults With Relapsed or Refractory CLL	A1
47	2011-002565-38	A Phase 2 Randomized Open-label Study of MEDI-551 in Adults With Relapsed or Refractory DLBCL	A1
48	2021-003528-33	An Open-label Multicenter Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of Inebilizumab in Pediatric Subjects with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder	A1

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-180 (Anhang): Liste der in den Studienregistern identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien mit der zVT

Nr.	StudienID	Studientitel	Ausschluss-grund
Clinical Trials			

1	NCT03002038	Comparison of Clinical Effects of Azathioprine and Rituximab NMO-SD Patients	A1
2	NCT03350633	Tocilizumab vs Azathioprine in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders	A1
3	NCT02003144	An Open Label Extension Trial of Eculizumab in Relapsing NMO Patients	A5
4	NCT04155424	A Study of the Safety and Activity of Eculizumab in Pediatric Participants With Relapsing Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder	A1
5	NCT00904826	An Open Label Study of the Effects of Eculizumab in Neuromyelitis Optica	A5
6	NCT02809079	Mycophenolate Mofetil Treatment With Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders in Chinese Patients	A1
7	NCT04256252	Rituximab at Low dosE for neuromyelitiS optiCa spectrUm disordEr (RESCUE)	A5
8	NCT03002038	Comparison of Clinical Effects of Azathioprine and Rituximab NMO-SD Patients	A1
9	NCT00501748	Safety and Tolerability of Rituximab in Neuromyelitis Optica	A5
10	NCT02028884	Efficacy and Safety Study of Satralizumab (SA237) as Add-on Therapy to Treat Participants With Neuromyelitis Optica (NMO) and NMO Spectrum Disorder (NMOSD)	A3
11	NCT05199688	A Study To Evaluate Pharmacokinetics, Efficacy, Safety, Tolerability, And Pharmacodynamics Of Satralizumab In Pediatric Patients With Aquaporin-4 Antibody Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD)	A1
12	NCT04660539	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Satralizumab in Participants With Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD)	A4
13	NCT03062579	A Longitudinal Study of ACTEMRA® (Tocilizumab) as Monotherapy in Highly Active NMOSD	A5
14	NCT03350633	Tocilizumab vs Azathioprine in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders	A1
15	NCT05349006	Azathioprine in MOGAD	A1
16	NCT05269667	A Study In Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD) With Satralizumab As An Intervention	A4
17	NCT01892345	A Randomized Controlled Trial of Eculizumab in AQP4 Antibody-positive Participants With NMO (PREVENT Study)	A4
WHO			
18	TCTR20210716002	The pilot study of autologous hematopoeitic stem cell transplantation in neuromyelitis optica patients at Siriraj Hospital	A2
19	ChiCTR2100043013	Efficacy difference between low dose rituximab and mycophenolate mofetil in preventing recurrence of NMOSD	A4
20	EUCTR2020-003413-35-DE	A MULTICENTER, SINGLE ARM, OPEN-LABEL STUDY TO EVALUATE THE LONG-TERM SAFETY AND EFFICACY OF SATRALIZUMAB IN PATIENTS WITH NEUROMYELITIS OPTICA SPECTRUM DISORDER (NMOSD)	A4
21	JPRN-UMIN000041047	General Drug Use Surveillance (All Patient Surveillance) of ENSPRYNG Syringes for Subcutaneous Injection - Prevention of relapses of neuromyelitis optica spectrum disorder (including neuromyelitis optica) -	A5

22	NCT04256252	Rituximab at Low dosE for neuromyelitiS optiCa spectrUm disordEr (RESCUE)	A3
23	JPRN-JapicCTI-205119	A compassionate use study of satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorders.(NMOSD) patients	A5
24	NCT04155424	A Study of the Safety and Activity of Eculizumab in Pediatric Participants With Relapsing Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder	A1
25	ChiCTR1900025744	Clinical effectiveness and safety of Rituximab (Henlius) for optic neuritis secondary to neuromyelitis optica spectrum disorder: a pilot clinical trial	A5
26	JPRN-jRCTs031180152	Tocilizumab in patients with neuromyelitis optica	A5
27	NCT03829566	Autologous Transplant To End NMO Spectrum Disorder	A5
28	JPRN-UMIN000031135	Treatment of Neuromyelitis Optica with Mycophenolate Mofetil in Japanese Patients	A1
29	NCT03350633	Tocilizumab vs Azathioprine in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders	A1
30	ISRCTN16551495	The analysis of the predicting parameters related to the efficacy and safety of azathioprine given to Chinese patients with neuromyelitis optica spectrum disorders	A1
31	NCT03062579	A Longitudinal Study of ACTEMRA® (Tocilizumab) as Monotherapy in Highly Active NMOSD	A5
32	NCT03002038	Comparison of Clinical Effects of Azathioprine and Rituximab NMO-SD Patients	A1
33	NCT02809079	Mycophenolate Mofetil Treatment With Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders in Chinese Patients	A1
34	JPRN-UMIN000022201	The efficacy and safety of tocilizumab in patients with neuromyelitis optica	A5
35	ChiCTR-OPB-16007730	Mycophenolate Mofetil Treatment of Neuromyelitis Optica in Chinese Patients (MONICA)	A1
36	JPRN-UMIN000017217	An open-label extension study following the RIN-1 study to investigate the efficacy of rituximab against a relapse of neuromyelitis optica	A5
37	ChiCTR-ICR-15007177	A Prospective Study on the Efficacy andSafety of Rituximab in Treatment for Neuromyelitis Optica associated Optic Neuritis	A4
38	JPRN-UMIN000013453	A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to determine the efficacy of rituximab against a relapse of neuromyelitis optica spectrum disorders with anti-aquaporin 4 antibody	A1
39	NCT02028884	Efficacy and Safety Study of Satralizumab (SA237) as Add-on Therapy to Treat Participants With Neuromyelitis Optica (NMO) and NMO Spectrum Disorder (NMOSD)	A3
40	JPRN-JapicCTI-132397	Efficacy and Safety Study as Add-on Therapy of SA237 to Treat NMO and NMOSD	A3
41	EUCTR2013-003752-21-GB	A late stage clinical trial to investigate the efficacy and safety of Satralizumab (SA237) in patients with Neuromyelitis Optica and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder	A3

42	EUCTR2013-001151-12-DE	EXTENSION STUDY OF ECULIZUMAB IN RELAPSING NEUROMYELITIS OPTICA SUBJECTS	A5
43	JPRN-UMIN000009421	Efficacy and safety of rituximab for intractable immunogenic neurological disorder in children	A5
44	JPRN-UMIN000007866	The safety and efficacy of tocilizumab in patients with neuromyelitis optica: Multicenter Study	A5
45	JPRN-UMIN000005889	The safety and efficacy of tocilizumab in patients with neuromyelitis optica	A5
46	NCT00904826	An Open Label Study of the Effects of Eculizumab in Neuromyelitis Optica	A5
47	NCT00501748	Safety and Tolerability of Rituximab in Neuromyelitis Optica	A5
48	NCT05199688	A Study To Evaluate Pharmacokinetics, Efficacy, Safety, Tolerability, And Pharmacodynamics Of Satralizumab In Pediatric Patients With Aquaporin-4 Antibody Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD)	A1
49	EUCTR2021-001088-26-IT	A Clinical, Imaging and Biomarker Study in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD) with Satralizumab as an Intervention	A4
50	JPRN-jRCT2031200333	A MULTICENTER, SINGLE ARM, OPEN-LABEL STUDY TO EVALUATE THE LONG-TERM SAFETY AND EFFICACY OF SATRALIZUMAB IN PATIENTS WITH NEUROMYELITIS OPTICA SPECTRUM DISORDER (NMOSD)	A4
51	JPRN-jRCTs051180080	Treatment of Neuromyelitis Optica with Mycophenolate Mofetil in Japanese Patients	A5
52	EUCTR2013-001151-12-AT	EXTENSION STUDY OF ECULIZUMAB IN RELAPSING NEUROMYELITIS OPTICA SUBJECTS	A5
53	NCT01892345	A Randomized Controlled Trial of Eculizumab in AQP4 Antibody-positive Participants With NMO (PREVENT Study)	A4
EU-CTR			
54	2013-003752-21	A multicenter, randomized, addition to baseline treatment, double-blind, placebo-controlled, Phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of Satralizumab (SA237) in patients with neuromyelitis	A3
55	2013-001151-12	A Phase Iii, Open-Label, Extension Trial of Ecu-Nmo-301 to Evaluate the Safety and Efficacy of Eculizumab in Patients with Relapsing Neuromyelitis Optica (Nmo)	A5
56	2021-001088-26	Sakurabonsai: Clinical, Imaging and Biomarker Open-Label Study in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (Nmosd) with Satralizumab as an Intervention	A5
57	2020-003413-35	A Multicenter, Single Arm, Open-Label Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Satralizumab in Patients with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (Nmosd)	A5
58	2019-003352-37	A Phase 3, External Placebo-Controlled, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ravulizumab in Adult Patients with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD)	A4

59	2019-001829-26	A Phase 2/3 Open-Label, Single-Arm Trial to Evaluate the Safety and Activity of Eculizumab in Pediatric Patients with Relapsing Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder	A1
60	2019-004092-39	A PHASE III, MULTICENTER, OPEN-LABEL, UNCONTROLLED STUDY TO EVALUATE PHARMACOKINETICS, EFFICACY, SAFETY, TOLERABILITY, AND PHARMACODYNAMICS OF SATRALIZUMAB IN PEDIATRIC PATIENTS WITH AQP4 ANTIBODY POSITIVE NEUROMYELITIS OPTICA SPECTRUM DISORDER (NMOSD)	A1
61	2013-001150-10	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Center Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Eculizumab in Patients with Relapsing Neuromyelitis Optica (Nmo)	A4

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 0 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-181 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 4-181 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-181 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die RCP der Studie N-MOmentum nach CONSORT

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die primäre Hypothese für diese Phase-2/3-Studie ist, dass Inebilizumab durch die Depletion von B-Zellen das Risiko eines NMOSD-Schubs im Vergleich zu Placebo verringern kann und damit das Risiko einer irreversiblen Behinderung durch solche Schübe effektiv reduziert. Zur Rolle der B-Zellen in der Pathogenese der NMOSD gehören die Produktion von Autoantikörpern, die Sekretion von pro-inflammatorischen Faktoren und die Antigenpräsentation [126]. Die Rolle der B-Zellen bei NMOSD wird auch durch die Ergebnisse unkontrollierter Studien mit Rituximab, einem B-Zell-depletierenden chimären mAb gegen das humane CD20-Molekül [127], unterstützt, die insgesamt auf einen therapeutischen Nutzen der B-Zell-Depletion bei NMOSD hinweisen [128-132]. Primäres Ziel der Studie Vergleich der Wirksamkeit von Inebilizumab im Vergleich zu Placebo bei der Verringerung des Risikos eines NMOSD-Schubs bei Patienten mit NMOSD. Sekundäre Studienziele Die sekundären Ziele dieser Studie waren: • Vergleich der Wirksamkeit von Inebilizumab gegenüber Placebo bei der Verringerung der Verschlechterung der Expanded Disability Status Scale (EDSS) bei Patienten mit NMOSD. • Vergleich der Wirksamkeit von Inebilizumab gegenüber Placebo bei der Veränderung der Niedrigkontrastsehschärfe bei Patienten mit NMOSD gegenüber Baseline. • Vergleich der Wirksamkeit von Inebilizumab gegenüber Placebo bei der Verringerung der kumulativen Anzahl aktiver Magnetresonanztomographie-Läsionen (neue Gadolinium-anreichernde oder neue/vergrößerte T2-Läsionen). • Vergleich der Wirksamkeit von Inebilizumab im Vergleich zu Placebo bei der Verringerung von NMOSD-bedingten stationären Krankenhausaufenthalten bei Patienten mit NMOSD. • Charakterisierung der Langzeit-Wirksamkeit von Inebilizumab anhand der annualisierten Schub-Rate (AAR). • Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit einer einmaligen Verabreichung von Inebilizumab bei Patienten mit NMOSD in der randomisiert-kontrollierten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Phase (RCP) und wiederholter Verabreichung von Inebilizumab in der OLP. • Charakterisierung des pharmakokinetischen (PK) Profils und der Immunogenität von Inebilizumab bei Patienten mit NMOSD. <u>Explorative Studienziele</u> • Vergleich der Wirkung von Inebilizumab im Vergleich zu Placebo auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit dem 4-Wochen-Recall Short Form-36 Health Survey (SF-36) Physical Component Score (PCS) und Mental Component Score (MCS) bei NMOSD-Patienten. • Vergleich der Wirkung von Inebilizumab im Vergleich zu Placebo auf den Schmerz, gemessen mit der NRS. • Es sollte das pharmakodynamische (PD) Profil (B-Zellen und PC-Signatur) von Inebilizumab bei NMOSD-Patienten charakterisiert werden. • Vergleich der Wirkung von Inebilizumab versus Placebo auf den AQP4-IgG-Titer. • Vergleich der Wirkung von Inebilizumab im Vergleich zu Placebo auf lösliche Biomarker (z. B. Zytokine, Chemokine und Immunglobuline) und genomische (RNA; microRNA]) Biomarker und andere relevante Zellen (z. B. T-Zellen, Astrozyten) bei NMOSD-Patienten.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Die Studie CD-IA-MEDI-551-1155 (Studie 1155), auch als N-MOmentum-Studie bezeichnet, ist eine multizentrische, multinationale, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie mit einer offenen Verlängerungsphase, um die Wirksamkeit und Sicherheit von IV Inebilizumab bei erwachsenen Patienten mit AQP4-IgG seropositiver oder seronegativer NMOSD zu untersuchen. Nach einer Screening-Phase von bis zu 28 Tagen wurden die in Frage kommenden Patienten randomisiert und im Verhältnis 3:1 dosiert (IV Inebilizumab 300 mg an Tag 1 und an Tag 15 oder entsprechendes Placebo).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es gab keine relevanten Änderungen am Studiendesign, wie den Ein- & Ausschlusskriterien. Die Amendments sind im Detail in Punkt 6b dargestellt.
4	Patienten / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Patienten / Patienten	<u>Einschlusskriterien</u> Um als geeignet zu gelten, mussten alle folgenden Kriterien erfüllt sein: 1. Alter von 18 Jahren oder mehr zum Zeitpunkt des Screenings. 2. Schriftliche Einwilligung nach Aufklärung und alle lokal erforderlichen Genehmigungen (z. B. Health Insurance Portability and Accountability Act in den USA, Europäische Union (EU) Datenschutz Richtlinie in der EU) des Patienten bzw. des gesetzlichen Vertreters vor der Durchführung aller mit dem Prüfplan zusammenhängenden Verfahren, einschließlich Screening-Untersuchungen. 3. Einer der folgenden Punkte: a. Positives Serum-Anti-AQP4-IgG-Ergebnis beim Screening (verifiziert durch das zugewiesene Zentrallabor) und eine dokumentierte Vorgeschichte von einem oder mehreren akuten NMOSD-Schüben, die eine Rescue-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Therapie innerhalb des letzten Jahres erforderten, oder 2 oder mehr akute NMOSD-Schübe, die eine Rescue-Therapie innerhalb von 2 Jahren vor dem Screening erforderten; ODER b. Negatives Serum-Anti-AQP4-IgG-Ergebnis beim Screening (verifiziert durch das zugewiesene Zentrallabor) ohne Nachweis einer Hirnläsion, die mit MS konsistent ist, und Erfüllung der klinischen Kriterien für NMO gemäß Wingerchuk et al, 2006 und eine dokumentierte Vorgeschichte von einem oder mehreren akuten NMO-Schüben, die eine Rescue-Therapie innerhalb des letzten Jahres erforderten, oder 2 oder mehr akute NMO-Schübe, die eine Rescue-Therapie innerhalb von 2 Jahren vor dem Screening erforderten. Beachten Sie, dass die Daten von AQP4-IgG-seronegativen Patienten von einem unabhängigen Eignungsausschuss (EC, *eligibility committee*) überprüft wurden, um die Eignung zu bestätigen. Für den Fall, dass ein Patient keine Rescue-Therapie für einen Schub erhalten hat, aufgrund einer Fehldiagnose oder eines falschen Umgangs mit den Symptomen in einer Praxis oder einem medizinischen Zentrum außerhalb der Kontrolle des Prüfers, kann der Patient dennoch für die Studie geeignet sein, wenn der medizinische Monitor und der Prüfer nach einer Überprüfung der Schubraten davon überzeugt sind, dass der Patienten einen echten Schub erlitten hat. 4. Patienten, die unmittelbar vor dem Screening einen Schub hatten, müssen vor der Randomisierung mindestens 4 Wochen gehabt haben, in denen ihre Schubsymptome stabil waren oder sich verbessert haben. 5. EDSS-Werte bei Randomisierung ≤ 7,5. Ein Wert von 8,0 konnte geeignet sein, wenn der Prüfarzt und der medizinische Monitor zu der Einschätzung kamen, dass der Patient in angemessener Weise in der Lage ist, an der Studie teilzunehmen 6. Frauen im gebärfähigen Alter, die mit einem nicht sterilisierten männlichen Partner sexuell aktiv sind, müssen ab dem Screening eine hochwirksame Methode der Empfängnisverhütung anwenden (Patientinnen in der Tschechischen Republik müssen nur eine zusätzliche Methode der Empfängnisverhütung anwenden) und müssen zustimmen, diese Vorsichtsmaßnahmen für 6 Monate nach der letzten Dosis des Prüfpräparats fortzusetzen; die Beendigung der Empfängnisverhütung nach diesem Zeitpunkt sollte mit einem verantwortlichen Arzt besprochen werden. Zeitweise Abstinenz, die Rhythmusmethode und die Entzugsmethode sind keine akzeptablen Methoden der Empfängnisverhütung. a. Frauen im gebärfähigen Alter sind definiert als solche, die nicht chirurgisch steril sind (d. h. bilaterale Tubenligatur, bilaterale Oophorektomie oder vollständige Hysterektomie) oder als solche, die nicht postmenopausal sind (gemäß ICH M3(R2) 11.2: definiert als 12 Monate ohne Menstruation ohne alternative medizinische Ursache). b. Eine hochwirksame Verhütungsmethode ist definiert als eine Methode, die bei konsequenter und korrekter Anwendung zu einer geringen Versagerquote führt (d. h. weniger als 1 % pro Jahr). 7. Nicht sterilisierte Männer, die mit einer weiblichen Partnerin im gebärfähigen Alter sexuell aktiv sind, müssen ein männliches Kondom plus Spermizid verwenden (Patienten in der Tschechischen Republik müssen nur eine zusätzliche Verhütungsmethode anwenden), beginnend mit Tag 1 und bis drei

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>
Monate nach Erhalt der letzten Dosis der IP. Da ein männliches Kondom und Spermizid keine hochwirksame Verhütungsmethode ist, wird dringend empfohlen, dass die Partnerinnen der männlichen Patienten ebenfalls eine hochwirksame Verhütungsmethode während dieses Zeitraums anwenden.
8. Sterilisierte männliche Patienten ohne entsprechende Dokumentation der Spermienfreiheit im Ejakulat nach der Vasektomie, die mit einer weiblichen Partnerin im gebärfähigen Alter sexuell aktiv sind, müssen ab Tag 1 bis 3 Monate nach Erhalt der letzten Dosis des Prüfpräparats ein Kondom und Spermizid verwenden.

Hochwirksame Methoden der Empfängnisverhütung.
<table>
<tr><th>Barrieremethoden</th><th>Hormonelle Methoden</th></tr>
<tr><td>• Intrauterine Vorrichtung
• Intrauterines Hormonfreisetzungssystem[a]
• Beidseitiger Eileiterverschluss
• Vasektomierter Partner[b]
• Sexuelle Abstinenz[c]</td><td>• Kombiniert (Östrogen und Gestagen enthaltende hormonelle Verhütung)
• Oral (Kombinationspille)
• Injizierbar
• Transdermal (Pflaster)
• Reine gestagenhaltige hormonelle Verhütung verbunden mit einer Hemmung des Eisprungs[d]
• Implantierbar
• Intravaginal</td></tr>
<tr><td colspan="2">[a] Dies wird auch als hormonelle Methode angesehen.
[b] Mit entsprechender Dokumentation des Operationserfolges nach Vasektomie (Abwesenheit von Spermien im Ejakulat).
[c] Sexuelle Abstinenz gilt nur dann als hochwirksame Methode, wenn sie als Verzicht auf heterosexuellen Verkehr während des gesamten Studienzeitraums definiert ist und wenn sie die bevorzugte und übliche Lebensweise des Patienten darstellt.
[d] Eine rein progestogene hormonelle Kontrazeption, bei der die Hemmung des Eisprungs nicht die primäre Wirkungsweise ist (z. B. Minipille), wird nicht als hochwirksame Methode akzeptiert.)</td></tr>
</table>
9. Bereitschaft eines Verzichts auf andere Formen der experimentellen Behandlung von NMOSD während der Studie.
10. Fähigkeit und Bereitschaft, die Studie abzuschließen.

<u>Ausschlusskriterien</u>
Patienten, die eines der folgenden Kriterien erfüllten, waren für die Teilnahme an der Studie nicht geeignet:

Allgemeine Ausschlusskriterien
1. Jeder Zustand, der nach Ansicht des Prüfarztes die Bewertung oder
</td></tr>
</table>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Verabreichung des Prüfpräparats oder die Interpretation der Sicherheit der Patienten oder der Studienergebnisse beeinträchtigen würde. 2. Gleichzeitige/frühere Teilnahme an einer anderen klinischen Studie mit einem Prüfpräparat innerhalb von 4 Wochen oder 5 veröffentlichten Halbwertszeiten des Prüfpräparats, je nachdem, was länger ist, vor der Randomisierung. 3. Eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate von < 60 ml/Minute. 4. Laktierende oder schwangere Frauen oder Frauen, die beabsichtigen, schwanger zu werden, und zwar ab Unterzeichnung des ICF bis zum Ende der Studie plus 6 Monate nach der letzten Dosis des Prüfpräparats. 5. Bekannte Allergie oder Reaktion auf einen Bestandteil der Prüfpräparat-Formulierung oder Vorgeschichte einer Anaphylaxie nach einer biologischen Therapie. 6. Anzeichen von Alkohol-, Drogen- oder Chemikalienmissbrauch oder eine kürzliche Vorgeschichte eines solchen Missbrauchs < 1 Jahr vor der Randomisierung. 7. Größere chirurgische Eingriffe innerhalb von 8 Wochen vor der Unterzeichnung des ICF oder geplante elektive Eingriffe ab dem Screening während der Dauer der RCP der Studie. 8. Spontaner oder induzierter Schwangerschaftsabbruch, Tot- oder Lebendgeburt oder Schwangerschaft ≤ 4 Wochen vor Unterzeichnung des ICF. 9. Patienten, die sich keiner MRT-Untersuchung unterziehen können (z. B. Überempfindlichkeit gegen Gadolinium (Gd)-haltige MRT-Kontrastmittel, implantierte Herzschrittmacher, Defibrillatoren oder andere metallische Gegenstände am oder im Körper, welche die Durchführung von MRT-Untersuchungen einschränken). 10. Beim Screening (ein Wiederholungstest kann zur Bestätigung der Ergebnisse vor der Randomisierung innerhalb desselben Screening-Zeitraums durchgeführt werden) eines der folgenden Merkmale: a. Aspartat-Aminotransferase (AST) > 2,5 × obere Grenze der Norm (ULN, *upper limit of normal*) b. Alanin-Aminotransferase (ALT) > 2,5 × ULN c. Gesamtbilirubin > 1,5 × ULN (es sei denn, es liegt ein Gilbert-Syndrom vor) d. Thrombozytenzahl < 75.000/µl (oder < 75 × 10^9/) e. Hämoglobin < 8 g/dl (oder < 80 g/l) f. Glykosyliertes Hämoglobin > 8 % beim Screening (nur bei Personen mit Diabetes) g. CD19+ B-Zellzahlen unter der unteren Grenze der Norm (LLN, *lower limit of normal*) gemäß Zentrallabor **Ausschlusskriterien in Bezug auf begleitende Medikation** 11. Erhalt der folgenden Interventionen zu irgendeinem Zeitpunkt vor der Randomisierung: a. Alemtuzumab b. Totale lymphoide Bestrahlung c. Knochenmarkstransplantation d. T-Zell-Impfungstherapie 12. Erhalt von Rituximab oder eines experimentellen B-Zell-depletierenden Mittels innerhalb der letzten 6 Monate vor dem Screening, außer der Patient hat B-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Zellzahlen oberhalb der LLN gemäß Zentrallabor. 13. Erhalt von intravenösem Immunglobulin (IVIG) innerhalb eines Monats vor der Randomisierung. 14. Erhalt einer der folgenden Substanzen innerhalb von 3 Monaten vor der Randomisierung: a. Natalizumab b. Cyclosporin c. Methotrexat d. Mitoxantron e. Zyklophosphamid f. Tocilizumab g. Eculizumab 15. Schwere Medikamentenallergie in der Vorgeschichte oder Anaphylaxie gegen 2 oder mehr Lebensmittel oder Medikamente (einschließlich bekannter Überempfindlichkeit gegen Acetaminophen/Paracetamol, Diphenhydramin oder gleichwertiges Antihistaminikum und Methylprednisolon oder gleichwertiges Glukokortikoid). **Ausschlusskriterien in Bezug auf NMOSD und andere Krankheiten** 16. AQP4-IgG seronegative Patienten mit einer im MRT identifizierbaren Anomalie des Gehirns, welche die diagnostischen Kriterien für MS erfüllt (MRT-Aufnahmen beim Screening wurden zentral ausgewertet). 17. Unkontrollierter Bluthochdruck, der vom behandelnden Arzt und/oder Prüfer festgestellt wurde. 18. Jede Begleiterkrankung außer NMOSD, die eine Behandlung mit oralen oder intravenösen Steroiden in Dosen > 20 mg/Tag für > 21 Tage innerhalb der letzten 6 Monate vor dem Screening erforderte. 19. Alle Patienten, bei denen eine gleichzeitige Autoimmunerkrankung diagnostiziert wurde, die entweder unkontrolliert ist oder den Einsatz von krankheitsmodifizierenden Mitteln oder immunsuppressiven Mitteln erfordert. **Ausschlusskriterien in Bezug auf Infektions- und Malignitätsrisikofaktoren** 20. Erhalt von einem der folgenden Produkte: a. Jeder Lebendimpfstoff oder attenuierter Impfstoff innerhalb von 3 Wochen vor Tag 1 (die Verabreichung von abgetöteten Impfstoffen war akzeptabel, der Sponsor empfahl den Prüfärzten, sicherzustellen, dass alle Patienten vor Studienbeginn die erforderlichen Impfungen erhalten haben). b. Bacillus Calmette und Guérin-Impfstoff innerhalb eines Jahres nach Unterzeichnung der ICF. c. Bluttransfusion innerhalb von 4 Wochen vor der Unterzeichnung der ICF. 21. Klinisch signifikante schwere aktive oder chronische virale oder bakterielle Infektion, die eine Behandlung mit Antiinfektiva oder einen Krankenhausaufenthalt erforderte oder nach Ansicht des Prüfarztes ein zusätzliches Risiko für den Patienten darstellt, innerhalb von 60 Tagen vor der Randomisierung. 22. Bekannte Vorgeschichte eines primären Immundefekts (angeboren oder erworben) oder eine Grunderkrankung wie eine Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) oder eine Splenektomie, die den Patienten für eine

