Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ravulizumab (Ultomiris®)

Alexion Pharma Germany GmbH

Modul 4 A

Generalisierte Myasthenia gravis

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 17.10.2022

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... 4
Abbildungsverzeichnis ... 21
Abkürzungsverzeichnis ... 22
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 26
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 27
4.2 Methodik ... 73
4.2.1 Fragestellung ... 73
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 79
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 82
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 82
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 83
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 84
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA ... 85
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien ... 86
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 87
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 89
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 89
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 90
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 112
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 114
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 114
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 116
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 123
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 123
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 123
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 123
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 125
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 126
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA ... 127
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 128
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 129
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 129
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 150
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 152
4.3.1.3.1 Veränderung von Alltagsaktivitäten – RCT und Extension ... 154
4.3.1.3.2 Ausprägung der Muskelschwäche – RCT und Extension ... 235
4.3.1.3.5 Hospitalisierung – RCT ... 353

4.3.1.3.6 Fatigue – RCT und Extension ... 368
4.3.1.3.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT und Extension ... 390
4.3.1.3.8 Unerwünschte Ereignisse – RCT ... 414
4.3.1.3.9 Subgruppenanalysen – RCT ... 493
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT ... 502
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 503
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 503
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 503
4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 503
4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 505
4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 507
4.3.2.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA ... 509
4.3.2.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 509
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 510
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 527
4.3.2.1.3.1 Veränderung von Alltagsaktivitäten – indirekte Vergleiche aus RCT ... 529
4.3.2.1.3.2 Ausprägung der Muskelschwäche – indirekte Vergleiche aus RCT ... 540
4.3.2.1.3.3 Allgemeiner Gesundheitszustand – indirekte Vergleiche aus RCT ... 546
4.3.2.1.3.4 Fatigue – indirekte Vergleiche aus RCT ... 549
4.3.2.1.3.5 Unerwünschte Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCT ... 553
4.3.2.1.3.6 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 570
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ... 571
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 571
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 571
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 571
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 572
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 572
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 574
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 574
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 574
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 574
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 575
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 575
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 575
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 576
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen ... 576
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 576
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 576

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 583
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 627
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 627
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 627
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 628
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 628
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 628
4.6 Referenzliste ... 629
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 641
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 648
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 651
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) ... 653
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 657
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 690
Anhang 4-G : Tabellarische Darstellung aller Subgruppenanalysen (unabhängig vom p-Interaktionswert) – RCT ... 722

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Übersicht der Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 28

Tabelle 4-2: Übersicht aller im Dossier eingeschlossenen Studienendpunkte mit Ravulizumab, der Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Studie ALXN121-MG-306, zVT der Teilpopulation a) und Eculizumab (Studie ECU-MG-301, zVT der Teilpopulation b) 31

Tabelle 4-3: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Veränderung der Alltagsaktivität“ der Kategorie Morbidität der Studie ALXN1210-MG-306 (Ravulizumab mit Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe gegen zweckmäßige Vergleichstherapie der nicht-refraktären Teilpopulation a Placebo mit Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe) 34

Tabelle 4-4: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Ausprägung der Muskelschwäche“ der Kategorie Morbidität der Studie ALXN1210-MG-306 (Ravulizumab mit Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe gegen zweckmäßige Vergleichstherapie der nicht-refraktären Teilpopulation a Placebo mit Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe) 42

Tabelle 4-5: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Therapieansprechen“ der Kategorie Morbidität der Studie ALXN1210-MG-306 (Ravulizumab mit Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe gegen zweckmäßige Vergleichstherapie der nicht-refraktären Teilpopulation a Placebo mit Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe) 52

Tabelle 4-6: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand“ der Kategorie Morbidität der Studie ALXN1210-MG-306 (Ravulizumab mit Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe gegen zweckmäßige Vergleichstherapie der nicht-refraktären Teilpopulation a Placebo mit Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe) 53

Tabelle 4-7: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Hospitalisierungen“ der Kategorie Morbidität der Studie ALXN1210-MG-306 (Ravulizumab mit Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe gegen zweckmäßige Vergleichstherapie der nicht-refraktären Teilpopulation a Placebo mit Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe) 56

Tabelle 4-8: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Fatigue“ der Kategorie Morbidität der Studie ALXN1210-MG-306 (Ravulizumab mit Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe gegen zweckmäßige Vergleichstherapie der nicht-refraktären Teilpopulation a Placebo mit Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe) 58

Tabelle 4-9: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ der Kategorie Morbidität der Studie ALXN1210-MG-306 (Ravulizumab mit Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe gegen zweckmäßige Vergleichstherapie der nicht-refraktären Teilpopulation a Placebo mit Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe) 60

Tabelle 4-10: Ergebnisse aus dem mittels IPW adjustierten indirekten Vergleich zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Verbesserung von Alltagsaktivitäten“ der Kategorie Morbidität der Studien ALXN1210-MG-306 (Ravulizumab) und ECU-MG-301 (zweckmäßige Vergleichstherapie der refraktären Teilpopulation b Eculizumab) 64

Tabelle 4-11: Ergebnisse aus dem mittels IPW adjustierten indirekten Vergleich zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Ausprägung der Muskelschwäche“ der Kategorie Morbidität der Studien ALXN1210-MG-306 (Ravulizumab) und ECU-MG-301 (zweckmäßige Vergleichstherapie der refraktären Teilpopulation b Eculizumab) 67

Tabelle 4-12: Ergebnisse aus dem mittels IPW adjustierten indirekten Vergleich zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand“ der Kategorie Morbidität der Studien ALXN1210-MG-306 (Ravulizumab) und ECU-MG-301 (zweckmäßige Vergleichstherapie der refraktären Teilpopulation b Eculizumab) 68

Tabelle 4-13: Ergebnisse aus dem mittels IPW adjustierten indirekten Vergleich zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Fatigue“ der Kategorie Morbidität der Studien ALXN1210-MG-306 (Ravulizumab) und ECU-MG-301 (zweckmäßige Vergleichstherapie der refraktären Teilpopulation b Eculizumab) 69

Tabelle 4-14: Körpergewichtsabhängiges Dosierungsschema von Ravulizumab bei der Initial- sowie der Erhaltungsdosis (1) 74

Tabelle 4-15: Zusätzliche Dosis Ravulizumab bei gleichzeitiger Verabreichung mit Plasmapherese, Immunadsorption oder intravenösem Immunglobulin (1) 74

Tabelle 4-16: Übersicht der Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 81

Tabelle 4-17: Übersicht aller im Dossier eingeschlossenen Studienendpunkte mit Ravulizumab, der Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Studie ALXN121-MG-306, zweckmäßige Vergleichstherapie der Teilpopulation a) und Eculizumab (Studie ECU-MG-301, zweckmäßige Vergleichstherapie der Teilpopulation b) 94

Tabelle 4-18: Für den adjustierten Vergleich berücksichtigte Baseline-Charakteristika (144) 120

Tabelle 4-19: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 124

Tabelle 4-20: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 124

Tabelle 4-21: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 127

Tabelle 4-22: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 128

Tabelle 4-23: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 129

Tabelle 4-24: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie ALXN1210-MG-306 mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab 130

Tabelle 4-25: Charakterisierung der Interventionen – Der eingeschlossenen Studie ALXN1210-MG-306 mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab 132

Tabelle 4-26: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demographische Charakteristika zur Baseline) – Der eingeschlossenen Studie ALXN1210-MG-306 mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab (FAS) 133

Tabelle 4-27: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demographische Charakteristika zur Baseline) – Der nicht-refraktären Patienten der eingeschlossenen Studie ALXN1210-MG-306 mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab (Teilpopulation a) 134

Tabelle 4-28: Charakterisierung der Studienpopulationen (krankheitsbezogene Charakteristika) – Der eingeschlossenen Studie ALXN1210-MG-306 mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab (FAS) 135

Tabelle 4-29: Charakterisierung der Studienpopulationen (krankheitsbezogene Charakteristika) – Der nicht-refraktären Patienten der eingeschlossenen Studie ALXN1210-MG-306 mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab (Teilpopulation a) 138

Tabelle 4-30: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 151

Tabelle 4-31: Matrix aller im Dossier eingeschlossenen Studienendpunkte mit Ravulizumab, der Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Studie ALXN121-MG-306, zweckmäßige Vergleichstherapie der Teilpopulation a) 153

Tabelle 4-32: Operationalisierung von Veränderung von Alltagsaktivitäten – RCT und Extension 157

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung von Alltagsaktivitäten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 159

Tabelle 4-34: Veränderung von Alltagsaktivitäten von nicht-refraktären gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (Teilpopulation a): Veränderung im Gesamtskalenwert des MG-ADL relativ zur Baseline bis zum Ende der RCT-Phase im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-MG-306. 160

Tabelle 4-35: Veränderung von Alltagsaktivitäten von nicht-refraktären gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (Teilpopulation a): Veränderung im Skalenwert der Subkomponenten des MG-ADL relativ zur Baseline bis zum Ende der RCT-Phase im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-MG-306 164

Tabelle 4-36: Veränderung von Alltagsaktivitäten von nicht-refraktären gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (Teilpopulation a): Patientenanteil mit einer Verbesserung um mindestens 3 bzw. 4 Punkten im Gesamtskalenwert des MG-ADL relativ zur Baseline bis zum Ende der RCT-Phase im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-MG-306 179

Tabelle 4-37: Veränderung von Alltagsaktivitäten von gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe und Placebo sowie

Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe (FAS): Veränderung im Gesamtskalenwert des MG-ADL relativ zur Baseline bis zum Ende der RCT-Phase im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-MG-306 186

Tabelle 4-38: Veränderung von Alltagsaktivitäten von gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe und Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe (FAS): Veränderung im Gesamtskalenwert des MG-ADL relativ zur Baseline bis zu Woche 60 der offenen Extensionsphase-Phase im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-MG-306..... 191

Tabelle 4-39: Veränderung von Alltagsaktivitäten von gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe und Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe (FAS): Veränderung im Skalenwert der Subkomponenten des MG-ADL relativ zur Baseline bis zum Ende der RCT-Phase im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-MG-306..... 197

Tabelle 4-40: Veränderung von Alltagsaktivitäten von gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe und Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe (FAS): Veränderung Skalenwert der Subkomponenten des MG-ADL relativ zur Baseline bis zu Woche 60 der offenen Extensionsphase-Phase im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-MG-306..... 212

Tabelle 4-41: Veränderung von Alltagsaktivitäten von gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe und Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe (FAS): Patientenanteil mit einer Verbesserung um mindestens 3 bzw. 4 Punkten im Gesamtskalenwert des MG-ADL relativ zur Baseline bis zum Ende der RCT-Phase im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-MG-306..... 232

Tabelle 4-42: Operationalisierung von der Ausprägung der Muskelschwäche – RCT und Extension..... 235

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Ausprägung der Muskelschwäche in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 237

Tabelle 4-44: Ausprägung der Muskelschwäche von nicht-refraktären gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (Teilpopulation a): Veränderung im Gesamtskalenwert des QMG relativ zur Baseline bis zum Ende der RCT-Phase im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-MG-306..... 238

Tabelle 4-45: Ausprägung der Muskelschwäche von nicht-refraktären gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (Teilpopulation a): Veränderung im Skalenwert der Subkomponenten des QMG relativ zur Baseline bis zum Ende der RCT-Phase im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-MG-306..... 243

Tabelle 4-46: Ausprägung der Muskelschwäche von nicht-refraktären gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (Teilpopulation a): Veränderung im Gesamtskalenwert des MGC relativ zur Baseline bis zum Ende der RCT-Phase im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-MG-306..... 257

Tabelle 4-47: Ausprägung der Muskelschwäche von nicht-refraktären gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (Teilpopulation a): Patientenanteil mit einer Verbesserung um mindestens 3 bzw. 6 Punkten im Gesamtskalenwert des QMG relativ zur Baseline bis zum Ende der RCT-Phase im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-MG-306 262

Tabelle 4-48: Ausprägung der Muskelschwäche von nicht-refraktären gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (Teilpopulation a): Patientenanteil mit einer Verbesserung um mindestens 8 Punkte im Gesamtskalenwert des MGC relativ zur Baseline bis zum Ende der RCT-Phase im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-MG-306 265

Tabelle 4-49: Ausprägung der Muskelschwäche von gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (FAS): Veränderung im Gesamtskalenwert des QMG relativ zur Baseline bis zum Ende der RCT-Phase im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-MG-306 271

Tabelle 4-50: Ausprägung der Muskelschwäche von gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (FAS): Veränderung im Gesamtskalenwert des QMG relativ zur Baseline bis zu Woche 60 der offenen Extensionsphase-Phase im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-MG-306 277

Tabelle 4-51: Ausprägung der Muskelschwäche von gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (FAS): Veränderung im Skalenwert der Subkomponenten des QMG relativ zur Baseline bis zum Ende der RCT-Phase im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-MG-306 283

Tabelle 4-52: Ausprägung der Muskelschwäche von gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe und Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe (FAS): Veränderung Skalenwert der Subkomponenten des QMG relativ zur Baseline bis zu Woche 60 der offenen Extensionsphase-Phase im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-MG-306 299

Tabelle 4-53: Ausprägung der Muskelschwäche von Patienten unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (FAS): Veränderung im Gesamtskalenwert des MGC relativ zur Baseline bis zum Ende der RCT-Phase im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-MG-306 319

Tabelle 4-54: Ausprägung der Muskelschwäche von gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (FAS): Patientenanteil mit einer Verbesserung um mindestens 3 bzw. 6 Punkten im Gesamtskalenwert des QMG relativ zur Baseline bis zum Ende der RCT-Phase im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-MG-306 323

Tabelle 4-55: Ausprägung der Muskelschwäche von MG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo

und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (FAS): Patientenanteil mit einer Verbesserung um mindestens 8 Punkte im Gesamtskalenwert des MGC relativ zur Baseline bis zum Ende der RCT-Phase im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-MG-306 327

Tabelle 4-56: Operationalisierung des Therapieansprechens – RCT 329

Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das Therapieansprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 330

Tabelle 4-58: Das Therapieansprechen von nicht-refraktären gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (Teilpopulation a): Patientenanteil mit jeweiliger MGFA-PIS-Kategorie bis zum Ende der RCT-Phase im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-MG-306 331

Tabelle 4-59: Das Therapieansprechen von gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (FAS): Patientenanteil mit jeweiliger MGFA-PIS-Kategorie bis zum Ende der RCT-Phase im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-MG-306 334

Tabelle 4-60: Operationalisierung des allgemeinen Gesundheitszustands – RCT 337

Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den allgemeinen Gesundheitszustand in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 338

Tabelle 4-62: Der allgemeine Gesundheitszustand von nicht-refraktären gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (Teilpopulation a): Veränderung im EQ-5D VAS-Skalenwert relativ zur Baseline bis zum Ende der RCT-Phase im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-MG-306 339

Tabelle 4-63: Verbesserung vom allgemeinen Gesundheitszustand von nicht-refraktären gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (Teilpopulation a): Patientenanteil mit einer Verbesserung im EQ-5D VAS-Skalenwert relativ zur Baseline bis zum Ende der RCT-Phase im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-MG-306 343

Tabelle 4-64: Allgemeiner Gesundheitszustand von gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (FAS): Veränderung im EQ-5D VAS-Skalenwert relativ zur Baseline bis zum Ende der RCT-Phase im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-MG-306 347

Tabelle 4-65: Allgemeiner Gesundheitszustand von gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (FAS): Patientenanteil mit einer Verbesserung im EQ-5D VAS-Skalenwert relativ zur Baseline bis zum Ende der RCT-Phase im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-MG-306 350

Tabelle 4-66: Operationalisierung der Hospitalisierung 353

Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Hospitalisierung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 354

Tabelle 4-68: Hospitalisierungen (Inzidenz von Hospitalisierungen und Hospitalisierungen im Zusammenhang mit MG) von nicht-refraktären gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (Teilpopulation a) bis zum Ende der RCT-Phase im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-MG-306 355

Tabelle 4-69: Hospitalisierungen (Inzidenz von klinischer Verschlechterung oder myasthenen Krisen) von nicht-refraktären gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (Teilpopulation a) bis zum Ende der RCT-Phase im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-MG-306..... 359

Tabelle 4-70: Hospitalisierungen (Inzidenz von Hospitalisierungen und Hospitalisierungen im Zusammenhang mit MG) von gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (FAS) bis zum Ende der RCT-Phase im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-MG-306..... 362

Tabelle 4-71: Hospitalisierungen (Inzidenz von klinischer Verschlechterung oder myasthenen Krisen) von gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (FAS) bis zum Ende der RCT-Phase im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-MG-306..... 365

Tabelle 4-72: Operationalisierung von Fatigue – RCT und Extension..... 368

Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Fatigue in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 369

Tabelle 4-74: Verbesserung der Fatigue von nicht-refraktären gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (Teilpopulation a): Veränderung im Neuro-QoL-Fatigue-Gesamtskalenwert relativ zur Baseline bis zum Ende der RCT-Phase im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-MG-306..... 371

Tabelle 4-75: Verbesserung der Fatigue von nicht-refraktären gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (Teilpopulation a): Patientenanteil mit einer Verbesserung im Neuro-QoL-Fatigue-Gesamtskalenwert relativ zur Baseline bis zum Ende der RCT-Phase im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-MG-306..... 375

Tabelle 4-76: Verbesserung der Fatigue von gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (FAS): Veränderung im Neuro-QoL-Fatigue-Gesamtskalenwert relativ zur Baseline bis zum Ende der RCT-Phase im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-MG-306..... 378

Tabelle 4-77: Verbesserung der Fatigue von gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (FAS): Veränderung im

Gesamtskalenwert des Neuro-QoL-Fatigue relativ zur Baseline bis zu Woche 60 der offenen Extensionsphase-Phase im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-MG-306..... 383

Tabelle 4-78: Verbesserung der Fatigue von gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (FAS): Patientenanteil mit einer Verbesserung im Neuro-QoL-Fatigue-Gesamtskalenwert relativ zur Baseline bis zum Ende der RCT-Phase im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-MG-306..... 388

Tabelle 4-79: Operationalisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität – RCT und Extension..... 390

Tabelle 4-80: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 392

Tabelle 4-81: Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von nicht-refraktären gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (Teilpopulation a): Veränderung im MG-QoL15r-Gesamtskalenwert relativ zur Baseline bis zum Ende der RCT-Phase im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-MG-306..... 393

Tabelle 4-82: Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von nicht-refraktären gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (Teilpopulation a): Patientenanteil mit einer Verbesserung im MG-QoL15r-Gesamtskalenwert relativ zur Baseline bis zum Ende der RCT-Phase im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-MG-306..... 397

Tabelle 4-83: Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (FAS): Veränderung im MG-QoL15r-Gesamtskalenwert relativ zur Baseline bis zum Ende der RCT-Phase im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-MG-306..... 400

Tabelle 4-84: Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (FAS): Veränderung im Gesamtskalenwert des MG-QoL15r relativ zur Baseline bis zu Woche 60 der offenen Extensionsphase-Phase im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-MG-306 406

Tabelle 4-85: Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (FAS): Patientenanteil mit einer Verbesserung im MG-QoL15r-Gesamtskalenwert relativ zur Baseline bis zum Ende der RCT-Phase im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-MG-306..... 411

Tabelle 4-86: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen..... 414

Tabelle 4-87: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 417

Tabelle 4-88: Übersicht über alle unerwünschten Ereignisse und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse der nicht-refraktären gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (Teilpopulation a) zum Ende der RCT-Phase der Studie ALXN1210-MG-306 419

Tabelle 4-89: Unerwünschte Ereignisse die bei mindestens 10 % der nicht-refraktären gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (Teilpopulation a) zum Ende der RCT-Phase der Studie ALXN1210-MG-306, auftraten, nach SOC und PT 423