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Infektion prädisponiert. 23. Zum Zeitpunkt des Screenings (ein Wiederholungstest kann zur Bestätigung der Ergebnisse vor der Randomisierung innerhalb desselben Screeningzeitraums durchgeführt werden), eines der folgenden Merkmale: a. Gesamt-Ig < 600 mg/dl b. Absolute Neutrophilenzahl < 1200 Zellen/µl c. CD4-T-Lymphozytenzahl < 300 Zellen/µl 24. Bestätigter positiver Test auf Hepatitis B/Hepatitis C Serologie beim Screening: a. Hepatitis-B-Oberflächenantigen positiv b. Hepatitis-B-Kernantikörper positiv mit negativen Hepatitis-B-Oberflächenantikörpern c. Hepatitis-C-Antikörper positiv 25. Patienten mit einem positiven QuantiFERON®-Tuberkulose (TB) Gold-Test, es sei denn, es wurde eine angemessene Anti-TB-Behandlung dokumentiert. Patienten mit einem unbestimmten Ergebnis konnten teilnahmeberechtigt sein, wenn ein Röntgenbild der Brust keinen Hinweis auf TB zeigte und es keinen Hinweis auf latente TB gab. 26. Krebs in der Vorgeschichte, mit Ausnahme von Plattenepithel- oder Basalzellkarzinomen der Haut, die mit dokumentiertem Erfolg einer kurativen Therapie behandelt wurden, > 3 Monate vor der Randomisierung.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Von den 133 Prüfzentren, die sich zur Teilnahme an der Studie bereit erklärten, haben 99 Zentren Patienten aufgenommen und untersucht. Die Patienten wurden von Prüfärzten an 82 Standorten in 24 Ländern randomisiert: Australien, Bulgarien, Deutschland, Estland, Hongkong, Israel, Japan, Kanada, Kolumbien, Republik Korea, Mexiko, Republik Moldau, Neuseeland, Peru, Polen, Russische Föderation, Serbien, Südafrika, Taiwan, Thailand, Tschechische Republik, Türkei, Ungarn und den USA. Der koordinierende Prüfarzt für die Studie war Bruce Cree, MD, PhD, MAS. Der Sponsor für diese Studie war MedImmune, LLC, eine hundertprozentige Tochtergesellschaft von AstraZeneca PLC. MedImmune/AstraZeneca übertrug das Eigentum an Inebilizumab an Viela Bio, Inc. im März 2018. Nach der Übertragung blieb MedImmune im Auftrag von Viela Bio der Sponsor der Studie. Folgende Auftragsforschungsinstitute und andere Anbieter halfen bei der Durchführung der Studie und der Analyse und Berichterstattung der Studiendaten: **Funktion** — **CRO/Lieferant** Datenmanagement — Cognizant Zentrallabor — Covance Central Laboratory Services LP Patientensicherheit/Pharmakovigilanz — ICON; vorher AstraZeneca/TCS Randomisierung der Patienten — Parexel/Perceptive Auftragsforschungsinstitut — Pharmaceutical Product Development, LLC

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><td>Management und statistische Unterstützung für IDMC</td><td>Statistics Collaborative, Inc.</td></tr>
<tr><td>EDSS-Datenerfassung/Daten Verwaltung/Speicherung/Hosting</td><td>CRF Health, vorher Neurostatus[a], und Symotech</td></tr>
<tr><td>EDSS-Rater-Schulung/Zertifizierung</td><td>Universität Basel</td></tr>
<tr><td>Erfassung und Verwaltung von ophthalmologischen Untersuchungsdaten</td><td>eResearch Technology</td></tr>
<tr><td>MRT-Bildverwaltung/-auswertung/-aufbewahrung</td><td>NeuroRx</td></tr>
<tr><td>Medizinisches Schreiben</td><td>Audubon PM Associates</td></tr>
</table>
CRO=Auftragsforschungsinstitut; EDSS=Expanded Disability Status Scale; IDMC=Unabhängiger Datenüberwachungsausschuss; MRI=Magnetresonanztomographie.

a Firma nicht mehr im Geschäft.
</td></tr>
<tr><td>5</td><td>Interventionen

Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</td><td>
<u>Verabreichte Behandlungen</u>
Das Prüfpräparat wurde als 90-minütige IV-Infusion über eine Infusionspumpe verabreicht.
Während der RCP wurden die Patienten in einem Verhältnis von 3:1 randomisiert, um Inebilizumab oder Placebo während der 197 Tage der RCP zu erhalten.

RCP-Studienbehandlungen
<table>
<tr><th>Behandlungs-gruppe</th><th>Prüfpräparat</th><th>Art der Verabreichung, Dosis und Dosierungsschema</th></tr>
<tr><td>1</td><td>Inebilizumab</td><td>300 mg IV an Tag 1 und Tag 15</td></tr>
<tr><td>2</td><td>Placebo</td><td>IV an Tag 1 und Tag 15</td></tr>
</table>
IV=intravenös; RCP=randomisiert-kontrollierte Phase

Während des OLP erhielten alle Patienten Inebilizumab. Um jedoch Patienten, die während der RCP Placebo erhielten, 2 Dosen Inebilizumab zukommen zu lassen (OLP Tag 1 und OLP Tag 15) und um die Aufrechterhaltung der Verblindung der Studie zu gewährleisten, wurden Patienten, die in der RCP-Behandlungsgruppe 1 (Inebilizumab) oder der RCP-Behandlungsgruppe 2 (Placebo) waren, wie in Tabelle 8 beschrieben dosiert.

Verabreichte Behandlungen der OLP-Studie basierend auf der RCP-Behandlungsgruppe
<table>
<tr><th>Behandlungs-gruppe in RCP</th><th>Behandlungsschema</th></tr>
<tr><td>1</td><td>300 mg IV Inebilizumab an OLP Tag 1,</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		<table><tr><td></td><td>verblindetes IV-Placebo OLP Tag 15, dann 300 mg IV Inebilizumab Q26W danach</td></tr><tr><td>2</td><td>300 mg IV Inebilizumab am OLP Tag 1, verblindet 300 mg IV Inebilizumab am OLP Tag 15, dann 300 mg IV Inebilizumab Q26W danach[a]</td></tr></table> IV=intravenös; OLP=open-label Phase; Q26W=alle 26 Wochen; RCP=randomisiert-kontrollierte Phase. a Die OLP soll mindestens 1 Jahr nach Eintritt des letzten Patienten und maximal 3 Jahre (nach Eintritt des letzten Patienten) andauern oder bis zur behördlichen Zulassung von Inebilizumab in dem teilnehmenden Land oder bis der Sponsor die Entwicklung von Inebilizumab in dieser Indikation eingestellt hat, je nachdem, was zuerst eintritt. Die Durchstechflaschen mit Inebilizumab und Placebo wurden bei 2 ºC bis 8 ºC gelagert und nicht eingefroren oder geschüttelt.
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	<u>Endpunkte:</u> **Primäre Wirksamkeitsvariable** Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Zeit (Tage) von Tag 1 bis zum Auftreten eines AC-bestätigten NMOSD- Schubs an oder vor Tag 197. Die Definition eines NMOSD-Schubs ist das Auftreten eines neuen Symptoms oder die Verschlimmerung eines bestehenden Symptoms im Zusammenhang mit NMOSD, welches mindestens eines der im Protokoll definierten Kriterien für einen NMOSD-Schub erfüllt. Für die primäre Analyse wurden nur die von AC-bestätigten Schübe verwendet. **Sekundäre Wirksamkeitsvariablen** Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte waren: • Verschlechterung gegenüber Baseline des EDSS-Wertes beim letzten Besuch während der RCP • Veränderung gegenüber Baseline im binokularen Niedrigkontrastsehschärfe, gemessen mit der Niedrigkontrast-Landoltring-Tafel, bei der letzten Visite während der RCP • Kumulative Gesamtzahl aktiver MRT-Läsionen (neue Gd-anreichernde T1- oder neue/vergrößerte T2- Läsionen) während der RCP • Anzahl der NMOSD-bedingten stationären Krankenhausaufenthalte • Jährliche Schubrate (Gesamtzahl der AC-bestätigten NMOSD-Schübe, normiert auf Personenjahre) während jeder Exposition mit Inebilizumab **Explorative Wirksamkeitsvariablen:** • Veränderung von Baseline bis zum letzten RCP-Besuch im 4-Wochen-Recall SF-36 PCS und MCS • Veränderung von Baseline bis zum letzten RCP-Besuch der Schmerz-NRS an 5 anatomischen Stellen • Behandlungseffekt basierend auf dem mRS-Wert während der RCP • Inanspruchnahme von Ressourcen des Gesundheitswesens während der RCP, gemessen an der Anzahl der Krankenwagentransporte, der Tage des

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Krankenhausaufenthalts (Intensivstation und Allgemeinstation), der Besuche in der Notaufnahme/Abteilung, der Besuche beim Hausarzt, der Besuche bei anderen Gesundheitsdienstleistern und der Hausbesuche (vom Arzt und vom Pflegepersonal) • Schweregrad eines NMOSD-Schubs • Erholung von NMOSD-Schüben **Andere Wirksamkeitsbeurteilungen:** • Zusätzliche ophthalmologische Beurteilungen: Hochkontrastsehschärfe und RAPD **Sicherheitsvariablen:** • Exposition • Unerwünschte Ereignisse • Laboruntersuchungen • Andere Sicherheitsbeurteilungen: Vitalparameter, Elektrokardiogramme, physische und neurologische Untersuchungen sowie Bewertungen auf der C-SSRS. **Pharmakokinetische & pharmakodynamische Variablen** • B-Zellen-Zählung mittels Durchflusszytometrie • Plasmazellen-Gensignatur • Serum AQP4-IgG <u>Sicherung der Datenqualität</u> Vor der Rekrutierung der Patienten schulte der Sponsor das Prüfpersonal in den studienspezifischen Abläufen und stellte die ordnungsgemäße Einrichtung und Verwendung der studienspezifischen Geräte sicher, die für die Auswertung der studienbezogenen Endpunkte erforderlich sind. Während der Studie überwachten die Vertreter des Sponsors die Studienorte gemäß dem Datenüberwachungsplan, der Besuche zu folgenden Punkten vorsah: • Zur Bestätigung, dass die Einrichtungen weiterhin akzeptabel sind, einschließlich der Überprüfung der MRT-Einstellungen und der Beurteilung der Umgebung für ophthalmologische Untersuchungen • Zur Bestätigung, dass das Prüfungsteam sich an den Prüfplan hält, die Daten korrekt und rechtzeitig in den elektronischen CRFs erfasst werden, biologische Proben gemäß dem Laborhandbuch gehandhabt werden und Kontrollen der IP-Verantwortlichkeit durchgeführt werden • Zur Durchführung einer 100 %-igen Quelldatenverifizierung (ein Vergleich der Daten in den elektronischen CRFs mit den medizinischen Aufzeichnungen des Patienten im Krankenhaus oder in der Praxis und anderen Aufzeichnungen, die für die Studie relevant sind), einschließlich der Verifizierung der Einverständniserklärung der teilnehmenden Patienten.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Der Sponsor führte eine Liste aller abgeschlossenen Überwachungsbesuche pro Standort, einschließlich der Person, die den Überwachungsbesuch durchführte. Die auf den CRFs erfassten Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten wurden zu 100 % mit den Quelldokumenten am Standort verifiziert. Die Mitarbeiter des MedImmune Datenmanagements führten das Datenmanagement gemäß dem Datenmanagementplan durch.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	**Protokoll-Amendment 1 (01Jul2014)** Abschnitt 2.1.1 (Primäre Zielsetzung) und Abschnitt 1.6.1 (Primäre Hypothese): • Revidierte Patientenpopulation für die primäre Analyse, um sowohl AQP4-IgG seropositive als auch seronegative Patienten einzuschließen. Abschnitt 2.2.1 (Primärer Endpunkt): • Der Zeitrahmen der primären Endpunktdefinition wurde von Tag 183 auf 197 revidiert, um mit der verlängerten Dauer der RCP übereinzustimmen - erweitert um 2 Wochen, um die 2-wöchige orale Kortikosteroideinnahme zwischen Tag 1 und 14 zu berücksichtigen. • Streichung der Einschränkung, dass die primäre Analyse auf AQP4-IgG-seropositiven Patienten basiert. Die primäre Analyse wird zunächst an AQP4-IgG-seropositiven Patienten getestet, und wenn sie statistisch signifikant ist, wird sie an allen Patienten weiter getestet. Abschnitt 3.1.1 (Übersicht): • Änderung der Stichprobengröße von 252 auf 212 Patienten aufgrund der Hinzufügung der AQP4-IgG-seronegativen Patienten als Teil der primären Endpunkte, mit dem Potenzial, die Anzahl der Patienten auf 252 zu erhöhen, falls die Stichprobengröße neu bewertet werden muss; • Die RCP wurde auf 197 Tage verlängert, um die zweiwöchige orale Kortikosteroideinnahme zwischen Tag 1 und 14 zu berücksichtigen; • Überarbeitung des Zeitraums für das OLP auf eine maximale Zeitdauer von 3 Jahren (nach Eintritt des letzten Patienten), wenn die behördliche Zulassung oder die Entwicklung von Inebilizumab nach 3 Jahren eingestellt wird. Abschnitt 3.2.4.1 (Primärer Endpunkt): • Überarbeiteter Text für das Auftreten eines AC-bestätigten NMOSD-Schubs an oder vor Tag 197 • Überarbeiteter Text zur Unterstützung der Begrenzung der Exposition der Patienten gegenüber Placebo durch Verwendung der Zeit bis zu einem AC-bestätigten NMOSD-Schub als primärer Endpunkt Abschnitt 4.1.2 (Einschlusskriterien): • Hinzufügung von 3b, um anzugeben, dass AQP4-IgG seronegative Patienten von einem unabhängigen Experten überprüft werden, um die Eignung zu bestätigen Abschnitt 4.2.1 (Einschluss-/Screening-Zeitraum) • Text hinzugefügt, um sicherzustellen, dass der Patient die diagnostischen Kriterien für NMO erfüllt [133] Abschnitt 4.2.2.1 (Randomisiert-kontrollierter Behandlungszeitraum) • Verlängerung der RCP auf Tag 197 aufgrund der 2-wöchigen oralen Kortikosteroid-Anwendung zwischen Tag 1 und 14 • Hinzugefügt, dass die Patienten weiterhin im SFP bleiben sollten, wenn sie sich

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		der EDV unterziehen, um die Sicherheit der Patienten zu verfolgen Abschnitt 4.2.2.2 (OLP): Text überarbeitet, um klarzustellen, dass Patienten, die Tag 197 der RCP abschließen, bis zu 14 Tage später in die OLP eintreten können. **Administrative Protokolländerung 1 (18Feb2015)** Die Änderungen am Protokoll wurden aus Gründen der Konsistenz und zur Korrektur von Tippfehlern vorgenommen. **Protokoll-Amendment 2 (10Dez2015)** Die meisten Änderungen des Protokolls in Amendment 2 dienten der Klarstellung von Text und Tabellen. Einige Änderungen wurden als Reaktion auf wissenschaftliche Ratschläge der EMA und andere als Reaktion auf Aktualisierungen der Informationsbroschüre (IB) vorgenommen. Text in mehreren Abschnitten wurde zur Klarstellung geändert: • Die Eignung von AQP4-IgG seronegativen Patienten wird von einem unabhängigen EC bestimmt, um die tatsächliche Praxis widerzuspiegeln. • Patienten können die OLP-Studie jederzeit aus beliebigen Gründen verlassen, einschließlich der Suche nach alternativen Behandlungsoptionen. • Die Studie ist ereignisgesteuert und die Rekrutierung von Patienten wird beendet, wenn insgesamt 67 AC-bestimmte NMOSD-Schübe auftreten. Die geplante Anzahl von Patienten, die in die Studie aufgenommen werden sollten, betrug 212; basierend auf einer Neubewertung der Stichprobengröße kann die Anzahl jedoch auf 252 Patienten erhöht werden. • Die Studienpopulation kann auf bis zu 252 Patienten erhöht werden, wenn das Verhältnis der kumulativen Anzahl der AC-bestätigten NMOSD-Schübe zu den Patienten ca. 27 % oder weniger beträgt. Protokollsynopse und Abschnitt 3.1.1.1 (RCP): Der Text wurde überarbeitet, um klarzustellen, dass die Beurteilung neuer Symptome oder der Verschlimmerung bestehender Symptome innerhalb von 5 Tagen abgeschlossen sein sollte, um festzustellen, ob ein Schub aufgetreten ist. Abschnitt 4.1.2 (Einschlusskriterien), #4: Kriterium #4 wurde überarbeitet, um den Wortlaut zu entfernen, der sich auf Schübe in der Screening-Phase bezieht, da diese Patienten nun nicht gescreent werden sollten. Außerdem wurde der Zeitraum, in dem die Patienten vor der Randomisierung stabil sein oder sich bessern müssen, von mindestens 2 Wochen auf mindestens 4 Wochen geändert, um sicherzustellen, dass die Patienten angemessen behandelt werden und die Wahrscheinlichkeit, dass ein Schub weiterhin auftritt, geringer ist. Abschnitt 4.1.3 (Ausschlusskriterien), Kriterien #10g, #12, und #23a: • Kriterium #10g wurde hinzugefügt, um klarzustellen, dass alle Patienten mit B-Zellen unterhalb der LLN ausgeschlossen sind, da Kriterium #12 nur für Patienten gilt, die Rituximab erhalten; es gelten jedoch dieselben Sicherheitsbedenken unabhängig von früheren Medikamenten. • Kriterium #12 wurde modifiziert, um Text zum Ausschluss von Patienten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		hinzuzufügen, die in den letzten 6 Monaten vor dem Screening Rituximab eingenommen haben, da die bisherigen Erfahrungen zeigen, dass sich die B-Zellen innerhalb dieses Zeitrahmens normalerweise nicht bis zur LLN erholen. Der Textverweis auf B-Zellen wurde entfernt, da dies nun durch Kriterium #10g abgedeckt wird. • Kriterium #23a wurde geändert, um den ausschließenden Gesamt-Ig-Wert zu senken, da er unnötig restriktiv war. Die LLNs der häufigsten Immunglobuline (A, G, M) summieren sich auf ca. 665 mg/dl, weitere 10 % unter diesem Wert stellen keine Hypoglobulinämie dar. Abschnitt 4.2.4. (Umgang mit Patienten mit sich verschlimmernden Schüben): • Es wurde ein neuer Abschnitt hinzugefügt, in dem beschrieben wird, wie die Daten von Patienten zu verwalten und zu erfassen sind, bei denen sich ein vom Prüfer diagnostizierter Schub verschlimmert. Diese außerplanmäßigen Daten werden einen Überblick über die Schübe des Patienten geben, wenn sie sich nach der Diagnose verschlimmern. Abschnitt 4.2.5 (Studienverfahren für die Schub-Nachbeobachtungsvisite): Der Text in diesem Abschnitt wurde überarbeitet: 1) Um hervorzuheben, dass Patienten, die einen NMOSD-Schub erleiden, der eine Notfallbehandlung erfordert, unabhängig vom Ergebnis der AC-Prüfung eine Schub-Nachbeobachtungsvisite durchlaufen; und 2) zur Verdeutlichung der Reihenfolge, der vom Patienten berichteten Ergebnisse; sie sollten zuerst durchgeführt werden, gefolgt von allen anderen Bewertungen/Verfahren, die in einer von den Standorten festzulegenden Reihenfolge durchgeführt werden. Abschnitt 4.8.2 (Stichprobengröße und Power-Berechnungen): Der Text wurde geändert, um klarzustellen, dass die Studie ereignisgesteuert ist und die Rekrutierung von Patienten beendet wird, wenn insgesamt 67 AC-bedingte NMOSD-Schübe auftreten. Die geplante Anzahl der zu rekrutierenden Patienten betrug 212; basierend auf einer Neubewertung der Stichprobengröße könnte die Anzahl jedoch auf maximal 252 Patienten erhöht werden. Alle aktiven randomisierten Patienten zu dem Zeitpunkt, an dem 67 Ereignisse aufgetreten sind, werden die Studie fortsetzen, um die RCP abzuschließen. Falls berechtigt, können diese Patienten in die OLP überwechseln. Abschnitt 5.2 (Definition von SUEs): Der Text wurde überarbeitet: 1) um klarzustellen, dass für die Zwecke dieses Protokolls ein SUE des Todes ein Fortschreiten der NMOSD-Krankheit oder einen Schub einschließt; 2) um klarzustellen, dass ein Fortschreiten der NMOSD-Krankheit oder Schübe, welche die SUE-Kriterien erfüllen, mit Ausnahme des Todes, die nicht als SUEs in der RCP und OLP berichtet werden müssen, da sie Studienendpunkte sind, und um weiter klarzustellen, dass NMOSD-Schübe, welche die SUE-Kriterien während der Screening-Phase oder der SFP erfüllen, als SUEs berichtet werden, da sie während dieser Zeiträume nicht als Studienendpunkte betrachtet werden und die Daten ansonsten verloren gehen würden, wenn sie nicht berichtet werden; 3) um zu bekräftigen, dass das Fortschreiten der NMOSD-Krankheit oder Schübe, die zum Tod führen, als SUEs berichtet werden; und 4) Krankenhausaufenthalte für Verfahren, die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		aus einem NMOSD-Schub resultieren, werden nicht als SUEs berichtet. **Protokoll-Amendment 3 (18Okt2016)** Diese Protokolländerung beinhaltete Textüberarbeitungen, um zusätzliche Klarheit für die folgenden Abschnitte des Protokolls zu schaffen: • Abschnitt 4.8.3.1 (Primäre Analysen) und Abschnitt 4.8.3.2 (Zusätzliche Analysen des primären Endpunkts): Basierend auf dem Feedback der FDA, um ein breiteres Fenster für die statistische Analyse des primären Endpunkts zu ermöglichen, um zu verhindern, dass gültige Schübe von der Analyse ausgeschlossen werden. • Abschnitt 4.8.10.2 (Futility-Bewertung) und Anhang 10 (Details zur Futility-Analyse): Der Text wurde präzisiert, um weitere Informationen darüber zu liefern, wie die Futility-Bewertung durchgeführt wird. **Protokoll-Amendment 4 (08März2017)** Die Hauptgründe für die in Amendment 4 enthaltenen Änderungen sind die Streichung der Neubewertung des Stichprobenumfangs (wie mit der FDA vereinbart) und die Aufnahme einer klaren Anweisung, dass die Beendigung der Rekrutierung ereignisgesteuert ist und auf dem Auftreten von 67 AC-bestätigten NMOSD-Schüben basiert oder wenn 252 Patienten rekrutiert wurden, je nachdem, was zuerst eintritt. Darüber hinaus wurden die folgenden Aktualisierungen in Amendment 4 aufgenommen: Abschnitt 1.4 (Zusammenfassung der klinischen Erfahrung). • Der Text wurde aktualisiert, um den Abschluss der Studie CD-IA-MEDI-551-1102 zu berücksichtigen und um hinzuzufügen, dass PML unter B-Zell-depletierenden Therapien und anderen immunsuppressiven Behandlungen berichtet wurde und somit ein potenzielles Risiko der Behandlung mit Inebilizumab darstellt. • Dieser Abschnitt wurde auch aktualisiert, um über die Ergebnisse eines Patienten in der Studie CD-IAMEDI-551-1155 zu berichten, der einen veränderten mentalen Zustand, Krampfanfälle und neue Hirnläsionen entwickelte, die im MRT des Gehirns den Verdacht auf PML aufkommen ließen. Der Liquortest auf das John-Cunningham-Virus wurde bei diesem Patienten mit nicht eindeutigem Ergebnis durchgeführt und es war kein Hirngewebe zur Untersuchung verfügbar. Der Patient starb an kardiopulmonalen Komplikationen. Basierend auf allen verfügbaren Daten umfasste die Differentialdiagnose „Akute disseminierte Enzephalomyelitis“, atypischer NMOSD-Schub und PML. Es konnte keine schlüssige Diagnose gestellt werden. Dieser Text wurde hinzugefügt, um den Prüfärzten und anderen Personen die neuesten und vollständigen Sicherheitsinformationen zur Verfügung zu stellen. Abschnitt 5.3 (Definition von AESI): Der Text wurde hinzugefügt, um 2 AESIs für diese Studie zu identifizieren: 1) Anomalie der Leberfunktion, die der Definition des Hy'schen Gesetzes entspricht, und 2) PML.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Abschnitt 5.6.3 (PML): Dieser Abschnitt wurde hinzugefügt, um darauf hinzuweisen, dass PML eine AESI und ein potenzielles Risiko für Inebilizumab ist, und um Einzelheiten zur Diagnose und Behandlung anzugeben. **Protokoll-Änderung 5 (16Jul2018)** Diese Änderung beinhaltet zahlreiche administrative und personelle Änderungen, korrigiert bestehende Fehler und aktualisiert Definitionen und Prozesse für die Sicherheitsberichterstattung. Die Nummerierung von Tabellen und Abbildungen wurde auf eine fortlaufende Nummerierung geändert, um sie an den neuen internen Erstellungsstil anzupassen. Kleinere Bearbeitungen und Formatierungsänderungen wurden ebenfalls aufgenommen. Synopse und Abschnitt 3.1.1 (Überblick), Abschnitt 3.1.1.1 (Screening-Phase), Abschnitt 4.1.1 (Anzahl der Patienten), Abschnitt 4.2.1 (Einschluss-/Screening-Phase) und Abschnitt 4.8.2 (Stichprobengröße und Power-Berechnungen): In diesen Abschnitten wurde Text hinzugefügt, um klarzustellen, dass die Rekrutierung von Patienten in die Studie endet, wenn insgesamt 67 AC-bestätigte NMOSD-Schübe aufgetreten sind oder wenn 252 Patienten randomisiert und dosiert wurden, je nachdem, was zuerst eintritt, um die Patienten zu berücksichtigen, die randomisiert wurden, aber keine IP erhalten. Abschnitt 4.1.3 (Ausschlusskriterien): Ausschlusskriterium 12 wurde überarbeitet, um die Bestimmung hinzuzufügen, dass eine Rituximab-Behandlung innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening nicht ausschließend ist, wenn ein Patient B-Zellzahlen oberhalb des LLN aufweist, da der Grund für den Ausschluss von Rituximab innerhalb der letzten 6 Monate die Möglichkeit niedriger B-Zellen ist. Abschnitt 4.2.2.1 (RCP), Tabelle 6 (Ablaufplan der RCP-Studie); Abschnitt 4.2.2.2 (OLP), Tabelle 7 (Ablaufplan der OLP-Studie); und Abschnitt 4.5.1.2 (Verabreichung der Behandlung): • Das Zeitfenster für den Besuch an Tag 15 (sowohl für RCP als auch für OLP) wurde von + 3 Tage auf ± 3 Tage geändert, um eine flexible Zeitplanung zu ermöglichen, und es wird erwartet, dass dies keine Auswirkungen auf die pharmakodynamische Wirkung oder Sicherheit des Arzneimittels hat. Abschnitt 4.3.1.2 (Neuroaxis-MRT-Scan): • Der Text wurde hinzugefügt, um festzulegen, dass eine Überprüfung der MRT-Untersuchung des Gehirns durch den Prüfer im Falle eines Sicherheitshinweises auf neue Hirnläsionen durch das zentrale MRT-Auswertezentrum zulässig ist. Abschnitt 4.7.2 (Verbotene Begleitmedikationen): • Es wurde der Text hinzugefügt, dass niedrig dosierte Steroide zulässig sein können, wenn dies mit dem medizinischen Betreuer vereinbart wurde, da in manchen Situationen die niedrig dosierte Steroidverabreichung keinen Einfluss auf den Krankheitsverlauf der NMO hat. Außerdem wurde das Verbot jeder anderen immunsuppressiven Medikation (über die bereits genannten hinaus) hinzugefügt, es sei denn, sie wurde mit dem medizinischen Monitor besprochen und von ihm genehmigt. Abschnitt 5.6.2 (Abnormalität der Leberfunktion):