Tabelle 4-90: Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad, die bei mindestens 5 % (Grad ≥ 3) bzw. 10 % (Grad < 3) der nicht-refraktären gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe und Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe (Teilpopulation a) während der RCT-Phase der Studie ALXN1210-MG-306 auftraten, nach SOC und PT 427

Tabelle 4-91: Unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der Studienmedikation, die bei mindestens 10 % der nicht-refraktären gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe und Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe (Teilpopulation a) während der RCT-Phase der Studie ALXN1210-MG-306 auftraten, nach SOC und PT 432

Tabelle 4-92: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), die bei mindestens 5 % der nicht-refraktären gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe und Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe (Teilpopulation a) während der RCT-Phase der Studie ALXN1210-MG-306 auftraten, nach SOC und PT 438

Tabelle 4-93: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) im Zusammenhang mit der Studienmedikation, die bei mindestens 5 % der nicht-refraktären gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe und Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe (Teilpopulation a) während der RCT-Phase der Studie ALXN1210-MG-306 auftraten, nach SOC und PT 440

Tabelle 4-94: Unerwünschte Ereignisse (UE), die unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe und Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe (Teilpopulation a) während der RCT-Phase der Studie ALXN1210-MG-306 zum Studienabbruch führten, nach SOC und PT 442

Tabelle 4-95: Suizidalität von nicht-refraktären gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (Teilpopulation a): Patientenanteil mit Suizidgedanken anhand der C-SSRS relativ zur Baseline bis zum Ende der RCT-Phase im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-MG-306 443

Tabelle 4-96: Übersicht über alle unerwünschten Ereignisse und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe und Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe (Safety Set) während der RCT-Phase der Studie ALXN1210-MG-306 448

Tabelle 4-97: Unerwünschte Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe und Placebo

sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe (Safety Set) während der RCT-Phase der Studie ALXN1210-MG-306 auftraten, nach SOC und PT 453

Tabelle 4-98: Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad, die bei mindestens 5 % (Grad ≥ 3) bzw. 10 % (Grad < 3) der Patienten unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe und Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe (Safety Set) während der RCT-Phase der Studie ALXN1210-MG-306 auftraten, nach SOC und PT 456

Tabelle 4-99: Unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der Studienmedikation, die bei mindestens 10 % der Patienten unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe und Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe (Safety Set) während der RCT-Phase der Studie ALXN1210-MG-306 auftraten, nach SOC und PT 462

Tabelle 4-100: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), die bei mindestens 5 % der Patienten unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe und Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe (Safety Set) während der RCT-Phase der Studie ALXN1210-MG-306 auftraten, nach SOC und PT 466

Tabelle 4-101: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) im Zusammenhang mit der Studienmedikation, die bei mindestens 5 % der Patienten unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe und Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe (Safety Set) während der RCT-Phase der Studie ALXN1210-MG-306 auftraten, nach SOC und PT 468

Tabelle 4-102: Unerwünschte Ereignisse (UE), die unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe und Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe (Safety Set) während der RCT-Phase der Studie ALXN1210-MG-306 zum Studienabbruch führten, nach SOC und PT 469

Tabelle 4-103: Übersicht über alle unerwünschten Ereignisse und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe in der RCT-Phase bis Woche 60 der Extensionsphase (Datenschnitt 04.02.2022) der Studie ALXN1210-MG-306 471

Tabelle 4-104: Unerwünschte Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe in der RCT-Phase bis Woche 60 der Extensionsphase (Datenschnitt 04.02.2022) der Studie ALXN1210-MG-306 auftraten, nach SOC und PT 475

Tabelle 4-105: Übersicht über alle unerwünschten Ereignisse und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse unter Therapie mit Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe in der RCT-Phase und nach dem Wechsel zu Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe bis Woche 60 der Extensionsphase (Datenschnitt 04.02.2022) der Studie ALXN1210-MG-306 478

Tabelle 4-106: Unerwünschte Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten unter Therapie mit Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe in der RCT-Phase und nach dem Wechsel zu Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe bis Woche 60 der Extensionsphase (Datenschnitt 04.02.2022) der Studie ALXN1210-MG-306 auftraten, nach SOC und PT 481

Tabelle 4-107: Unerwünschte Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe sowie mit

Placebo und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe nach dem Wechsel zu Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe bis Woche 60 der Extensionsphase (Datenschnitt 04.02.2022) der Studie ALXN1210-MG-306 auftraten, nach SOC und PT ... 483

Tabelle 4-108: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe in der RCT-Phase bis Woche 60 der Extensionsphase (Datenschnitt 04.02.2022) der Studie ALXN1210-MG-306 auftraten, nach SOC und PT ... 486

Tabelle 4-109: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten unter Therapie mit Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe in der RCT-Phase und nach dem Wechsel zu Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe bis Woche 60 der Extensionsphase (Datenschnitt 04.02.2022) der Studie ALXN1210-MG-306 auftraten, nach SOC und PT ... 488

Tabelle 4-110: Suizidalität von gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (FAS): Patientenanteil mit Suizidgedanken anhand der C-SSRS relativ zur Baseline bis zum Ende der RCT-Phase im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-MG-306 ... 489

Tabelle 4-111 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen ... 494

Tabelle 4-112: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für ALXN1210-MG-306 und Alter, Geschlecht, Region, immunsuppressive Therapie (IST) zur Baseline, MGFA Klassifikation zur Baseline ... 496

Tabelle 4-113: Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit einem Interaktionsterm $p < 0,05$; Endpunkt: Veränderung relativ zur Baseline im MGC-Gesamtskalenwert ... 499

Tabelle 4-114: Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit einem Interaktionsterm $p < 0,05$; Endpunkt: Veränderung relativ zur Baseline im EQ-5D VAS-Skalenwert ... 500

Tabelle 4-115: Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit einem Interaktionsterm $p < 0,05$; Endpunkt: Veränderung relativ zur Baseline im Neuro-QoL-Fatigue-Gesamtskalenwert ... 501

Tabelle 4-116: Vollständige Ergebnisse der Subgruppenanalyse – Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (Grad < 3), SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen ... 502

Tabelle 4-117: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Teilpopulation b Eculizumab ... 504

Tabelle 4-118: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Teilpopulation b Eculizumab 505

Tabelle 4-119: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Teilpopulation b Eculizumab ... 508

Tabelle 4-120: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Teilpopulation b Eculizumab ... 509

Tabelle 4-121: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Teilpopulation b Eculizumab 510

Tabelle 4-122: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie ECU-MG-301 mit dem der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Teilpopulation b (refraktäre gMG-Patienten) Eculizumab 511

Tabelle 4-123: Charakterisierung der Interventionen – Der eingeschlossenen Studie ECU-MG-301 mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Teilpopulation b (refraktäre gMG-Patienten) Eculizumab 513

Tabelle 4-124: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demographische Charakteristika zur Baseline) – Der eingeschlossenen Studie ECU-MG-301 mit dem der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Teilpopulation b (refraktäre gMG-Patienten) Eculizumab (FAS) 514

Tabelle 4-125: Charakterisierung der Studienpopulationen (krankheitsbezogene Charakteristika) – Der eingeschlossenen Studie ECU-MG-301 mit dem der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Teilpopulation b (refraktäre gMG-Patienten) Eculizumab (FAS) 516

Tabelle 4-126: Matrix aller im Dossier eingeschlossenen Studienendpunkte mit Ravulizumab (Studie ALXN1210-MG-306) und Eculizumab (Studie ECU-MG-301, zweckmäßige Vergleichstherapie der Teilpopulation b) 528

Tabelle 4-127: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 529

Tabelle 4-128: Operationalisierung von Veränderung von Alltagsaktivitäten 529

Tabelle 4-129: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung von Alltagsaktivitäten in RCT für indirekte Vergleiche 531

Tabelle 4-130: Veränderung von Alltagsaktivitäten: IPW-adjustierter indirekter Vergleich der Veränderung im Gesamtskalenwert des MG-ADL relativ zur Baseline am Ende der RCT-Phase (Woche 26) und über den Verlauf bis zum Ende der RCT-Phase (Woche 0 bis 26; engl. area under the curve, AUC) in den Studien ALXN1210-MG-306 (Ravulizumab) und ECU-MG-301 (Eculizumab) 532

Tabelle 4-131: Veränderung von Alltagsaktivitäten: IPW-adjustierter indirekter Vergleich der Veränderung im Skalenwert der Subkomponenten des MG-ADL relativ zur Baseline am Ende der RCT-Phase (Woche 26) und über den Verlauf bis zum Ende der RCT-Phase (Woche 0 bis 26; engl. area under the curve, AUC) in den Studien ALXN1210-MG-306 (Ravulizumab) und ECU-MG-301 (Eculizumab) 534

Tabelle 4-132: Veränderung von Alltagsaktivitäten: IPW-adjustierter indirekter Vergleich des Patientenanteils mit einer Verbesserung um mindestens 3 bzw. 4 Punkte im Gesamtskalenwert des MG-ADL relativ zur Baseline am Ende der RCT-Phase (Woche 26) in den Studien ALXN1210-MG-306 (Ravulizumab) und ECU-MG-301 (Eculizumab) 538

Tabelle 4-133: Operationalisierung von Ausprägung der Muskelschwäche 540

Tabelle 4-134: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Ausprägung der Muskelschwäche in RCT für indirekte Vergleiche 542

Tabelle 4-135: Ausprägung der Muskelschwäche: IPW-adjustierter indirekter Vergleich der Veränderung im Gesamtskalenwert des QMG relativ zur Baseline am Ende der

RCT-Phase (Woche 26) und über den Verlauf bis zum Ende der RCT-Phase (Woche 0 bis 26; engl. area under the curve, AUC) in den Studien ALXN1210-MG-306 (Ravulizumab) und ECU-MG-301 (Eculizumab) 543

Tabelle 4-136: Ausprägung der Muskelschwäche: IPW-adjustierter indirekter Vergleich des Patientenanteils mit einer Verbesserung um mindestens 3 bzw. 6 Punkte im Gesamtskalenwert des QMG relativ zur Baseline am Ende der RCT-Phase (Woche 26) in den Studien ALXN1210-MG-306 (Ravulizumab) und ECU-MG-301 (Eculizumab) 544

Tabelle 4-137: Operationalisierung des allgemeinen Gesundheitszustands 546

Tabelle 4-138: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den allgemeinen Gesundheitszustand in RCT für indirekte Vergleiche 547

Tabelle 4-139: Allgemeiner Gesundheitszustand: IPW-adjustierter indirekter Vergleich der Veränderung im EQ-5D VAS-Skalenwert relativ zur Baseline am Ende der RCT-Phase (Woche 26) und über den Verlauf bis zum Ende der RCT-Phase (Woche 0 bis 26; engl. area under the curve, AUC) in den Studien ALXN1210-MG-306 (Ravulizumab) und ECU-MG-301 (Eculizumab) 548

Tabelle 4-140: Operationalisierung der Fatigue 550

Tabelle 4-141: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Fatigue in RCT für indirekte Vergleiche 551

Tabelle 4-142: Verbesserung der Fatigue: IPW-adjustierter indirekter Vergleich der Veränderung im Neuro-QoL-Fatigue-Gesamtskalenwert relativ zur Baseline am Ende der RCT-Phase (Woche 26) und über den Verlauf bis zum Ende der RCT-Phase (Woche 0 bis 26; engl. area under the curve, AUC) in den Studien ALXN1210-MG-306 (Ravulizumab) und ECU-MG-301 (Eculizumab) 552

Tabelle 4-143: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen 553

Tabelle 4-144: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT für indirekte Vergleiche 555

Tabelle 4-145: Übersicht über alle unerwünschten Ereignisse und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse unter Therapie mit Ravulizumab und Eculizumab (Safety Set) während der RCT-Phase der Studien ALXN1210-MG-306 bzw. ECU-MG-301 556

Tabelle 4-146: Unerwünschte Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten unter Therapie mit Ravulizumab und Eculizumab (Safety Set) während der RCT-Phase der Studie ALXN1210-MG-306 bzw. ECU-MG-301 auftraten, nach SOC und PT 559

Tabelle 4-147: Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad, die bei den Patienten unter Therapie mit Ravulizumab und Eculizumab (Safety Set) während der RCT-Phase der Studie ALXN1210-MG-306 bzw. ECU-MG-301 auftraten, nach SOC und PT 561

Tabelle 4-148: Unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der Studienmedikation, die bei mindestens 10 % der Patienten unter Therapie mit Ravulizumab und Eculizumab (Safety Set) während der RCT-Phase der Studie ALXN1210-MG-306 bzw. ECU-MG-301 auftraten, nach SOC und PT 565

Tabelle 4-149: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), die bei mindestens 5 % der Patienten unter Therapie mit Ravulizumab und Eculizumab (Safety Set) während der RCT-Phase der Studie ALXN1210-MG-306 bzw. ECU-MG-301 auftraten, nach SOC und PT 567

Tabelle 4-150: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) im Zusammenhang mit der Studienmedikation, die bei mindestens 5 % der Patienten unter Therapie mit Ravulizumab und Eculizumab (Safety Set) während der RCT-Phase der Studie ALXN1210-MG-306 bzw. ECU-MG-301 auftraten, nach SOC und PT 568

Tabelle 4-151: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 572

Tabelle 4-152: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien 572

Tabelle 4-153: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 573

Tabelle 4-154: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 573

Tabelle 4-155: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen .. 575

Tabelle 4-156: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 575

Tabelle 4-157: Übersicht aller im Dossier eingeschlossenen Studienendpunkte mit Ravulizumab, der Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Studie ALXN1210-MG-306, zweckmäßige Vergleichstherapie der nicht-refraktären Teilpopulation a) und Eculizumab (Studie ECU-MG-301, zweckmäßige Vergleichstherapie der refraktären Teilpopulation b) 585

Tabelle 4-158: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Veränderung der Alltagsaktivität“ der Kategorie Morbidität der Studie ALXN1210-MG-306 (Ravulizumab mit Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe gegen zweckmäßige Vergleichstherapie der nicht-refraktären Teilpopulation a Placebo mit Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe) 587

Tabelle 4-159: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Ausprägung der Muskelschwäche“ der Kategorie Morbidität der Studie ALXN1210-MG-306 (Ravulizumab mit Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe gegen zweckmäßige Vergleichstherapie der nicht-refraktären Teilpopulation a Placebo mit Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe) 595

Tabelle 4-160: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Therapieansprechen“ der Kategorie Morbidität der Studie ALXN1210-MG-306 (Ravulizumab mit Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe gegen zweckmäßige Vergleichstherapie der nicht-refraktären Teilpopulation a Placebo mit Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe) 604

Tabelle 4-161: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand“ der Kategorie Morbidität der Studie ALXN1210-MG-306 (Ravulizumab mit Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe gegen zweckmäßige Vergleichstherapie der nicht-refraktären Teilpopulation a Placebo mit Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe) 606

Tabelle 4-162: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Hospitalisierungen“ der Kategorie Morbidität der Studie ALXN1210-MG-306 (Ravulizumab mit Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe gegen zweckmäßige Vergleichstherapie der nicht-refraktären Teilpopulation a Placebo mit Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe) 609

Tabelle 4-163: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Fatigue“ der Kategorie Morbidität der Studie ALXN1210-MG-306 (Ravulizumab mit Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe gegen zweckmäßige Vergleichstherapie der nicht-refraktären Teilpopulation a Placebo mit Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe) 610

Tabelle 4-164: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ der Kategorie Morbidität der Studie ALXN1210-MG-306 (Ravulizumab mit Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe gegen zweckmäßige Vergleichstherapie der nicht-refraktären Teilpopulation a Placebo mit Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe) 612

Tabelle 4-165: Ergebnisse aus dem mittels IPW adjustierten indirekten Vergleich zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Verbesserung von Alltagsaktivitäten“ der Kategorie Morbidität der Studien ALXN1210-MG-306 (Ravulizumab) und ECU-MG-301 (zweckmäßige Vergleichstherapie der refraktären Teilpopulation b Eculizumab) 616

Tabelle 4-166: Ergebnisse aus dem mittels IPW adjustierten indirekten Vergleich zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Ausprägung der Muskelschwäche“ der Kategorie Morbidität der Studien ALXN1210-MG-306 (Ravulizumab) und ECU-MG-301 (zweckmäßige Vergleichstherapie der refraktären Teilpopulation b Eculizumab) 619

Tabelle 4-167: Ergebnisse aus dem mittels IPW adjustierten indirekten Vergleich zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand“ der Kategorie Morbidität der Studien ALXN1210-MG-306 (Ravulizumab) und ECU-MG-301 (zweckmäßige Vergleichstherapie der refraktären Teilpopulation b Eculizumab) 621

Tabelle 4-168: Ergebnisse aus dem mittels IPW adjustierten indirekten Vergleich zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Fatigue“ der Kategorie Morbidität der Studien ALXN1210-MG-306 (Ravulizumab) und ECU-MG-301 (zweckmäßige Vergleichstherapie der refraktären Teilpopulation b Eculizumab) 622

Tabelle 4-169: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 627

Tabelle 4-170 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ALXN1210-MG-306 658

Tabelle 4-171 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ECU-MG-301 674

Tabelle 4-172 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ALXN1210-MG-306 691

Tabelle 4-173: Vollständige Ergebnisse der Subgruppenanalyse – Veränderung relativ zur Baseline im MG-ADL-Gesamtskalenwert 722

Tabelle 4-174: Vollständige Ergebnisse der Subgruppenanalyse – Patientenanteil mit einer Verbesserung um mindestens 3 Punkte im MG-ADL-Gesamtskalenwert 724

Tabelle 4-175: Vollständige Ergebnisse der Subgruppenanalyse – Patientenanteil mit einer Verbesserung um mindestens 4 Punkte im MG-ADL-Gesamtskalenwert 725

Tabelle 4-176: Vollständige Ergebnisse der Subgruppenanalyse – Veränderung relativ zur Baseline im QMG-Gesamtskalenwert 727

Tabelle 4-177: Vollständige Ergebnisse der Subgruppenanalyse – Patientenanteil mit einer Verbesserung im QMG-Gesamtskalenwert um mindestens 3 Punkte 728
Tabelle 4-178: Vollständige Ergebnisse der Subgruppenanalyse – Patientenanteil mit einer Verbesserung im QMG-Gesamtskalenwert um mindestens 6 Punkte 730
Tabelle 4-179: Vollständige Ergebnisse der Subgruppenanalyse – Veränderung relativ zur Baseline im MGC-Gesamtskalenwert 732
Tabelle 4-180: Vollständige Ergebnisse der Subgruppenanalyse – Patientenanteil mit einer Verbesserung im MGC-Gesamtskalenwert um mindestens 8 Punkte 734
Tabelle 4-181: Vollständige Ergebnisse der Subgruppenanalyse – Patientenanteil mit Therapieansprechen anhand der MGFA PIS-Kategorie 735
Tabelle 4-182: Vollständige Ergebnisse der Subgruppenanalyse – Veränderung relativ zur Baseline im EQ-5D VAS-Skalenwert 737
Tabelle 4-183: Vollständige Ergebnisse der Subgruppenanalyse – Patientenanteil mit einer Verbesserung im EQ-5D VAS-Skalenwert um mindestens 10 Punkte 739
Tabelle 4-184: Vollständige Ergebnisse der Subgruppenanalyse – Patientenanteil mit einer Verbesserung im EQ-5D VAS-Skalenwert um mindestens 10 Punkte 741
Tabelle 4-185: Vollständige Ergebnisse der Subgruppenanalyse – Veränderung relativ zur Baseline im Neuro-QoL-Fatigue-Gesamtskalenwert 742
Tabelle 4-186: Vollständige Ergebnisse der Subgruppenanalyse – Patientenanteil mit einer Verbesserung im Neuro-QoL-Fatigue-Gesamtskalenwert um mindestens 12 Punkte .. 744
Tabelle 4-187: Vollständige Ergebnisse der Subgruppenanalyse – Veränderung relativ zur Baseline im MG-QoL15r-Gesamtskalenwert 746
Tabelle 4-188: Vollständige Ergebnisse der Subgruppenanalyse – Patientenanteil mit einer Verbesserung im MG-QoL15r-Gesamtskalenwert um mindestens 5 Punkte 747
Tabelle 4-189: Vollständige Ergebnisse der Subgruppenanalyse – Unerwünschte Ereignisse 749
Tabelle 4-190: Vollständige Ergebnisse der Subgruppenanalyse – Unerwünschte Ereignisse, SOC: Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen 750
Tabelle 4-191: Vollständige Ergebnisse der Subgruppenanalyse – Unerwünschte Ereignisse, SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen 752
Tabelle 4-192: Vollständige Ergebnisse der Subgruppenanalyse – Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (Grad < 3) 753
Tabelle 4-193: Vollständige Ergebnisse der Subgruppenanalyse – Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (Grad < 3), SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT: Bauchschmerzen 755
Tabelle 4-194: Vollständige Ergebnisse der Subgruppenanalyse – Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (Grad < 3), SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen 756
Tabelle 4-195: Vollständige Ergebnisse der Subgruppenanalyse –Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3) 758

Tabelle 4-196: Vollständige Ergebnisse der Subgruppenanalyse – Unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der Studienmedikation 759
Tabelle 4-197: Vollständige Ergebnisse der Subgruppenanalyse – Unerwünschte Ereignisse nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation 761
Tabelle 4-198: Vollständige Ergebnisse der Subgruppenanalyse – Unerwünschte Ereignisse nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation, SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen 762
Tabelle 4-199: Vollständige Ergebnisse der Subgruppenanalyse – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der Studienmedikation 764
Tabelle 4-200: Vollständige Ergebnisse der Subgruppenanalyse – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation 765
Tabelle 4-201: Vollständige Ergebnisse der Subgruppenanalyse – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation, SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen 767

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Studiendesign ALXN1210-MG-306 (34) 78
Abbildung 4-2: Netzwerk des indirekten Vergleichs von Ravulizumab gegen Eculizumab über den Brückenkomparator Placebo 119
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab 126
Abbildung 4-4: Veränderung von Alltagsaktivitäten von gMG-Patienten im Gesamtskalenwert des MG-ADL 189
Abbildung 4-5: Ausprägung der Muskelschwäche von MG-Patienten im Gesamtskalenwert des QMG 275
Abbildung 4-6: Verbesserung der Fatigue von MG-Patienten im Gesamtskalenwert des Neuro-QoL-Fatigue 381
Abbildung 4-7: Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von MG-Patienten im Gesamtskalenwert des MG-QoL15r 403
Abbildung 4-8: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> 492
Abbildung 4-9: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab 506
Abbildung 4-10: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Teilpopulation b Eculizumab 507
Abbildung 4-11: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs von Ravulizumab gegen Eculizumab über den Brückenkomparator Placebo 529
Abbildung 4-12: Flussdiagramm des Patientenflusses der Studie ALXN1210-MG-306 688
Abbildung 4-13: Flussdiagramm des Patientenflusses der Studie ECU-MG-301 689

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AChR	Azetylcholinrezeptor bzw. Acetylcholinrezeptor
ADA	engl. anti-drug antibodies
adj.	adjustierte Prozentzahl
AESI	UE von besonderem Interesse
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AUC	Fläche unter der Kurve, engl. area under the curve
BDI	Beck-Depressions-Inventar
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	beziehungsweise
C	Komplementkomponente
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRO	Arztberichteter Endpunkt, engl. clinical reported outcome
CSR	Komplette Stabile Remission, engl. complete stable remission
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
D of MG	Died of MG
d.h.	das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
E	Exazerbation
EG	Europäische Gemeinschaft
EKGs	Elektrokardiogramme
EQ-5D	European Quality of Life 5 Dimensions
EQ-5D-5L	European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FAS	engl. Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	gute klinische Praxis, engl. good clinical practice
ggf.	gegebenenfalls

Abkürzung	Bedeutung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
gMG	generalisierte Myasthenia gravis
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HRQoL	gesundheitsbezogene Lebensqualität, engl. health-related quality of life
I	Verbessert, engl. improved
ICH	International Conference on Harmonization
ICF	Einverständniserklärung
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IPD	engl. individual patient data
IPW	engl. inverse-propensity weighting
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	engl. interactive response technology
IST	immunsuppressive Therapie
ITC	adjustierter indirekter Vergleich, engl. indirect treatment comparison
ITT	engl. Intention To Treat
IV	Intravenös
IVIg	Immunglobulinen
IXRS	interaktives Sprach-/Web Response-System, engl. interactive voice or web response system
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
LOCF	engl. last observation carried forward
LS	least square
MADRS	Montgomery–Asberg Depression Rating Scale
Max	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MG	Myasthenia gravis
mg	Milligramm
MG-ADL	Myasthenia Gravis – Activities of Daily Living
MGC	Myasthenia Gravis Composite
MGFA-PIS	Myasthenia Gravis Foundation of America Post-Intervention Status

Abkürzung	Bedeutung
MG-QoL15r	Revised 15-Component Myasthenia Gravis Quality of Life
MID	engl. minimal important difference
Min	Minimum
MM	Minimale Manifestation
mmHg	diastolischer Blutdruck
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MMT	Manueller Muskeltest
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
N	Gesamtanzahl an Patienten im Analyseset
n	Anteil an Patienten im Analyseset
n.b.	nicht berechenbar
NAB	Neutralisierender Antikörper, engl. neutralizing antibodies
NCT	National Clinical Trial
Neuro-QoL	Neurological Quality of Life
NICE DSU	National Institute for Health and Care Excellence, Decision Support Unit
NMOSD	Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung
NSIST	ichtsteroidale immunosuppressive Therapie, engl. nonsteroidal immunosuppressive therapy
OLE	offene Extensionsphase, engl. open label extension
oMG	okuläre Myasthenia gravis
OR	Odds Ratio
PD	Pharmakodynamik
PJ	Patientenjahre
PK	Post-Baseline-Pharmakokinetik
PK	Pharmakokinetik
PLEX	Plasmapherese
PKAS	PK Analysis Set
PPS	Per Protocol Set
PR	Pharmakologische Remission
PRO	patientenberichteter Endpunkt, engl. patient reported outcome

Abkürzung	Bedeutung
PT	bevorzugter Term engl. preferred term nach MedDRA
QMG	Quantitative Myasthenia Gravis
QoL	Lebensqualität
RCT	engl. Randomized Controlled Trial
RD	Risikodifferenz
REML	eingeschränkte maximale wahrscheinlichkeitsbasierte MMRM, engl. restricted maximum likelihood
RR	Relatives Risiko
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	Systemorganklasse, engl. system organ class nach MedDRA
SS	Safety Set
STE	engl. Surrogate-Threshold-Effects
STROBE	engl. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
U	Unverändert, engl. unchanged
u.a.	unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
W	Verschlechtert, engl. worse
WHO	World Health Organization
z.B.	zum Beispiel
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 4.1)

– 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

Ravulizumab wird als Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung bei erwachsenen Azetylcholinrezeptor (AChR)-Antikörper-positiven Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis (gMG) angewendet (1). Die gMG ist eine seltene und chronische neurologische Autoimmunerkrankung. Sie beruht auf einer Fehlfunktion der neuromuskulären Übertragung durch die Bindung von Autoantikörpern an Proteine, die an der Signalübertragung an der neuromuskulären Endplatte beteiligt sind (2). Patienten mit einer gMG zeichnen sich dadurch aus, dass die neuromuskuläre Entzündung und die daraus resultierende Muskelschwäche alle quergestreiften Muskelgruppen betreffen: Die bulbären, respiratorische, Kopf-, Hals-, Rumpfmuskulatur, und/oder periphere Muskeln mit oder ohne Beteiligung der Augen (3-6).

Aktuell stehen zur Behandlung der gMG neben dem Komplementinhibitor Eculizumab hauptsächlich Medikamente mit hohem Nebenwirkungsprofil sowie Medikamente im Off-Label-Use zur Verfügung. Die Therapie muss in der Regel lebenslang eingenommen werden. Trotz bestehender Behandlungsmöglichkeiten sprechen einige Patienten nicht ausreichend auf die immunsuppressiven Basistherapien an oder können aufgrund der starken Nebenwirkungen nicht adäquat mit den zur Verfügung stehenden Therapien behandelt werden. Im Falle drastischer Verschlechterungen, Exazerbationen und myasthenen Krisen müssen die Patienten intensivmedizinisch und zum Teil stationär behandelt werden (7).

Die Fragestellung des vorliegenden Anwendungsgebietes betrifft das Ausmaß des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Ravulizumab (Ultomiris®) zur Behandlung der gMG im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte der Morbidität und Sicherheit im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ der Teilpopulation a (erwachsene AChR-Antikörper-positive gMG-Patienten, die für immunsuppressive Basistherapie infrage kommen) und im Vergleich zur zVT „Eculizumab“ der Teilpopulation b (erwachsene Patienten mit AChR-Antikörper-positiver refraktärer gMG).

Die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ravulizumab basiert auf der randomisiert kontrollierten und verblindeten Studie ALXN1210-MG-306, in der erwachsene Patienten mit AChR-Antikörper-positiver gMG mit anhaltender Symptomatik (MG-ADL $\geq$ 6) mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab in Kombination mit einer Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe sowie im Kontrollarm mit Placebo jeweils in Kombination mit einer Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe behandelt wurden.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab gegenüber der zVT basiert auf einer post-hoc durchgeführten Analyse der nicht-refraktären Teilpopulation a der Studie ALXN1210-MG-306 (Methodik siehe 4.2.1).

Der Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zur zVT Eculizumab für erwachsene Patienten mit AChR-Antikörper-positiver refraktärer gMG (Teilpopulation b) wurde schließlich anhand der Ergebnisse des mittels IPW (engl. inverse-propensity weighting)

adjustierten indirekten Vergleichs für Endpunkte der Morbidität und eines deskriptiven Vergleichs für die Sicherheit auf Basis der Studien ALXN1210-MG-306 und ECU-MG-301 abgeleitet.

Datenquellen

Um zur Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab jegliche verfügbare Evidenz zu berücksichtigen, erfolgte in Ergänzung zur Übersicht der Studien des pharmazeutischen Unternehmers jeweils eine bibliografische Literaturrecherche nach randomisiert kontrollierten Studien (RCT) in den bibliographischen Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane. Zudem wurde jeweils eine umfassende Recherche in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR), International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal sowie im Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency und dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) durchgeführt. Es erfolgte eine detaillierte Prüfung aller als relevant für eine Nutzenbewertung identifizierten Studien.

Im Rahmen dieser Recherchen wurden die beiden Phase 3-Studien ALXN1210-MG-306 mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab und der zVT der Teilpopulation a und ECU-MG-306 mit der zVT der Teilpopulation b identifiziert.

Die Bewertung des Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels Ravulizumab im Vergleich zur zVT Therapie nach ärztlicher Maßgabe basiert auf einer post-hoc durchgeführten Analyse der nicht-refraktären Teilpopulation a der Studie ALXN1210-MG-306. Die Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab gegenüber der zVT Eculizumab für Teilpopulation b basiert auf einem mittels IPW adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher über den Brückenkomparator Placebo unter Verwendung sämtlicher Studiendaten der Ravulizumab-Studie ALXN1210-MG-306 mit der Eculizumab-Studie ECU-MG-306. Da Eculizumab vom pharmazeutischen Unternehmer selbst entwickelt wurde, lagen der Alexion Pharma Germany GmbH für den adjustierten indirekten Vergleich jeweils die individuellen Daten auf Patientenebene für beide Studien vor. Als Datenquellen zur Darstellung des Vergleichs wurden die jeweiligen Studienprotokolle und vollständigen Studienberichte der genannten klinischen Studien sowie die Ergebnisse von zusätzlichen Post-hoc durchgeführten Analysen herangezogen.

Aufgrund dieser Datenbasis sowie der angewendeten IPW-Adjustierung erfüllt der hier angewandte adjustierte indirekte Vergleich über den adäquaten Brückenkomparator Placebo die Anforderungen des IQWiG für indirekte Vergleiche (8).

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die nachfolgende Tabelle fasst die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zusammen.

Tabelle 4-1: Übersicht der Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Kriterium		Einschlussgrund	Ausschlussgrund
A0	Duplikat	Publikation mit Zusatzinformation	Publikation ohne Zusatzinformation

Kriterium		Einschlussgrund	Ausschlussgrund
A1	Studienpopulation	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit Acetylcholinrezeptor-Antikörper-positiver gMG	Andere Patientenpopulation
A2	Prüfintervention	Intravenöse Gabe von Ravulizumab (zu bewertendes Arzneimittel)	Andere Prüfintervention
A3	Vergleichsintervention	Therapie nach ärztlicher Maßgabe und deren Intervention (zVT der Teilpopulation a) oder intravenöse Gabe von Eculizumab (zVT der Teilpopulation b) als Vergleichstherapie	Andere Vergleichstherapie
A4	Endpunkte	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunktes der Kategorien • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität • Sicherheit/Verträglichkeit	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten
A5	Studientyp	• Klinische randomisiert kontrollierte Studie mit gMG-Patienten • interventionelle Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab • Studien mit der zVT Eculizumab (Teilpopulation b) müssen eine ausreichende Vergleichbarkeit mit der eingeschlossenen Ravulizumab-Studie (Teilpopulation a) hinsichtlich Studienqualität und Studiendesign aufweisen	Tierexperimentelle Studien, *in vitro*-Studien, Fallstudie, nicht systematische Reviews, Beobachtungsstudien, klinische Studien mit der zVT Eculizumab (Teilpopulation b) ohne ausreichende Vergleichbarkeit mit der eingeschlossenen Ravulizumab-Studie (Teilpopulation a)
A6	Studiendauer	Beobachtungsdauer von mindestens 26 Wochen	Beobachtungsdauer kürzer als 26 Wochen
A7	Sprache	Englische oder deutsche Sprache	Andere Sprachen
A8	Publikationstyp	Volltextpublikation mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister verfügbar	Keine Volltextpublikation mit primären Studiendaten, Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister nicht verfügbar (z.B. Kommentar, Konferenzbeitrag, Abstract, Brief, Editorial), DOI nicht verfügbar

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

Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Um die Aussagekraft der vorgelegten Nachweise im Nutzendossier zu bewerten, wurden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene und für jeden einzelnen patientenrelevanten Endpunkt beschrieben. Dabei basieren die jeweiligen Angaben auf den klinischen Studienberichten.

Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der für die Nutzenbewertung relevanten RCTs (ALXN1210-MG-306 und ECU-MG-306) erfolgte nach dem TREND-Statement.

Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Tabelle 4-2: Übersicht aller im Dossier eingeschlossenen Studienendpunkte mit Ravulizumab, der Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Studie ALXN121-MG-306, zVT der Teilpopulation a) und Eculizumab (Studie ECU-MG-301, zVT der Teilpopulation b)

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	Teilpopulation a	Teilpopulation b	
			ALXN1210-MG-306	ALXN1210-MG-306	ECU-MG-301
Mortalität	Tod	Inzidenz von Tod	X	–	–
Morbidität	Veränderung von Alltagsaktivitäten	Veränderung im Gesamtskalenwert des MG-ADL	X[1]	X[1]	X[1]
		Veränderung im Skalenwert der Subkomponenten des MG-ADL	X[E]	X[E]	X[3]
		Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert des MG-ADL	X[2]	X[2]	X[2]
	Ausprägung der Muskelschwäche	Veränderung im Gesamtskalenwert des QMG	X[2]	X[2]	X[2]
		Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert des QMG	X[2]	–	–
		Veränderung im Skalenwert der Subkomponenten des QMG	X[E]	X[E]	X[2]
		Veränderung im Gesamtskalenwert des MGC	X[E]	–	–
		Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert des MGC	X[4]	–	–
	Therapieansprechen	MGFA-PIS-Kategorie	X[E]	–	–
	Allgemeiner Gesundheitszustand	Veränderung im Skalenwert der EQ-5D VAS	X[E]	X[E]	X[3]
		Patientenanteil mit einer Verbesserung im Skalenwert der EQ-5D VAS	X[4]	–	–
	Hospitalisierung	Inzidenz von Hospitalisierungen/ Hospitalisierungen im Zusammenhang mit MG	X[E]	–	–
		Inzidenz von klinischer Verschlechterung oder	X[E]	–	–

		myasthenen Krisen			
	Fatigue	Veränderung im Gesamtskalenwert des Neuro-QoL-Fatigue	X[2]	X[2]	X[3]
		Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert des Neuro-QoL-Fatigue	X[4]	–	–
Lebensqualität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Veränderung im Gesamtskalenwert des MG-QoL15r	X[E]	–	–
		Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert des MG-QoL15r	X[4]	–	–
Sicherheit	UE und SUE	Inzidenz von UE und SUE	X	X	X
	Immunogenität	ADA	X	–	–
	Suizidalität	Patientenanteil mit Suizidgedanken und -Verhalten anhand der C-SSRS	X	–	–
PK/PD Parameter [a]	PK Parameter	Maximale Serumkonzentration und Serumkonzentration von Ravulizumab am Ende eines Dosierungsintervalls	X[E]	–	–
	PD Parameter	Serumkonzentration von freiem Komplementfaktor C5	X[E]	–	–

X: Endpunkt wurde erhoben; X[1]: primärer Endpunkt; X[2]: sekundärer Endpunkt; X[3]: tertiärer Endpunkt; X[4]: diese Operationalisierung wurde post-hoc berechnet; X[E]: explorativer Endpunkt.

a: Die Ergebnisse zur Pharmakokinetik und Pharmakodynamik sind in Modul 2 dargestellt.

ADA: Anti-drug antibodies; C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; EQ-5D-5L VAS: European Quality of Life 5-Dimensions 5-Level visuelle Analogskala; MG: Myasthenia gravis; MG-ADL: Myasthenia Gravis – Activities of Daily Living; MGC: Myasthenia Gravis Composite; MGFA-PIS: Myasthenia Gravis Foundation of America Post-Intervention Status; MG-QoL15r: Revised 15-Component Myasthenia Gravis Quality of Life; Neuro-QoL-Fatigue: Neurological Quality of Life-Fatigue; PK: Pharmakokinetik; PD: Pharmakodynamik; QMG: Quantitative Myasthenia Gravis; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 4-2 stellt eine Übersicht über alle im Dossier eingeschlossenen Studienendpunkte aus den RCT mit Ravulizumab, der Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Studie ALXN121-MG-306, zVT der Teilpopulation a) und Eculizumab (Studie ECU-MG-301, zVT der Teilpopulation b) dar. Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ravulizumab wurden alle patientenrelevanten Endpunkte herangezogen. Mortalität wurde in den Studien ALXN1210-MG-306 und ECU-MG-301 nicht als eigenständiger Endpunkt erhoben, sondern im Rahmen der Erfassung von unerwünschten Ereignissen als Gesamtmortalität untersucht.

Indirekte Vergleiche

Die einzige über eine systematische bibliografische Literaturrecherche identifizierte randomisierte, kontrollierte Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab im Anwendungsgebiet gMG war die Phase 3-Studie ALXN1210-MG-306 (siehe Abschnitt 0), in der Ravulizumab über einen 26-wöchigen Zeitraum doppelt verblindet gegen Placebo verglichen wurde. Als einzige RCT mit der zVT der Teilpopulation b Eculizumab im Anwendungsgebiet gMG konnte mittels systematischer bibliografischer Literaturrecherche die Phase 3 Studie ECU-MG-301 identifiziert werden (siehe Abschnitt 4.3.2.1.1.2), in der Eculizumab ebenfalls über einen 26-wöchigen Zeitraum doppelt verblindet gegen Placebo verglichen wurde. Beide Studien bieten mit ihrem Studiendesign und dem jeweils niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studien, sowie Endpunktebene für die RCT-Phase die höchste Evidenzstufe (1b).

Zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ravulizumab gegenüber der zVT Eculizumab für Patienten der Teilpopulation b wurde daher neben der Studie ALXN1210-MG-306 die Studie ECU-MG-301 für einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Placebo herangezogen (8).

Aufgrund der hohen Vergleichbarkeit der Studien ALXN1210-MG-306 (Ravulizumab) und ECU-MG-301 (Eculizumab) im Hinblick auf die Patientenpopulationen, das Therapieregime, das Studiendesign und patientenrelevante Endpunkte sind die ausgewählten Studien aus Sicht der Alexion Pharma Germany GmbH jeweils für einen adjustierten indirekten Vergleich von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Teilpopulation b Eculizumab über den Brückenkomparator Placebo und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch den indirekten Vergleich geeignet.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ravulizumab für erwachsene Patienten mit AChR-Antikörper-positiver gMG, die für immunsuppressive Basistherapie infrage kommen (nicht-refraktäre Teilpopulation a), basiert auf der randomisierten und kontrollierten Studie ALXN1210-MG-306 (Ravulizumab), in der erwachsene Patienten mit AChR-Antikörper-positiver gMG mit anhaltender Symptomatik (bestimmt anhand eines MG-ADL-Gesamtskalenwerts von mindestens 6) mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab und einer Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe sowie im Kontrollarm mit Placebo und einer Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe (zweckmäßige Vergleichstherapie, zVT) behandelt wurden. Dabei standen in der Studie alle vom G-BA für Teilpopulation a als geeignet genannten

Komparatoren (Cholinesterase-Inhibitoren und Immunsuppressiva wie Glukokortikoide, Azathioprin, Mycophenolat Mofetil, Ciclosporin, Methotrexat und Tacrolimus) zur Verfügung. Insofern vom Prüfarzt als notwendig erachtet, waren dabei Therapieanpassungen im Sinne von Therapieoptimierungen möglich.

Für den Vergleich von Ravulizumab gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT Eculizumab für erwachsene Patienten mit AChR-Antikörper-positiver refraktärer gMG (refraktäre Teilpopulation b) wird zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens ein mittels IPW adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher über den Brückenkomparator Placebo vorgelegt. Dieser adjustierte indirekte Vergleich basiert auf den beiden randomisiert kontrollierten Studien ALXN1210-MG-306 (Ravulizumab) und ECU-MG-301 (Eculizumab), für die der Alexion Pharma Germany GmbH jeweils die individuellen Studiendaten auf Patientenebene zur Verfügung standen, sodass alle relevanten Parameter direkt geschätzt werden konnten. Das Studiendesign wies dabei eine hohe Vergleichbarkeit auf und die Erhebung der für den indirekten Vergleich herangezogenen Endpunkte wurde auf vergleichbare weise operationalisiert, sodass insgesamt eine hohe Vergleichbarkeit der Studien und ein geringes Verzerrungspotential für den indirekten Vergleich gegeben war.

Nicht-refraktäre Patienten der Teilpopulation a

Morbidität

Veränderung von Alltagsaktivitäten im MG-ADL

Tabelle 4-3: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Veränderung der Alltagsaktivität“ der Kategorie Morbidität der Studie ALXN1210-MG-306 (Ravulizumab mit Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe gegen zweckmäßige Vergleichstherapie der nicht-refraktären Teilpopulation a Placebo mit Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe)

Statistik	Placebo ALXN1210-MG-306	Ravulizumab ALXN1210-MG-306	Behandlungs-effekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
Veränderung von Alltagsaktivitäten im MG-ADL (Kategorie Morbidität)				
MG-ADL-Gesamtskalenwert				
Gesamtskalenwert des MG-ADL zur Baseline				–
n	29	37	–	
Mittelwert (SD)	9,2 (2,47)	9,5 (3,18)	–	
Median	10,0	9,0	–	
Min; Max	6,0; 14,0	6,0; 24,0	–	
Veränderung von Alltagsaktivitäten im Gesamtskalenwert des MG-ADL relativ zur Baseline in Woche 26 [a]				Kein Zusatznutzen belegt
n	25	36	–	
Mittelwert (SD)	-1,8 (2,43)	-3,6 (3,15)	–	

Statistik	Placebo ALXN1210-MG-306	Ravulizumab ALXN1210-MG-306	Behandlungs-effekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
Median	-2,0	-3,5	–	
Min; Max	-7,0; 3,0	-9,0; 2,0	–	
LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	-1,1 (0,69) -2,5; 0,3	-3,1 (0,64) -4,4; -1,9	–	
Differenz (SE) 95 %-KI p-Wert	–	–	-2,0 (0,74) -3,5; -0,5 0,0083	
Hedges‘ g 95 %-KI	–	–	-0,55 -1,07; -0,03	
Subkomponenten des MG-ADL				
Skalenwert der Subkomponente „bulbär“ des MG-ADL zur Baseline				–
n	29	37	–	
Mittelwert (SD)	2,9 (1,44)	2,8 (1,58)	–	
Median	3,0	3,0	–	
Min; Max	0,0; 5,0	0,0; 9,0	–	
Veränderung von Alltagsaktivitäten in der Subkomponente „bulbär“ des MG-ADL relativ zur Baseline in Woche 26 [a]				Kein Zusatznutzen belegt
n	25	36	–	
Mittelwert (SD)	-0,8 (1,32)	-1,2 (1,39)	–	
Median	-1,0	-1,0	–	
Min; Max	-3,0; 2,0	-4,0; 2,0	–	
LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	-0,6 (0,32) -1,3; 0,0	-1,2 (0,30) -1,8; -0,6	–	
Differenz (SE) 95 %-KI p-Wert	–	–	-0,5 (0,35) -1,2; 0,2 0,1225	
Hedges‘ g 95 %-KI	–	–	-0,32 -0,83; 0,20	
Skalenwert der Subkomponente „Extremitäten“ des MG-ADL zur Baseline				–
n	29	37	–	
Mittelwert (SD)	2,8 (1,24)	2,6 (1,27)	–	
Median	3,0	3,0	–	
Min; Max	1,0; 5,0	0,0; 6,0	–	
Veränderung von Alltagsaktivitäten in der Subkomponente „Extremitäten“ des MG-ADL relativ zur Baseline in Woche 26 [a]				Kein Zusatznutzen belegt
n	25	36	–	
Mittelwert (SD)	-0,6 (1,08)	-0,9 (1,29)	–	

Statistik	Placebo ALXN1210-MG-306	Ravulizumab ALXN1210-MG-306	Behandlungs-effekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
Median	0,0	-1,0	–	
Min; Max	-4,0; 1,0	-4,0; 1,0	–	
LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	-0,4 (0,28) -0,9; 0,2	-0,7 (0,26) -1,3; -0,2	–	
Differenz (SE) 95 %-KI p-Wert	–	–	-0,4 (0,29) -1,0; 0,2 0,1813	
Hedges‘ g 95 %-KI	–	–	-0,26 -0,77; 0,25	
Skalenwert der Subkomponente „Atmung“ des MG-ADL zur Baseline				–
n	29	37	–	
Mittelwert (SD)	1,2 (0,51)	1,1 (0,68)	–	
Median	1,0	1,0	–	
Min; Max	0,0; 2,0	0,0; 3,0	–	
Veränderung von Alltagsaktivitäten in der Subkomponente „Atmung“ des MG-ADL relativ zur Baseline in Woche 26 [a]				Kein Zusatznutzen belegt
n	25	36	–	
Mittelwert (SD)	-0,2 (0,66)	-0,4 (0,72)	–	
Median	0,0	0,0	–	
Min; Max	-2,0; 1,0	-2,0; 1,0	–	
LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	-0,2 (0,15) -0,5; 0,1	-0,4 (0,13) -0,7; -0,1	–	
Differenz (SE) 95 %-KI p-Wert	–	–	-0,2 (0,16) -0,6; 0,1 0,1401	
Hedges‘ g 95 %-KI	–	–	-0,31 -0,82; 0,21	
Skalenwert der Subkomponente „okulär“ des MG-ADL zur Baseline				–
n	29	37	–	
Mittelwert (SD)	2,3 (1,54)	3,0 (1,51)		
Median	2,0	3,0		
Min; Max	0,0; 6,0	0,0; 6,0		
Veränderung von Alltagsaktivitäten in der Subkomponente „okulär“ des MG-ADL relativ zur Baseline in Woche 26 [a]				Kein Zusatznutzen belegt
n	25	36	–	
Mittelwert (SD)	-0,2 (1,39)	-1,2 (1,54)	–	
Median	0,0	-1,0	–	

Statistik	Placebo ALXN1210-MG-306	Ravulizumab ALXN1210-MG-306	Behandlungs-effekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
Min; Max	-3,0; 4,0	-5,0; 2,0	–	
LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	0,0 (0,35) -0,7; 0,6	-0,9 (0,32) -1,6; -0,3	–	
Differenz (SE) 95 %-KI p-Wert	–	–	-0,9 (0,38) -1,6; -0,1 0,0276	
Hedges‘ g 95 %-KI	–	–	-0,47 -0,98; 0,05	
Patientenanteil mit einer Verbesserung im MG-ADL-Gesamtskalenwert				
Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert des MG-ADL um ≥ 3 Punkte relativ zur Baseline in Woche 26 [b]				Beträchtlicher Zusatznutzen
n/N (%) 95 %-KI	8/25 (32,0) 14,9; 53,5	22/36 (61,1) 43,5; 76,9	–	
OR 95 %-KI	–	–	6,4 1,7; 24,7	
RR 95 %-KI	–	–	2,2 1,2; 4,1	
p-Wert	–	–	0,0061	
Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert des MG-ADL um ≥ 4 Punkte relativ zur Baseline in Woche 26 [b]				Kein Zusatznutzen belegt
n/N (%) 95 %-KI	7/25 (28,0) 12,1; 49,4	18/36 (50,0) 32,9; 67,1	–	
OR 95 %-KI	–	–	3,6 1,0; 12,2	
RR 95 %-KI	–	–	2,0 1,0; 4,1	
p-Wert	–	–	0,0439	

Die Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments.

n/N: Anteil der Patienten an der Anzahl der Patienten, die zur entsprechenden Visite untersucht wurden.

a: Die LS Mittelwerte und der Behandlungseffekt wurden anhand eines MMRM berechnet, welches Behandlungsgruppe, den Stratifizierungsfaktor „Region“, den MG-ADL (Gesamt-) Skalenwert zu Beginn der Studie, die Visite und die Interaktion zwischen Visite und Behandlungsgruppe berücksichtigte.
Der p-Wert stammt aus der eingeschränkten maximalen wahrscheinlichkeitsbasierten (REML) MMRM Analyse, die prüft, ob die LS Mittelwerte für die beiden Behandlungsgruppen identisch sind. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet.
Die Effektgröße wurde mit Hilfe von standardisierten Mittelwertdifferenzen nach Hedges’ g mit exakten 95 %-KI angegeben.

b: Das 95 %-Konfidenzintervall für den Patientenanteil wurde mittels der Clopper-Pearson-Methode berechnet.
Das 95 %-Konfidenzintervall der Effektschätzer wurde auf der Grundlage der Wald-Methode mit Kontinuitätskorrektur berechnet.
Der p-Wert wurde mittels des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests berechnet, der den Unterschied der Proportionen zwischen den Behandlungsgruppen prüft. Der Wert wurde um den Stratifikationsfaktor Region

Statistik	Placebo ALXN1210-MG-306	Ravulizumab ALXN1210-MG-306	Behandlungs-effekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
bereinigt. KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; N: Gesamtanzahl an Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patienten im Analyseset; MW: Mittelwert; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.				

Die sich auf verschiedene Bereiche des Körpers auswirkende Muskelschwäche, die sich bei gMG in unterschiedlichem Maße und patientenindividuell ausbildet, ist der zentrale und namensgebende Aspekt dieser Erkrankung. Die Muskelschwäche kann neben den okulären Muskeln alle quergestreiften Muskelgruppen wie die des Bulbus (Zungen-, Schlund- und Kehlkopfmuskulatur) und der proximalen Gliedmaßen betreffen (3, 9, 10). Die Patienten leiden an Schluck- und Sprechproblemen, Problemen den Kopf zu halten, Atembeschwerden und einer Schwäche/Ermüdung der Arm- und Beinmuskulatur, sodass praktisch alle Lebensbereiche betroffen sind (11). In der klinischen Bewertung der Erkrankung haben sich validierte, spezifische und objektiv einsetzbare Instrumente etabliert, welche der heterogenen und zum Teil fluktuierenden Ausprägung der Muskelschwäche gerecht werden und so Überwachung des Krankheitsverlaufs und damit eine Beurteilung des Therapieerfolges ermöglichen. Dazu gehört, neben dem QMG und dem MGC (siehe unten zur „Ausprägung der Muskelschwäche"), der MG-ADL, welcher zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ravulizumab im Hinblick auf eine Veränderung von Alltagsaktivitäten in der Studie ALXN1210-MG-306 (Ravulizumab gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie der Teilpopulation a Placebo und eine Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe) herangezogen wurde (12-14).

Zur Baseline betrug in Teilpopulation a der Studie ALXN1210-MG-306 der durchschnittliche MG-ADL-Gesamtskalenwert in der Ravulizumab-Gruppe 9,5 Punkte (SD = 3,18; Median = 9,0). Nach einer Behandlungsdauer von 26 Wochen zeigte mit einer durchschnittlichen Veränderung relativ zur Baseline von -3,6 Punkten (SD = 3,15; Median = -3,5) und einem entsprechenden LS Mittelwert von -3,1 Punkten (SE = 0,64; 95 %-KI = [-4,4; -1,9]) eine deutliche Verbesserung der Alltagsaktivitäten für nicht-refraktäre Patienten unter Ravulizumab. Für die nicht-refraktären Patienten im Placebo-Arm wurde zur Baseline ein MG-ADL-Gesamtskalenwert von durchschnittlich 9,2 Punkten (SD = 2,47; Median = 10,0) gemessen. Nach 26 Wochen im Kontrollarm wurde bei diesen Patienten eine Veränderung relativ zur Baseline von im Durchschnitt -1,8 Punkten (SD = 2,43; Median = -2,0) und einem LS Mittelwert von -1,1 Punkten (SE = 0,69; 95 %-KI = [-2,5; 0,3]) bestimmt. Der Vergleich beider Studienarme der Teilpopulation a zeigte im Behandlungseffekt mit -2,0 Punkten (SE = 0,74; 95 %-KI = [-3,5; -0,5]; **p = 0,0083**) in Woche 26 einen statistisch signifikanten Vorteil von Ravulizumab gegenüber Placebo. Eine Verbesserung von 3 bis 4 Punkten im Gesamtskalenwert des MG-ADL, wie sie unter Ravulizumab-Behandlung der Fall war, kann bereits eine spürbare Verbesserung der Alltagaktivitäten und dadurch an Wohlbefinden bedeuten. Verbessert sich der MG-ADL-Gesamtskalenwert beispielsweise um einen Punkt in der Subkomponente des Bulbus, kann dies für die Patienten bedeuten, dass sie

weniger Lallen oder durch weniger nasales Sprechen besser zu verstehen sind oder beim Essen besser kauen und schlucken können und eine geringere Gefahr laufen sich zu Verschlucken und Erstickungsanfälle zu erleiden. Eine Verbesserung um einen Punkt in der Subkomponente der Extremitäten kann für die Patienten bedeuten, dass sie weniger Schwierigkeiten dabei haben sich vom Stuhl zu erheben, weniger Ruhepausen beim Haare kämmen oder Zähneputzen benötigen oder diese Tätigkeiten überhaupt selbstständig durchführbar sind. Eine Änderung um lediglich einen Punkt in der Subkomponente der Atmung kann für den Patienten eine spürbare Verbesserung der Kurzatmigkeit mit oder ohne Anstrengung bedeuten. Mit einer Verbesserung in der Subkomponente der Augen können die Patienten beispielsweise weniger oder keine Doppelbilder mehr sehen und weniger oder keine hängenden Augenlider mehr haben. Dies kann eine sicherere Mobilität aufgrund eines verbesserten Blickfelds bedeuten. Jede Verbesserung im MG-ADL kann somit eine Steigerung der Lebensqualität durch eine Verbesserung Selbstständigkeit und der Anteilnahme an (sozialen) Alltagsaktivitäten bedeuten, die für gesunde Patienten als selbstverständlich erscheinen. Um die Verbesserungen von Alltagsaktivitäten genauer zu lokalisieren, sind im weiteren Verlauf die Skalenwerte der einzelnen Subkomponenten darstellt. Mit einem **Hedges' g von -0,55** (95 %-KI = [-1,07; 0,03]) konnte ein Zusatznutzen durch Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Therapie nach ärztlicher Maßgabe nicht belegt werden, jedoch zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil dieser Behandlung gegenüber Placebo und somit eine Verbesserung der Alltagsaktivitäten gemessen am MG-ADL-Gesamtskalenwert.

Beeinträchtigung des Bulbus

In der bulbären Subkomponente des MG-ADL betrug der durchschnittliche Skalenwert zur Baseline in der Ravulizumab-Gruppe 2,8 Punkte (SD = 1,58; Median = 3,0). Zu Woche 26 zeigte sich in der Ravulizumab-Gruppe eine Veränderung relativ zur Baseline von durchschnittlich -1,2 Punkten (SD = 1,39; Median = -1,0) mit einem entsprechenden LS Mittelwert zu dieser Veränderung von -1,2 Punkten (SE = 0,30; 95 %-KI = [-1,8; -0,6]). In der Placebo-Gruppe lag der Skalenwert der bulbären Subkomponente in der Teilpopulation a zur Baseline im Mittel bei 2,9 Punkten (SD = 1,44; Median = 3,0). Die Veränderung relativ zur Baseline lag nach 26 Wochen im Durchschnitt bei -0,8 Punkten (SD = 1,32; Median = -1,0) und der LS Mittelwert dieser Veränderung betrug -0,6 Punkte (SE = 0,32; 95 %-KI = [-1,3; 0,0]). Im Vergleich der nicht-refraktären Patienten der Ravulizumab- und der Placebo-Gruppe lag der Behandlungseffekt bei -0,5 Punkten (SE = 0,35; 95 %-KI = [-1,2; 0,2]; **p = 0,1225**). Nach einer Behandlungsdauer von 26 Wochen zeigte die Behandlung mit Ravulizumab eine Verbesserung der Alltagsaktivität in der bulbären Subkomponente des Skalenwerts im Vergleich zu Placebo. Bereits eine Verbesserung um einen Punkt kann für die Patienten bedeuten, dass sie durch weniger Lallen oder nasales Sprechen besser zu verstehen sind und wieder rege an Konversationen teilhaben können oder beim Essen besser kauen und schlucken können und eine geringere Gefahr haben sich zu Verschlucken und Erstickungsanfälle erleiden und dadurch wieder Freude am Essen empfinden können. Ebenso kann bei schweren Fällen der gMG weniger häufig eine Magensonde zur Ernährung notwendig werden. Die Effektgröße **Hedges' g betrug zu Woche 26 -0,32** (95 %-KI = [-0,83; 0,2]). Nach 26 Wochen war die Behandlung mit Ravulizumab numerisch im Vorteil, ein Zusatznutzen von Ravulizumab

gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Therapie nach ärztlicher Maßgabe konnte nicht belegt werden.