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Der Text wurde aktualisiert, um klarzustellen, dass jedes Auftreten von dem Hy'schen Gesetzes entsprechenden Ereignissen als SUEs zu betrachten ist und dem Sponsor als SUEs zu melden ist. • Abschnitt 5.6.3 (PML): Prozess und Informationen zur Meldung möglicher Fälle von PML wurden aktualisiert. **Protokoll-Änderung 6 (11Okt2018)** Der Hauptzweck dieser Änderung bestand darin, Änderungen am Protokoll vorzunehmen, die auf den Empfehlungen des IDMC basieren, die Wirksamkeit und Sicherheit zu belegen, die Studienrekrutierung zu stoppen und den Patienten im RCP zu diesem Zeitpunkt die Möglichkeit zu geben, in das OLP einzutreten. Darüber hinaus wurden kleinere redaktionelle Änderungen und Formatierungsfehler im gesamten Dokument korrigiert. Die Änderungen des Protokolls, welche die oben genannten Änderungen widerspiegeln, wurden im gesamten Protokoll vorgenommen (Synopse, Abschnitte 3.1, 4.2, 4.4, 4.5, 4.8 und 6.3 sowie Tabelle 2).
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Diese Studie wurde geplant, um eine angestrebte relative Risikoreduktion von 60 % für die Zeit von Tag 1 bis zum Auftreten eines AC-bestätigten NMOSD-Schubs an oder vor Tag 197 mit mindestens 90 % Power und α=0,05 (zweiseitig) nachzuweisen. Für die ITT-Population wurden insgesamt 67 AC-bestätigte NMOSD-Schübe benötigt. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 3:1 randomisiert, um entweder Inebilizumab oder Placebo innerhalb der AQP4-IgG seropositiven und seronegativen Strata zu erhalten. Das Stratifikationsverhältnis sollte etwa 80:20 betragen, mit einer höheren Verteilung auf die seropositive Kohorte. Wenn die seropositive Kohorte 80 % der Schübe hatte, hatte die Studie eine Power von ca. 82 %, um die angestrebte relative Reduktion von 60 % nachzuweisen. Der Plan war, 252 Patienten zu randomisieren und zu behandeln. Diese Stichprobengröße basierte auf einer verblindeten Überprüfung der Schubrate für die ersten 78 Patienten, welche die RCP abschlossen, und einer auf diesen Patienten basierenden Simulation, die eine > 90 %-ige Wahrscheinlichkeit anzeigte, die erforderlichen 67 AC-bestätigten Schübe mit 252 Patienten zu erreichen. Innerhalb jedes AQP4-IgG-Stratums sollte die Randomisierung auch nach Regionen (Japan versus Nicht-Japan) stratifiziert werden. Die Anzahl der japanischen Patienten wurde in erster Linie durch die Machbarkeit bestimmt und hing nicht von einer Mindestanzahl an beobachteten NMOSD-Schüben bei japanischen Patienten ab.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine unverblindete Zwischenanalyse war für eine Futility-Bewertung durch das IDMC geplant, als etwa 34 NMOSD-Schübe (50 % der insgesamt geplanten AC-ermittelten) in der Studie auftraten. Die im Voraus geplante Futility-Analyse wurde nach dem Auftreten des 33. bestätigten RCP-Schubs durchgeführt, wie in der IDMC-Charta festgelegt (IDMC-Charta, Anhang 16.1.13). Das IDMC stellte fest, dass die Studie gemäß den vorgegebenen Bedingungen (mindestens 20 % Power) nicht aussichtslos war, und empfahl, die Studie ohne

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Änderungen fortzusetzen. In der Mitteilung an den Sponsor wurde lediglich darauf hingewiesen, dass die vorgegebene Futility-Grenze nicht erreicht wurde; zur Wahrung der Studienintegrität wurden keine quantitativen oder sonstigen Angaben zu den Analyseergebnissen gemacht (Anhang 16.1.13). Das IDMC überwachte weiterhin die Studiendaten (IDMC-Sitzungsprotokoll [Teil 2], Anhang 16.1.13). Am 07.09.2018 empfahl das IDMC, die Rekrutierung in die Studien RCP zu beenden, da nach seiner Einschätzung die Wirksamkeit nachgewiesen war und es keine Rechtfertigung dafür gab, die Patienten in der Placebogruppe weiterhin dem Risiko eines Schubs auszusetzen (Abschnitt 9.8.4). Statistics Collaborative, Inc. fungierte als unabhängiges statistisches Zentrum für das IDMC und führte die Analyse zur Unterstützung dieser IDMC-Empfehlung durch (IDMC-Bericht, Anhang 16.1.13). Die Aufnahme von Patienten in die Studie sollte beendet werden, wenn insgesamt 67 AC-bestätigte NMOSD-Schübe in der RCP auftraten oder wenn 252 Patienten randomisiert und dosiert waren, je nachdem, was zuerst eintrat. Patienten, die sich in der RCP befanden, als die Rekrutierung auf Empfehlung des IDMC abgebrochen wurde, mussten die RCP verlassen und erhielten die Möglichkeit, an der OLP teilzunehmen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Interaktives Sprachdialogsystem (IVRS)/interaktives Web-Response-System (IWRS)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 3:1 mit einem permutierten Block-Randomisierungsschema randomisiert, zu entweder Inebilizumab oder Placebo innerhalb jeweils des beim Screening bestimmten AQP4-IgG Stratums (seropositiv versus seronegativ). Die Patienten wurden außerdem nach Japan und nicht-Japan stratifiziert.
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	MedImmune stellte den Prüfärzten IP in 10-ml-Durchstechflaschen zur Verfügung, die entweder Inebilizumab oder Placebo enthielten (Tabelle 9). Die IP (Inebilizumab oder Placebo) enthält keine neuen Hilfsstoffe. Das Prüfpräparat wurde in projektspezifischen Kits mit je 3 Durchstechflaschen an die Prüfstelle geliefert. Jedes Kit hatte eine eindeutige Nummer, die auf allen Etiketten innerhalb des Kits (d. h. auf dem äußeren Kartonetikett und dem Etikett jeder Durchstechflasche im Karton) aufgedruckt war.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste	Ein interaktives Sprachdialogsystem (IVRS)/interaktives Web-Response-System (IWRS) wies die Patienten nach dem Zufallsprinzip einer Behandlungsgruppe zu und vergab verblindete IP-Kit-Nummern. Ein Patient galt als in die Studie randomisiert, wenn der Prüfer dem IVRS/IWRS mitteilte, dass ein Patient die Zulassungskriterien erfüllte, und das IVRS/IWRS die Zuweisung der verblindeten IP-Kit-Nummern für

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	erstellt, wer nahm die Patienten/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Patienten/Patienten den Gruppen zu?	den Patienten vornahm.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Patienten / 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 Während dieser Doppelblindstudie waren die Durchstechflaschen mit Inebilizumab und Placebo identisch beschriftet und äußerlich nicht voneinander zu unterscheiden. Patienten, Prüfer und Mitarbeiter des Sponsors waren hinsichtlich der Behandlungszuweisung verblindet. Dieser Verblindungsmechanismus wurde durch das IVRS implementiert, um sicherzustellen, dass die Behandlung während der RCP den Prüfstellen nicht bekannt wurde. Die Verfahren zur Verblindung des Prüfpräparats wurden während des gesamten RCP sowie am 15. Tag des OLP befolgt, um sicherzustellen, dass die RCP-Behandlungszuweisungen auch nach Eintritt der Patienten in das OLP verblindet blieben. Weder die Patienten noch die Prüfer wurden über die Zuordnung zur Behandlung entblindet bis zum Abschluss der primären Analyse und Sperrung der Datenbank. Aufgrund der bekannten und vermuteten Wirkungen von Inebilizumab wurden bei bestimmten Daten (z. B. B-Zellzahlen in der Durchflusszytometrie und AQP4-IgG-Titer) zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen getroffen, um das Risiko einer versehentlichen Entblindung zu begrenzen. Das Studienpersonal, das für die Auswertung der wichtigsten Wirksamkeitsendpunkte (EDSS, ophthalmologische Daten und MRT) verantwortlich war, war nicht anderweitig an der Betreuung der Patienten beteiligt. Dies geschah, um das Risiko zu verringern, dass das Wissen über andere Studiendaten (z. B. Nebenwirkungen) ihre Bewertungen beeinflussen könnte. Die EDSS- und Ophthalmologie-Bewerter führten ihre Bewertungen auch ohne Zugang zu vorherigen Bewertungsergebnissen durch, um das Potenzial für Verzerrungen weiter zu reduzieren. Wurde die Behandlungszuweisung für einen Patienten dem Prüfer oder anderen an der Behandlung der Patienten beteiligten Mitarbeitern bekannt, war der Sponsor unverzüglich zu benachrichtigen. <u>Verfahren im Zusammenhang mit der Entblindung</u> Ein Behandlungscode sollte nur in medizinischen Notfällen gebrochen werden, wenn die angemessene Behandlung des Patienten die Kenntnis der Behandlungsrandomisierung erforderte. Der Prüfer sollte den Sponsor über diese Maßnahme informieren, ohne die Behandlungszuweisung des Patienten preiszugeben. Der Sponsor behielt sich außerdem das Recht vor, die Verblindung

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>einzelner Patienten aufzuheben, wenn ein unerwarteter Verdacht auf schwerwiegende unerwünschte Wirkungen auftrat, die möglicherweise eine rasche Meldung an die Aufsichtsbehörden erforderten.

Für diese Studie war eine Zwischenanalyse vorgesehen. Für die Zwischenanalyse wurde nur das IDMC entblindet.</td></tr>
<tr><td>11b</td><td>Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen</td><td><u>Identität der Prüfpräparate</u>
MedImmune stellte den Prüfärzten ein Prüfpräparat in 10-ml-Durchstechflaschen zur Verfügung, das entweder Inebilizumab oder Placebo enthielt. Das Prüfpräparat (Inebilizumab oder Placebo) enthält keine neuen Hilfsstoffe.

Das Prüfpräparat wurde in projektspezifischen Kits mit je 3 Durchstechflaschen an die Prüfstelle geliefert. Jedes Kit hatte eine eindeutige Nummer, die auf allen Etiketten innerhalb des Kits (d. h. auf dem äußeren Kartonetikett und dem Etikett jeder Durchstechflasche im Karton) aufgedruckt war.

Das Prüfpräparat wurde zur Verabreichung in einem 250 ml 0,9 %-igen Natriumchlorid-IV-Infusionsbeutel verdünnt.

Identifizierung von Prüfpräparaten
<table>
<tr><th>Prüf-präparat</th><th>Hersteller</th><th>Konzentration und Formulierung im Lieferzustand</th><th>Chargen-nummern</th></tr>
<tr><td>Inebilizumab (100 mg Durchstechflasche)</td><td>MedImmune, LLC</td><td>Inebilizumab zur intravenösen Verabreichung wird in 10-ml-Durchstechflaschen geliefert, die mit einer nominalen 10-ml-Lösung von Inebilizumab in einer Konzentration von 10 mg/ml gefüllt sind, die 20 mM Histidin/Histidin-Hydrochlorid, 70 mM NaCl, 106 mM (4 % [w/v]) Trehalose-Dihydrat und 0,01 % (w/v) Polysorbat 80, pH 6,0, enthält.</td><td>BM0001
CM0166
FA0139
FL0080</td></tr>
<tr><td>Placebo</td><td>MedImmune, LLC</td><td>Placebo zur intravenösen Verabreichung wird in 10-ml-Durchstechflaschen geliefert, die mit 10 ml (nominal) Lösung gefüllt sind, die 10 mM Histidin/Histidinhydrochlorid, 75 mM NaCl, 106 mM (4 % [w/v]) Trehalose-Dihydrat, 0,02 % (w/v) Polysorbat 80, pH 6,0, enthält.</td><td>12A18-160
FK0098
HK0063</td></tr>
</table>
IV=intravenös; NaCl=Natriumchlorid; w/v=Gewicht pro Volumen.</td></tr>
</table>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Durchstechflaschen mit Inebilizumab und Placebo wurden bei 2 bis 8 °C gelagert und nicht eingefroren oder geschüttelt.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Analyse-Populationen</u> Die Analysepopulationen wurden wie folgt definiert: **Intent-to-treat (ITT)-Population:** Patienten, die randomisiert wurden und ein Prüfpräparat erhielten, wurden in die ITT-Population aufgenommen. Diese Patienten wurden entsprechend ihrer randomisierten Behandlungsgruppe analysiert, unabhängig davon, ob sie ein anderes Prüfpräparat als das, auf das sie randomisiert waren, erhielten. **As-treated Population:** Patienten, die ein Prüfpräparat erhielten, wurden in die "As-treated"-Population aufgenommen. Konkret wurden Patienten, die auf Inebilizumab randomisiert wurden und alle Placebodosen erhielten, in die Placebogruppe aufgenommen; umgekehrt wurden Patienten, die auf Placebo randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Inebilizumab erhielten, in die aktive Behandlungsgruppe aufgenommen. **Open-Label-Population**: Patienten, die mindestens eine Dosis von Inebilizumab während der OLP erhielten. Diese Patienten haben Baseline-Daten aus der RCP. **Jegliche Inebilizumab-Population:** Patienten, die mindestens eine Dosis von Inebilizumab erhalten haben (entweder im RCP oder im OLP). **Nicht-OLP-Population:** Untergruppe der As-treated Population, die nicht in die OLP übergegangen ist. <u>Allgemeine Methodik</u> Alle statistischen Berechnungen wurden hauptsächlich mit SAS Version 9.04 durchgeführt. Die geplanten tabellarischen Zusammenfassungen gruppierten die Patienten nach AQP4-IgG seropositiv, AQP4-IgG seronegativ und allen Patienten und teilten dann jede dieser Kategorien nach der Behandlungszuweisung (Placebo oder Inebilizumab) auf. Die kategorischen Daten wurden durch die Häufigkeitszahlen und den Prozentsatz der Patienten in jeder Kategorie zusammengefasst. Die Prozentsätze wurden auf der Basis von nicht fehlenden Beobachtungen berechnet, sofern zutreffend. Kontinuierliche Variablen wurden mittels deskriptiver Statistik zusammengefasst, einschließlich Anzahl der Beobachtungen, Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum. Im Allgemeinen wurde, sofern nicht anders angegeben, Baseline als der letzte Wert vor der ersten Dosis des Prüfpräparats definiert. Fehlende Baseline-Werte wurden nicht imputiert und galten als fehlend. Sofern nicht anders angegeben, wurden alle Wirksamkeitsanalysen mit einem zweiseitigen Test auf 5 % Signifikanzniveau durchgeführt. Wo es angemessen war, wurden modellbasierte Schätzungen mit ihrem zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervall (KI) und p-Werten dargestellt. Kategoriale Datenanalysen unter Verwendung des

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Pearson-Chi-Quadrat-Tests wurden durch den exakten Test von Fisher ersetzt, wenn mehr als 20 % der erwarteten Kontingenztabellen-Zellzahlen < 5 waren. Wirksamkeit Das Verfahren zur Typ-I-Fehlerkontrolle für die primäre Analyse und die wichtigsten sekundären Endpunkte ist in Anhang 3 des SAP (Anhang 16.1.9) beschrieben [102]. **Analysemethoden für den primären Wirksamkeitsendpunkt** Der primäre Endpunkt war die Zeit (Tage) von Tag 1 bis zum Auftreten eines AC-bestätigten NMOSD-Schubs an oder vor Tag 197. Die folgenden Null- und Alternativhypothesen waren mit dem primären Endpunkt verbunden: H_{01}: $HR^{+} = 1$ vs H_{11}: $HR^{+} \neq 1$, H_{02}: $HR^{ALL} = 1$ vs H_{12}: $HR^{\mathrm{ALL}} \neq 1$, wobei HR^{+} das Hazard Ratio (HR) eines AC-bestätigten NMOSD-Schubs für Inebilizumab im Vergleich zu Placebo bei AQP4-IgG-seropositiven Patienten angibt. HR^{ALL} bezeichnet die gleiche Größe für die ITT-Population. Ein Wert von $HR^{+} < 1$ oder ein positiver Wert der relativen Reduktion würde die Wirksamkeit von Inebilizumab im Vergleich zu Placebo in der seropositiven Kohorte anzeigen. Ähnliche Interpretationen gelten für HR^{ALL}. Für die aktuelle Studie implizierte der angestrebte Behandlungseffekt von 60 % eine HR von 0,4. Nur AC-bestätigte Schübe mit einem Untersuchungstermin innerhalb von 120 Stunden (5 Tagen) nach dem Auftreten der Symptome und alle Untersuchungen, die innerhalb von 10 Tagen nach einem Untersuchungstermin abgeschlossen wurden, wurden in die primäre Analyse einbezogen. Andere AC-bestätigte Schübe, die nicht in die primäre Analyse einbezogen wurden, wurden in andere unterstützende Analysen aufgenommen. Es wurde keine Imputation für fehlende Daten für die primäre Analyse durchgeführt. Die Patienten wurden entsprechend ihrer ursprünglichen Randomisierung analysiert, unabhängig von der tatsächlich erhaltenen Behandlung. Der geplante Datenstichtag für die primäre Analyse war der Zeitpunkt, an dem der letzte Patient Abschlussuntersuchung nach dem 67. AC-bestätigten NMOSD-Schubs abgeschlossen hat, oder nachdem alle Patienten die RCP abgeschlossen haben, wenn keine 67 AC-bestätigte Schübe aufgetreten sind, oder wenn der letzte Patient die Abschlussuntersuchung nach dem Ende der Rekrutierung auf Empfehlung des IDMC basierend auf dem Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit abgeschlossen hat. **Analysemethoden für sekundäre und andere Wirksamkeitsendpunkte** Die Analysen für die wichtigsten sekundären Endpunkte für die AQP4-IgG seropositiven Patienten waren wie folgt: • *EDSS-Verschlechterung*: Der Behandlungseffekt für den sekundären Wirksamkeitsendpunkt, basierend auf der EDSS-Verschlechterung, wurde anhand eines logistischen Regressionsmodells der Behandlung und dem EDSS-Basiswert als erklärende Variablen bewertet. Der Prozentsatz der Patienten, die den Endpunkt erreichten, Odds Ratios, p-Wert und 95 % KI der Odds Ratios

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		werden dargestellt. • *Niedrigkontrastsehschärfe*: Der Behandlungseffekt für die Niedrigkontrastsehschärfe, gemessen an der Veränderung des binokularen Wertes bei der Landoltring-Sehtafel bei niedrigem Kontrast gegenüber Baseline, wurde mit Hilfe eines Kovarianzanalyse-Modells ermittelt, das die Behandlung und den Wert der binokularen Landoltring-Sehtafel bei Baseline als erklärende Variablen verwendete. • *MRT-Läsionen und stationäre Krankenhausaufenthalte:* Der Behandlungseffekt für die sekundären Wirksamkeitsendpunkte, basierend auf der kumulativen Anzahl aktiver MRT-Läsionen und der Anzahl NMOSD-bedingter stationärer Krankenhausaufenthalte, wurde mittels negativer Binomialregression mit der Behandlung als erklärender Variable getestet. Ähnliche Analysen wurden für die ITT-Population durchgeführt, indem die oben erwähnten Modelle um eine Indikatorvariable für den Serostatus erweitert wurden. Die jährliche Schubrate (Gesamtzahl der AC-bestätigten NMOSD-Schübe, normiert auf Personenjahre) während jeder Exposition mit Inebilizumab wurde deskriptiv zusammengefasst. Fehlende Werte der sekundären Wirksamkeitsendpunkte aufgrund von Dropout oder fehlenden Daten sollten wie folgt behandelt werden: 1. Für die Verschlechterung des EDSS-Endpunkts gegenüber Baseline werden fehlende Werte gemäß der Imputationsregel für Non-Responder als "Verschlechterung" betrachtet. 2. Für den Endpunkt der Niedrigkontrastsehschärfe wird der letzte nicht fehlende Wert für die Analyse berücksichtigt. <u>Sensitivitätsanalysen in Bezug auf die Wirksamkeit</u> Die folgenden vorgeplanten Sensitivitätsanalysen des primären Endpunkts wurden durchgeführt: 1. Analyse unter Verwendung des Cox-Regressionsmodells mit folgenden Baseline-Charakteristika und Behandlung als erklärende Variablen: • Anzahl der vorherigen NMOSD-Schübe • Baseline EDSS-Wert 2. Analyse ähnlich der Primäranalyse (Schübe aus allen Strata) basierend auf einstimmig bewerteten Schüben (alle 3 Bewerter stimmen zu) als Ereignisse, die restlichen Patienten werden als zensiert betrachtet. 3. Analyse ähnlich der primären Analyse (Schübe von allen Strata) unter Einbeziehung von Patienten, welche die RCP vorzeitig abgebrochen haben, ohne einen AC-bestätigten Schub zu erleiden, als Behandlungsfehler (Ereignisse); die verbleibenden Patienten werden als zensiert betrachtet. 4. Analyse analog zur Primäranalyse (Schübe von allen Strata) unter Einbeziehung der SFP-Daten für Patienten, welche die RCP vorzeitig absetzen, ohne einen AC-bestätigten Schub zu erleiden. Schub-Daten aus der SFP bis zu 204 Tage nach der ursprünglichen Randomisierung des Patienten werden in der Analyse für Patienten verwendet, welche die RCP vorzeitig absetzen. Wenn der Patient keine Schübe in der SFP vor oder Tag 204 hatte, wird er an Tag 204 zensiert. 5. Analyse ähnlich der Primäranalyse (Schübe von allen Strata) nur auf Basis klinischer Kriterien (d. h. unter Ausschluss von Schüben, die MRT-abhängige

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Kriterien erfordern); die verbleibenden Patienten werden als zensiert betrachtet. 6. Die Auswirkungen des Verlustes von Schüben außerhalb der Schubbewertungsfenster in der primären Analyse werden ausgewertet. Die AC-bestätigten Schübe, die in verschiedene Schubbewertungsfenster fallen, werden ähnlich wie in der Primäranalyse analysiert. a. Schübe unabhängig vom Schubbewertungsfenster; b. Schübe mit einem Beurteilungsbesuch, der innerhalb von 72 Stunden (3 Tagen) nach der Meldung der Symptome angesetzt wurde, und alle Beurteilungen, die innerhalb von 5 Tagen nach einem Beurteilungsbesuch durchgeführt wurden; c. Schübe mit einem Beurteilungsbesuch, der innerhalb von 72 Stunden (3 Tagen) nach dem Melden der Symptome angesetzt wurde, unabhängig davon, ob alle Beurteilungen innerhalb von 5 Tagen nach einem Beurteilungsbesuch durchgeführt werden. 7. Die Auswirkungen von Schüben mit Beginn vor Erreichen der vollen PD-Wirkung von Inebilizumab werden bewertet. Patienten mit AC-bestätigten Schüben mit Beginn am oder vor Tag 15 werden zum Zeitpunkt des Schubs zensiert. 8. Analyse ähnlich der Primäranalyse, einschließlich AC-bestätigter Schübe bis einschließlich 27.01.2017; die verbleibenden Patienten werden am 27.01.2017 zensiert (der zuständige Ansprechpartner des Sponsors, jedoch nicht das Studienteam, erhielt vom IDMC die Empfehlung, die Rekrutierung zu stoppen und die RCP der Studie am 27.01.2017 abzuschließen). Auf Wunsch der US-FDA wurde auch eine Sensitivitätsanalyse zu den von den Patienten berichteten Rückfällen durchgeführt. Die Compliance mit der Studienmedikation für beide Behandlungsarme und deren Einfluss auf die primären und wichtigen sekundären Studienergebnisse wurden untersucht. Der Sponsor bewertete auch die Auswirkungen auf wichtige Studienergebnisse von Studienstandorten mit Prüfärzten, die finanzielle Interessen offenlegten. <u>Multiplizitätsanpassung</u> Die Studie wurde so konzipiert, dass die gesamte 2-seitige Typ-I-Fehlerrate von α=0,05 basierend auf dem Bonferroni-basierten Kettenverfahren stark kontrolliert wurde [134, 135]. Die primäre Nullhypothese sollte zunächst hierarchisch mit α=0,05 in der AQP4-IgG-seropositiven Kohorte getestet werden und, falls signifikant, in der ITT-Population mit α=0,05 weiter getestet werden. Wenn und nur wenn der Behandlungsgruppenvergleich innerhalb der ITT-Population statistisch signifikant war, würden die Sekundärhypothesen getestet werden. Die Nullhypothesen für die 4 wichtigsten sekundären Endpunkte folgten der gleichen sequenziellen Teststrategie wie die primäre Analyse (Testung zuerst innerhalb der seropositiven Patienten, gefolgt von der ITT-Population, wenn der Vergleich innerhalb der seropositiven Patienten statistisch signifikant war). Jede sekundäre Hypothese wurde zunächst auf Basis der Bonferroni-Methode mit α=0,05/4=0,0125 getestet. Wenn die Nullhypothese für einen bestimmten sekundären Endpunkt sowohl in der seropositiven als auch in der ITT-Population abgelehnt wurde, sollte der eingesparte Typ-I-Fehler gleichermaßen auf die anderen nicht abgelehnten Sätze der sekundären Nullhypothesen übertragen werden. Das Testverfahren sollte so lange wiederholt werden, bis alle Nullhypothesen abgelehnt wurden oder keine weitere Nullhypothese abgelehnt werden konnte.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Pharmakokinetische Analysen Die geplante PK-Analyse sollte die Inebilizumab-Konzentration deskriptiv nach Besuchen getrennt nach AQP4-IgG seropositiven und seronegativen NMOSD-Patienten beschreiben. Die mittlere Inebilizumab-Konzentration gegen die Zeit sollte nach AQP4-IgG-seropositiven und seronegativen Patienten aufgetragen werden. Die PK-Parameter sollten mit nicht-kompartimentellen Methoden geschätzt werden. Die PK-Parameter sollten nach AQP4-IgG-seropositiven und seronegativen NMOSD-Patienten aufgelistet und deskriptiv zusammengefasst werden. Pharmakodynamische Analysen **B-Zell-Zahlen**: Die absoluten B-Zell-Zahlen (CD19 und CD20) und der entsprechende Prozentsatz, basierend auf dem Baseline-Wert, wurden deskriptiv nach Besuch zusammengefasst. **Plasma-Gensignatur**: Die Veränderung der Plasma-Gensignatur gegenüber Baseline nach Besuch wurde für alle Patienten und nach Serostatus beim Screening deskriptiv zusammengefasst. **AQP4-IgG-Titer**: Gemäß den geplanten Analysen sollten die AQP4-IgG-Titerwerte und die entsprechenden Veränderungen gegenüber Baseline bei jedem Besuch zusammengefasst werden. Die Veränderung gegenüber Baseline sollte auf der Grundlage eines Kovarianzanalyse-Modells mit Baseline und der Behandlung als erklärende Variablen analysiert werden. Immunogenität Die geplanten Analysen zur Immunogenität beinhalteten die Bewertung der Anzahl (Prozent) der Patienten, die im Vergleich zu Baseline ADA-positiv waren und die Kategorisierung aller positiven Patienten als entweder: • Dauerhaft positiv (definiert als positiv bei ≥ 2 Messungen nach Baseline [mit ≥ 16 Wochen zwischen der ersten und letzten positiven Messung] oder positiv bei der letzten Messung nach Baseline) • Vorübergehend positiv (definiert als negativ bei der letzten Post-Baseline-Bewertung und positiv bei nur einer Post-Baseline-Bewertung oder bei ≥ 2 Post-Baseline-Bewertungen [mit < 16 Wochen zwischen der ersten und der letzten positiven Bewertung]) Zusätzliche Analysen wurden durchgeführt, um den Einfluss von ADA auf die Wirksamkeit zu bewerten und um die TEAEs bei ADA-positiven Patienten zusammenzufassen. Sicherheitsanalysen Unerwünschte Ereignisse (UEs) werden unter Verwendung der aktuellen Version des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) der entsprechenden System-Organ Klasse (SOC) und den bevorzugten Begriffen (PT) zugeordnet. Die Häufigkeit, der Schweregrad und der Zusammenhang mit dem Prüfpräparat werden zusammengefasst. Spezifische UEs werden für jeden Patienten einmal gezählt, um die Prozentsätze zu berechnen. Wenn dasselbe UE bei einem Patienten mehrfach auftritt, wird der höchste Schweregrad und der höchste Grad des Zusammenhangs angegeben. Wenn irgendwelche Assoziationen von Interesse zwischen UEs und

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>
Baseline-Charakteristika beobachtet werden, können zusätzliche stratifizierte Ergebnisse präsentiert werden. Alle behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse (TEAEs) werden sowohl insgesamt als auch kategorisiert nach MedDRA SOC Version 23.1 und PT zusammengefasst.

Unerwünschte Ereignisse
Die folgenden aufgeführten Definitionen von TEAE werden für die Analyse von unerwünschten Ereignissen basierend auf verschiedenen Studienzeiträumen verwendet. Die UE(RCP), UE(OLP) und UE(SFP) stehen für TEAEs während RCP, OLP bzw. SFP.

Definition von behandlungsbedingten UEs (TEAEs)
<table>
<tr><th>RCP</th><th>OLP</th><th>SFP</th><th>Jegliche Inebilizumab Exposition</th></tr>
<tr><td>Bei Patienten, die an der OLP teilnehmen, wird ein TEAE als jedes UE definiert, das bei oder nach der ersten IP-Dosis im RCP bis zu dem Zeitpunkt vor der ersten OLP-Dosis auftritt.</td><td>Ein TEAE wird definiert als jedes UE mit einem Eintrittszeitpunkt bei oder nach der 1. Dosis von OLP bis einschließlich des Tages vor dem Eintritt in die SFP.</td><td>Ein TEAE wird definiert als jedes UE mit einem Beginn bei oder nach Eintritt in die SFP.</td><td>Ein TEAE wird definiert als jedes UE mit Beginn bei oder nach der ersten Inebilizumab-Dosis (entweder RCP oder OLP) bis einschließlich des Tages vor dem Eintritt in die SFP.</td></tr>
<tr><td>Bei Patienten, die nach der RCP in die SFP eintreten, wird eine TEAE als jedes UE definiert, das bei oder nach der ersten IP-Dosis in der RCP bis einschließlich des Tages vor dem Eintritt in die SFP auftritt.</td><td colspan="3" rowspan="2">---</td></tr>
<tr><td>Für Patienten, die nach der RCP nicht in die OLP oder SFP eintreten, wird ein TEAE als jedes UE definiert, das bei oder nach der ersten IP-Dosis in der RCP auftritt.</td></tr>
</table>

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
Die folgenden unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (Adverse Events
</td></tr>
</table>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		of Special Interest, AESI) werden zusammengefasst; die infusionsbedingte Reaktion, die anaphylaktische Reaktion und die Hypersensibilität werden aus dem Fallberichtsformular erfasst. Infektionen werden anhand der entsprechenden System-Organ-Klasse (SOC) identifiziert; für die übrigen AESI werden vor der Sperrung der Datenbank entsprechende Suchkriterien festgelegt. • Infusionsbedingte Reaktion • Anaphylaktische Reaktion • Hypersensitivität • Infektionen • Anomalie der Leberfunktion • Zytopenie • Opportunistische Infektion • Progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML) Symptome, die einer infusionsbedingten Reaktion entsprechen, werden separat zusammengefasst und nicht mit der TEAE-Analyse kombiniert. *Todesfälle und Behandlungsabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen* Todesfälle, tödliche UEs und UEs, die zum Abbruch der Behandlung mit IP führten, werden zusammengefasst. *Analyse von unerwünschten Ereignissen und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen* Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, während der RCP, OLP, SFP und jeder Inebilizumab-Exposition, werden wie zuvor beschrieben zusammengefasst. Die TEAEs pro 100 Personenjahre für einen bestimmten Berichtszeitraum werden wie folgt berechnet: $= 100 \times \frac{Gesamtzahl\ der\ TEAEs\ f\ddot{u}r\ einen\ bestimmten\ Berichtszeitraum}{Gesamte\ Personenjahre\ f\ddot{u}r\ den\ spezifischen\ Berichtszeitraum}$ *Analyse der nicht NMO-bedingten TEAE* Die Anzahl (%) der Fälle wird nach dem PT für RCP zusammengefasst, um den Grad der Übereinstimmung zwischen der Entscheidung des ACs und der Entscheidung des Prüfarztes über Symptome, die nicht mit NMO zusammenhängen und daher als TEAE gemeldet werden, zu ermitteln. Der Nenner wird durch die Gesamtzahl jedes dieser berichteten Symptome bestimmt. *Subgruppenanalysen unerwünschter Ereignisse* Die behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse (nach SOC und PT) während der RCP werden nach Geschlecht (männlich vs. weiblich) zusammengefasst. *Klinische Laborauswertung* Die Laborparameter werden zu Studienbeginn und während der gesamten Studie untersucht. Labortoxizitäten werden auf der Grundlage der Common Terminology

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Criteria for Adverse Events Version 4.0 (NCI CTCAE V 4.0) des National Cancer Institute definiert. Die folgenden Analysen werden für RCP und OLP präsentiert: • Grad 3-4 klinische Labor-Toxizitäten • Baseline Toxizitätsgrad in verschiedenen Laborkategorien • Schlechtester Toxizitätsgrad (während der Post-Baseline-Phase) in verschiedenen Laborkategorien • Toxizitätsgrad nach Besuch in verschiedenen Laborkategorien • Mindestens 2 Grad Verschiebung von Baseline zum schlechtesten Toxizitätswert in verschiedenen Laborkategorien • Verschiebungen von der Baseline relativ zum Normalbereich in verschiedenen Laborkategorien • Absolute Werte, Veränderung und prozentuale Veränderungen der Laborwerte *Andere Sicherheitsauswertungen* Columbia Suicide Severity Rating Scale Die C-SSRS beinhaltet eine Reihe von Sondierungsfragen, die nach möglichen suizidalen Gedanken und Verhaltensweisen fragen und diese Ereignisse im Rahmen des Beurteilungsprozesses in 11 Kategorien einordnen. Die als wichtig erachtete Terminologie umfasst 5 Stufen von Suizidgedanken, 5 Stufen von suizidalem Verhalten und die Kategorie "selbstverletzendes Verhalten, keine suizidale Absicht". Verschiedene Versionen des C-SSRS werden bei verschiedenen Besuchen während der Studie verabreicht. Der "Baseline/Screening"-Fragebogen wird jedem Patienten beim Screening ausgehändigt. Diese Version der Skala kombiniert die "Baseline"- und die "Screening"-Version, um die Suizidalität im Leben der Patienten und während eines vordefinierten Zeitraums zu bewerten. Die "Seit dem letzten Besuch"-Version der C-SSRS wird bei allen Besuchen für alle Patienten, die in die Studie randomisiert wurden, durchgeführt. Die folgenden Ergebnisse sind C-SSRS-Kategorien und haben binäre Antworten (ja/nein). Die Kategorien wurden gegenüber der eigentlichen Skala neu geordnet, um die Definitionen der zusammengesetzten und vergleichenden Endpunkte zu erleichtern und die Darstellung der Ergebnisse übersichtlicher zu gestalten. **C-SSRS-Kategorien für die Berichterstattung** **Kategorie #** | **Kategorie** 1 | Wunsch, tot zu sein 2 | Unspezifische aktive Suizidgedanken 3 | Aktive Suizidgedanken mit beliebigen Methoden (nicht Plan) ohne Absicht zu handeln 4 | Aktive Suizidgedanken mit einer gewissen Handlungsabsicht, ohne konkreten Plan 5 | Aktive Suizidgedanken mit konkretem Plan und Absicht

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

6	Vorbereitende Handlungen oder Verhaltensweisen
7	Abgebrochener Versuch
8	Unterbrochener Versuch
9	Tatsächlicher Versuch (nicht tödlich)
10	Vollendeter Selbstmord
11	Selbstverletzendes Verhalten ohne suizidale Absicht (nicht suizidal)

Das folgende Ergebnis ist ein numerischer Wert, der aus den C-SSRS-Kategorien abgeleitet wird. Der Score wird bei jeder Bewertung für jeden Patienten erstellt und dient zur Bestimmung des Behandlungserfolgs.

Suizidale Gedanken Score: Die maximale Kategorie der Suizidgedanken (1-5 auf dem C-SSRS), die bei der Beurteilung vorliegt. Zuweisung von einem Wert von 0, wenn keine Gedanken vorhanden sind.

Zusammengesetzte Endpunkte, die auf der Grundlage der obigen Kategorien zu bewerten sind, sind folgendermaßen definiert:

Endpunkt	Beschreibung
Suizidale Gedanken	Eine "Ja"-Antwort zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Behandlung auf eine der 5 Fragen zu Suizidgedanken (Kategorien 1-5) im C-SSRS.
Suizidales Verhalten	Eine "Ja"-Antwort zu irgendeinem Zeitpunkt während der Behandlung auf eine der 5 Fragen zu suizidalem Verhalten (Kategorien 6-10) auf dem C-SSRS.
Suizidale Gedanken oder suizidales Verhalten	Eine "Ja"-Antwort zu irgendeinem Zeitpunkt während der Behandlung auf eine der 10 Fragen zu Suizidgedanken und suizidalem Verhalten (Kategorien 1-10) im C-SSRS.

Einige dieser Endpunkte hängen von der unten definierten Definition des Suizidale Gedanken Score ab.

Die zu bewertenden vergleichenden Endpunkte sind in folgender Auflistung definiert.

Vergleichende Endpunkte basierend auf C-SSRS

Endpunkt	Beschreibung
Behandlungsbedingte Suizidgedanken im Vergleich zu Baseline	Ein Anstieg des maximalen Wertes für Suizidgedanken während der Behandlung gegenüber der maximalen Kategorie für Suizidgedanken zu Beginn der Behandlung (mit Ausnahme der "Lebenszeit"-Werte der Baseline/Screening C-SSRS-Skala).
Behandlungsbedingte schwere Suizidgedanken im Vergleich zu Baseline	Ein Anstieg des maximalen Wertes für Suizidgedanken auf 4 oder 5 auf der C-SSRS-Skala während der Behandlung von Baseline von 0-3 (ausgenommen "Lebenszeit"-Werte auf der Baseline/Screening-C-SSRS-Skala).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

Verbesserung der Selbstmordgedanken	Definiert als eine Abnahme der Suizidgedanken zum interessierenden Zeitpunkt (z. B. während RCP und OLP) gegenüber Baseline.
Auftreten von suizidalem Verhalten im Vergleich zur gesamten Vorgeschichte	Das Auftreten von suizidalem Verhalten (Kategorien 6-10) während der Behandlung gegenüber dem Nichtvorhandensein von suizidalem Verhalten (Kategorien 6-10) zu Beginn der Behandlung (beinhaltet "Lebenszeit"- und/oder "Screening"-Werte aus der Baseline/Screening C-SSRS Skala).

Die Analyse der C-SSRS beschränkt sich auf Patienten, die sowohl bei der Baseline- als auch bei der Post-Baseline-Behandlung mindestens eine Reaktion zeigen. Die Anzahl (%) der Patienten, die jede der in den Listen definierten Kategorien erfüllen, sowie der Wert für Suizidgedanken werden deskriptiv dargestellt; es wird kein p-Wert ermittelt. Fehlende Daten werden nicht imputiert.

Vitalparameter

In dieser Studie werden die Veränderungen der folgenden Vitalparameter gegenüber Baseline erfasst: systolischer Blutdruck, diastolischer Blutdruck, Körpertemperatur, Pulsfrequenz und Atemfrequenz.

Die Daten zu den Vitalparametern werden mit Hilfe der deskriptiven Statistik nach Besuch und nach Behandlungsgruppe zusammengefasst. Für die Vitaldaten, die am Tag der Verabreichung erhoben wurden, werden die Vitaldaten auch nach Zeitpunkten von Interesse dargestellt. Die interessierenden Zeitpunkte sind wie folgt:

- Beurteilung vor der Dosis
- Während der Verabreichung der Dosis: 15min, 30min
- Nach der Verabreichung der Dosis: unmittelbar nach der Dosis, die letzte Beurteilung vor der Entlassung

Elektrokardiogramm

Es werden deskriptive Statistiken für die folgenden Elektrokardiogramm (EKG)-Variablen vorgelegt:

- Herzfrequenz (bpm), RR-Intervall (msec), PR-Intervall (msec), Vorhoffrequenz (bpm), QRS-Dauer (msec), Herzfrequenz (bpm), QT-Intervall (msec)

Das korrigierte QT-Intervall auf der Grundlage des Fridericia-Ansatzes, $QTc=QT/RR^{0,33}$ mit QT in msec und RR in Sekunden, wird ebenfalls abgeleitet und deskriptiv zusammengefasst. Darüber hinaus werden die folgenden Zusammenfassungen geliefert:

Anzahl (%) der Patienten, welche die folgenden Kriterien erfüllen:

- QTc-Intervall > 450
- QTc-Intervall > 480

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• QTc-Intervall > 500 • Anstieg des QTc-Intervalls gegenüber Baseline > 30 • QTc-Intervall erhöht sich gegenüber Baseline um > 60 • Ergebnis (normal, abnormal, nicht klinisch signifikant, abnormal, klinisch signifikant), wie im Fallberichtsformular erfasst <u>Körpergewicht</u> Die Veränderung des Körpergewichts gegenüber Baseline wird für RCP deskriptiv zusammengefasst. Es wird eine Verschiebungsanalyse der folgenden BMI-Kategorien durchgeführt: • Untergewicht (<18,5 kg/m^2) • Normalgewicht (18,5 kg/m^2 - 24,9 kg/m^2) • Übergewicht (25 kg/m^2 - 29,9 kg/m^2) • Adipositas (≥ 30 kg/m^2)
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<u>Subgruppenanalysen</u> Die folgenden fünf Subgruppenanalysen wurden für die ITT-Population für die Wirksamkeitsendpunkte durchgeführt: • Geschlecht (männlich vs. weiblich) • Baseline-EDSS-Wert (< 5 vs. ≥ 5) • Anzahl der vorherigen NMOSD-Schübe (< 2 vs. ≥ 2) • Kategorie der Krankheitsdauer (< 5 Jahre vs. ≥ 5 Jahre) • AQP4-IgG-Serostatus (positiv vs. negativ) wie beim Screening bestimmt Für die Sicherheitsanalyse war eine Analyse nach AQP4-IgG-Serostatus (positiv vs. negativ) vorgesehen. Zusätzlich wurden die TEAEs (nach SOC und PT) während der RCP nach Geschlecht (männlich vs. weiblich) zusammengefasst. Auf Wunsch der US-amerikanischen FDA wurden Subgruppenanalysen nach Ethnie, Standortregion und vorheriger Behandlung zur Prävention von NMO-Schüben zum primären Endpunkt sowie eine Gesamtzusammenfassung der TEAEs während der RCP durchgeführt.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Charts (Abbildung 4-16) im Anschluss an diese Tabelle.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,	a) Randomisiert wurden: <u>Gesamtpopulation</u> Inebilizumab n=175 Placebo n=56 <u>AQP4-IgG-seropositive Population</u> Inebilizumab n=161 Placebo n=52

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	b) Tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben: <u>Gesamtpopulation</u> Inebilizumab n=174 Placebo n=56 <u>AQP4-IgG-seropositive Population</u> Inebilizumab n=161 Placebo n=52 c) In der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden: <u>Gesamtpopulation</u> Inebilizumab n=174 Placebo n=56 <u>AQP4-IgG-seropositive Population</u> Inebilizumab n=161 Placebo n=52
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<u>AQP4-IgG-seropositive NMOSD-Patienten</u> *Randomisiert wurden:* Placebo n=52 Inebilizumab n=161 *Tatsächlich behandelt wurden:* Placebo n=52 Inebilizumab n=161 *Die RCP beendet haben:* Placebo n=50 Inebilizumab n=157 *Die RCP nicht beendet haben:* Placebo n=2 • Entzug der Einverständniserklärung n=1 • Andere Gründe n=1 Inebilizumab n=4 • Unerwünschtes Ereignis n=2 • Entzug der Einverständniserklärung n=1 • Andere Gründe n=1 *Die OLP begonnen haben:*

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		RCP-Placebo n=47 RCP-Inebilizumab n=154 *Die OLP beendet haben:* RCP-Placebo n=39 RCP-Inebilizumab n=122 *Die OLP nicht beendet haben:* RCP-Placebo n=8 • Unerwünschtes Ereignis n=1 • Tod n=1 • Andere Gründe n=1 Inebilizumab n=32 • Unerwünschtes Ereignis n=2 • Tod n=2 • Weiterverfolgung verloren n=1 • Entzug der Einverständniserklärung n=13 • Andere Gründe n=14
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Patienten / Patienten und der Nachbeobachtung	<u>Studienzeitraum</u> Datum der ersten Aufnahme: 06.01.2015 Datum des letzten Patientenbesuchs: 06.11.2020 Die Studie bestand aus einem Screening-Phase, der randomisiert-kontrollierten Phase (RCP) und einer open-label Phase (OLP). Deie Screening-Phase betrug 28 Tage, wobei dieser unter bestimmten Umständen verlängert wurde. Die RCP dauerte 197 Tage. Die Patienten erhielten das Prüfpräparat an Tag 1 und Tag 15 der RCP. Die Dauer der OLP betrug für alle Teilnehmer mindestens 2 Jahre. Die OLP wurde beendet und die Studie ist abgeschlossen. Nach der Verabreichung von Inebilizumab an Tag 1 der OLP (und bei Patienten, die während der RCP Placebo erhielten, an Tag 15) erhielten die Patienten Inebilizumab alle 6 Monate für die Dauer der OLP.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	<u>Empfehlung des unabhängigen Datenüberwachungskomitees</u> Die Rekrutierung der Studie wurde auf Empfehlung des IDMC gestoppt. Am 07.09.2018 erhielt der Sponsor vom IDMC die Empfehlung, die Rekrutierung zu beenden und alle Patienten in der RCP in die open-Label-Behandlungsgruppe zu wechseln. Zu diesem Zeitpunkt waren 231 Patienten eingeschlossen, von denen 230 behandelt wurden, und es waren 42 AC-bestätigte NMOSD-Schübe in der RCP aufgetreten (ein zusätzlicher AC-bestätigter NMOSD-Schub trat vor dem Daten-Cutoff auf, so dass insgesamt 43 AC-bestätigte NMOSD-Schübe in der RCP auftraten). Die Empfehlung des IDMC basierte auf der Einschätzung, dass die Wirksamkeit nachgewiesen war und es keine Rechtfertigung gab, die Studie fortzusetzen und die Patienten im Placebo-Arm dem Risiko auszusetzen, einen Schub zu entwickeln.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Der Sponsor akzeptierte die Empfehlung des IDMC, während das Studienteam verblindet blieb und die Ergebnisse der unabhängigen Analysen des IDMC erst nach der Datenbanksperre erhielt. Der Sponsor teilte die Empfehlung den Prüfärzten und Gesundheitsbehörden mit und die Rekrutierung wurde am 24.09.2018 beendet. Allen RCP-Patienten wurde die Möglichkeit gegeben, in die OLP zu wechseln oder die Studie zu verlassen und in die SFP einzutreten. Alle Patienten, die sich zu diesem Zeitpunkt im Screening befanden, wurden nicht randomisiert und wurden als "Screening-failed" eingestuft. Zu diesem Zeitpunkt begann die Prozedur für die Zentren, alle Patienten aus der RCP zu entfernen und ihnen die Möglichkeit zu geben, in die OLP zu wechseln. Der letzte RCP-Besuch für den letzten Patienten fand am 26.10.2018 statt. Das Studienteam blieb bis nach der Datenbanksperre am 18.12.2018 verblindet. Die endgültige Rekrutierung betrug 231 Patienten mit 43 AC-bestätigten Schüben im RCP.
a: nach CONSORT 2010.		