Beeinträchtigung der Extremitäten

In der MG-ADL Subkomponente der Extremitäten betrug der durchschnittliche Skalenwert zur Baseline in der Ravulizumab-Gruppe 2,6 Punkte (SD = 1,27; Median = 3,0). Nach einer Behandlungsdauer von 26 Wochen lag die Veränderung relativ zur Baseline bei durchschnittlich -0,9 Punkten (SD = 1,29; Median = -1,0) mit einem entsprechenden LS Mittelwert von -0,7 Punkten (SE = 0,26; 95 %-KI = [-1,3; -0,2]). In der Placebo-Gruppe lag der Skalenwert der Subkomponente „Extremitäten" des MG-ADL zur Baseline im Mittel bei 2,8 Punkten (SD = 1,24; Median = 3,0). Die Veränderung relativ zur Baseline lag hier im Durchschnitt bei -0,6 Punkten (SD = 1,08; Median = 0,0). Der LS Mittelwert dieser Veränderung betrug -0,4 Punkte (SE = 0,28; 95 %-KI = [-0,9; 0,2]). Im Vergleich der nicht-refraktären Patienten der Ravulizumab- und der Placebo-Gruppe lag der Behandlungseffekt bei -0,4 Punkten (SE = 0,29; 95 %-KI = [-1,0; 0,2]; **p = 0,1813**) und zeigte einen numerischen Vorteil im Skalenwerts der Subkomponente „Extremitäten" für die Ravulizumab-Behandlung. Eine Verbesserung um einen Punkt in der Subkomponente der Extremitäten bedeutet für die Patienten, dass sie beispielsweise weniger Schwierigkeiten dabei haben sich vom Stuhl zu erheben, weniger Ruhepausen beim Haare kämmen oder Zähneputzen benötigen oder diese Tätigkeiten bei schweren Fällen der gMG überhaupt selbstständig durchführbar sind. Somit können die Patienten ihren Alltag besser selbstständig bewältigen, was eine Steigerung des Wohlbefindens, des Selbstvertrauens und der Lebensqualität bedeuten kann. Die Effektgröße **Hedges' g betrug zu Woche 26 -0,26** (95 %-KI = [-0,77; 0,25]). Ein Zusatznutzen von Ravulizumab in der Subkomponente „Extremitäten" des MG-ADL konnte gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Therapie nach ärztlicher Maßgabe nicht belegt werden.

Beeinträchtigung der Atmung

In der Subkomponente „Atmung" des MG-ADL lag der durchschnittliche Skalenwert zur Baseline in der Ravulizumab-Gruppe bei 1,1 Punkten (SD = 0,68; Median = 1,0). Zu Woche 26 betrug die Veränderung relativ zur Baseline durchschnittlich -0,4 Punkte (SD = 0,72; Median = 0,0) mit einem entsprechenden LS Mittelwert von -0,4 Punkten (SE = 0,13; 95 %-KI = [-0,7; -0,1]). In der Placebo-Gruppe lag der Skalenwert der Subkomponente „Atmung" zur Baseline im Mittel bei 1,2 Punkten (SD = 0,51; Median = 1,0) und die Veränderung relativ zur Baseline bei durchschnittlich -0,2 Punkten (SD = 0,66; Median = 0,0). Der LS Mittelwert dieser Veränderung betrug -0,2 Punkte (SE = 0,15; 95 %-KI = [-0,5; 0,1]). Im Vergleich der nicht-refraktären Patienten der Ravulizumab- und der Placebo-Gruppe lag der Behandlungseffekt bei -0,2 Punkten (SE = 0,16; 95 %-KI = [-0,6; 0,1]; **p = 0,1401**) und zeigte einen numerischen Vorteil der Ravulizumab-Behandlung. Eine Verringerung um lediglich einen Punkt im Skalenwert kann für die Patienten eine deutliche Verbesserung der Kurzatmigkeit mit oder ohne Anstrengung bedeuten. Dadurch können die Patienten z.B. wieder Spazierengehen, ohne Ruhepausen zu benötigen, und dadurch vermehrt am Familien- und Sozialleben teilhaben. Bei schweren Fällen der gMG kann es für die Patienten bedeuten, dass diese nicht mehr abhängig von einem Beatmungsgerät sind. Die Effektgröße **Hedges' g betrug zu Woche 26 -0,31** (95 %-KI = [-0,82; 0,21]). Ein Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber

der zweckmäßigen Vergleichstherapie Therapie nach ärztlicher Maßgabe konnte für die Subkomponente „Atmung“ des MG-ADL somit nicht belegt werden.

Beeinträchtigung der Augen

In der okulären Subkomponente des MG-ADL betrug der durchschnittliche Skalenwert der Teilpopulation a zur Baseline in der Ravulizumab-Gruppe 3,0 Punkte (SD = 1,51; Median = 3,0). Nach einer Behandlungsdauer von 26 Wochen zeigte sich eine Veränderung relativ zur Baseline von durchschnittlich -1,2 Punkten (SD = 1,54; Median = -1,0) mit einem entsprechenden LS Mittelwert von -0,9 Punkten (SE = 0,32; 95 %-KI = [-1,6; -0,3]). In der Placebo-Gruppe lag dieser Skalenwert zur Baseline im Mittel bei 2,3 Punkten (SD = 1,54; Median = 2,0) und veränderte sich nach 26 Wochen relativ zur Baseline um durchschnittlich -0,2 Punkte (SD = 1,39; Median = 0,0). Der LS Mittelwert dieser Veränderung betrug 0,0 Punkte (SE = 0,35; 95 %-KI = [-0,7; 0,6]). Der Behandlungseffekt im Vergleich der nicht-refraktären Patienten der Ravulizumab- und der Placebo-Gruppe lag bei -0,9 Punkten (SE = 0,38; 95 %-KI = [-1,6; -0,1]; **p = 0,0276**). Nach einer Behandlungsdauer von 26 Wochen konnte damit eine Verbesserung des Skalenwerts in der okulären Subkomponente mit einem statistisch signifikanten Vorteil der Ravulizumab-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe festgestellt werden. Die Effektgröße **Hedges’ g betrug zu Woche 26 -0,47** (95 %-KI = [-0,98; 0,05]). Es verbesserte sich der okuläre Skalenwert in der Ravulizumab-Gruppe deutlich um mehr als einen Punkt relativ zur Baseline, was einen spürbaren Effekt für den Patienten widerspiegelt. Die nicht-refraktären gMG-Patienten litten somit beispielsweise weniger an konstanten Doppelbildern oder hängenden Augenlidern was eine verbesserte Lebensqualität bedeuten kann. Ein Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Therapie nach ärztlicher Maßgabe konnte in der okulären Subkomponente des MG-ADL nicht belegt werden.

Patientenanteil mit einer Verbesserung der Alltagsaktivität im MG-ADL-Gesamtskalenwert

Der Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert des MG-ADL im Vergleich zur Baseline um mindestens 3 Punkte (klinisch relevantes Responsekriterium) lag zu Woche 26 bei 61,1 % der nicht-refraktären Patienten die Ravulizumab (n/N = 22/36; 95 %-KI = [43,5; 76,9]) und bei 32,0 % der nicht-refraktären Patienten, die Placebo erhielten (n/N = 8/25; 95 %-KI = [14,9; 53,5]). Die **OR** betrug dabei **6,4** (95 %-KI = [1,7; 24,7]) und das **RR** lag bei **2,2** (95 %-KI = [1,2; 4,1]). Beides zeigte sich mit einem **p-Wert** von **0,0061**. Der Vergleich des Patientenanteils in den Behandlungsgruppen war somit nach einer Behandlungsdauer von 26 Wochen statistisch signifikant zugunsten von Ravulizumab. Eine klinisch relevante Verbesserung mindestens von 3 Punkten im Gesamtskalenwert des, wie es unter Ravulizumab-Behandlung bei über 60 % der Patienten der Fall war, kann bereits eine erhebliche Verbesserung der Alltagaktivitäten und dadurch an Wohlbefinden bedeuten. Bereits eine Verbesserung um wenige Punkte im MG-ADL-Gesamtskalenwert kann eine verbesserte Kommunikation und selbstständige Nahrungsaufnahme (Subkomponente „Bulbär“), unabhängige Selbstversorgung durch eine Verringerung der Muskelschwäche in den Extremitäten (Subkomponente „Extremitäten“) und weniger Atemprobleme (Subkomponente „Atmung“) sowie reduzierte Einschränkungen der Augen bzw. beim Sehen (Subkomponente „Okulär“) bedeuten. Insgesamt erhöhen bereits geringfügige Verbesserungen, wie sie im

MG-ADL abgebildet werden, die Möglichkeit zur Ausübung alltäglicher Aufgaben und Teilhabe an sozialen Aktivitäten (11). Alexion Pharma Germany GmbH sieht insgesamt für den Patientenanteil mit einer Verbesserung um mindestens 3 Punkte im Gesamtskalenwert des MG-ADL **mindestens einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Therapie nach ärztlicher Maßgabe belegt.

Eine Verbesserung um mindestens 4 Punkte (universelles Responsekriterium) im Gesamtskalenwert des MG-ADL im Vergleich zur Baseline erreichten nach einer Behandlungsdauer von 26 Wochen 50,0 % der nicht-refraktären Patienten die Ravulizumab (n/N = 18/36; 95 %-KI = [32,9; 67,1]) und 28,0 % der nicht-refraktären Patienten, die Placebo erhielten (n/N = 7/25; 95 %-KI = [12,1; 49,4]). Sowohl im **OR** mit **3,6** (95 %-KI = [1,0; 12,2]) als auch im **RR** mit **2,0** (95 %-KI = [1,0; 4,1]) zeigte sich mit einem **p-Wert** von **0,0439** ein statistisch signifikanter Vorteil der Therapie mit Ravulizumab. Auch für dieses Responsekriterium verbesserten sich somit die Alltagsaktivitäten bei deutlich mehr gMG-Patienten der Ravulizumab-Gruppe als in der Placebo-Gruppe, was eine größere Steigerung des Wohlbefindens und der Lebensqualität der Patienten bedeuten kann. Ein Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Therapie nach ärztlicher Maßgabe konnte für eine Verbesserung um mindestens 4 Punkte im Gesamtskalenwert des MG-ADL nicht belegt werden.

Ausprägung der Muskelschwäche im QMG und MGC

Tabelle 4-4: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Ausprägung der Muskelschwäche“ der Kategorie Morbidität der Studie ALXN1210-MG-306 (Ravulizumab mit Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe gegen zweckmäßige Vergleichstherapie der nicht-refraktären Teilpopulation a Placebo mit Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe)

Statistik	Placebo ALXN1210-MG-306	Ravulizumab ALXN1210-MG-306	Behandlungs-effekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
Ausprägung der Muskelschwäche im QMG (Kategorie Morbidität)				
QMG-Gesamtskalenwert				
Gesamtskalenwert des QMG zur Baseline				–
n	29	37	–	
Mittelwert (SD)	15,1 (5,35)	14,9 (6,37)	–	
Median	15,0	14,0	–	
Min; Max	7,0; 25,0	6,0; 39,0	–	
Ausprägung der Muskelschwäche im Gesamtskalenwert des QMG relativ zur Baseline in Woche 26 [a]				Kein Zusatznutzen belegt
n	22	34	–	
Mittelwert (SD)	-0,2 (3,88)	-3,9 (4,33)	–	

Statistik	Placebo ALXN1210-MG-306	Ravulizumab ALXN1210-MG-306	Behandlungs-effekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
Median	0,5	-3,5	–	
Min; Max	-8,0; 8,0	-13,0; 3,0	–	
LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	-0,4 (0,98) -2,4; 1,5	-3,6 (0,88) -5,4; -1,9	–	
Differenz (SE) 95 %-KI p-Wert	–	–	-3,2 (1,09) -5,4; -1,0 0,0044	
Hedges‘ g 95 %-KI	–	–	-0,65 -1,20; -0,10	
Subkomponenten des QMG				
Skalenwert der Subkomponente „bulbär“ des QMG zur Baseline				–
n	29	37	–	
Mittelwert (SD)	1,5 (1,53)	1,3 (1,45)	–	
Median	1,0	1,0	–	
Min; Max	0,0; 4,0	0,0; 6,0	–	
Veränderung im Skalenwert der Subkomponente „bulbär“ des QMG relativ zur Baseline in Woche 26 [a]				Kein Zusatznutzen belegt
n	24	34	–	
Mittelwert (SD)	-0,2 (1,06)	-0,7 (1,26)	–	
Median	0,0	0,0	–	
Min; Max	-3,0; 2,0	-4,0; 1,0	–	
LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	-0,4 (0,25) -0,9; 0,2	-0,8 (0,24) -1,3; -0,3	–	
Differenz (SE) 95 %-KI p-Wert	–	–	-0,5 (0,26) -1,0; 0,1 0,0792	
Hedges‘ g 95 %-KI	–	–	-0,35 -0,88; 0,18	
Skalenwert der Subkomponente „Extremitäten“ des QMG zur Baseline				–
n	29	37	–	
Mittelwert (SD)	9,1 (3,50)	9,1 (3,43)	–	
Median	9,0	9,0	–	
Min; Max	3,0; 18,0	2,0; 21,0	–	
Veränderung im Skalenwert der Subkomponente „Extremitäten“ des QMG relativ zur Baseline in Woche 26 [a]				Kein Zusatznutzen belegt
n	23	34	–	
Mittelwert (SD)	-0,3 (2,70)	-1,8 (2,89)	–	

Statistik	Placebo ALXN1210-MG-306	Ravulizumab ALXN1210-MG-306	Behandlungs-effekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
Median	0,0	-1,5	–	
Min; Max	-8,0; 6,0	-9,0; 4,0	–	
LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	-0,4 (0,64) -1,7; 0,8	-2,0 (0,58) -3,2; -0,9	–	
Differenz (SE) 95 %-KI p-Wert	–	–	-1,6 (0,72) -3,0; -0,1 0,0311	
Hedges‘ g 95 %-KI	–	–	-0,49 -1,02; 0,05	
Skalenwert der Subkomponente „Atmung“ des QMG zur Baseline				–
n	29	37	–	
Mittelwert (SD)	1,0 (0,94)	0,6 (0,86)	–	
Median	1,0	0,0	–	
Min; Max	0,0; 3,0	0,0; 3,0	–	
Veränderung im Skalenwert der Subkomponente „Atmung“ des QMG relativ zur Baseline in Woche 26 [a]				Kein Zusatznutzen belegt
n	23	34	–	
Mittelwert (SD)	0,1 (0,73)	0,2 (0,63)	–	
Median	0,0	0,0	–	
Min; Max	-2,0; 1,0	-1,0; 2,0	–	
LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	0,1 (0,15) -0,2; 0,4	0,2 (0,14) -0,1; 0,4	–	
Differenz (SE) 95 %-KI p-Wert	–	–	0,0 (0,18) -0,3; 0,4 0,8452	
Hedges‘ g 95 %-KI	–	–	0,05 -0,48; 0,57	
Skalenwert der Subkomponente „okulär“ des QMG zur Baseline				–
n	29	37	–	
Mittelwert (SD)	3,5 (1,86)	3,8 (2,23)		
Median	4,0	4,0		
Min; Max	0,0; 7,0	1,0; 9,0		
Veränderung im Skalenwert der Subkomponente „okulär“ des QMG relativ zur Baseline in Woche 26 [a]				Kein Zusatznutzen belegt
n	24	34	–	
Mittelwert (SD)	0,1 (1,83)	-1,5 (1,89)	–	
Median	0,0	-1,0	–	

Statistik	Placebo ALXN1210-MG-306	Ravulizumab ALXN1210-MG-306	Behandlungs-effekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
Min; Max	-4,0; 3,0	-6,0; 2,0	–	
LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	0,3 (0,43) -0,5; 1,2	-1,1 (0,38) -1,9; -0,3	–	
Differenz (SE) 95 %-KI p-Wert	–	–	-1,4 (0,48) -2,4; -0,5 0,0041	
Hedges‘ g 95 %-KI	–	–	-0,65 -1,19; -0,11	
Patientenanteil mit einer Verbesserung im QMG-Gesamtskalenwert				
Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert des QMG um ≥ 3 Punkte relativ zur Baseline in Woche 26 [b]				Kein Zusatznutzen belegt
n/N (%) 95 %-KI	7/22 (31,8) 13,9; 54,9	20/34 (58,8) 40,7; 75,4	–	
OR 95 %-KI	–	–	3,3 1,0; 10,7	
RR 95 %-KI	–	–	1,9 0,9; 3,8	
p-Wert	–	–	0,0522	
Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert des QMG um ≥ 6 Punkte relativ zur Baseline in Woche 26 [b]				Beträchtlicher Zusatznutzen
n/N (%) 95 %-KI	1/22 (4,5) 0,1; 22,8	11/34 (32,4) 17,4; 50,5	–	
OR 95 %-KI	–	–	11,6 1,2; 110,1	
RR 95 %-KI	–	–	7,6 0,9; 62,0	
p-Wert	–	–	0,0158	
Ausprägung der Muskelschwäche im MGC (Kategorie Morbidität)				
MGC-Gesamtskalenwert				
Gesamtskalenwert des MGC zur Baseline				–
n	29	37	–	
Mittelwert (SD)	17,1 (5,99)	17,2 (7,28)	–	
Median	17,0	17,0	–	
Min; Max	6,0; 31,0	5,0; 50,0	–	
Ausprägung der Muskelschwäche im Gesamtskalenwert des MGC relativ zur Baseline in Woche 26 [a]				Kein Zusatznutzen belegt
n	24	34	–	
Mittelwert (SD)	-3,4 (4,94)	-7,9 (6,61)	–	
Median	-2,5	-8,5	–	

Statistik	Placebo ALXN1210-MG-306	Ravulizumab ALXN1210-MG-306	Behandlungs-effekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
Min; Max	-15,0; 4,0	-21,0; 2,0	–	
LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	-2,3 (1,43) -5,1; 0,6	-6,7 (1,31) -9,3; -4,1	–	
Differenz (SE) 95 %-KI p-Wert	–	–	-4,4 (1,55) -7,5; -1,3 0,0057	
Hedges' g 95 %-KI	–	–	-0,60 -1,13; -0,06	
Patientenanteil mit einer Verbesserung im MGC-Gesamtskalenwert				
Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert des MGC um ≥ 8 Punkte relativ zur Baseline in Woche 26 [b]				Beträchtlicher Zusatznutzen
n/N (%) 95 %-KI	5/24 (20,8) 7,1; 42,2	19/34 (55,9) 37,9; 72,8	–	
OR 95 %-KI	–	–	4,6 1,4; 15,1	
RR 95 %-KI	–	–	2,6 1,2; 5,9	
p-Wert	–	–	0,0099	

Die Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments. Patienten, die einen Cholinesterase-Inhibitor einnahmen, mussten die Dosis für mindestens 10 Stunden vor der Erhebung des QMG bzw. des MGC aussetzen.

n/N: Anteil der Patienten an der Anzahl der Patienten, die zur entsprechenden Visite untersucht wurden.

a: Die LS Mittelwerte und der Behandlungseffekt wurden anhand eines MMRM berechnet, welches Behandlungsgruppe, den Stratifizierungsfaktor „Region", den (Gesamt-) Skalenwert des QMG bzw. des MGC zu Beginn der Studie, die Visite und die Interaktion zwischen Visite und Behandlungsgruppe berücksichtigte. Der p-Wert stammt aus der eingeschränkten maximalen wahrscheinlichkeitsbasierten (REML) MMRM Analyse, die prüft, ob die LS Mittelwerte für die beiden Behandlungsgruppen identisch sind. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet.
Die Effektgröße wurde mit Hilfe von standardisierten Mittelwertdifferenzen nach Hedges' g mit exakten 95 %-KI angegeben.

b: Das 95 %-Konfidenzintervall für den Patientenanteil wurde mittels der Clopper-Pearson-Methode berechnet.
Das 95 %-Konfidenzintervall der Effektschätzer wurde auf der Grundlage der Wald-Methode mit Kontinuitätskorrektur berechnet.
Der p-Wert wurde mittels des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests berechnet, der den Unterschied der Proportionen zwischen den Behandlungsgruppen prüft. Der Wert wurde um den Stratifikationsfaktor Region bereinigt.

KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; N: Gesamtanzahl an Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patienten im Analyseset; MW: Mittelwert; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Die Autoimmunerkrankung gMG ist durch fluktuierende, individuelle Muskelschwächen gekennzeichnet, die den Patienten das alltägliche Leben erschweren oder im schlimmsten Fall lebensbedrohlich werden kann (siehe oben, Abschnitt MG-ADL). Die Erfassung der

Ausprägung der Muskelschwäche anhand des QMG und MGC ist daher unmittelbar patientenrelevant. In der Studie ALXN1210-MG-306 (Ravulizumab gegen Placebo und die zweckmäßige Vergleichstherapie Therapie nach ärztlicher Maßgabe) wurde nach 26 Wochen die Veränderung im Gesamtskalenwert relativ zur Baseline, die Veränderung im Skalenwert der Subkomponenten „bulbär", „Extremitäten", „Atmung" und „okulär" des QMG relativ zur Baseline sowie der Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert um mindestens 3 Punkte und mindestens 6 Punkte für den QMG bzw. um mindestens 8 Punkte für den MGC relativ zur Baseline erfasst (siehe Tabelle 4-166). Bei beiden Fragebögen handelt es sich um Messinstrumente, die zur Messung des klinischen Verlaufs der Muskelschwäche genutzt werden (15). Die Skala des QMG umfasst 13 Fragen, welche die Krankheitsschwere mit einer Abstufung von 0 bis 3 Punkten erfasst, wobei 3 Punkte der schwersten Ausprägung entspricht. Der zusammenfassende Gesamtskalenwert ergibt sich aus der Summe der einzelnen Fragen und reicht von 0 bis einschließlich 39 Punkten (16, 17). Im Gegensatz zum patientenberichteten MG-ADL, ist der QMG Fragebogen arztberichtet und misst die Muskelschwäche an quantifizierbaren Messgrößen, wie beispielsweise die Sekunden ein Arm oder Bein ausgestreckt halten zu können oder den Händedruck in Kilogramm (15). Beim MGC wird eine gewichtete Skala angewandt, bei der die Symptome, die den Patienten stärker beeinträchtigen, eine höhere Punktzahl erhalten und zum anderen wird die Patientensicht auf dessen Symptome berücksichtigt. Die Fragen umfassen ähnliche Funktionsbereiche wie der MG-ADL und QMG, die am häufigsten von gMG betroffen sind. Der zusammenfassende Gesamtskalenwert umfasst 0 Punkte bis einschließlich 50 Punkte, wobei ein höherer Wert eine stärkere Einschränkung indiziert. Um beide Aspekte der patientenberichten und arztberichteten Anteile zu vereinen, wurden beide Fragebögen in einem patientenrelevanten Endpunkt der Kategorie Morbidität zusammengefasst.

Ausprägung der Muskelschwäche im Gesamtskalenwert des QMG

Innerhalb der Teilpopulation a betrug der durchschnittliche QMG-Gesamtskalenwert in der Ravulizumab-Gruppe zur Baseline 14,9 Punkte (SD = 6,37; Median = 14,0). Nach einer Behandlungsdauer von 26 Wochen zeigte sich unter Ravulizumab-Therapie eine Veränderung relativ zur Baseline von durchschnittlich -3,9 Punkten (SD = 4,33; Median = -3,5) und ein korrespondierender LS Mittelwert für diese Veränderung von -3,6 Punkten (SE = 0,88; 95 %-KI = [-5,4; -1,9]). In der Placebo-Gruppe lag der QMG-Gesamtskalenwert zur Baseline im Mittel bei 15,1 Punkten (SD = 5,35; Median = 15,0) und die Veränderung relativ zur Baseline lag im Durchschnitt bei -0,2 Punkten (SD = 3,88; Median = 0,5). Der LS Mittelwert betrug zu diesem Zeitpunkt -0,4 Punkte (SE = 0,98; 95 %-KI = [-2,4; 1,5]). Der statistisch signifikante Behandlungseffekt zugunsten der Ravulizumab-Therapie betrug nach 26 Wochen -3,2 Punkte (SE = 1,09; 95 %-KI = [-5,4; -1,0]; **p = 0,0044**) und zeigte somit eine deutliche Verbesserung bei der Ausprägung der Muskelschwäche im Vergleich zu Placebo. Eine Verbesserung um einen Punkt im QMG-Gesamtskalenwert kann für die Patienten bereits eine spürbare Verbesserung der Muskelschwäche bedeuten und dadurch einen Gewinn an Lebensqualität. Eine Verbesserung der bulbären Subkomponente wird beispielsweise an der Ermüdung beim Zählen von 1 bis 50 gemessen. Dies kann für die Patienten bedeuten, dass sie beispielsweise besser an Konversationen teilhaben können. Eine Verbesserung in der Subkomponente der Extremitäten bedeutet für die Patienten, dass sie einen stärkeren Handgriff haben oder einen

ausgestreckten Arm oder ein ausgestrecktes Bein länger halten können. Dadurch kann es den Patienten ermöglicht werden eine Tasse oder ein Glas länger halten oder Spazierengehen zu können. Eine Verbesserung der Subkomponente der Atmung bedeutet eine bessere Vitalkapazität und eine Verbesserung der okulären Subkomponente ein verzögertes Auftreten von Doppelbildern beim Blick zur Seite und hängenden Augenlidern beim Blick nach oben, was das Autofahren und dadurch eine gewisse Selbständigkeit wieder ermöglichen kann. Die Effektgröße **Hedges' g lag zu Woche 26 bei -0,65** (95 %-KI = [-1,2; -0,1]), sodass für die Veränderung im Gesamtskalenwert des QMG kein Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Therapie nach ärztlicher Maßgabe belegt werden konnte.

Beeinträchtigung des Bulbus

In der bulbären Subkomponente des QMG lag der durchschnittliche Skalenwert in der mit Ravulizumab behandelten Gruppe in der Teilpopulation a zur Baseline bei 1,3 Punkten (SD = 1,45; Median = 1,0). Zum Ende der RCT-Phase nach 26 Wochen zeigte sich eine mittlere Veränderung des Skalenwerts relativ zur Baseline von -0,7 Punkten (SD = 1,26; Median = 0,0). Der korrespondierende LS Mittelwert für diese Veränderung lag bei -0,8 Punkten (SE = 0,24; 95 %-KI = [-1,3; -0,3]). Bei den nicht-refraktären Patienten in der Placebo-Gruppe lag der Skalenwert bezüglich der Beeinträchtigung des Bulbus zur Baseline im Mittel bei 1,5 Punkten (SD = 1,53; Median = 1,0). Die durchschnittliche Veränderung relativ zur Baseline lag bei -0,2 Punkten (SD = 1,06; Median = 0,0) und der LS Mittelwert für diese Veränderung betrug -0,4 Punkte (SE = 0,25; 95 %-KI = [-0,9; 0,2]). Im Vergleich zur Kontrollgruppe lag der Behandlungseffekt bei -0,5 Punkten (SE = 0,26; 95 %-KI = [-1,0; 0,1]; **p = 0,0792**) und zeigte somit einen statistischen Trend zugunsten der Ravulizumab-Behandlung. Die Patienten der Ravulizumab-Gruppe verspürten somit eine Verbesserung der Muskelschwäche um ungefähr einen Skalenpunkt. Dies bedeutet für die Patienten, dass sie beim Zählen von 1 bis 50 beispielsweise statt bei „9" erst bei „10 bis 29" eine Ermüdung der Sprache zeigen oder sich beim Trinken von ca. 100 ml Wasser weniger verschlucken oder würgen müssen. Durch die Effektgröße **Hedges' g zu Woche 26 von -0,35** (95 %-KI = [-0,88; 0,18]) konnte kein Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Therapie nach ärztlicher Maßgabe in der Subkomponente „bulbär" des QMG belegt werden.

Beeinträchtigung der Extremitäten

Bei der Subkomponente des QMG, die die Beeinträchtigung der Extremitäten erfasst, wurde im Versuchsarm mit Ravulizumab in der Teilpopulation a zur Baseline ein durchschnittlicher Skalenwert von 9,1 Punkten (SD = 3,43; Median = 9,0) berichtet. Die durchschnittliche Veränderung relativ zur Baseline nach 26 Wochen unter Ravulizumab-Behandlung lag bei -1,8 Punkten (SD = 2,89; Median = -1,5) und der korrespondierenden LS Mittelwert für diese Veränderung bei -2,0 Punkten (SE = 0,58; 95 %-KI = [-3,2; -0,9]). In der Placebo-Gruppe lag der Skalenwert in der Subkomponente der Extremitäten zur Baseline im Mittel bei 9,1 Punkten (SD = 3,50; Median = 9,0), die Veränderung relativ zur Baseline lag bei durchschnittlich -0,3 Punkten (SD = 2,70; Median = 0,0) und der LS Mittelwert für diese Veränderung betrug -0,4 Punkte (SE = 0,64; 95 %-KI = [-1,7; 0,8]). Bezüglich der Beeinträchtigung von Extremitäten zeigte die Behandlung im Skalenwert der entsprechenden

Subkomponente mit einem Behandlungseffekt von -1,6 Punkten (SE = 0,72; 95 %-KI = [-3,0; -0,1]; **p = 0,0311**) einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von Ravulizumab im Vergleich zu Placebo. Eine Therapie mit Ravulizumab konnte demnach zu einer Verbesserung der Beeinträchtigung der Extremitäten beitragen. Insgesamt verbesserte sich der Skalenwert um nahezu 2 Punkte. Dies bedeutet für die Patienten, dass sich unter der Behandlung mit Ravulizumab beispielsweise der Händedruck von 0 bis 4 kg auf 15 bis 44 kg verstärkte oder sie ein Arm oder ein Bein, die sie zuvor nicht heben konnten nach der Behandlung bis zu 119 Sekunden ausgestreckt halten können. Die Effektgröße **Hedges' g betrug zu Woche 26 -0,49** (95 %-KI = [-1,02; 0,05]). Ein Zusatznutzen in der Subkomponente „Extremitäten" des QMG von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Therapie nach ärztlicher Maßgabe wurde nicht belegt.

Beeinträchtigung der Atmung

Bei der Subkomponente des QMG, der die Beeinträchtigung der Atmung abbildet, wurde im Versuchsarm der Teilpopulation a unter Ravulizumab-Behandlung zur Baseline ein durchschnittlicher Skalenwert von 0,6 Punkten (SD = 0,86; Median = 0,0) dokumentiert. Zu Woche 26 konnte eine Veränderung relativ zur Baseline von durchschnittlich 0,2 Punkten (SD = 0,63; Median = 0,0) mit einem LS Mittelwert für diese Veränderung von 0,2 Punkten (SE = 0,14; 95 %-KI = [-0,1; 0,4]) festgestellt werden. In der Placebo-Gruppe betrug der Skalenwert der Subkomponente zur Baseline durchschnittlich 1,0 Punkte (SD = 1,00; Median = 1,0). Für diese nicht-refraktäre Patientengruppe ergab sich nach 26 Wochen eine durchschnittliche Veränderung relativ zur Baseline von 0,1 Punkten (SD = 0,73; Median = 0,0) bei einem LS Mittelwert von 0,1 Punkten (SE = 0,15; 95 %-KI = [-0,2; 0,4]). Im Vergleich der Studienarme wurde ein Behandlungseffekt von 0,0 Punkten (SE = 0,18; 95 %-KI = [-0,3; 0,4]; **p = 0,8452**) berechnet. Die Effektgröße **Hedges' g betrug zu Woche 26 0,05** (95 %-KI = [-0,48; 0,57]) und belegte somit keinen Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Therapie nach ärztlicher Maßgabe in der Subkomponente „Atmung" des QMG.

Beeinträchtigung der Augen

Für die Subkomponente zur Erfassung von Beeinträchtigung der Augen wurden in der Ravulizumab-Gruppe der Teilpopulation a zur Baseline durchschnittlich 3,8 Punkte (SD = 2,23; Median = 4,0) im entsprechenden Skalenwert angegeben. Innerhalb dieser Population zeigte sich im Vergleich zur Baseline eine durchschnittliche Veränderung im Skalenwert von -1,5 Punkten (SD = 1,89; Median = -1,0). Der LS Mittelwert dieser Veränderung ergab -1,1 Punkte (SE = 0,38; 95 %-KI = [-1,9; -0,3]). In der Placebo-Gruppe lag der Skalenwert der Subkomponente Augen zur Baseline im Mittel bei 3,5 Punkten (SD = 1,86; Median = 4,0). Diese Gruppe der nicht-refraktären Patienten zeigten eine Veränderung relativ zur Baseline von 0,1 Punkten (SD = 1,83; Median = 0,0). Der LS Mittelwert für diese Veränderung betrug 0,3 Punkte (SE = 0,43; 95 %-KI = [-0,5; 1,2]). Im Vergleich der Versuchsarme lag der Behandlungseffekt bei -1,4 Punkten (SE = 0,48; 95 %-KI = [-2,4; -0,5]; **p = 0,0041**) und zeigte sich durch den statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Ravulizumab-Behandlung eine deutliche Verbesserung in der dieser Subkomponente an. Somit traten bei den Patienten bei einer Verbesserung um mehr als einen Skalenpunkt in der

Ravulizumab-Gruppe beispielsweise erst nach 60 Sekunden im Seitwärtsblick Doppelbilder oder im Aufwärtsblick hängende Augenlider auf satt nach bereits 1 bis 10 Sekunden. Die Effektgröße **Hedges' g betrug zu Woche 26 -0,65** (95 %-KI = [-1,19; -0,11]). Ein Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Therapie nach ärztlicher Maßgabe wurde in der okulären Subkomponente des QMG nicht belegt.

Patientenanteil mit einer Verbesserung im QMG-Gesamtskalenwert

Eine klinisch relevante Verbesserung relativ zur Baseline von mindestens 3 Punkten im QMG-Gesamtskalenwert erreichten in Woche 26 innerhalb der Ravulizumab-Gruppe (Teilpopulation a) 58,8 % der Patienten (n/N = 20/34; 95 %-KI = [40,7; 75,4]) der Ravulizumab-Gruppe. Für die Patienten der Placebo-Gruppe wurde eine solche Verbesserung im Vergleich zur Baseline bei 31,8% der Patienten (n/N = 7/22; 95 %-KI = [13,9; 54,9]) erfasst. Die **OR mit 3,3 (95 %-KI = [1,0; 10,7])** und das **RR mit 1,9** (95 %-KI = [0,9; 3,8]) mit einem **p-Wert** von **0,0522** einen statistischen Trend zum Vorteil von Ravulizumab im Vergleich zu Placebo. Somit erlebten nach einer Behandlungsdauer von 26 Wochen fast doppelt so viele Patienten unter Ravulizumab-Behandlung eine klinisch relevante und spürbare Verbesserung für die Ausprägung der Muskelschwäche als die Patienten unter Placebo-Behandlung. Für den Patientenanteil mit einer Verbesserung von mindestens 3 Punkten relativ zur Baseline im QMG-Gesamtskalenwert konnte kein Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Therapie nach ärztlicher Maßgabe belegt werden.

Eine Verbesserung um mindestens 6 Punkte im Vergleich zur Baseline im QMG-Gesamtskalenwert wurde in Woche 26 für die Teilpopulation a bei 32,4 % der Patienten (n/N = 11/34; 95 %-KI = [17,4; 50,5]) unter Behandlung mit Ravulizumab und bei 4,5 % der Patienten (n/N = 1/22; 95 %-KI = [0,1; 22,8]) unter Behandlung mit Placebo beobachtet. Für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen lag **die OR zu Woche 26 bei 11,6** (95 %-KI = [1,2; 110,1]) und **das RR betrug 7,6** (95 %-KI = [0,9; 62,0]). Damit zeigte sich zu diesem Zeitpunkt für die OR und das RR mit einem **p-Wert** von **0,0158** eine statistisch signifikante Überlegenheit der Therapie mit Ravulizumab gegenüber der Placebo-Therapie. QMG-Gesamtskalenwert. Eine Verbesserung im QMG-Gesamtskalenwert kann für die Patienten eine deutliche Verbesserung der Muskelschwäche bedeuten und dadurch ein Gewinn an Lebensqualität, wie oben im Abschnitt „Ausprägung der Muskelschwäche im Gesamtskalenwert des QMG" näher erläutert. Insgesamt konnte für den Patientenanteil mit einer Verbesserung von mindestens 6 Punkten im QMG-Gesamtskalenwert ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Therapie nach ärztlicher Maßgabe abgeleitet werden.

Ausprägung der Muskelschwäche im Gesamtskalenwert des MGC

Zur Baseline wurde für die nicht-refraktären Patienten der Ravulizumab-Gruppe ein durchschnittlicher Gesamtskalenwert des MGC von 17,2 Punkten (SD = 7,28; Median = 17,0) beobachtet. Zum Ende der RCT-Phase nach 26 Wochen zeigte sich in dieser Patientengruppe eine Veränderung relativ zur Baseline von durchschnittlich -7,9 Punkten (SD = 6,61; Median = -8,5). Der korrespondierende LS Mittelwert wurde bei -6,7 Punkten (SE = 1,31; 95 %-KI = [-9,3; -4,1]) berechnet. Für die Patienten der Placebo-Gruppe betrug der MGC-

Gesamtskalenwert zur Baseline im Mittel 17,1 Punkte (SD = 5,99; Median = 17,0) und veränderte sich nach 26 Wochen um durchschnittlich -3,4 Punkte (SD = 4,94; Median = -2,5). Der LS Mittelwert zum gleichen Zeitpunkt betrug für die Placebo-Gruppe -2,3 Punkte (SE = 1,43; 95 %-KI = [-5,1; 0,6]). Im Vergleich der Behandlungsgruppen zeigte der Behandlungseffekt mit einer Ausprägung von -4,4 Punkten (SE = 1,55; 95 %-KI = [-7,5; -1,3]; **p = 0,0057**) einen statistisch signifikanten Vorteil der Behandlung mit Ravulizumab bezüglich der Ausprägung der Muskelschwäche. Die Patienten unter Ravulizumab-Therapie können z.B. besser sprechen, sprachen weniger nasal und waren besser zu verstehen, konnten besser feste Nahrung kauen und verschluckten sich weniger oder mussten beim Essen weniger würgen. Auch Doppelbilder können beim Blick zur Seite später auftreten oder die Patienten litten später an hängenden Augenlidern beim Blick nach oben. Des Weiteren können die Patienten eine geringere Ermüdung der Flexion der Hüfte oder des Nackens oder Abduktion der Schultern erleben, was zusammengefasst eine Steigerung der Lebensqualität der Patienten bedeuten kann. Die Effektgröße **Hedges' g betrug zu Woche 26 -0,60** (95 %-KI = [-1,13; -0,06]). Ein Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Therapie nach ärztlicher Maßgabe konnte für eine Verbesserung im Gesamtskalenwert des MGC nicht belegt werden.