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

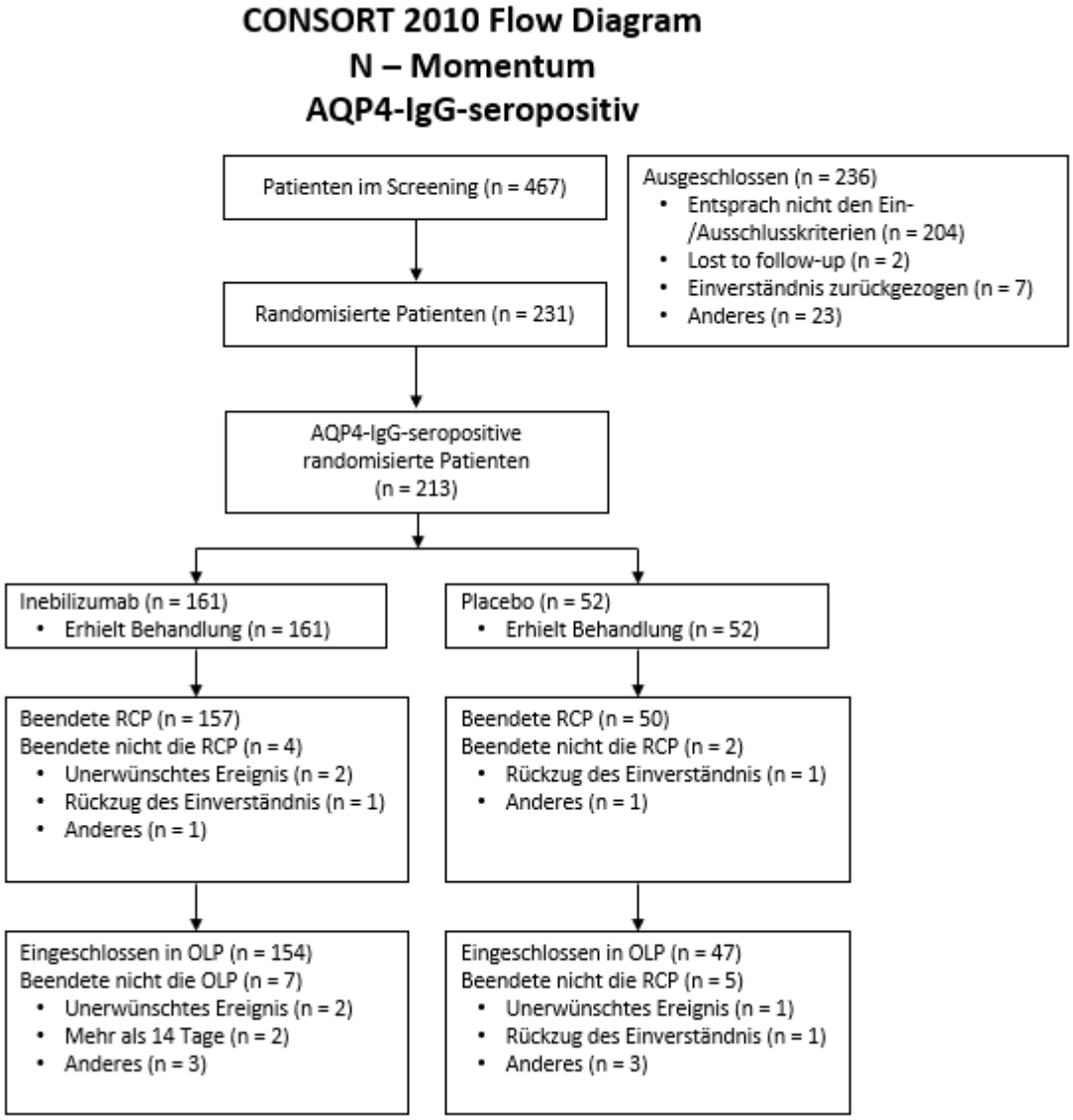

Abbildung 4-16: Patientenfluss der AQP4-IgG-seropositiven Studienteilnehmer in der Studie N-MOmentum.

Tabelle 4-182 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die OLP der Studie N-MOmentum nach TREND

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
Titel und Abstract		
1	Titel, Zusammenfassung	A Double-masked, Placebo-controlled Study with Open-label Period to Evaluate the Efficacy and Safety of MEDI-551 in Adult Subjects with Neuromyelitis Optica and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders Eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie mit offener Anschlussphase zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
		MEDI-551 bei erwachsenen Patienten mit Neuromyelitis-optica und Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen Neben der RCP, der Placebo-kontrollierten Phase der Studie N-MOmentum, wurde in der OLP die Langzeitwirksamkeit und Sicherheit von Inebilizumab untersucht. Dabei erhielten alle teilnehmenden Patienten Inebilizumab, weshalb die OLP als einarmige Studie angesehen werden kann.
Einleitung		
2	Wissenschaftlicher Hintergrund des Studiendesigns und der Rationalen	Die primäre Hypothese für diese Phase-2/3-Studie ist, dass Inebilizumab durch die Depletion von B-Zellen das Risiko eines NMOSD-Schubs im Vergleich zu Placebo verringern kann und damit das Risiko einer irreversiblen Behinderung durch solche Schübe effektiv reduziert. Zur Rolle der B-Zellen in der Pathogenese der NMOSD gehören die Produktion von Autoantikörpern, die Sekretion von pro-inflammatorischen Faktoren und die Antigenpräsentation [126]. Die Rolle der B-Zellen bei NMOSD wird auch durch die Ergebnisse einarmiger Studien mit Rituximab, einem B-Zell-depletierenden chimären mAb gegen das humane CD20-Molekül [127], unterstützt, die insgesamt auf einen therapeutischen Nutzen der B-Zell-Depletion bei NMOSD hinweisen [128-132]. In der OLP wurde die Behandlung der Patienten mit Inebilizumab über mindestens 2 Jahre untersucht.
Methoden		
3	Patienten/Studienteilnehmer (z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, Sampling Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting))	Die Studienpopulation der OLP basiert auf den Patienten, welche in der RCP eingeschlossen und in die beiden Studienarme randomisiert wurden. Jedem Patienten wurde die Möglichkeit gegeben, in die OLP zu wechseln und mit Inebilizumab behandelt zu werden. Die Ein- und Ausschlusskriterien der RCP (und somit auch der OLP) sind im CONSORT-Statement unter Punkt 4a aufgeführt. Die N-MOmentum-Studie fand an 82 Standorten in 24 Ländern statt: Australien, Bulgarien, Deutschland, Estland, Hongkong, Israel, Japan, Kanada, Kolumbien, Republik Korea, Mexiko, Republik Moldau, Neuseeland, Peru, Polen, Russische Föderation, Serbien, Südafrika, Taiwan, Thailand, Tschechische Republik, Türkei, Ungarn und den USA.
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	In der OLP erhielten alle Patienten Inebilizumab. Die Patienten, welche in der RCP in der Placebogruppe waren, erhielten an Tag 1 und Tag 15 der OLP 300 mg Inebilizumab. Die Patienten, welche in der RCP in der Inebilizumab-Gruppe waren, erhielten an Tag 1 der OLP 300 mg Inebilizumab und an Tag 15 Placebo verabreicht. MedImmune stellte den Prüfärzten ein Prüfpräparat in 10-ml-Durchstechflaschen zur Verfügung, das entweder Inebilizumab oder Placebo enthielt. Das Prüfpräparat (Inebilizumab oder Placebo) enthält keine neuen Hilfsstoffe.

<table>
<tr><th>Item [a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>
Das Prüfpräparat wurde in projektspezifischen Kits mit je 3 Durchstechflaschen an die Prüfstelle geliefert. Jedes Kit hatte eine eindeutige Nummer, die auf allen Etiketten innerhalb des Kits (d. h. auf dem äußeren Kartonetikett und dem Etikett jeder Durchstechflasche im Karton) aufgedruckt war.

Das Prüfpräparat wurde zur Verabreichung in einem 250 ml 0,9 %-igen Natriumchlorid-IV-Infusionsbeutel verdünnt.

<table>
<tr><th>Prüf-präparat</th><th>Hersteller</th><th>Konzentration und Formulierung im Lieferzustand</th></tr>
<tr><td>Inebilizumab (100 mg Durchstechflasche)</td><td>MedImmune, LLC</td><td>Inebilizumab zur intravenösen Verabreichung wird in 10-mL-Durchstechflaschen geliefert, die mit einer nominalen 10-ml-Lösung von Inebilizumab in einer Konzentration von 10 mg/ml gefüllt sind, die 20 mM Histidin/Histidin-Hydrochlorid, 70 mM NaCl, 106 mM (4 % [w/v]) Trehalose-Dihydrat und 0,01 % (w/v) Polysorbat 80, pH 6,0, enthält.</td></tr>
<tr><td>Placebo</td><td>MedImmune, LLC</td><td>Placebo zur intravenösen Verabreichung wird in 10-ml-Durchstechflaschen geliefert, die mit 10 ml (nominal) Lösung gefüllt sind, die 10 mM Histidin/Histidinhydrochlorid, 75 mM NaCl, 106 mM (4 % [w/v]) Trehalose-Dihydrat, 0,02 % (w/v) Polysorbat 80, pH 6,0 enthält.</td></tr>
<tr><td colspan="3">IV=intravenös; NaCl=Natriumchlorid; w/v=Gewicht pro Volumen.</td></tr>
</table>

Die Durchstechflaschen mit Inebilizumab und Placebo wurden bei 2 bis 8 °C gelagert und nicht eingefroren oder geschüttelt.
</td></tr>
<tr><td>5</td><td>Studienziele</td><td>Das Zeil der OLP war die Untersuchung zur Wirksamkeit und Sicherheit von Inebilizumab als Langzeittherapie. Die OLP sollte mindestens 2 Jahre dauern</td></tr>
<tr><td>6</td><td>Zielkriterien (z. B. primäre- und sekundäre Endpunkte, Methoden zur</td><td>Die Zielkriterien der RCP der Studie N-MOmentum sind im CONSORT-Statement unter Punkt 2b dargestellt. In der OLP wurden nicht mehr alle Endpunkte erhoben.</td></tr>
</table>

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	Folgende Parameter waren Teil der Studienbesuche der OLP: • SF-36v2 Health Survey • Schmerz-NRS • mRS • Physiologische/neurologische Begutachtung • C-SSRS • Untersuchung des Patienten auf neue/verschlimmerte Symptome im Zusammenhang mit NMOSD • Unabhängige Durchführung des EDSS/FSS • Unabhängige augenärztliche Untersuchung (Sehschärfentest mit hohem/niedrigem Kontrast, RAPD-Bewertung) • Prüfung von UEs/SUEs (einschließlich Infusionsreaktionen) Da in der OLP alle Patienten Inebilizumab erhielten, handelt es sich um eine einarmige Studie. Daher war eine statistische Auswertung nicht möglich und die Ergebnisse wurden deskriptiv erhoben.
7	Fallzahlbestimmung (und falls zutreffend: Interim Analysen und Abbruchregeln)	OLP-Population: Patienten, die mindestens eine Dosis von Inebilizumab während der OLP erhielten. Diese Patienten verfügen über Baseline-Daten aus der RCP. Jeder Teilnehmer der RCP hatte die Möglichkeit, nach Studienende in die OLP zu wechseln. Am 07.09.2018 erhielt der Sponsor vom IDMC die Empfehlung, die Rekrutierung zu beenden und alle Patienten in der RCP in die open-Label-Behandlungsgruppe zu wechseln. Der Sponsor akzeptierte die Empfehlung des IDMC, während das Studienteam verblindet blieb und die Ergebnisse der unabhängigen Analysen des IDMC erst nach der Datenbanksperre erhielt. Der Sponsor teilte die Empfehlung den Prüfärzten und Gesundheitsbehörden mit und die Rekrutierung wurde am 24.09.2018 beendet. Allen RCP-Patienten wurde die Möglichkeit gegeben, in die OLP zu wechseln oder die Studie zu verlassen und in die SFP einzutreten. Alle Patienten, die sich zu diesem Zeitpunkt im Screening befanden, wurden nicht randomisiert und wurden als "Screening-failed" eingestuft. Zu diesem Zeitpunkt begann die Prozedur für die Zentren, alle Patienten aus der RCP zu entfernen und ihnen die Möglichkeit zu geben, in die OLP zu wechseln. Der letzte RCP-Besuch für den letzten Patienten fand am 26.10.2018 statt. Das Studienteam blieb bis nach der Datenbanksperre am 18.12.2018 verblindet.
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten)	Die Zuordnung in der OLP basierte auf der Randomisierung der RCP. Folgende AQP4-IgG-seropositive Patienten nahmen an der OLP teil: • RCP-Placebo (n=47) • RCP-Inebilizumab (n=154)
9	Verblindung	Die Verblindung erfolgte wie in der RCP (beschrieben im CONSORT-Statement unter Punkt 11a und 11b). Die Verfahren zur Verblindung des Prüfpräparats wurden während des gesamten RCP sowie am 15. Tag des OLP befolgt, um sicherzustellen, dass die RCP-

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Behandlungszuweisungen auch nach Eintritt der Patienten in das OLP verblindet blieben. Weder die Patienten noch die Prüfer, wurden über die Zuordnung zur Behandlung entblindet, bis zum Abschluss der primären Analyse und Sperrung der Datenbank.
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Kleinste Analyseeinheit: Patient. Jeder Patient wurde einzeln untersucht und bewertet.
11	Statistische Methoden zur Bewertung der Zielkriterien	Die Erhebung der Endpunkte war in der OLP analog zur RCP. In der OLP wurden die Veränderungen der Endpunkte im Vergleich zu Baseline erhoben.
Resultate		
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle)	Die OLP basiert auf der Studie N-MOmentum.
13	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Patienten / Studienteilnehmer und der (Nach-) Beobachtung	Datum der ersten Aufnahme: 06.01.2015 Datum des letzten Patientenbesuchs: 06.11.2020 Die Studie bestand aus einem Screening-Phase, der randomisiert-kontrollierten Phase (RCP) und einer open-label Phase (OLP).
14	Patientencharakteristika zu Studienbeginn	siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1
15	Entsprechung/Äquivalenz zu Baseline und statistische Methoden, welche genutzt wurden, um Unterschiede zu Studienbeginn zu kontrollieren	Die Unterschiede in den beiden OLP-Studienarmen ist durch die Randomisierung in die beiden RCP-Studienarme bedingt.
16	Anzahl der ausgewerteten Patienten/Studienteilnehmer	**Intent-to-treat (ITT)-Population:** Patienten, die randomisiert wurden und ein Prüfpräparat erhielten, wurden in die ITT-Population aufgenommen. Diese Patienten wurden entsprechend ihrer randomisierten Behandlungsgruppe analysiert, unabhängig davon, ob sie ein anderes Prüfpräparat als das, auf das sie randomisiert waren, erhielten. **As-treated Population:** Patienten, die ein Prüfpräparat erhielten, wurden in die "As-treated"-Population aufgenommen. Konkret wurden Patienten, die auf Inebilizumab randomisiert wurden und alle Placebodosen erhielten, in die Placebogruppe aufgenommen; umgekehrt wurden Patienten, die auf Placebo randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Inebilizumab erhielten, in die aktive Behandlungsgruppe aufgenommen.

<table>
<tr><th>Item [a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>Open-Label-Population: Patienten, die mindestens eine Dosis von Inebilizumab während der OLP erhielten. Diese Patienten haben Baseline-Daten aus der RCP.
Jede Inebilizumab-Population: Patienten, die mindestens eine Dosis von Inebilizumab erhalten haben (entweder im RCP oder im OLP).
Nicht-OLP-Population: Untergruppe der As-treated Population, die nicht in die OLP übergegangen ist.

Die Patientenzahlen der einzelnen Populationen für die AQP4-IgG-seropositiven Patienten war folgendermaßen:
<table>
<tr><th>Population</th><th>RCP-Placebo</th><th>RCP-Inebilizumab</th><th>Gesamt</th></tr>
<tr><td>Alle Patienten randomisiert</td><td>52</td><td>161</td><td>213</td></tr>
<tr><td>Intent-to-treat (ITT)-Population</td><td>52</td><td>161</td><td>213</td></tr>
<tr><td>As-treated Population</td><td>52</td><td>161</td><td>213</td></tr>
<tr><td>Open-Label-Population</td><td>47</td><td>154</td><td>201</td></tr>
<tr><td>Jede Inebilizumab-Population</td><td>47</td><td>161</td><td>208</td></tr>
<tr><td>Nicht-OLP-Population</td><td>47</td><td>161</td><td>208</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>17</td><td>Ergebnisse und Schätzmethoden</td><td>siehe Abschnitt 4.3.1.3</td></tr>
<tr><td>18</td><td>Zusätzliche Analysen</td><td></td></tr>
<tr><td>19</td><td>Unerwünschte Ereignisse</td><td>siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.9</td></tr>
<tr><td colspan="3">Diskussion</td></tr>
<tr><td>20</td><td>Interpretation (z. B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)</td><td>siehe Abschnitt 4.4.1</td></tr>
<tr><td>21</td><td>Generalisierbarkeit (z. B. Compliance Raten, spezifische Einstellungen)</td><td>Die Studie ist valide und auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1).</td></tr>
<tr><td>22</td><td>Bewertung der Evidenz</td><td>Da es sich um eine offene, einarmige Studie handelt ist das Evidenzstufe als niedrig zu bewerten (Evidenzstufe IV).</td></tr>
<tr><td colspan="3">a: nach TREND 2004 (Des Jarlais et al. 2004)</td></tr>
</table>

Tabelle 4-183 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SAkuraStar (BN40900).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und	**Ziele/Fragestellung:**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Hypothesen	Die Fragestellung der Studie war, ob erwachsene Patienten mit NMOSD von Satralizumab als Monotherapie profitieren. Weiterhin sollten die Sicherheit, die Pharmakodynamik, die Pharmakokinetik und die Immunogenität von Satralizumab untersucht werden. <u>Primärer Endpunkt</u> • Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubs (Time to first relapse, TFR) während der doppelt verblindeten Studienphase <u>Sekundäre Endpunkte:</u> • Krankheitsschübe: Anteil schubfreier Patienten, jährliche Schubrate • Sehschärfe (Snellen-Chart. LCSLC) • Fatigue (FACIT-Fatigue-Score) • Schmerz (VAS) • Fortschreiten der Behinderung (EDSS/FSS, mRS, T25W) • Subjektive Belastung von Pflegepersonen (ZBI) • Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) <u>Sicherheitsendpunkte</u> • Erfassung der Sicherheit und Verträglichkeit <u>Pharmakokinetik/Pharmakodynamik</u> • Erfassung der Pharmakokinetik, Immunogenität und Pharmakodynamik <u>Statistische Hypothese</u> Folgende Hypothesen wurden getestet: • H0 (Nullhypothese): keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubs zwischen der Satralizumab- und der Placebo-Gruppe in der doppelt verblindeten Studienphase • H1 (Alternativhypothese): statistisch signifikanter Unterschied in der TFR zwischen der Satralizumab- und der Placebo-Gruppe in der doppelt verblindeten Studienphase Die Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubs wurde über einen zweiseitigen Log-Rank-Test mit Stratifizierung nach der vorangegangenen Therapie zur Prävention eines Schubs (B-Zell-Depletion oder Immunsuppressiva/andere, im letzten Jahr vor Studienbeginn) und der Art des letzten Schubs (erster Schub oder wiederkehrender Schub, im letzten Jahr vor Studienbeginn) verglichen. Satralizumab gilt als überlegen, wenn der zweiseitige Test auf dem Signifikanzniveau von $\alpha < 0{,}05$ statistisch signifikant zugunsten von Satralizumab war.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, multizentrische, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie; parallele Gruppeneinteilung im Zuteilungsverhältnis 2:1 Satralizumab (120 mg als subkutane Injektion in Woche 0, 2 und 4 und dann alle vier Wochen) oder Placebo (subkutane Injektion in Woche 0, 2 und 4 und dann alle vier Wochen); in der Open-Label-Phase (OLE) erhielten alle Patienten Satralizumab (120 mg als subkutane Injektion in

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Woche 0, 2 und 4 und dann alle vier Wochen).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	**Protokoll 2.0 (18.02.2014, bevor Patienten in die Studie eingeschlossen wurden):** • Verbot der gleichzeitigen Behandlung mit Immunsuppressiva und Glukokortikoiden nach Studienbeginn, außer für die Notfallbehandlung • Keine Run-in-Periode mit oralen Glukokortikoiden • Stratifizierungsfaktoren geändert: vorangegangene Therapie zur Prävention eines Schubs (B-Zell-Depletion vs. Immunsuppressiva/andere) und Art des letzten Schubs im vorangegangenen Jahr (erster Schub vs. wiederkehrender Schub), Stratifizierungsfaktoren davor: jährliche Schubrate und geografische Region • Spezifikationen zu Schwangerschafts- und Labortests • Verdeutlichung eines Ausschlusskriteriums (Patienten mit Risiko für gastrointestinale Perforation oder Suizidgedanken) • Verdeutlichungen zum Screening, zur Randomisierung und Verblindung • Beschränkung des Anteils von AQP4-AK-negativen Patienten auf 30 % (spiegelt die Situation im klinischen Alltag wider) **Protokoll 3.0 (26.05.2014, bevor Patienten in die Studie eingeschlossen wurden):** • Kriterien für Protokoll-definierten Schub: Veränderungen im MRT nicht mehr verlangt (auf Anregung der FDA) • Zeitbegrenzung für die Untersuchung eines Schubs (innerhalb von 7 Tagen nach Auftreten des Schubs), um unvollständige, ungenaue und verzerrte Berichterstattung zu vermeiden • Definition des Referenzzeitpunkts für die Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubs (Randomisierungs-Datum statt Datum der ersten Gabe der Studienmedikation; auf Anregung der FDA) • Ausschluss von Patienten mit Risiko für das Stevens-Johnson-Syndrom (Anforderung von Health Canada) **Protokoll 4.0 (02.09.2014):** • Spezifikationen für Protokoll-definierte Schübe bei Patienten mit einem EDSS/FSS-Ausgangswert von 0 ergänzt (Anregung der FDA). Es sind keine Patienten in der Studie von dieser Protokolländerung betroffen, da alle Patienten einen EDSS-Wert von mindestens 1,0 aufwiesen. • Zensierung für Protokoll-definierte Schübe bei Patienten ohne EDSS-Erhebung innerhalb von 7 Tagen: Zensierung zum Zeitpunkt des Auftretens des Schubs • Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt ergänzt **Protokoll 5.0 (05.11.2015):** • Festlegung, dass nur Patienten mit Bestätigung eines Protokoll-definierten Schubs durch das klinische Endpunkt-Komitee in die OLE eintreten können, um die Anzahl von Studienaussteigern zu minimieren (Anregung der FDA) • Verlängerung der OLE bis zur kommerziellen Verfügbarkeit von Satralizumab • Änderung der statistischen Methodik für die primäre Analyse: Log-Rank-basierter Permutationstest statt stratifizierter zweiseitiger Log-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Rank-Test (Empfehlung der FDA) – rückgängig gemacht in Protokoll 8.0 **Protokoll 6.0 (01.03.2016):** • Anzahl Patienten erhöht aufgrund von veränderten Annahmen zur erwartbaren HR: 90 statt 70 Patienten; Anzahl bestätigter Protokoll-definierter Schübe für die primäre Analyse 44 statt 19 **Protokoll 7.0 (13.07.2017):** • Implementierung einer Satralizumab-Spritze mit zusätzlicher Sicherheitsvorrichtung für die OLE **Protokoll 8.0 (14.06.2018):** • Ende der doppelt verblindeten Studienphase aktualisiert: Maximaldauer 1,5 Jahre nach Randomisierung des letzten Patienten, falls die Zielzahl von 44 Protokoll-definierten Schüben bis dahin nicht erreicht ist. (Beschränkung der Exposition) • Analysemethodik für den primären Endpunkt wieder auf einen stratifizierten Log-Rank-Test geändert (Übereinkunft zwischen Sponsor und FDA, auf Anregung des Sponsors) • Verdeutlichungen zur Analyse der wichtigsten sekundären Endpunkte und der Sensitivitätsanalysen **Änderungen bezüglich der Untersuchungen:** • Analyse der Gehgeschwindigkeit (Timed 25-Foot Walk): Auf Basis der Geschwindigkeit (1/Zeit) statt der Zeit, da die Zeit-Skala die Annahme der Normalverteilung nicht erfüllt • PK-Daten in separatem Bericht • Verdeutlichung der Definitionen von injektionsbezogenen Reaktionen und Reaktionen an der Injektionsstelle • Neutralisierende AK: aufgrund mangelnder Sensitivität des Nachweises nicht berichtet • Subgruppenanalyse je nach AQP4-AK-Status (positiv vs. negativ) werden dargestellt • Subgruppenanalysen zu AK gegen das Arzneimittel (ADA) nicht durchgeführt (geringe Fallzahl, Sensitivitätsmängel bei der Messung) • Subgruppenanalysen zur Sicherheit aufgrund der geringen Fallzahl nicht durchgeführt
4	Patienten / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Patienten / Patienten	<u>Einschlusskriterien</u> 1. NMO- oder NMOSD-Diagnose: E.1NMO gemäß den Diagnosekriterien von 2006: Optikusneuritis + akute Myelitis + mindestens zwei der folgenden Kriterien: Wirbelsäulenläsion über mindestens 3 Wirbelkörper oder Gehirn-MRT nicht in Übereinstimmung mit den Kriterien für MS oder Nachweis von AQP4-AK E.2NMOSD: Nachweis von AQP4-AK und entweder longitudiale Myelitis oder Optikusneuritis 2. Mindestens ein dokumentierter Schub in den letzten zwölf Monaten vor dem Screening 3. EDSS: 0 – 6,5 4. Alter: 18 – 74 Jahre 5. Fähigkeit und Bereitschaft, eine schriftliche Teilnahmeeinwilligung abzugeben und den Anforderungen des Protokolls zu folgen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Patienten, die seronegativ für AQP4 sind, durften maximal 30 % der Studienpopulation ausmachen. <u>Ausschlusskriterien</u> <u>NMOSD-bezogene Ausschlusskriterien</u> 1. Auftreten eines Schubs (auch erster Schub) innerhalb der letzten 30 Tage vor Studienbeginn <u>Medikamentenbezogene Ausschlusskriterien</u> 2. Vorangegangene Behandlung mit einem IL-6-Inhibitor, Alemtuzumab, Ganzkörperbestrahlung oder Knochenmarktransplantation 3. Vorangegangene Behandlung mit Anti-CD20, Eculizumab, einem monoklonalen AK zur Stimulation von gegen B-Zellen gerichteten Lymphozyten (z. B. Belimumab) oder einer anderen Behandlung, die zur Prävention eines MS-Schubs eingesetzt wird (z. B. Interferon, Natalizumab, Glatirameracetat, Fingolimod, Teriflunomid oder Dimethylfumarat), innerhalb von sechs Monaten vor Studienbeginn 4. Vorangegangene Behandlung mit Anti-CD4, Cladribin, Cyclosphosphamid oder Mitoxantron innerhalb von zwei Jahren vor Studienbeginn 5. Behandlung mit einem experimentellen Wirkstoff innerhalb von drei Monaten vor Studienbeginn <u>Ausschlusskriterien für die allgemeine Sicherheit</u> 6. Schwangerschaft oder Stillzeit 7. Positiver Schwangerschaftstest oder Verweigerung, während und mindestens drei Monate nach der Behandlung verlässliche Verhütungsmethoden einzusetzen 8. Operationen (ausgenommen kleine Eingriffe) innerhalb von vier Wochen vor Studienbeginn 9. Hinweise auf andere demyelinisierende Erkrankungen oder PML 10. Hinweise auf schwerwiegende, unkontrollierte Begleiterkrankungen, welche gegen die Teilnahme sprechen könnten, wie z. B. andere Erkrankungen des Nervensystems, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, hämatologische Erkrankungen, Atemwegserkrankungen, Muskelerkrankungen, endokrinologische Erkrankungen, urologische Erkrankungen, Erkrankungen des Verdauungssystems, angeborene oder erworbene schwere Immunschwäche 11. Eine bekannte aktive Infektion (ausgeschlossen Nagelpilz oder Karies) innerhalb von vier Wochen vor Studienbeginn 12. Hinweise auf eine aktive chronische Hepatitis B oder C 13. Alkohol- oder Drogenabhängigkeit in der Vorgeschichte innerhalb eines Jahres vor Studienbeginn 14. Divertikulitis in der Vorgeschichte, wenn vom Prüfarzt als problematisch bezüglich Perforation des unteren Gastrointestinaltrakts angesehen 15. Hinweise auf eine aktive Tuberkulose 16. Hinweise auf eine aktive interstitielle Lungenerkrankung 17. Impfung mit einem Lebendimpfstoff innerhalb von sechs Wochen vor Studienbeginn 18. Vorgeschichte maligner Erkrankungen innerhalb von fünf Jahren vor Studienbeginn 19. Vorgeschichte von schwerwiegenden allergischen Reaktionen auf einen biologischen Wirkstoff

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		20. Aktive Suizidgedanken innerhalb von sechs Monaten vor Studienbeginn, oder Vorgeschichte eines Selbstmordversuchs innerhalb von drei Jahren vor Studienbeginn 21. Vorgeschichte eines Stevens-Johnson-Syndroms <u>Laborbezogene Ausschlusskriterien</u> 22. Leukozytenzahl < 3,0 × 10^3/µl 23. Absolute Neutrophilenzahl < 2,0 × 10^3/µl 24. Absolute Lymphozytenzahl < 0,5 × 10^3/µl 25. Thrombozytenzahl < 10 × 10^4/µl 26. AST oder ALT > 1,5 × ULN
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Sponsor: F. Hoffmann-La Roche Ltd. / Chugai Pharmaceutical Co. Ltd. (Japan, Südkorea, Taiwan) SAkuraStar wurde in 13 Ländern und 44 Studienzentren durchgeführt: Bulgarien (3), Kanada (3), Kroatien (1), Georgien (1), Italien (1), Malaysia (1), Polen (2), Rumänien (1), Südkorea (3), Taiwan (1), Türkei (1), USA (20), Ukraine (6)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Dosierung und Administration:** Im Satralizumab-Arm erhielten die Patienten 120 mg Satralizumab als subkutane Injektion in Woche 0, 2, 4 und dann alle vier Wochen, die Patienten im Placebo-Arm erhielten Placebo. Nach jeder Injektion wurden die Patienten noch für mindestens eine Stunde beobachtet. Während der OLE erhielten alle Patienten Satralizumab (120 mg subkutan) in den Wochen 0, 2, 4 und dann alle vier Wochen. Patienten, die während der doppelt verblindeten Studienphase aufgrund eines Schubs mit einer Notfalltherapie behandelt wurden, begannen nach Stabilisierung mit der Satralizumab Behandlung in der OLE (mindestens 31 Tage nach Auftreten des Schubs in der doppelt verblindeten Studienphase). Patienten, die ohne Auftreten eines Schubs die doppelblinde Studienphase beendeten und in die OLE aufgenommen wurden, begannen die Satralizumab-Behandlung vier Wochen nach der letzten Dosis. Die Notfalltherapie beinhaltete Glukokortikoide i.v., Immunglobuline i.v. und/oder Apherese. Schmerzmedikation war erlaubt, die Dosis durfte erhöht und das Schmerzmedikament gewechselt werden. Eine Dosisverringerung oder eine Unterbrechung der Behandlung waren nur aus Sicherheitsgründen erlaubt.
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	<u>Primärer Endpunkt</u> Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubs (TFR) während der doppelt verblindeten Studienphase Definition Protokoll-definierter Schub: Als Protokoll-definierter Schub galt ein Schub mit Bestätigung durch ein klinisches Endpunkt-Komitee. Neurologische Symptome, die NMOSD zugeordnet werden können, mussten > 24 Stunden anhalten. Wiederauftreten derselben Symptome innerhalb von 31 Tagen wurde als Teil desselben Schubs interpretiert. Wesentlich für die Analyse war der erste Tag, an dem der Schub auftrat.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Für die neurologischen Symptome musste eines der folgenden Kriterien gelten: • Anstieg um mindestens einen Punkt im EDSS-Wert (oder um zwei Punkte, wenn der EDSS-Ausgangswert gleich null war) • Ein Anstieg um mindestens zwei Punkte in einer FSS-Domäne • Ein Anstieg um mindestens einen Punkt in mindestens zwei FSS-Domänen bei einem Ausgangswert von ≥ 1 • Ein Anstieg um mindestens einen Punkt im FSS eines Auges bei einem Ausgangswert für dieses Auge von ≥ 1 Basis für die Veränderung war jeweils der letzte erhobene EDSS/FSS-Wert. Eine Veränderung im FSS musste mindestens eines der folgenden Funktionssysteme betreffen: pyramidales System, zerebelläres System, Hirnstamm, sensorisches System, Darm/Blase oder visuelles System (einzelnes Auge). <u>Sekundäre Endpunkte</u> • Änderung im VAS-Score für Schmerz vom Ausgangswert zu Woche 24 • Änderung im FACIT-Fatigue-Score vom Ausgangswert zu Woche 24 • Veränderung vom Ausgangswert im SF-36 und dessen Komponenten • Veränderung vom Ausgangswert der EQ-5D-VAS-Skala • Anteil schubfreier Patienten • Jährliche Schubrate • Veränderung vom Ausgangswert im mRS-Wert • Veränderung vom Ausgangswert im ZBI-Wert • Veränderung vom Ausgangswert im EDSS-Wert • Veränderung vom Ausgangswert in der Sehschärfe gemäß Snellen-Sehtest • Veränderung vom Ausgangswert in der Sehschärfe bei geringem Kontrast (LCSLC) • Veränderung vom Ausgangswert in der Gehgeschwindigkeit (T25W) <u>Sicherheit und Verträglichkeit</u> • UE (jegliche UE, UE nach Schweregrad) • SUE, UE mit Todesfolge • UE, die zum Therapieabbruch führen • Unerwünschte Arzneimittelwirkungen • AESI: o Potenzieller medikamentös induzierter Leberschaden (ALT oder AST erhöht (> 3× ULN) in Kombination entweder mit erhöhtem Bilirubin (> 2× ULN) oder klinischem Nachweis eines Ikterus) o Verdacht der Übertragung eines Infektionserregers über die Studienmedikation • Ausgewählte unerwünschte Ereignisse o Infektionen, die mit i.v. Antibiotika, Antimykotika oder antiviralen Medikamenten behandelt werden müssen o Opportunistische Infektionen, die mit oralen Antibiotika, Antimykotika oder antiviralen Medikamenten behandelt werden müssen o Injektionsbedingte Reaktionen (Auftreten innerhalb von 24 Stunden nach Injektion der Studienmedikation) • Vitalzeichen, körperliche Untersuchung, klinische Laboruntersuchungen • 12-Kanal-EKG

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Suizidalität (C-SSRS) PK/PD • Serumkonzentration von Satralizumab über die Zeit • Serumkonzentration von IL-6 über die Zeit • Serumkonzentration des löslichen IL-6R über die Zeit • Serumkonzentration des hochsensitiven C-reaktiven Proteins (hsCRP) über die Zeit • Anti-AQP4-AK-Konzentration im Blut über die Zeit • Plasmablasten-Konzentration im Blut über die Zeit • Anzahl Studienteilnehmer mit AK gegen Satralizumab Erhebungszeitpunkte: Visiten fanden statt zum Screening, zu Behandlungsbeginn (Baseline), zu Woche 2, Woche 4 und dann alle vier Wochen. Schübe, unerwünschte Ereignisse und Begleitmedikationen wurden kontinuierlich erfasst. EDSS/FSS, Sehtests, SF-36, VAS für Schmerz, FACIT-Fatigue, mRS, EQ-5D, ZBI und Gehgeschwindigkeit (Timed 25-Foot Walk) wurden zu Behandlungsbeginn und dann alle 24 Wochen erhoben. Sicherheits-Follow-up nach Behandlungsende: 24 Wochen
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	siehe 3b
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Für die SAkuraStar wurde vorab eine adäquate Fallzahlschätzung durchgeführt, die sich auf den primären Endpunkt Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubs bezieht. Bei einer erwarteten HR zugunsten von Satralizumab von 1,0 in den ersten 2 Monaten und 0,25 danach wurde die erforderliche Fallzahl auf insgesamt 90 Patienten (2:1-Randomisierung) berechnet. Unter Berücksichtigung einer Studienabbruchrate (über 2 Jahre) von 10 % liegt die statistische Power des Vergleichs bei etwa 80 %.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden keine Interimsanalysen durchgeführt. Ein Protokoll-definierter Schub führte für den jeweiligen Patienten zur Beendigung der doppelt verblindeten Studienphase und zum Übergang in die OLE. Der klinische Datenschnitt für die primäre Analyse war definiert als der Zeitpunkt, zu dem der 44. Protokoll-definierte Schub auftrat.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Geeignete Patienten wurden mittels eines interaktiven Sprach- und Webdialogsystems anhand einer vordefinierten Randomisierungsliste im Verhältnis 2:1 in den Satralizumab- bzw. Placebo-Arm randomisiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung,	Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach vorangegangener Therapie zur Prävention eines Schubs (B-Zell-Depletion vs.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Stratifizierung)	Immunsuppressiva/andere) und der Art des letzten Schubs (erster Schub vs. wiederkehrender Schub) im Jahr vor Studienbeginn.
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 Randomisierungsliste wurde vorab definiert. Die Zuteilung der Patienten erfolgte durch das interaktive Sprach- und Webdialogsystem computergeneriert. Die Randomisierungsliste war weder den Studienzentren, den Studienmonitoren, den Statistikern noch dem Sponsor zugänglich.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Patienten/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Patienten/Patienten den Gruppen zu?	Patienten wurden durch das medizinische Studienpersonal anhand der a priori definierten Ein-/Ausschlusskriterien nach Screening in die Studie aufgenommen. Geeignete Patienten wurden mittels eines interaktiven Sprach- und Webdialogsystems im Verhältnis 2:1 in die beiden Studienarme (Satralizumab bzw. Placebo) randomisiert. Dazu diente eine a priori definierte Randomisierungsliste. Die Materialien für die Randomisierung wurden von einem unabhängigen Anbieter zur Verfügung gestellt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Patienten / 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?	Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte, Personal für Untersuchungen, Datenanalysten und der Sponsor) waren während der doppelt verblindeten Studienphase verblindet, bis entweder die Behandlung abgeschlossen war oder ein Patient vorzeitig aus der Studie ausschied. Bezüglich des primären Endpunktes wurde zwischen einem behandelnden Prüfarzt und einem Assessor zur Untersuchung unterschieden. Die doppelblinde Studienphase begann mit dem Tag der Randomisierung und endete – je nachdem, was zuerst eintrat – am Tag des klinischen Datenschnitts, dem Tag vor dem Beginn der Behandlung in der OLE, dem Ende der Studie oder, für Patienten mit fehlender Nachbeobachtung (Lost-to-follow-up), dem Tag des letzten Kontakts. Außerdem waren alle Studienbeteiligten für bestimmte Laborergebnisse, welche die Patientenzuteilung offenlegen könnten, verblindet. Eine Entblindung war in medizinischen Notfällen (in denen die Kenntnis des Behandlungsarms relevant für die weitere Behandlung ist) oder bei regulatorischen Anforderungen auf Einzelfallbasis möglich.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Studienmedikamente (Satralizumab und Placebo) waren in Verpackung, Verabreichungsart und Erscheinungsbild nicht unterscheidbar.
12	Statistische Methoden	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Primärer Endpunkt (Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubs, TFR):</u> Die primäre Auswertung des primären Endpunkts TFR basierte auf der Intention-to-treat (ITT)-Population. Die TFR zwischen der Satralizumab- und der Placebo-Gruppe wurde ermittelt über einen zweiseitigen Log-Rank-Test, stratifiziert nach der vorangegangenen Therapie zur Prävention eines Schubs (B-Zell-Depletion vs. Immunsuppression/andere) und der Art des letzten Schubs (erster Schub vs. wiederkehrender Schub) im Jahr vor Studienbeginn. Zur Abschätzung der TFR in jedem Behandlungsarm wurde die Kaplan-Meier-Methode verwendet. Der Behandlungseffekt wurde als HR mit 95- KI unter Verwendung eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells abgeschätzt (Stratifizierung nach vorangegangener Behandlung [B-Zell-Depletion vs. Immunsuppression/andere] und letztem Schub [erster Schub vs. wiederkehrender Schub]). Zudem wurde der Anteil der Patienten ohne Schub in 6-Monats-Intervallen auf Basis der Kaplan-Meier-Methode, mit 95 % KI bestimmt. Eine Zensierung erfolgte zum Ende der doppelt verblindeten Studienphase. Für den primären Endpunkt wurden eine Reihe von Sensititvitätsanalysen durchgeführt: • Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubs, ermittelt über einen gewichteten stratifizierten Log-Rank-Test • Protokoll-definierte Schübe mit Zensierung zum ersten Tag einer der folgenden Medikationen: Schubpräventionstherapie, Notfalltherapie, systemische Gabe eines Glukokortikoids aufgrund einer anderen Indikation für mehr als fünf Tage • Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubs ohne Einschränkung zum Zeitpunkt der EDSS/FSS-Bestimmung. • Klinische Schübe: Alle vom Prüfarzt berichteten Schübe wurden als Ereignis gewertet • Behandelte klinische Schübe: Schübe, die mit einer Notfalltherapie behandelt wurden • Zeit bis zum Auftreten eines behandelten Schubs mit Ereignis Optikusneuritis Die Signifikanz wurde jeweils über einen zweiseitigen Test auf dem Signifikanzniveau $\alpha < 0,05$ geprüft. <u>Wichtigste sekundäre Endpunkte:</u> • Veränderung im VAS-Score für Schmerz vom Ausgangswert zu Woche 24, Analyse mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) • Veränderung im FACIT-Fatigue-Score vom Ausgangswert zu Woche 24, Analyse mittels ANCOVA Hierbei dienten die Messwerte zu Behandlungsbeginn und die Stratifizierungsfaktoren als Kovariaten. Fehlende Daten wurden durch BOCF ersetzt. Die Signifikanz wurde jeweils über einen zweiseitigen Test auf dem Signifikanzniveau $\alpha < 0,05$ geprüft.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und	Für den primären sowie die wichtigsten sekundären Endpunkte wurden folgende Subgruppen analysiert:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	adjustierte Analysen	NMOSD- und AQP4-AK-Status • NMO • NMOSD • NMO und AQP4-AK-positiv • NMO und AQP4-AK-negativ • NMOSD und AQP4-AK-positiv Vorangegangene Therapie zur Prävention eines NMOSD-Schubs • B-Zell-Depletion • Immunsuppressiva/andere Geografische Region • Asien • Andere Art des letzten Schubs innerhalb des letzten Jahres vor Screening • Erster Schub • Wiederkehrender Schub AK gegen das Arzneimittel (ADA) • ADA-negativ • ADA unbeeinflusst • Durch die Behandlung erhöhter ADA-Spiegel • Behandlungsinduzierte ADA Da der ADA-Status nicht bei den Placebo-Patienten bestimmt wurde und mit der PK-Konzentration des Studienmedikaments korreliert, sind ADA-Subgruppenanalysen nicht im CSR inkludiert.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Charts (Abbildung 4-17) im Anschluss an diese 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	a) Anzahl der randomisierten Patienten Satralizumab (n = 63, AQP4-AK-positiv: n = 41) Placebo (n = 32, AQP4-AK-positiv: n = 23) b) Anzahl der behandelten Patienten Satralizumab (n = 63, AQP4-AK-positiv: n = 41) Placebo (n = 32, AQP4-AK-positiv: n = 23) c) Anzahl der ausgewerteten Patienten Satralizumab (n = 63, AQP4-AK-positiv: n = 41) Placebo (n = 32, AQP4-AK-positiv: n = 23) Datenschnitt: 12.10.2018
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und	Siehe Flow-Charts (Abbildung 4-17) im Anschluss an diese Tabelle.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Patienten / Patienten und der Nachbeobachtung	• Studienbeginn (erster Patient aufgenommen): 05.08.2014 • Klinischer Datenschnitt: 12.10.2018 (1,5 Jahre nach der Randomisierung des letzten Patienten) • Screening: 28 Tage • Doppelblindee Studienphase: bis 1,5 Jahre nach der Randomisierung des letzten Patienten • OLE: mindestens 96 Wochen • Nachbeobachtung: 24 Wochen
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie (OLE und Nachbeobachtung) läuft noch. Geplantes Studienende: 03/2022
a: nach CONSORT 2010.		

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

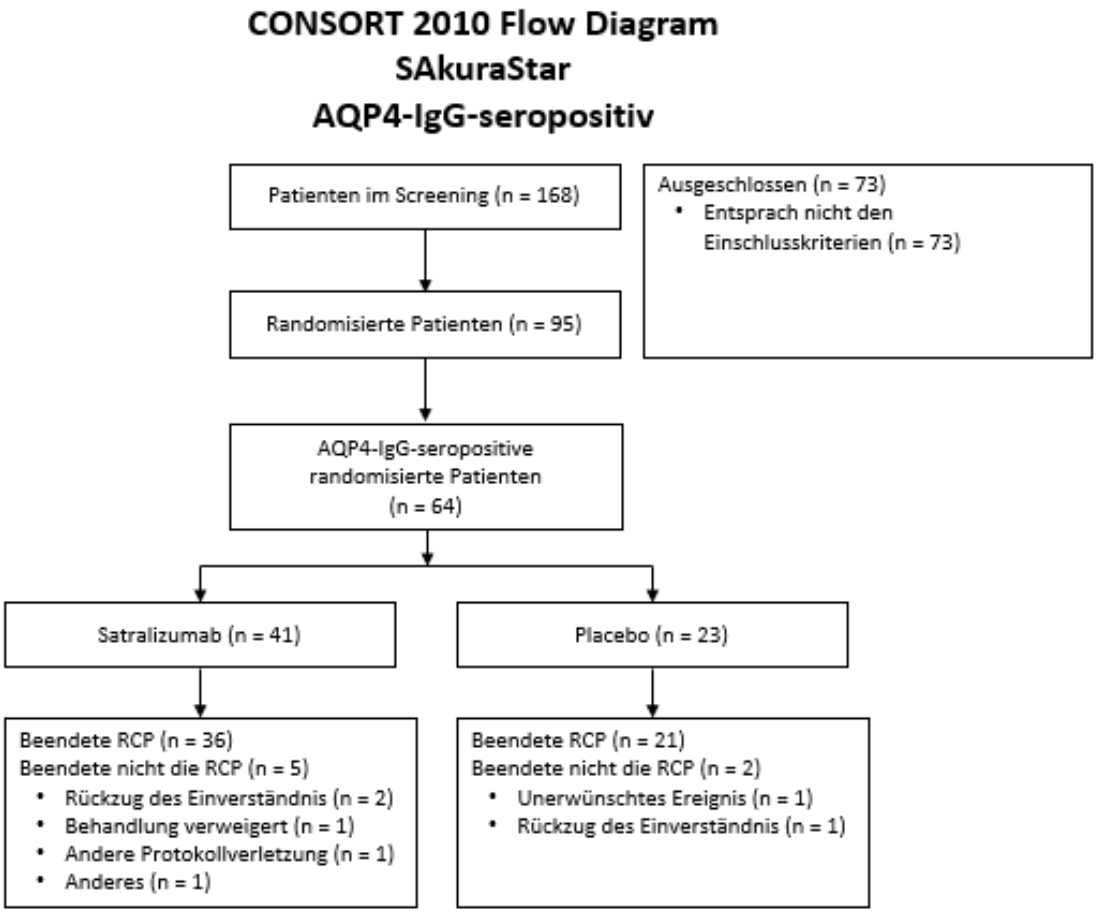

Abbildung 4-17: Patientenfluss der AQP4-IgG-seropositiven Studienteilnehmer in der Studie SAkuraStar.