Patientenanteil mit einer Verbesserung im MGC-Gesamtskalenwert

Eine Verbesserung um mindestens 8 Punkte (universelles Responsekriterium) relativ zur Baseline im MGC-Gesamtskalenwert erreichten nach Woche 26 55,9 % der Patienten der Ravulizumab-Gruppe (n/N = 19/34; 95 %-KI = [37,9; 72,8]). Für die Placebo-Patienten wurde eine solche Verbesserung nach 26 Wochen hingegen bei 20,8% der Patienten (n/N = 5/24; 95 %-KI = [7,1; 42,2]) beobachtet. Sowohl im **OR mit 4,6** (95 %-KI = [1,4; 15,1]) als auch im **RR mit 2,6** (95 %-KI = [1,2; 5,9]) zeigte sich mit einem **p-Wert** von **0,0099** eine statistisch signifikante Überlegenheit der Therapie mit Ravulizumab gegenüber dem Kontrollarm. Nach einer Behandlungsdauer von 26 Wochen erlebten statistisch signifikant mehr Patienten unter der Ravulizumab-Behandlung eine Verbesserung der Ausprägung der Muskelschwäche als die Patienten unter Placebo-Behandlung. Die Patienten unter Ravulizumab-Therapie können z.B. besser sprechen und sich besser artikulieren, was durch eine bessere Konversationsmöglichkeit soziale Kontakte wieder möglich machen kann. Des Weiteren kann eine Verbesserung der Punktzahl bedeuten, dass die Patienten besser kauen und schlucken können, was dazu führen kann, dass sie Patienten dadurch eine Mahlzeit bis zur Sättigung zu Ende führen können. Die Patienten können zudem später Doppelbilder beim Blick zur Seite sehen oder litten später an hängenden Augenlidern beim Blick nach oben und können dadurch mehr Selbstvertrauen erlangen und mehr am Sozialleben teilhaben. Auch können die Patienten eine geringere Ermüdung der Extremitäten verspüre. Insgesamt kann dadurch die Lebensqualität der Patienten gesteigert werden. Somit sieht die Alexion Pharma Germany GmbH für den Patientenanteil mit einer Verbesserung um mindestens 8 Punkte relativ zur Baseline im MGC-Gesamtskalenwert **mindestens einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Ravulizumab gegenüber Placebo als belegt.

Gesamtschau zur Ausprägung der Muskelschwäche im QMG und MGC

Zusammenfassend lässt sich mit einer **OR zu Woche 26 von 11,6** (95 %-KI = [1,2; 110,1]) und **einem RR von 7,6** (95 %-KI = [0,9; 62,0]) für den Patientenanteil mit einer Verbesserung von mindestens 6 Punkten im QMG-Gesamtskalenwert sowie dem Patientenanteil mit einer Verbesserung von mindestens 8 Punkten im MGC-Gesamtskalenwert relativ zur Baseline mit einer **OR von 4,6** (95 %-KI = [1,4; 15,1]) sowie einem **RR von 2,6** (95 %-KI = [1,2; 5,9]) ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Therapie nach ärztlicher Maßgabe bezüglich der Ausprägung der Muskelschwäche belegt werden.

Therapieansprechen anhand der MGFA-PIS-Kategorie

Tabelle 4-5: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Therapieansprechen“ der Kategorie Morbidität der Studie ALXN1210-MG-306 (Ravulizumab mit Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe gegen zweckmäßige Vergleichstherapie der nicht-refraktären Teilpopulation a Placebo mit Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe)

Kategorie	Placebo ALXN1210-MG-306	Ravulizumab ALXN1210-MG-306	Behandlungs-effekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
Therapieansprechen anhand der MGFA-PIS-Kategorie (Kategorie Morbidität)				
Therapieansprechen anhand der MGFA-PIS-Kategorie in Woche 26				
verbessert und MM erreicht, n/N (%)	1/24 (4,2)	10/35 (28,6)	OR = 4,234 95 %-KI = [1,349; 13,289] p = 0,0134	Erheblicher Zusatznutzen
verbessert und MM nicht erreicht, n/N (%)	3/24 (12,5)	7/35 (20,0)		
unverändert, n/N (%)	18/24 (75,0)	16/35 (45,7)		
verschlechtert, n/N (%)	2/24 (8,3)	2/35 (5,7)		

Die Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments.

n/N: Anteil der Patienten an der Anzahl der Patienten, die zur entsprechenden Visite untersucht wurden.

Das 95 %-Konfidenzintervall der Differenz der Proportionen wurde auf der Grundlage der Wald-Methode mit Kontinuitätskorrektur berechnet.

Der p-Wert der OR wurde mittels des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests berechnet und um den Stratifikationsfaktor Region bereinigt.

KI: Konfidenzintervall; MM: Minimale Manifestation; N: Anzahl an Patienten im Analyseset; n: Anzahl an Patienten mit Daten zur Baseline und jeweiligen Visite; OR: Odds Ratio

Bei der gMG handelt es sich um eine chronische Autoimmunerkrankung mit meist lebenslanger Therapie, in der Regel durch immunsuppressive Therapien, welche mit diversen Nebenwirkungen verbunden sind (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.2) (18). Daher ist es als Therapieerfolg und als patientenrelevant zu werten, wenn Patienten eine verbesserte

Symptomatik aufweisen und/oder eine Reduktion ihrer Medikation erreicht werden kann. Zur Bewertung des Therapieansprechens wurde in der Studie ALXN1210-MG-306 (Ravulizumab gegen Placebo und die zweckmäßige Vergleichstherapie Therapie nach ärztlicher Maßgabe) daher die MGFA-PIS-Kategorie zur Beurteilung des klinischen Zustandes von MG-Patienten nach einer Behandlung erfasst. Der Behandlungseffekt anhand der durchschnittlichen Veränderung des Skalenwerts relativ zur Baseline in Woche 26 wurde in Tabelle 4-167 dargestellt. Die Änderung der MGFA-PIS-Kategorie erfasst die Verbesserung oder Verschlechterung der Symptome und der stabilen und pharmakologischen Remission nach einer Behandlung. Eine Verbesserung meint z.B. einen wesentlichen Rückgang der klinischen Symptome, die vor der Behandlung diagnostiziert wurden oder eine anhaltende wesentliche Reduzierung der MG-Medikation.

Nach einer Behandlungsdauer von 26 Wochen, dem Ende der RCT-Phase, verbesserte sich der MGFA-PIS unter Erreichen einer minimalen Manifestation (MM) in der Teilpopulation a mit 28,6 % (n/N = 10/35) der Patienten deutlich häufiger unter Ravulizumab als bei Patienten unter Placebo, von denen nur 4,2 % (n/N = 1/24) eine Verbesserung ihres Status erreichten. Bei 20,0 % (n/N = 7/35) der nicht-refraktären Patienten der Ravulizumab-Gruppe und bei 12,5 % (n/N = 3/24) der nicht-refraktären Patienten der Placebo-Gruppe verbesserte sich der MGFA-PIS ebenfalls, jedoch erreichten die Patienten nicht die MM. Ein unveränderter Status wurde bei 45,7 % (n/N = 16/35) der der Ravulizumab-Patienten und bei 75,0 % (n/N = 18/24) der Placebo-Patienten beschrieben. Bei insgesamt 5,7 % (n/N = 2/35) der Patienten unter Ravulizumab und bei 8,3 % (n/N = 2/24) der Patienten unter Placebo verschlechterte sich der MGFA-PIS. Die **OR** für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen **lag bei 4,234** (95 %-KI = [1,349; 13,289]; **p = 0,0134**). Insgesamt veränderte sich der MGFA-PIS nach 26 Wochen statistisch signifikant zugunsten der Ravulizumab-Behandlung im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Die nicht-refraktären Patienten sprachen somit insgesamt statistisch signifikant besser auf die Therapie mit Ravulizumab als mit Placebo an und die Daten belegten einen **Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen** für Ravulizumab gegenüber zVT bezogen auf ein Therapieansprechen anhand der MGFA-PIS-Kategorie.

Allgemeiner Gesundheitszustand im EQ-5D VAS

Tabelle 4-6: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand“ der Kategorie Morbidität der Studie ALXN1210-MG-306 (Ravulizumab mit Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe gegen zweckmäßige Vergleichstherapie der nicht-refraktären Teilpopulation a Placebo mit Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe)

Statistik	Placebo ALXN1210-MG-306	Ravulizumab ALXN1210-MG-306	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
Allgemeiner Gesundheitszustand im EQ-5D VAS (Kategorie Morbidität)				
EQ-5D VAS Skalenwert				

Statistik	Placebo ALXN1210-MG-306	Ravulizumab ALXN1210-MG-306	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
Skalenwert des EQ-5D VAS zur Baseline				
n	29	37	–	–
Mittelwert (SD)	62,6 (20,60)	60,2 (19,76)	–	
Median	55,0	60,0	–	
Min; Max	30,0; 100,0	18,0; 100,0	–	
Allgemeiner Gesundheitszustand im Skalenwert des EQ-5D VAS relativ zur Baseline in Woche 26 [a]				Kein Zusatznutzen belegt
n	25	35	–	
Mittelwert (SD)	1,7 (15,74)	4,5 (18,07)	–	
Median	0,0	0,0	–	
Min; Max	-35,0; 38,0	-25,0; 50,0	–	
LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	-3,8 (4,07) -11,9; 4,3	-1,4 (3,72) -8,8; 6,0	–	
Differenz (SE) 95 %-KI p-Wert	–	–	2,4 (4,41) -6,5; 11,2 0,5939	
Hedges‘ g 95 %-KI	–	–	0,11 -0,40; 0,62	
Patientenanteil mit einer Verbesserung im EQ-5D VAS Skalenwert				
Patientenanteil mit einer Verbesserung im Skalenwert des EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte relativ zur Baseline in Woche 26 [b]				Kein Zusatznutzen belegt
n/N (%) 95 %-KI	8/25 (32,0) 14,9; 53,5	15/35 (42,9) 26,3; 60,6	–	
OR 95 %-KI	–	–	1,6 0,5; 5,0	
RR 95 %-KI	–	–	1,4 0,7; 2,7	
p-Wert	–	–	0,3906	
Patientenanteil mit einer Verbesserung im Skalenwert des EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte relativ zur Baseline in Woche 26 [b]				Kein Zusatznutzen belegt
n/N (%) 95 %-KI	5/25 (20,0) 6,8; 40,7	10/35 (28,6) 14,6; 46,3	–	
OR 95 %-KI	–	–	1,8 0,5; 6,6	
RR 95 %-KI	–	–	1,5 0,6; 3,8	
p-Wert	–	–	0,3583	

Statistik	Placebo ALXN1210-MG-306	Ravulizumab ALXN1210-MG-306	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
Die Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments. n/N: Anteil der Patienten an der Anzahl der Patienten, die zur entsprechenden Visite untersucht wurden. a: Die LS Mittelwerte und der Behandlungseffekt wurden anhand eines MMRM berechnet, welches Behandlungsgruppe, den Stratifizierungsfaktor „Region“, den EQ-5D VAS Skalenwert zu Beginn der Studie, die Visite und die Interaktion zwischen Visite und Behandlungsgruppe berücksichtigte. Der p-Wert stammt aus der eingeschränkten maximalen wahrscheinlichkeitsbasierten (REML) MMRM Analyse, die prüft, ob die LS Mittelwerte für die beiden Behandlungsgruppen identisch sind. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet. Die Effektgröße wurde mit Hilfe von standardisierten Mittelwertdifferenzen nach Hedges' g mit exakten 95 %-KI angegeben. b: Das 95 %-Konfidenzintervall für den Patientenanteil wurde mittels der Clopper-Pearson-Methode berechnet. Das 95 %-Konfidenzintervall der Effektschätzer wurde auf der Grundlage der Wald-Methode mit Kontinuitätskorrektur berechnet. Der p-Wert wurde mittels des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests berechnet, der den Unterschied der Proportionen zwischen den Behandlungsgruppen prüft. Der Wert wurde um den Stratifikationsfaktor Region bereinigt. KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; N: Gesamtanzahl an Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patienten im Analyseset; MW: Mittelwert; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.				

Bei Patienten mit gMG lässt sich durch eine Verminderung der körperlichen Leistungsfähigkeit eine Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustands erkennen, wie im Abschnitt „Verbesserung von Alltagsaktivitäten (MG-ADL)“ beschrieben (siehe oben). Dies kann je nach Ausprägung deutliche Auswirkungen auf alle Bereiche des Lebens wie das Sozial- oder das Arbeitsleben haben. Daher ist der Gesundheitszustand für diese Patienten von besonderer Bedeutung (19). Um den allgemeinen Gesundheitszustand zu bewerten, wurde in der Studie ALXN1210-MG-306 (Ravulizumab gegen Placebo und die zweckmäßige Vergleichstherapie Therapie nach ärztlicher Maßgabe) der EQ-5D VAS erhoben. Der Behandlungseffekt anhand der durchschnittlichen Veränderung des Skalenwerts sowie der Patientenanteil mit einer Verbesserung um mindestens 10 Punkte und mindestens 15 Punkte relativ zur Baseline in Woche 26 wurde in Tabelle 4-167 dargestellt. Die Selbsteinschätzung des allgemeinen Gesundheitszustands der Patienten erfolgte mittels der VAS. Diese Komponente besteht aus einer vertikalen Skala mit einem Wertebereich von 0 bis 100, wobei 0 den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 den besten vorstellbaren Gesundheitszustand anzeigen. Zur Ermittlung des VAS-Wertes schätzen die Patienten ihren eigenen aktuellen Gesundheitszustand auf der Skala selbst ein (20).

Zur Baseline betrug der VASSkalenwert des EQ-5D in der Ravulizumab-Gruppe der Teilpopulation a durchschnittlich 60,2 Punkte (SD = 19,76; Median = 60,0). Nach 26 Wochen der Ravulizumab-Behandlung verbesserte sich der allgemeine Gesundheitszustand im EQ-5D VAS in der Ravulizumab-Gruppe im Vergleich zur Baseline um 4,5 Punkte (SD = 18,07; Median = 0,0). Der LS Mittelwert für diese Veränderung betrug -1,4 Punkte (SE = 3,72; 95 %-

KI = [-8,8; 6,0]). In der Placebo-Gruppe lag der VAS Skalenwert zur Baseline im Mittel bei 62,6 Punkten (SD = 20,60; Median = 55,0). Zu Woche 26 betrug die mittlere Veränderung relativ zur Baseline 1,7 Punkte (SD = 15,74; Median = 0,0) und der entsprechende LS Mittelwert für diese Veränderung wurde mit -3,8 Punkten (SE = 4,07; 95 %-KI = [-11,9; 4,3]) berechnet. Im Vergleich zwischen der Ravulizumab- und der Placebo-Gruppe lag der Behandlungseffekt bei 2,4 Punkten (SE = 4,41; 95 %-KI = [-6,5; 11,2]; **p = 0,5939**) und für die Effektgröße **Hedges' g wurde ein Wert von 0,11** (95 %-KI = [-0,40; 0,62]) berechnet. Somit verbesserte sich der EQ-5D VAS Skalenwert numerisch zum Vorteil der Ravulizumab-Behandlung gegenüber der Kontrollbehandlung, was eine Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands und somit auch eine Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit bedeuten kann. Ein Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Therapie nach ärztlicher Maßgabe konnte anhand des EQ-5D VAS nicht belegt werden.

Eine klinisch relevante Verbesserung des EQ-5D VAS Skalenwerts von mindestens 10 Punkten relativ zur Baseline erreichten in Woche 26 42,9 % der nicht-refraktären Patienten, die Ravulizumab erhielten (n/N = 15/35; 95 %-KI = [26,3; 60,6]) und 32,0 % der nicht-refraktären Patienten, die Placebo bekamen (n/N = 8/25; 95 %-KI = [14,9; 53,5]). Die **OR mit 1,6** (95 %-KI = [0,5; 5,0]) und das **RR mit 1,4** (95 %-KI = [0,7; 2,7]) zeigten einen **p-Wert** von **0,3906** und wiesen somit keinen Zusatznutzen der Ravulizumab-Therapie gegenüber Placebo auf. Es wurde bei mehr nicht-refraktären Patienten unter Ravulizumab als unter Placebo eine Verbesserung um mindestens 10 Punkte relativ zur Baseline im Skalenwert des EQ-5D VAS beobachtet. Für den Anteil an Patienten mit einer solchen Verbesserung im Skalenwert des EQ-5D VAS konnte kein Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Therapie nach ärztlicher Maßgabe belegt werden.

Eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte im EQ-5D VAS Skalenwert im Vergleich zur Baseline erreichten in der Teilpopulation a nach einer Behandlungsdauer von 26 Wochen 28,6 % der nicht-refraktären Patienten der Ravulizumab-Gruppe (n/N = 10/35; 95 %-KI = [14,6; 46,3]) und 20,0 % der nicht-refraktären Patienten der Placebo-Gruppe (n/N = 5/25; 95 %-KI = [6,8; 40,7]). Die **OR lag bei 1,8** (95 %-KI = [0,5; 6,6]) und das **RR bei 1,5** (95 %-KI = [0,6; 3,8]). Die OR sowie das RR wiesen einen **p-Wert** von **0,3583** auf. Zusammenfassend wurde eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte relativ zur Baseline im Skalenwert des EQ-5D VAS bei mehr nicht-refraktären Patienten unter Ravulizumab als unter Placebo beobachtet. Ein Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Therapie nach ärztlicher Maßgabe konnte nicht belegt werden.

Hospitalisierungen

Tabelle 4-7: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Hospitalisierungen" der Kategorie Morbidität der Studie ALXN1210-MG-306 (Ravulizumab mit Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe gegen zweckmäßige

Vergleichstherapie der nicht-refraktären Teilpopulation a Placebo mit Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe)

Placebo ALXN1210-MG-306	Ravulizumab ALXN1210-MG-306	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
Hospitalisierungen (Kategorie Morbidität)			
Anzahl der hospitalisierten Patienten während der RCT-Phase			Kein Zusatznutzen belegt
n (%) = 6 (20,7) Adj. = 22,44 95 %-KI = [6,59; 54,26]	n (%) = 3 (8,1) Adj. = 8,31 95 %-KI = [1,78; 31,20]	OR = 0,313 95 %-KI = [0,076; 1,298] p = 0,1096	
Anzahl der im Zusammenhang mit MG hospitalisierten Patienten in der RCT-Phase			Kein Zusatznutzen belegt
n (%) = 3 (10,3) Adj. = n.b. 95 %-KI = [n.b.]	n (%) = 0 Adj. = n.b. 95 %-KI = [n.b.]	OR = n.b. 95 %-KI = [n.b.] p = n.b.	

Die Effektschätzer basieren auf einem logistischen Regressionsmodell unter Berücksichtigung der Behandlungsgruppe und des Stratifikationsfaktors Region. Für die OR wurde jeweils das exakte 95 %-KI ermittelt und der p-Wert berechnet. Die Adjustierung nach Firth wurde angewandt.

Adj.: Adjustierte Prozentzahl; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit Daten zur Baseline und jeweiligen Visite; OR: Odds Ratio; n.b.: nicht berechenbar.

gMG-Patienten müssen sich häufig stationären Behandlungen unterziehen. Dazu zählen beispielsweise Verabreichungen gMG-bezogener Infusionen. Insbesondere bei einer myasthenen Krise, einer Komplikation der gMG, ist eine intensivmedizinische Behandlung erforderlich. Die myasthene Krise ist durch eine Verschlimmerung der Muskelschwäche gekennzeichnet, die mit Atemversagen einhergeht und eine Intubation und mechanische Beatmung erfordert. Ebenfalls kann das Legen einer Magensonde zur Unterstützung der Ernährung und zur Verhinderung von Aspiration im Zusammenhang mit Dysphagie nötig sein (7). Zur Bewertung der Hospitalisierungen wurde in der Studie ALXN1210-MG-306 die Anzahl der hospitalisierten Patienten erfasst. Der daraus abgeleitete Behandlungseffekt zu wurde in Tabelle 4-167 dargestellt.