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 4-184 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie N-MOmentum

Studie: N-MOmentum

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report – CD-IA-MEDI-551-1155, 09Jun2021	A
Protocol CD-IA-MEDI-551-1155, Amendment 6, 11Oct2018; Final	B
Statistical Analysis Plan- Protocol CD-IA-MEDI-551-1155, Amendment 4, 18Oct2018	C

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 CD-IA-MEDI-551-1155 (Studie 1155) ist eine multizentrische, multinationale, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie mit einer offenen Verlängerungsphase, um die Wirksamkeit und Sicherheit von IV Inebilizumab bei erwachsenen Patienten mit AQP4-IgG seropositiver oder seronegativer NMOSD zu untersuchen. Nach einer Screening-Phase von bis zu 28 Tagen wurden die in Frage kommenden Patienten randomisiert und im Verhältnis 3:1 dosiert (IV Inebilizumab 300 mg an Tag 1 und an Tag 15 oder entsprechendes Placebo).
A, B, C

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 3:1 mit einem permutierten Block-Randomisierungsschema randomisiert, zu entweder Inebilizumab oder Placebo innerhalb jeweils des beim Screening bestimmten AQP4-IgG Stratums (seropositiv versus seronegativ). Die Patienten wurden außerdem innerhalb jedes AQP4-Stratums nach Japan und nicht-Japan stratifiziert.

Ein interaktives Sprachdialogsystem (IVRS)/interaktives Web-Response-System (IWRS) wies die Patienten nach dem Zufallsprinzip einer Behandlungsgruppe zu und vergab verblindete IP-Kit-Nummern.
A, B

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:

Ein interaktives Sprachdialogsystem (IVRS)/interaktives Web-Response-System (IWRS) wies die Patienten nach dem Zufallsprinzip einer Behandlungsgruppe zu und vergab verblindete IP-Kit-Nummern.

Das Prüfpräparat wurde in projektspezifischen Kits mit je 3 Durchstechflaschen an die Prüfstelle geliefert. Jedes Kit hatte eine eindeutige Nummer, die auf allen Etiketten innerhalb des Kits (d. h. auf dem äußeren Kartonetikett und dem Etikett jeder Durchstechflasche im Karton) aufgedruckt war.

Die Durchstechflaschen mit Inebilizumab und Placebo waren identisch beschriftet und äußerlich nicht voneinander zu unterscheiden.
A, B

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:

Patienten, Prüfer und Mitarbeiter des Sponsors waren hinsichtlich der Behandlungszuweisung verblindet.
Die Verfahren zur Verblindung des Prüfpräparats wurden während des gesamten RCP sowie am 15. Tag des OLP befolgt, um sicherzustellen, dass die RCP-Behandlungszuweisungen auch nach Eintritt der Patienten in das OLP verblindet blieben. Weder die Patienten noch die Prüfer wurden über die Zuordnung zur Behandlung entblindet bis zum Abschluss der primären Analyse und Sperrung der Datenbank.

Ein Behandlungscode sollte nur in medizinischen Notfällen gebrochen werden, wenn die angemessene Behandlung des Patienten die Kenntnis der Behandlungsrandomisierung erforderte.
A, B

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten, Prüfer und Mitarbeiter des Sponsors waren hinsichtlich der Behandlungszuweisung verblindet.
Die Verfahren zur Verblindung des Prüfpräparats wurden während des gesamten RCP sowie am 15. Tag des OLP befolgt, um sicherzustellen, dass die RCP-Behandlungszuweisungen auch nach Eintritt der Patienten in das OLP verblindet blieben. Weder die Patienten noch die Prüfer wurden über die Zuordnung zur Behandlung entblindet, bis zum Abschluss der primären Analyse und Sperrung der Datenbank.

Ein Behandlungscode sollte nur in medizinischen Notfällen gebrochen werden, wenn die angemessene Behandlung des Patienten die Kenntnis der Behandlungsrandomisierung erforderte.
A, B

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Das Studienpersonal, das für die Auswertung der wichtigsten Wirksamkeitsendpunkte (EDSS, ophthalmologische Daten und MRT) verantwortlich war, war nicht anderweitig an der Betreuung der Patienten beteiligt. Dies geschah, um das Risiko zu verringern, dass das Wissen über andere Studiendaten (z. B. Nebenwirkungen) ihre Bewertungen beeinflussen könnte. Die EDSS- und Ophthalmologie-Bewerter führten ihre Bewertungen auch ohne Zugang zu vorherigen Bewertungsergebnissen durch, um das Potenzial für Verzerrungen weiter zu reduzieren.

Für diese Studie war eine Zwischenanalyse vorgesehen. Für die Zwischenanalyse wurde nur das IDMC entblindet. Das IDMC empfahl den Stopp der Rekrutierung. Dies basierte auf der Einschätzung, dass die Wirksamkeit nachgewiesen war und es keine Rechtfertigung gab, die Studie fortzusetzen und die Patienten im Placebo-Arm dem Risiko auszusetzen, einen Schub zu entwickeln.

A, B

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, welche zu einer Verzerrung führen könnten.

Für diese Studie war eine Zwischenanalyse vorgesehen. Für die Zwischenanalyse wurde nur das IDMC entblindet. Das IDMC empfahl den Stopp der Rekrutierung. Dies basierte auf der Einschätzung, dass die Wirksamkeit nachgewiesen war und es keine Rechtfertigung gab, die Studie fortzusetzen und die Patienten im Placebo-Arm dem Risiko auszusetzen, einen Schub zu entwickeln.

A, B

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie CD-IA-MEDI-551-1155 (Studie 1155) ist eine multizentrische, multinationale, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie mit einer offenen Verlängerungsphase. Die Randomisierung erfolgte mit einem interaktiven Sprach- und Webdialogsystem, wodurch eine adäquate und verblindete Durchführung gewährleistet wurde. Es liegen keine Anhaltspunkte vor, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial betreffende Aspekte hinweisen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.
A, B, C

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Zeit bis zu einem AC-bestätigten Schub

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten, Prüfer und Mitarbeiter des Sponsors waren hinsichtlich der Behandlungszuweisung verblindet.
Wenn ein neues NMOSD-Symptom auftrat, oder eine Verschlechterung eines Symptoms vorlag, erfolgte ein Schubbeurteilungsbesuch, bei welchem eine Einschätzung durch den verblindeten Prüfarzt erfolgte. Anschließend wurden die Symptome zur Schub-Bestätigung einem verblindeten unabhängigen AC zur Verfügung gestellt.

Das Studienpersonal, das für die Auswertung der wichtigsten Wirksamkeitsendpunkte (EDSS, ophthalmologische Daten und MRT) verantwortlich war, war nicht anderweitig an der Betreuung der Patienten beteiligt. Dies geschah, um das Risiko zu verringern, dass das Wissen über andere Studiendaten (z. B. Nebenwirkungen) ihre Bewertungen beeinflussen könnte. Die EDSS- und Ophthalmologie-Bewerter führten ihre Bewertungen auch ohne Zugang zu vorherigen Bewertungsergebnissen durch, um das Potenzial für Verzerrungen weiter zu reduzieren.
A, B, C

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die dargestellten Ergebnisse basieren auf der AQP4-IgG-seropositiven NMOSD-Subpopulation, welche relevant für die Zulassung von Inebilizumab ist. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen erfolgte verblindet und gemäß Randomisierung. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.
A, B

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Bestimmung eines Schubs durch das AC erfolgte unabhängig und verblindet aufgrund der zur Verfügung gestellten Daten. Das AC bestand aus drei NMOSD-Experten (zwei Neurologen und ein Neuroophthalmologe), welche die Daten überprüften, um einheitliche Endpunktbewertungen für die gesamte Studie zu erhalten. Das unabhängige AC arbeitete unter Aufsicht des IDMC (Independent Data Monitoring Committee, Unabhängiges Komitee zur Datenüberwachung) und war verblindet für die Behandlungszuweisungen, für potenziell behandlungsunabhängige Informationen (z. B. B-Zellzahlen, AQP4-IgG-Titer nach der Randomisierung), sowie für jede Entscheidung des Prüfarztes bezüglich der Diagnose des Ereignisses oder seiner Behandlung.

Die MRT-Berichte und MRT-Bilder des Patienten wurden einem AC-Mitglied nur zur Verfügung gestellt, wenn ein Kriterium erfüllt war, welches mit dem Vorhandensein von neuen MRT-Läsionen in Zusammenhang stand. Das entsprach dem Vorgehen, wie bei dem Prüfarzt vor Ort, welcher nur auf Anfrage auf diese Daten zugreifen konnte. Nach einer Diskussion mit dem AC wurde jedoch die Möglichkeit eingeräumt, dass das AC MRT-Daten anfordern konnte, wenn außergewöhnliche Umstände vorlagen. Dies könnte der Fall sein, wenn 2 der 3 AC-Mitglieder unabhängig voneinander die MRT-Daten unter außergewöhnlichen Umständen anfordern würden; in diesem Fall würden die Daten allen 3 AC-Mitgliedern zur Verfügung gestellt werden. Bei den außergewöhnlichen Umständen handelte es sich im Allgemeinen um Situationen, in denen der Patient eines der Kriterien für einen nicht MRT-pflichtigen Schub erfüllte, aber inkonsistente oder widersprüchliche Aspekte der Ergebnisse das Mitglied dazu veranlassten, in Frage zu stellen, ob es sich um einen echten Entzündungsanfall handelte.

A, B

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, welche zu einer Verzerrung führen könnten.
A, B, C

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Die Bestimmung eines Schubs erfolgte durch ein verblindetes und unabhängiges AC, welches aus drei erfahrenen Neurologen bestand. Diese erhielten ausschließlich die Daten der Patienten und beurteilten mit Hilfe von diesen, ob ein Schub vorlag.
Es liegen keine Anhaltspunkte vor, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial betreffende Aspekte hinweisen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial bei dem Endpunkt „Zeit bis zu einem AC-bestätigten Schub“ als niedrig eingestuft.
A, B, C

Endpunkt: Jährliche Schubrate

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten, Prüfer und Mitarbeiter des Sponsors waren hinsichtlich der Behandlungszuweisung verblindet.
Wenn ein neues NMOSD-Symptom auftrat, oder eine Verschlechterung eines Symptoms vorlag, erfolgte ein Schubbeurteilungsbesuch, bei welchem eine Einschätzung durch den verblindeten Prüfarzt erfolgte. Anschließend wurden die Symptome zur Schub-Bestätigung einem verblindeten unabhängigen AC zur Verfügung gestellt.

Die jährliche Schubrate basiert auf den Schüben, welche durch das verblindete und unabhängige AC bestimmt wurden.
A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die dargestellten Ergebnisse basieren auf der AQP4-IgG-seropositiven NMOSD-Subpopulation, welche relevant für die Zulassung von Inebilizumab ist. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen erfolgte verblindet und gemäß Randomisierung. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.
A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Grundlage der jährlichen Schubrate waren die vom unabhängigen und verblindeten AC bestätigten NMOSD-Schübe. Die post-hoc Analyse der jährlichen Schubrate, basierend auf den Schüben während der RCP, wurde auf Grundlage der adäquat erhobenen Schübe in der Studie durchgeführt. Dabei waren Patienten, Prüfärzte, das Studienpersonal und das AC bezüglich der Behandlungszuweisung verblindet.
A, B

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, welche zu einer Verzerrung führen könnten.
A, B, C

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Die Bestimmung eines Schubs erfolgte durch ein verblindetes und unabhängiges AC, welches aus drei erfahrenen Neurologen bestand. Diese erhielten ausschließlich die Daten der Patienten und beurteilten mit Hilfe von diesen, ob ein Schub vorlag.
Die jährliche Schubrate basiert auf den in der RCP erhobenen Daten zu den AC-bestätigten NMOSD-Schüben, die ein niedriges Verzerrungspotenzial aufweisen.
Es liegen keine Anhaltspunkte vor, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial betreffende Aspekte hinweisen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial bei dem Endpunkt „Jährliche Schubrate“ als niedrig eingestuft.
A, B, C

Endpunkt: Schweregrad eines NMOSD-Schubs mittels Schubkriterien

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten, Prüfer und Mitarbeiter des Sponsors waren hinsichtlich der Behandlungszuweisung verblindet.
Der Schweregrad eines NMOSD-Schubs nach den vordefinierten Schubkriterien basierte auf der Einschätzung des behandelnden Prüfarztes. Dieser war bezüglich der Behandlung des Patienten, sowie aller Parameter und Daten, welche einen Hinweis auf die Behandlungszuweisung geben könnten, verblindet, sodass eine unabhängige Schubbeurteilung und somit eine Bestimmung des Schweregrades stattfinden konnte.
A, B, C

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die dargestellten Ergebnisse basieren auf der AQP4-IgG-seropositiven NMOSD-Subpopulation, welche relevant für die Zulassung von Inebilizumab ist. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen erfolgte verblindet und gemäß Randomisierung. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.
A, B

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Schubschwere eines NMOSD-Schubs nach den Schubkriterien erfolgte durch den behandelnden Arzt bei der Bestimmung eines Schubs. Der behandelnde Arzt war bezüglich der Behandlungszuweisung verblindet. Dabei wurden die gleichen Kriterien verwendet, welche auch das AC zur Bestätigung eines NMOSD-Schubs verwendete.
Der behandelnde Arzt bestimmte anhand der vorliegenden Daten des Patienten, welches Schubkriterium erfüllt war. Jedem Schubkriterium war vor Beginn der Studie ein Schweregrad „schwer", „mild" und „leicht" zugeteilt worden.
Die Auswertung der Schubschwere erfolgte nur bei Schüben, welche durch das unabhängige und verblindete AC bestätigt wurden.
A, B

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, welche zu einer Verzerrung führen könnten.
A, B, C

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Die Bestimmung eines Schubs durch den behandelnden und verblindeten Arzt erfolgte anhand der gleichen Kriterien, welche auch dem AC vorlagen. Die Zuordnung des Schweregrads zu einem Schubkriterium erfolgte im Vorfeld der Studie. In die Auswertung wurden nur Schübe eingeschlossen, welche durch das unabhängige und verblindete AC bestätigt worden waren.

Es liegen keine Anhaltspunkte vor, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial betreffende Aspekte hinweisen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial bei dem Endpunkt „Schweregrad eines NMOSD-Schubs mittels Schubkriterien" als niedrig eingestuft.
A, B, C

Endpunkt: Schweregrad eines NMOSD-Schubs mittels OSI

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten, Prüfer und Mitarbeiter des Sponsors waren hinsichtlich der Behandlungszuweisung verblindet.
Wenn ein neues NMOSD-Symptom auftrat, oder eine Verschlechterung eines Symptoms vorlag, erfolgte ein Schubbeurteilungsbesuch, bei welcher der verblindeten Prüfarzt anhand der gleichen Kriterien, die das AC verwendete, untersuchte, ob es sich um einen NMOSD-Schub handelte. Bei diesem Besuch wurde die physiologische und neurologische Prüfung des Patienten durchgeführt, sowie die ophthalmologische Untersuchung durch einen unabhängigen Ophthalmologen, welcher keinen Zugang zu den vorherigen Bewertungsergebnissen hatte und nicht anderweitig an der Betreuung der Patienten beteiligt war, um das Potenzial für Verzerrungen weiter zu reduzieren.

A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die dargestellten Ergebnisse basieren auf der AQP4-IgG-seropositiven NMOSD-Subpopulation, welche relevant für die Zulassung von Inebilizumab ist. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen erfolgte verblindet und gemäß Randomisierung. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.
A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Schubschwere eines NMOSD-Schubs nach OSI erfolgte bei einem Schubbeurteilungsbesuch. Der behandelnde Arzt war bezüglich der Behandlungszuweisung verblindet.

Für die Bestimmung des Schweregrads eines Schubs mittels OSI-Skala wurden die typischen Schublokalisationen betrachtet. Die Bestimmung der Skalenwerte in den Bereichen Gehirn, Hirnstamm und Myelitis waren Teil der physiologischen/neurologischen Prüfung, welche in den Wochen 0, 1, 2, 4, 8, 12, 16, 22 und 28 der RCP erhoben wurden. Die Betrachtung der Optikusneuritis war Teil der unabhängigen ophthalmologischen Prüfung der Patienten, welche in den Wochen 0, 12 und 28 durchgeführt wurde. Wenn ein Patient aufgrund eines neuen NMOSD-Symptoms oder einer Verschlechterung bereits vorhandener Symptome den behandelnden Arzt aufsuchte, wurden diese Parameter ebenfalls bestimmt. Nach Verifizierung eines Schubs wurde der Grad der Veränderung der Messwerte des Schub-Beurteilungsbesuchs im Vergleich zum vorherigen Besuch für die Schweregradzuordnung verwendet. Die Zuordnung der Schübe erfolgte anhand der OSI-Skala als „gering“ oder „stark“.
A, B

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, welche zu einer Verzerrung führen könnten.
A, B, C

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Die Bestimmung eines Schubs durch den behandelnden und verblindeten Arzt erfolgte anhand der gleichen Kriterien, welche auch dem AC vorlagen. Die Erhebung der Daten, welche zur Bestimmung der

Schubschwere verwendet wurden, erfolgte durch verblindete Prüfer und unabhängige Ophthalmologen. Die Zuordnung eines Schweregrades erfolgte unabhängig anhand zuvor definierter Kriterien der OSI-Skala. In die Auswertung wurden nur Schübe eingeschlossen, welche durch das unabhängige und verblindete AC bestätigt worden waren.

Es liegen keine Anhaltspunkte vor, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial betreffende Aspekte hinweisen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial bei dem Endpunkt „Schweregrad eines NMOSD-Schubs mittels OSI“ als niedrig eingestuft.
A, B, C

Endpunkt: Erholungsrate eines NMOSD-Schubs mittels OSI

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten, Prüfer und Mitarbeiter des Sponsors waren hinsichtlich der Behandlungszuweisung verblindet.
Nachdem ein Schub, durch das AC bestätigt wurde, erfolgte 35 Tage nach dem Schubbeurteilungsbesuch eine Nachuntersuchung. Bei diesem Besuch wurde die physiologische und neurologische Prüfung des Patienten durchgeführt, sowie die ophthalmologische Untersuchung durch einen unabhängigen Ophthalmologen, welcher keinen Zugang zu den vorherigen Bewertungsergebnissen hatte und nicht anderweitig an der Betreuung der Patienten beteiligt war, um das Potenzial für Verzerrungen weiter zu reduzieren.
A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die dargestellten Ergebnisse basieren auf der AQP4-IgG-seropositiven NMOSD-Subpopulation, welche relevant für die Zulassung von Inebilizumab ist. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen erfolgte verblindet und gemäß Randomisierung. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.
A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Bestimmung der Erholungsrate eines NMOSD-Schubs erfolgte mit der zuvor definierten OSI-Skala. Die Daten, auf welche die Unterteilung der Erholungsrate in „gering“ und „stark“ oder „keine Erholung“ basiert, waren durch die verblindeten Prüfer, sowie den unabhängigen und verblindeten Ophthalmologen bei einer Nachuntersuchung innerhalb von 35 Tagen nach einem Schub erhoben worden.
A, B

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, welche zu einer Verzerrung führen könnten.
A, B, C

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Die Bestimmung eines Schubs durch den behandelnden und verblindeten Arzt erfolgte anhand der gleichen Kriterien, welche auch dem AC vorlagen. Die Zuordnung eines Schweregrades erfolgte unabhängig anhand zuvor definierter Kriterien der OSI-Skala. In die Auswertung wurden nur Schübe eingeschlossen, welche durch das unabhängige und verblindete AC bestätigt worden waren.

Es liegen keine Anhaltspunkte vor, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial betreffende Aspekte hinweisen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial bei dem Endpunkt „Erholungsrate eines NMOSD-Schubs“ als niedrig eingestuft.
A, B, C

Endpunkt: Verschlechterung des EDSS-Wertes

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten, Prüfer und Mitarbeiter des Sponsors waren hinsichtlich der Behandlungszuweisung verblindet.

Das Studienpersonal, das für die Auswertung der wichtigsten Wirksamkeitsendpunkte (EDSS, ophthalmologische Daten und MRT) verantwortlich war, war nicht anderweitig an der Betreuung der Patienten beteiligt. Dies geschah, um das Risiko zu verringern, dass das Wissen über andere Studiendaten (z. B. Nebenwirkungen) ihre Bewertungen beeinflussen könnte. Die EDSS- und Ophthalmologie-Bewerter führten ihre Bewertungen auch ohne Zugang zu vorherigen Bewertungsergebnissen durch, um das Potenzial für Verzerrungen weiter zu reduzieren.
A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die dargestellten Ergebnisse basieren auf der AQP4-IgG-seropositiven NMOSD-Subpopulation, welche relevant für die Zulassung von Inebilizumab ist. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen erfolgte verblindet und gemäß Randomisierung. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.
A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Bestimmung des EDSS-Wertes erfolgte anhand etablierter Kriterien durch unabhängige und verblindete, sowie geschulte und zertifizierte Neurologen, welche unabhängig von den behandelnden Prüfärzten waren. Die EDSS-Prüfer hatten keinen Zugang zu vorherigen Daten und waren nicht anderweitig an der Betreuung der Patienten beteiligt.
Die EDSS-Werte und die FSS wurden mittels elektronischer Datenerfassung erfasst und mit einem Datums- und Zeitstempel versehen.
Sollten der EDSS-Wert und die C-SSRS von der gleichen Person erhoben werden, dann sollte der EDSS-Wert als erstes bestimmt werden.
A, B

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, welche zu einer Verzerrung führen könnten.
A, B, C

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Die Erhebung der EDSS-Werte erfolgte durch unabhängige und verblindete EDSS-Prüfer, welche nicht anderweitig an der Betreuung der Patienten beteiligt waren und keinen Zugang zu vorherigen Bewertungsergebnissen hatten.

Es liegen keine Anhaltspunkte vor, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial betreffende Aspekte hinweisen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial bei dem Endpunkt „Verschlechterung des EDSS-Wertes“ als niedrig eingestuft.
A, B, C

Endpunkt: Veränderung der mRS

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten, Prüfer und Mitarbeiter des Sponsors waren hinsichtlich der Behandlungszuweisung verblindet.

Die Erhebung der mRS war Teil der Studienbesuche, sowie des Schubbeurteilungsbesuchs. Die Erhebung der mRS-Werte erfolgte durch den verblindeten Prüfarzt.
A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die dargestellten Ergebnisse basieren auf der AQP4-IgG-seropositiven NMOSD-Subpopulation, welche relevant für die Zulassung von Inebilizumab ist. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen erfolgte verblindet und gemäß Randomisierung. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.
A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die mRS stellt eine etablierte Skala zur Beurteilung der Zunahme der Behinderung dar. Die Erhebung der mRS-Werte in der Studie erfolgte durch die verblindeten Prüfer anhand der zuvor definierten Kriterien zur Bestimmung der mRS-Werte.
A, B

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, welche zu einer Verzerrung führen könnten.
A, B, C

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Der mRS-Wert wurde mittels einer vordefinierten Skala durch den verblindeten Patienten an den verblindeten Prüfarzt berichtet.

Es liegen keine Anhaltspunkte vor, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial betreffende Aspekte hinweisen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial bei dem Endpunkt „Veränderung der mRS“ als niedrig eingestuft.

A, B, C

Endpunkt: Veränderung der binokularen Niedrigkontrastsehschärfe

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten, Prüfer und Mitarbeiter des Sponsors waren hinsichtlich der Behandlungszuweisung verblindet.
Die Veränderung der Niedrigkontrastsehschärfe war ein Teil der ophthalmologischen Prüfung. Das Studienpersonal, das für die Auswertung der wichtigsten Wirksamkeitsendpunkte (EDSS, ophthalmologische Daten und MRT) verantwortlich war, war nicht anderweitig an der Betreuung der Patienten beteiligt. Dies geschah, um das Risiko zu verringern, dass das Wissen über andere Studiendaten (z. B. Nebenwirkungen) ihre Bewertungen beeinflussen könnte. Die EDSS- und Ophthalmologie-Bewerter führten ihre Bewertungen auch ohne Zugang zu vorherigen Bewertungsergebnissen durch, um das Potenzial für Verzerrungen weiter zu reduzieren.
A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die dargestellten Ergebnisse basieren auf der AQP4-IgG-seropositiven NMOSD-Subpopulation, welche relevant für die Zulassung von Inebilizumab ist. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen erfolgte verblindet und gemäß Randomisierung. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.
A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Untersuchung der Niedrigkontrastsehschärfe erfolgte anhand zuvor definierter und etablierter Kriterien. Bei der Niedrigkontrastsehschärfe sollten die Patienten die Anzahl der Zeichen bestimmen, die auf einer standardisierten, kontrastarmen Landoltring-Sehtafel in einer Entfernung von 3 Metern gelesen werden konnten.
Zur Vereinheitlichung der Beurteilungsmethode wurden die Tafeln in einem rückseitig beleuchteten Schrank der „Early Treatment Diabetic Retinopathy Study“ (ETDRS) verwendet, so dass eine Standardisierung der Höhe und der Raumbeleuchtung nicht erforderlich war.
Die Ophthalmologen, welche die Untersuchung der Patienten durchführten, waren nicht anderweitig an der Betreuung der Patienten beteiligt und hatten keinen Zugang zu den vorherigen Bewertungsergebnissen.
A, B

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, welche zu einer Verzerrung führen könnten.
A, B, C

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Die ophthalmologischen Untersuchungen erfolgten durch unabhängige und verblindete Ophthalmologen, welche nicht anderweitig an der Betreuung der Patienten beteiligt waren und auch keinen Zugriff auf vorherige Bewertungsergebnisse hatten.

Es liegen keine Anhaltspunkte vor, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial betreffende Aspekte hinweisen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial bei dem Endpunkt „Veränderung der binokularen Niedrigkontrastsehschärfe“ als niedrig eingestuft.
A, B, C

Endpunkt: Veränderung der Schmerzen mittels NRS

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten, Prüfer und Mitarbeiter des Sponsors waren hinsichtlich der Behandlungszuweisung verblindet.
Die NRS wurde als Teil der Studienbesuche und bei Schubbeurteilungsbesuchen erhoben. Dabei berichtete der verblindete Patient dem verblindeten behandelnden Arzt die Schmerzen an fünf typischen Lokalisationen.
A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die dargestellten Ergebnisse basieren auf der AQP4-IgG-seropositiven NMOSD-Subpopulation, welche relevant für die Zulassung von Inebilizumab ist. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen erfolgte verblindet und gemäß Randomisierung. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.
A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die NRS stellt eine etablierte Skala zur Beurteilung von Schmerzen dar. Die verblindeten Patienten berichteten die Schmerzwerte an den vor der Studie definierten Lokalisationen. Der Prüfarzt war verblindet bezüglich der Behandlungszuweisung.
A, B

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, welche zu einer Verzerrung führen könnten.
A, B, C

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Die Schmerzen wurden mittels einer vordefinierten NRS-Skala durch den verblindeten Patienten an den verblindeten Prüfarzt berichtet.

Es liegen keine Anhaltspunkte vor, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial betreffende Aspekte hinweisen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial bei dem Endpunkt „Veränderung der Schmerzen mittels NRS“ als niedrig eingestuft.
A, B, C

Endpunkt: NMOSD-bedingte stationäre Krankenhausaufenthalte

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten, Prüfer und Mitarbeiter des Sponsors waren hinsichtlich der Behandlungszuweisung verblindet.
Die NMOSD-bedingten stationären Krankenhausaufenthalte erfolgten unabhängig von der Behandlungszuweisung, wenn ein Patient eine Progression der NMOSD feststellte.
A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die dargestellten Ergebnisse basieren auf der AQP4-IgG-seropositiven NMOSD-Subpopulation, welche relevant für die Zulassung von Inebilizumab ist. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen erfolgte verblindet und gemäß Randomisierung. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.
A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Ein NMOSD-bedingter stationärer Krankenhausaufenthalt wurde anhand von Kriterien gewertet, welche vor Studienbeginn definiert wurden.

Dabei handelte es sich um einen Krankenhausaufenthalt, der über Mitternacht des ersten Aufnahmetages hinaus ging. Jede Aufenthaltsdauer (berechnet als Differenz zwischen Entlassungsdatum und Aufnahmedatum) von mehr als einem Tag trug zu diesem Endpunkt bei. Dazu gehörte auch die Zeit, in der ein Patient eine Notaufnahme betrat, sowie die anschließende Aufnahme in eine Krankenhausabteilung. Krankenhausaufenthalte, die nur zur Verabreichung von NMOSD-bezogenen Medikamenten oder Verfahren erfolgten, wurden bei der Messung dieser Variable nicht berücksichtigt. Die behandelnden Ärzte und der Patient waren bezüglich der Behandlungszuweisung verblindet.

A, B

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, welche zu einer Verzerrung führen könnten.
A, B, C

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Bei den NMOSD-bedingten stationären Krankenhausaufenthalten handelt es sich um einen unabhängigen Messwert, welcher durch den Aufenthalt des verblindeten Patienten durch den verblindeten behandelnden Prüfarzt dokumentiert wurde. Vor Studienbeginn wurden die Kriterien für einen Krankenhausaufenthalt definiert.
Es liegen keine Anhaltspunkte vor, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial betreffende Aspekte hinweisen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial bei dem Endpunkt „NMOSD-bedingten stationären Krankenhausaufenthalten“ als niedrig eingestuft.
A, B, C

Endpunkt: Verringerung der kumulativen Gesamtzahl aktiver MRT-Läsionen (neue Gd-anreichernde T1- oder neue/vergrößerte T2-Läsionen)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten, Prüfer und Mitarbeiter des Sponsors waren hinsichtlich der Behandlungszuweisung verblindet.

Das Studienpersonal, das für die Auswertung der wichtigsten Wirksamkeitsendpunkte (EDSS, ophthalmologische Daten und MRT) verantwortlich war, war nicht anderweitig an der Betreuung der Patienten beteiligt. Dies geschah, um das Risiko zu verringern, dass das Wissen über andere Studiendaten (z. B. Nebenwirkungen) ihre Bewertungen beeinflussen könnte. Die EDSS- und Ophthalmologie-Bewerter führten ihre Bewertungen auch ohne Zugang zu vorherigen Bewertungsergebnissen durch, um das Potenzial für Verzerrungen weiter zu reduzieren.
A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die dargestellten Ergebnisse basieren auf der AQP4-IgG-seropositiven NMOSD-Subpopulation, welche relevant für die Zulassung von Inebilizumab ist. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen erfolgte verblindet und gemäß Randomisierung. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.
A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Untersuchung der MRT-Läsionen erfolgte anhand zuvor definierter und etablierter Kriterien.

Alle MRT-Untersuchungen wurden am Studienort durchgeführt. Um sicherzustellen, dass die MRT-Scans eine akzeptable Qualität für die Betrachtung des Sehnervs, des Rückenmarks und des Gehirns aufwiesen, wurden die Einstellungen und Verfahren (die vom zentralen Auswertezentrum festgelegt wurden) für die MRT-Scanner als Mindeststandard vorgeschrieben und in einem Handbuch für die MRT-Bildgebung definiert. Der Standort musste einen Qualifikations-MRT-Scan durchführen und an das zentrale Auswertezentrum mit neurologischer Expertise senden, um die Einhaltung der Anforderungen für die Studie sicherzustellen.

Alle MRT-Bilder des Standorts wurden mit Datum und Zeitstempel versehen und an den zentralen Bildgebungsanbieter gesandt, der von den Studienzentren unabhängig war. Die Bilder wurden von zwei unabhängigen Neuroradiologen in der zentralen Lesestelle gelesen. Im Falle einer Diskrepanz zwischen den Lesern wurde eine Konsenslesung durchgeführt und berichtet.
Um das Risiko einer Verzerrung zu verringern, durften die MRT-Daten der Studie nicht von Mitarbeitern des Prüfzentrums überprüft werden. Wenn ein potenziell klinisch bedeutsamer Zufallsbefund entdeckt wurde, der nicht mit NMOSD in Verbindung stand, erfolgte eine Meldung an den Prüfarzt vor Ort. Das Verfahren zur Meldung neuer Hirnläsionen wurde geändert, nachdem ein Studienteilnehmer aufgrund von Komplikationen durch neue Hirnläsionen verstorben war. Der Grund für die Änderung des Meldeverfahrens bestand darin, sicherzustellen, dass der Prüfarzt in der Prüfstelle zum frühestmöglichen Zeitpunkt über jede neue Hirnläsion informiert wurde. Das Auswertezentrum informierte die Prüfstelle über alle neuen Hirnläsionen, die im MRT entdeckt wurden, sowie über die

Anzahl der beobachteten neuen Läsionen. Da ein potenzielles Sicherheitsproblem im Zusammenhang mit neuen Hirnläsionen festgestellt wurde, wurde der Prüfarzt der Prüfstelle angewiesen, die MRT-Bilder des Gehirns zu überprüfen und die Überprüfung in den Originaldokumenten zu dokumentieren, falls neue Hirnläsionen festgestellt wurden.
A, B

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, welche zu einer Verzerrung führen könnten.
A, B, C

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Die Erhebung der MRT-Läsionen erfolgte durch verblindete und unabhängige Prüfer, welche anschließend die Daten an einen zentralen und von den Studienzentren unabhängigen Anbieter gesendet haben, wo eine Auswertung durch zwei unabhängige und verblindete Neurologen vorgenommen wurde.

Es liegen keine Anhaltspunkte vor, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial betreffende Aspekte hinweisen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial bei dem Endpunkt „Verringerung der kumulativen Gesamtzahl aktiver MRT-Läsionen (neue Gd-anreichernde T1- oder neue/vergrößerte T2-Läsionen)“ als niedrig eingestuft.
A, B, C

Endpunkt: SF-36v2 (MCS und PCS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten, Prüfer und Mitarbeiter des Sponsors waren hinsichtlich der Behandlungszuweisung verblindet.

Zur Bestimmung der Lebensqualität der Studienteilnehmer wurde der etablierte und anerkannte Fragebogen SF-36v2 als 4-Wochen-Recall und 1-Wochen-Recall-Version verwendet. Diese Fragebögen wurden durch die durch die verblindeten Studienteilnehmer ausgefüllt.
A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die dargestellten Ergebnisse basieren auf der AQP4-IgG-seropositiven NMOSD-Subpopulation, welche relevant für die Zulassung von Inebilizumab ist. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen erfolgte verblindet und gemäß Randomisierung. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.
A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Der SF-36v2 zur Bestimmung der Lebensqualität wurde bei allen Studienbesuchen von den verblindeten Patienten ausgefüllt, wodurch eine ergebnisunabhängige Berichterstattung gewährleistet war.
A, B

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, welche zu einer Verzerrung führen könnten.
A, B, C

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Die verschiedenen Versionen des etablierten und anerkannten Fragebogens SF-36v2 zur Lebensqualität wurde durch die verblindeten Patienten ausgefüllt.

Es liegen keine Anhaltspunkte vor, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial betreffende Aspekte hinweisen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial bei dem Endpunkt „ SF-36v2 (MCS und PCS)“ als niedrig eingestuft.
A, B, C

Endpunkt: C-SSRS

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten, Prüfer und Mitarbeiter des Sponsors waren hinsichtlich der Behandlungszuweisung verblindet.

Die Suizidalität wurde mit Hilfe der etablierten und anerkannten C-SSRS erhoben. Dabei erfolgte eine Befragung der verblindeten Patienten mit zuvor definierter Sondierungsfragen. Es wurde ein „Baseline/Screening"-Fragebogen verwendet, um die Suizidalität der Patienten während eines vordefinierten Zeitraums zu bestimmen, sowie ein „Seit dem letzten Besuch"-Fragebogen bei den Studienbesuchen.
A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die dargestellten Ergebnisse basieren auf der AQP4-IgG-seropositiven NMOSD-Subpopulation, welche relevant für die Zulassung von Inebilizumab ist. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen erfolgte verblindet und gemäß Randomisierung. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.
A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Suizidalität mittels C-SSRS wurde mit Hilfe von vor der Studie definierten binären Fragen untersucht. Die Fragebögen wurden durch die verblindeten Patienten ausgefüllt, sodass eine ergebnisunabhängige Berichterstattung gewährleistet war.
A, B

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, welche zu einer Verzerrung führen könnten.
A, B, C

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die C-SSRS ist eine etablierte Methode zur Bestimmung der Suizidalität. Dabei wird ein zuvor definierter Fragebogen durch die verblindeten Patienten ausgefüllt.

Es liegen keine Anhaltspunkte vor, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial betreffende Aspekte hinweisen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial bei dem Endpunkt „C-SSRS“ als niedrig eingestuft.
A, B, C

Endpunkt: Sicherheit und Verträglichkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten, Prüfer und Mitarbeiter des Sponsors waren hinsichtlich der Behandlungszuweisung verblindet.

Während der Studie N-MOmentum wurden kontinuierlich die unerwünschten Ereignisse dokumentiert und nach allgemein anerkannten und vor der Studie definierten Kriterien erhoben. Die Kodierung der UEs erfolgte nach SOC und PTs nach MedDRA Version 23.1. Die Einteilung der Schweregrade der UEs erfolgte nach CTCAE.
A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die dargestellten Ergebnisse basieren auf der AQP4-IgG-seropositiven NMOSD-Subpopulation, welche relevant für die Zulassung von Inebilizumab ist. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen erfolgte verblindet und gemäß Randomisierung. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.
A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Innerhalb von 24 Stunden nach Feststellung eines unerwünschten Ereignisses, unabhängig vom vermuteten Zusammenhang mit dem Prüfpräparat, musste der verblindete Prüfarzt ein das Berichtsformular für unerwünschte Ereignisse ausfüllen an den verblindeten Sponsor senden. Aufgrund der Verblindung der beteiligten Personen war eine ergebnisunabhängige Berichtserstattung gewährleistet.
A, B

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, welche zu einer Verzerrung führen könnten.
A, B, C

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die unerwünschten Ereignisse wurden in der N-MOmentum-Studie nach etablierten und anerkannten Kategorien erhoben. Die Feststellung eines UEs erfolgte durch den verblindeten Prüfarzt und die Meldung wurde zeitnah an den verblindeten Sponsor geleitet.

Es liegen keine Anhaltspunkte vor, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial betreffende Aspekte hinweisen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial bei dem Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit“ als niedrig eingestuft.
A, B, C

Tabelle 4-185 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SAkuraStar (BN40900)

Studie: SAkuraStar (BN40900)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Nutzendossier Satralizumab – Modul 4 [15]	D
G-BA Nutzenbewertung [29]	E
Clinical Study Protocol BN40900 (SA-309JG) Version 10, 2020 [119]	F
Statistical Analysis Plan BN40900 (SA-309JG) Version 7, 2018 [120]	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 SAkuraStar-Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie; parallele Gruppeneinteilung im Zuteilungsverhältnis 2:1 Satralizumab (120 mg als subkutane Injektion in Woche 0, 2 und 4 und dann alle vier Wochen) oder Placebo (subkutane Injektion in Woche 0, 2 und 4 und dann alle vier Wochen).
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:

Geeignete Patienten wurden mittels eines interaktiven Sprach- und Webdialogsystems im Verhältnis 2:1 anhand einer vordefinierten Randomisierungsliste in die beiden Studienarme randomisiert.
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 Zuteilung der Patienten erfolgte durch das interaktive Sprach- und Webdialogsystem computergeneriert. Die Randomisierungsliste war weder den Studienzentren, den Studienmonitoren, den Statistikern noch dem Sponsor zugänglich.
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 SAkuraStar ist eine randomisierte, doppelblinde Phase III-Studie. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte, Personal für Untersuchungen, Datenanalysten und der Sponsor) waren während der doppelt verblindeten Studienphase verblindet, bis entweder die Behandlung abgeschlossen war oder ein Patient vorzeitig aus der Studie ausschied. Eine Entblindung war in medizinischen Notfällen

(in denen die Kenntnis des Behandlungsarms relevant für die weitere Behandlung ist) oder bei regulatorischen Anforderungen auf Einzelfallbasis möglich.
D

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In der Studie SAkuraStar kam es zu einem Verstoß gegen die GCP im Zusammenhang mit dem Fibrinogenspiegel. Daten zur Fibrinogenkonzentration wurden vom früheren Sponsor bei zwei Gelegenheiten (November 2015 und Mai 2017) verwendet, um die Zuteilung zur Behandlungsgruppe für beide Studien vorherzusagen und nicht genehmigte Interimsanalysen zur Wirksamkeit durchzuführen. Hazard Ratios wurden auf der Grundlage dieser angenommenen Gruppenzuteilung berechnet. Informationen darüber wurden u. a. mit Mitgliedern des Studienpersonals geteilt. Es besteht ein zeitlicher Zusammenhang mit Protokolländerungen der Studie SAkuraStar, in denen die ursprünglich geplante Fallzahl von 70 auf 90 gesteigert und die Anzahl der Ereignisse für den primären Endpunkt von 19 auf 44 erhöht (Protokoll 6.0 vom 01.05.2016) und das Ende der Studie auf maximal 1,5 Jahre nach dem Datum der Randomisierung der letzten Person festgelegt (Protokoll 8.0 vom 14.06.2018) wurde. Es ist nicht vollständig auszuschließen, dass diese Protokolländerungen durch das Wissen über die Fibrinogenwirkung und die Schätzung der Hazard Ratios beeinflusst wurden. Das CHMP der EMA geht in seiner finalen Bewertung davon aus, dass der Aspekt des Fibrinogenspiegel-bezogenen Verstoßes gegen die GCP keinen großen Einfluss auf die Gesamtergebnisse der Studien hatte, allerdings wurden diesbezüglich divergierende Ansichten von 4 CHMP-Mitgliedern dokumentiert.
E

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

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

In der Studie SAkuraStar kam es zu einem Verstoß gegen die GCP im Zusammenhang mit dem Fibrinogenspiegel. Daten zur Fibrinogenkonzentration wurden vom früheren Sponsor bei zwei Gelegenheiten (November 2015 und Mai 2017) verwendet, um die Zuteilung zur Behandlungsgruppe für beide Studien vorherzusagen und nicht genehmigte Interimsanalysen zur Wirksamkeit durchzuführen. Hazard Ratios wurden auf der Grundlage dieser angenommenen Gruppenzuteilung berechnet. Informationen darüber wurden u. a. mit Mitgliedern des Studienpersonals geteilt. Es besteht ein zeitlicher Zusammenhang mit Protokolländerungen der Studie SAkuraStar, in denen die ursprünglich geplante Fallzahl von 70 auf 90 gesteigert und die Anzahl der Ereignisse für den primären Endpunkt von 19 auf 44 erhöht (Protokoll 6.0 vom 01.05.2016) und das Ende der Studie auf maximal 1,5 Jahre nach dem Datum der Randomisierung der letzten Person festgelegt (Protokoll 8.0 vom 14.06.2018) wurde. Es ist nicht vollständig auszuschließen, dass diese Protokolländerungen durch das Wissen über die Fibrinogenwirkung und die Schätzung der Hazard Ratios beeinflusst wurden. Das CHMP der EMA geht in seiner finalen Bewertung davon aus, dass der Aspekt des Fibrinogenspiegel-bezogenen Verstoßes gegen die GCP keinen großen Einfluss auf die Gesamtergebnisse der Studien hatte, allerdings wurden diesbezüglich divergierende Ansichten von 4 CHMP-Mitgliedern dokumentiert.
E

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Das CHMP der EMA betrachtete die Bedenken hinsichtlich der Datenintegrität unter Berücksichtigung von Informationen aus einem retrospektiven internen Review einschließlich schriftlicher und mündlicher Stellungnahmen im Wesentlichen als ausgeräumt, während 4 Mitglieder des CHMP Zweifel an der Reliabilität der Daten äußerten.
I

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

☐ **niedrig** ☒ **unklar** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die vorliegenden Bedenken hinsichtlich der Datenintegrität der Studie SAkuraStar wurde nach der EMA Entscheidung im Wesentlichen als ausgeräumt. Der G-BA merkt in dem Nutzendossier zu Satralizumab an, dass das Verzerrungspotenzial auf Studienebene der SAkuraStar-Studie unklar ist.
E

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Zeit bis zu einem bestätigten NMOSD-Schub

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte, Personal für Untersuchungen, Datenanalysten und der Sponsor) waren während der doppelt verblindeten Studienphase verblindet. Der EDSS-Wert wurde durch einen Endpunkterheber bewertet, der nicht in die medizinische Betreuung des Patienten involviert war. Protokoll-definierte Schübe waren definiert als klinische Schübe, die durch ein klinisches Endpunkt-Komitee bestätigt wurden.

Es ist nicht abschließend beurteilbar, ob und in welchem Ausmaß durch den Verstoß gegen die GCP eine Entblindung des ärztlichen EDSS-Prüfpersonals aufgetreten ist.
D, E

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Analyse basiert auf der AQP4-AK-positiven Population. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist.
D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

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

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte, Personal für Untersuchungen, Datenanalysten und der Sponsor) waren während der doppelt verblindeten Studienphase verblindet. Der EDSS-Wert wurde durch einen Endpunkterheber bewertet, der nicht in die medizinische Betreuung des Patienten involviert war. Protokoll-definierte Schübe waren definiert als klinische Schübe, die durch ein klinisches Endpunkt-Komitee bestätigt wurden.

Es ist nicht abschließend beurteilbar, ob und in welchem Ausmaß durch den Verstoß gegen die GCP eine Entblindung des ärztlichen EDSS-Prüfpersonals aufgetreten ist.
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 wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, welche zu einer Verzerrung führen könnten.
H, I, J, K

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

☐ **niedrig** ☒ **unklar** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die vorliegenden Bedenken hinsichtlich der Datenintegrität der Studie SAkuraStar wurde nach der EMA Entscheidung im Wesentlichen als ausgeräumt. Der G-BA merkt in dem Nutzendossier zu Satralizumab an, dass das Verzerrungspotenzial auf Studienebene der SAkuraStar-Studie unklar ist.
E

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Jährliche Schubrate

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte, Personal für Untersuchungen, Datenanalysten und der Sponsor) waren während der doppelt verblindeten Studienphase verblindet. Der EDSS-Wert wurde durch einen Endpunkterheber bewertet, der nicht in die medizinische Betreuung des Patienten involviert war. Protokoll-definierte Schübe waren definiert als klinische Schübe, die durch ein klinisches Endpunkt-Komitee bestätigt wurden.

Es ist nicht abschließend beurteilbar, ob und in welchem Ausmaß durch den Verstoß gegen die GCP eine Entblindung des ärztlichen EDSS-Prüfpersonals aufgetreten ist.
D, E

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Analyse basiert auf der AQP4-AK-positiven Population. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist.
D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

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

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte, Personal für Untersuchungen, Datenanalysten und der Sponsor) waren während der doppelt verblindeten Studienphase verblindet. Der EDSS-Wert wurde durch einen Endpunkterheber bewertet, der nicht in die medizinische Betreuung des Patienten involviert war. Protokoll-definierte Schübe waren definiert als klinische Schübe, die durch ein klinisches Endpunkt-Komitee bestätigt wurden.

Es ist nicht abschließend beurteilbar, ob und in welchem Ausmaß durch den Verstoß gegen die GCP eine Entblindung des ärztlichen EDSS-Prüfpersonals aufgetreten ist.
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 wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, welche zu einer Verzerrung führen könnten.
D, E, F, G

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

☐ **niedrig** ☒ **unklar** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die vorliegenden Bedenken hinsichtlich der Datenintegrität der Studie SAkuraStar wurde nach der EMA Entscheidung im Wesentlichen als ausgeräumt. Der G-BA merkt in dem Nutzendossier zu Satralizumab an, dass das Verzerrungspotenzial auf Studienebene der SAkuraStar-Studie unklar ist.
E

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: <u>Zeit bis zu einer Verschlechterung des EDSS-Wertes</u>

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte, Personal für Untersuchungen, Datenanalysten und der Sponsor) waren während der doppelt verblindeten Studienphase verblindet. Der EDSS-Wert wurde durch einen Endpunkterheber bewertet, der nicht in die medizinische Betreuung des Patienten involviert war.

Es ist nicht abschließend beurteilbar, ob und in welchem Ausmaß durch den Verstoß gegen die GCP eine Entblindung des ärztlichen EDSS-Prüfpersonals aufgetreten ist.
D, E

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Analyse basiert auf der AQP4-AK-positiven Population. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist.
D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte, Personal für Untersuchungen, Datenanalysten und der Sponsor) waren während der doppelt verblindeten Studienphase verblindet. Der EDSS-Wert wurde

durch einen Endpunkterheber bewertet, der nicht in die medizinische Betreuung des Patienten involviert war. Protokoll-definierte Schübe waren definiert als klinische Schübe, die durch ein klinisches Endpunkt-Komitee bestätigt wurden.

Es ist nicht abschließend beurteilbar, ob und in welchem Ausmaß durch den Verstoß gegen die GCP eine Entblindung des ärztlichen EDSS-Prüfpersonals aufgetreten ist.
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 wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, welche zu einer Verzerrung führen könnten.
D, E, F, G

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die vorliegenden Bedenken hinsichtlich der Datenintegrität der Studie SAkuraStar wurde nach der EMA Entscheidung im Wesentlichen als ausgeräumt. Der G-BA merkt in dem Nutzendossier zu Satralizumab an, dass das Verzerrungspotenzial auf Studienebene der SAkuraStar-Studie hoch im Bezug auf die „Zeit bis zur EDSS-Progression“ ist.
E

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Sicherheit und Verträglichkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Informationen vor, ob der Endpunkt durch das behandelnde Studienpersonal oder das untersuchende Prüfpersonal erhoben wurde. Die Erhebung durch das behandelnde Studienpersonal ist denkbar. Das behandelnde Studienpersonal hatte Zugang zu Fibrinogenspiegel-Daten, welche eine Entblindung ermöglichen könnten.
E

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Analyse basiert auf der AQP4-AK-positiven Population. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist.
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 Informationen vor, ob der Endpunkt durch das behandelnde Studienpersonal oder das untersuchende Prüfpersonal erhoben wurde. Die Erhebung durch das behandelnde Studienpersonal ist denkbar. Das behandelnde Studienpersonal hatte Zugang zu Fibrinogenspiegel-Daten, welche eine Entblindung ermöglichen könnten.
E

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, welche zu einer Verzerrung führen könnten.
D, E, F, G

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Informationen vor, ob der Endpunkt durch das behandelnde Studienpersonal oder das untersuchende Prüfpersonal erhoben wurde. Die Erhebung durch das behandelnde Studienpersonal ist denkbar. Das behandelnde Studienpersonal hatte Zugang zu Fibrinogenspiegel-Daten, welche eine Entblindung ermöglichen könnten.
Der G-BA stellt in der Nutzenbewertung zu Satralizumab fest, dass das Verzerrungspotenzial bei dem Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit“ als „hoch“ einzuschätzen ist.
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 Patientenanzahlen 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: Zusätzliche Tabellen und Abbildungen

Der Anhang 4-G mit zusätzlichen Tabellen und Abbildungen befindet sich in einem separaten Dokument.