Während der RCT-Phase der Studie ALXN1210-MG-306 wurden 8,1 % der Patienten im Versuchsarm (n/N = 3/37) hospitalisiert, während im Kontrollarm 20,7 % der Patienten (n/N = 6/29) hospitalisiert wurden. Die **OR** für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen der Teilpopulation a für die RCT-Phase der Studie lag bei **0,313** (95 %-KI = [0,076; 1,298]; **p = 0,1096**). Im Zusammenhang mit MG wurden in der RCT-Phase keine Patienten unter Ravulizumab hospitalisiert, während 3 Patienten (10,3 %) unter Placebo hospitalisiert werden mussten. Die Patientenzahl war zu gering, um den Behandlungseffekt statistisch zu beurteilen. Insgesamt ließ sich bezüglich der Anzahl hospitalisierter Patienten ein Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Therapie nach ärztlicher Maßgabe nicht belegen.

Fatigue im Neuro-QoL-Fatigue

Tabelle 4-8: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Fatigue“ der Kategorie Morbidität der Studie ALXN1210-MG-306 (Ravulizumab mit Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe gegen zweckmäßige Vergleichstherapie der nicht-refraktären Teilpopulation a Placebo mit Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe)

Statistik	Placebo ALXN1210-MG-306	Ravulizumab ALXN1210-MG-306	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
Fatigue im Neuro-QoL-Fatigue (Kategorie Morbidität)				
Neuro-QoL-Fatigue Gesamtskalenwert				
Gesamtskalenwert des Neuro-QoL-Fatigue relativ zur Baseline				–
n	29	37	–	
Mittelwert (SD)	62,4 (21,14)	59,4 (11,66)	–	
Median	64,0	57,0	–	
Min; Max	19,0; 95,0	35,0; 86,0	–	
Fatigue im Gesamtskalenwert des Neuro-QoL-Fatigue relativ zur Baseline in Woche 26 [a]				Kein Zusatznutzen belegt
n	25	35	–	
Mittelwert (SD)	-2,0 (11,00)	-9,5 (15,55)	–	
Median	0,0	-7,0	–	
Min; Max	-23,0; 21,0	-42,0; 28,0	–	
LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	0,6 (3,38) -6,2; 7,3	-7,0 (3,18) -13,3; -0,6	–	
Differenz (SE) 95 %-KI p-Wert	–	–	-7,6 (3,52) -14,6; -0,5 0,0360	
Hedges‘ g 95 %-KI	–	–	-0,42 -0,94; 0,10	
Patientenanteil mit einer Verbesserung im Neuro-QoL-Fatigue Gesamtskalenwert				
Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert des Neuro-QoL-Fatigue um ≥ 12 Punkte relativ zur Baseline in Woche 26 [b]				Kein Zusatznutzen belegt
n/N (%) 95 %-KI	7/25 (28,0) 12,1; 49,4	14/35 (40,0) 23,9; 57,9	–	
OR 95 %-KI	–	–	2,1 0,7; 6,4	
RR 95 %-KI	–	–	1,6 0,8; 3,3	
p-Wert	–	–	0,2178	
Die Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments.				

Statistik	Placebo ALXN1210-MG-306	Ravulizumab ALXN1210-MG-306	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
n/N: Anteil der Patienten an der Anzahl der Patienten, die zur entsprechenden Visite untersucht wurden. a: Die LS Mittelwerte und der Behandlungseffekt wurden anhand eines MMRM berechnet, welches Behandlungsgruppe, den Stratifizierungsfaktor „Region“, den Neuro-QoL-Fatigue Gesamtskalenwert zu Beginn der Studie, die Visite und die Interaktion zwischen Visite und Behandlungsgruppe berücksichtigte. Der p-Wert stammt aus der eingeschränkten maximalen wahrscheinlichkeitsbasierten (REML) MMRM Analyse, die prüft, ob die LS Mittelwerte für die beiden Behandlungsgruppen identisch sind. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet. Die Effektgröße wurde mit Hilfe von standardisierten Mittelwertdifferenzen nach Hedges' g mit exakten 95 %-KI angegeben. b: Das 95 %-Konfidenzintervall für den Patientenanteil wurde mittels der Clopper-Pearson-Methode berechnet. Das 95 %-Konfidenzintervall der Effektschätzer wurde auf der Grundlage der Wald-Methode mit Kontinuitätskorrektur berechnet. Der p-Wert wurde mittels des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests berechnet, der den Unterschied der Proportionen zwischen den Behandlungsgruppen prüft. Der Wert wurde um den Stratifikationsfaktor Region bereinigt. KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; N: Gesamtanzahl an Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patienten im Analyseset; MW: Mittelwert; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.				

Patienten mit gMG leiden häufig unter Muskelermüdung bzw. Muskelfatigue (Schwierigkeiten Muskelaktivitäten zu initiieren oder aufrechtzuerhalten) und unter dem Gefühl von Fatigue, Energiemangel und Konzentrationsschwierigkeiten (21, 22). Diese Erschöpfungszustände im Zusammenspiel mit Bewegungsschwierigkeiten können das Familienleben, den Beruf und die Lebensqualität deutlich einschränken und sich folglich zu einer psychischen Belastung entwickeln (23, 24). Zur Bewertung der Fatigue wurde in der Studie ALXN1210-MG-306 (Ravulizumab gegen Placebo und die zweckmäßige Vergleichstherapie Therapie nach ärztlicher Maßgabe) der Neuro-QoL-Fatigue erhoben. Der Behandlungseffekt anhand der durchschnittlichen Veränderung des Gesamtskalenwerts sowie des Patientenanteils mit einer Verbesserung um mindestens 12 Punkte relativ zur Baseline in Woche 26 wurde in Tabelle 4-167 dargestellt. Bei dem Neuro-QoL-Fatigue handelt es sich um einen durch Patienten auszufüllenden Fragebogen mit 19 Fragen, der die Fatigue und deren Einfluss auf alltägliche Aktivitäten und das Funktionsniveau innerhalb der letzten 7 Tage erfasst (25). Der Gesamtskalenwert reicht von 19 Punkten bis einschließlich 95 Punkten, wobei höhere Werte eine stärkere Fatigue anzeigen.

Zur Baseline betrug der Gesamtskalenwert des Neuro-QoL-Fatigue in der Ravulizumab-Gruppe der Teilpopulation a im Durchschnitt 59,4 Punkte (SD = 11,66; Median = 57,0) und es wurde zu Woche 26 eine Veränderung des Gesamtskalenwerts um durchschnittlich -9,5 Punkte (SD = 15,55; Median = -7,0) festgestellt. Der LS Mittelwert für diese Veränderung innerhalb der Ravulizumab-Gruppe betrug -7,0 Punkte (SE = 3,18; 95 %-KI = [-13,3; -0,6]). In der Placebo-Gruppe lag der Neuro-QoL-Fatigue Gesamtskalenwert zur Baseline im Mittel bei 62,4 Punkten (SD = 21.14; Median = 64,0). Die Veränderung des Gesamtskalenwerts relativ zur Baseline betrug im Mittel -2,0 Punkte (SD = 11,00; Median = 0,0) und der LS Mittelwert

dieser Veränderung zu Woche 26 wurde mit 0,6 Punkten (SE = 3,38; 95 %-KI = [-6,2; 7,3]) berechnet. Im Vergleich beider Behandlungsgruppen zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt von -7,6 Punkten (SE = 3,52; 95 %-KI = [-14,6; -0,5]; **p = 0,0360**) zum Vorteil der Ravulizumab-Behandlung gegenüber der Kontrollgruppe. Die Patienten unter Ravulizumab-Therapie litten somit insgesamt statistisch signifikant weniger unter Muskelermüdung oder Muskelfatigue und hatten damit weniger Schwierigkeiten Muskelaktivitäten zu initiieren oder aufrechtzuerhalten. Zudem fühlten sie sich insgesamt weniger müde, hatten mehr Energie und konnten sich besser konzentrieren (21, 22). Für die Effektgröße **Hedges' g wurde ein Wert von -0,42** (95 %-KI = [-0,94; 0,10]) berechnet. Es konnte kein Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Therapie nach ärztlicher Maßgabe belegt werden.

Eine Verbesserung um mindestens 12 Punkte im Gesamtskalenwert des Neuro-QoL-Fatigue im Vergleich zur Baseline wurde nach einer Behandlungsdauer von 26 Wochen bei 40,0 % der nicht-refraktären Patienten die Ravulizumab (n/N = 14/35; 95 %-KI = [23,9; 57,9]) und bei 28,0 % der nicht-refraktären Patienten, die Placebo erhielten (n/N = 7/25; 95 %-KI = [12,1; 49,4]), festgestellt. Mit einer **OR von 2,1** (95 %-KI = [0,7; 6,4]), einem **RR von 1,6** (95 %-KI = [0,8; 3,3]) und einem gemeinsamen **p-Wert von 0,2178** zeigte sich ein numerischer Vorteil der Therapie mit Ravulizumab für den Patientenanteil mit einer Verbesserung um mindestens 12 Punkte relativ zur Baseline im Gesamtskalenwert des Neuro-QoL-Fatigue. Ein Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Therapie nach ärztlicher Maßgabe konnte für diesen Endpunkt nicht belegt werden.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität im MG-QoL15r

Tabelle 4-9: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität" der Kategorie Morbidität der Studie ALXN1210-MG-306 (Ravulizumab mit Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe gegen zweckmäßige Vergleichstherapie der nicht-refraktären Teilpopulation a Placebo mit Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe)

Statistik	Placebo ALXN1210-MG-306	Ravulizumab ALXN1210-MG-306	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
Gesundheitsbezogene Lebensqualität im MG-QoL15r (Kategorie Morbidität)				
Gesamtskalenwert des MG-QoL15r				
Gesamtskalenwert des MG-QoL15r zur Baseline				–
n	29	37	–	
Mittelwert (SD)	17,3 (8,00)	15,6 (5,73)	–	
Median	18,0	14,0	–	
Min; Max	0,0; 30,0	3,0; 28,0	–	

Statistik	Placebo ALXN1210-MG-306	Ravulizumab ALXN1210-MG-306	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
Gesundheitsbezogene Lebensqualität im Gesamtskalenwert des MG-QoL15r relativ zur Baseline in Woche 26 [a]				Kein Zusatznutzen belegt
n	25	36	–	
Mittelwert (SD)	-1,4 (4,49)	-4,0 (6,29)	–	
Median	-1,0	-2,5	–	
Min; Max	-16,0; 5,0	-22,0; 5,0	–	
LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	-0,1 (1,39) -2,8; 2,7	-2,8 (1,31) -5,4; -0,2	–	
Differenz (SE) 95 %-KI p-Wert	–	–	-2,8 (1,43) -5,6; 0,1 0,0584	
Hedges‘ g 95 %-KI	–	–	-0,37 -0,88; 0,15	
Verbesserung im MG-QoL15r-Gesamtskalenwert				
Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert des MG-QoL15r um ≥ 5 Punkte relativ zur Baseline in Woche 26 [b]				Kein Zusatznutzen belegt
n/N (%) 95 %-KI	5/25 (20,0) 6,8; 40,7	13/36 (36,1) 20,8; 53,8	–	
OR 95 %-KI	–	–	2,1 0,7; 7,0	
RR 95 %-KI	–	–	1,7 0,7; 4,1	
p-Wert	–	–	0,2074	

Die Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments.

n/N: Anteil der Patienten an der Anzahl der Patienten, die zur entsprechenden Visite untersucht wurden.

a: Die LS Mittelwerte und der Behandlungseffekt wurden anhand eines MMRM berechnet, welches Behandlungsgruppe, den Stratifizierungsfaktor „Region“, den MG-QoL15r-Gesamtskalenwert zu Beginn der Studie, die Visite und die Interaktion zwischen Visite und Behandlungsgruppe berücksichtigte.
Der p-Wert stammt aus der eingeschränkten maximalen wahrscheinlichkeitsbasierten (REML) MMRM Analyse, die prüft, ob die LS Mittelwerte für die beiden Behandlungsgruppen identisch sind. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet.
Die Effektgröße wurde mit Hilfe von standardisierten Mittelwertdifferenzen nach Hedges’ g mit exakten 95 %-KI angegeben.

b: Das 95 %-Konfidenzintervall für den Patientenanteil wurde mittels der Clopper-Pearson-Methode berechnet.
Das 95 %-Konfidenzintervall der Effektschätzer wurde auf der Grundlage der Wald-Methode mit Kontinuitätskorrektur berechnet.
Der p-Wert wurde mittels des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests berechnet, der den Unterschied der Proportionen zwischen den Behandlungsgruppen prüft. Der Wert wurde um den Stratifikationsfaktor Region bereinigt.

KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; N: Gesamtanzahl an Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patienten im Analyseset; MW: Mittelwert; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE:

Statistik	Placebo ALXN1210-MG-306	Ravulizumab ALXN1210-MG-306	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
Standardfehler.				

Insgesamt kann gMG die Lebensqualität der Patienten deutlich einschränken, wie oben für die weiteren krankheitsspezifischen Fragebögen bereits beschrieben wurde. Zur Bewertung der krankheitsbezogenen Lebensqualität wurde in der Studie ALXN1210-MG-306 der MG-QoL15r erhoben. Der Behandlungseffekt anhand der durchschnittlichen Veränderung des Gesamtskalenwerts sowie des Patientenanteils mit einer Verbesserung um mindestens 5 Punkte relativ zur Baseline in Woche 26 wurde in Tabelle 4-167 dargestellt. Der MG-QoL15r umfasst gezielte Fragen, die auf die krankheitsspezifische Lebensqualität abzielen, wie die Mobilität, MG-Symptome, das emotionale Wohlbefinden und die allgemeine Zufriedenheit. Für jede Frage wird die Krankheitsschwere mit einer Abstufung von 0 bis 2 Punkten erfasst, wobei 2 Punkte der schwersten Ausprägung entspricht. Insgesamt kann ein Gesamtskalenwert von 0 bis einschließlich 30 Punkten erreicht werden (26).

Beim MG-QoL15r zeigte sich in der Ravulizumab-Gruppe zur Baseline ein durchschnittlicher Gesamtskalenwert von 15,6 Punkten (SD = 5,73; Median = 14,0), welcher sich zu Woche 26 in dieser Gruppe im Schnitt um -4,0 Punkte (SD = 6,29; Median = -2,5) veränderte. Der LS Mittelwert für diese Veränderung betrug -2,8 Punkte (SE = 1,31; 95 %-KI = [-5,4; -0,2]). Bei den mit Placebo behandelten nicht-refraktären Patienten lag der durchschnittliche Gesamtskalenwert des MG-QoL15r zur Baseline bei 17,3 Punkten (SD = 8,0; Median = 18,0). Die entsprechende Veränderung relativ zur Baseline betrug in der Placebo-Gruppe durchschnittlich -1,4 Punkte (SD = 4,49; Median = -1,0) und der LS Mittelwert für diese Veränderung zu Woche 26 wurde mit -0,1 Punkten (SE = 1,39; 95 %-KI = [-2,8; 2,7]) berechnet. Im Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen lag der Behandlungseffekt bei -2,8 Punkten (SE = 1,43; 95 %-KI = [-5,6; 0,1]; **p = 0,0584**) und zeigte somit einen statistischen Trend zum Vorteil von Ravulizumab. Die nicht-refraktären Patienten verspürten demnach unter Ravulizumab eine numerisch höhere Lebensqualität, gemessen am Gesamtskalenwert des MG-QoL15r, als die nicht-refraktären Patienten unter Placebo. Für die Effektgröße **Hedges' g wurde ein Wert von -0,37** (95 %-KI = [-0,88; 0,15]) berechnet, ein Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Therapie nach ärztlicher Maßgabe wurde nicht belegt.

Der Patientenanteil mit einer Verbesserung um mindestens 5 Punkte im Vergleich zur Baseline im Gesamtskalenwert des MG-QoL15r lag in Woche 26 bei 36,1 % der mit Ravulizumab behandelten nicht-refraktären Patienten (n/N = 13/36; 95 %-KI = [20,8; 53,8]) und bei 20,0 % der nicht-refraktären Patienten, die Placebo erhielten (n/N = 5/25; 95 %-KI = [6,8; 40,7]). Die Effektschätzer **OR mit 2,1** (95 %-KI = [0,7; 7,0]) und **RR mit 1,7** (95 %-KI = [0,7; 4,1]) zeigten **zu Woche 26** mit einem **p-Wert von 0,2074** keinen statistisch signifikanten Behandlungseffekt an, sodass auch für die Responderanalysen des MG-QoL15r kein

Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Therapie nach ärztlicher Maßgabe belegt werden konnte.

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Zur Bewertung der Sicherheit wurden in der Studie ALXN1210-MG-306 (Ravulizumab gegen Placebo und die zweckmäßige Vergleichstherapie Therapie nach ärztlicher Maßgabe) sämtliche unerwünschten Ereignisse (UE) nach Systemorganklasse (engl. system organ class, SOC) und bevorzugtem Term (engl. preferred term, PT) erfasst. Die Ergebnisse zur Sicherheit von Ravulizumab sind unter Abschnitt 4.3.1.3.8 detailliert dargestellt.

Für die SOC „Verletzungen; Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen bei ≥ 10 % der Patienten“ wurden signifikante Unterschiede zum Vorteil von Ravulizumab gegenüber der zVT beobachtet. Diese Ereignisse in der SOC „Verletzungen; Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ wurden mit einem Grad von unter 3 auch für mindestens 5 % der Patienten identifiziert und zeigten dabei ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil von Ravulizumab gegenüber der zVT. Gleichermaßen wurden in dieser SOC statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Ravulizumab in den als nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend eingeschätzten UE festgestellt. Die in dieser SOC erfassten Ereignisse sind im Einzelnen medizinisch nicht auf die Behandlung zurückzuführen, sodass trotz der formalen, statistisch signifikanten Überlegenheit durch die Behandlung mit Ravulizumab im Versuchsarm gegenüber dem Kontrollarm kein Zusatznutzen bezüglich der UE in der SOC „Verletzungen; Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ abgeleitet wird.

Auch in der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ wurden statistisch signifikante Unterschiede zwischen beiden Studienarmen festgestellt. Dabei gab es im Versuchsarm unter Ravulizumab bei den als nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend eingeschätzten UE mehr Patienten und somit formal einen Nachteil durch diese Behandlung gegenüber der zVT Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Demgegenüber steht ein statistisch signifikanter Vorteil von Ravulizumab im Vergleich zur zVT für die als im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend eingeschätzten UE in der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“. Dieser zeigte sich insbesondere im PT „Kopfschmerzen“, für den ebenfalls statistisch signifikant mehr Patienten im Kontrollarm als im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend eingeschätzte UE aufwiesen als im Versuchsarm unter der Behandlung mit Ravulizumab. Bei Kopfschmerzen handelt es sich um eine der häufigsten unter der Behandlung mit Ravulizumab zu erwartenden UE (1), sodass die formale, statistisch signifikante Überlegenheit durch die Behandlung mit Ravulizumab im Versuchsarm gegenüber dem Kontrollarm medizinisch nicht auf die Behandlung zurückzuführen ist. Aufgrund dessen wird bezüglich der als im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend eingeschätzten UE in der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ insgesamt, wie auch in der PT „Kopfschmerzen“ kein Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber der zVT Therapie nach ärztlicher Maßgabe abgeleitet.

Für weitere unter Abschnitt 4.3.1.3.8 dargestellten UE konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Versuchsarm und dem Kontrollarm beobachtet werden. Somit konnte für diese UE ein Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Therapie nach ärztlicher Maßgabe nicht belegt werden. Insgesamt betrachtet zeichnet sich für die Teilpopulation a im hier betrachteten Anwendungsgebiet, in dem Ravulizumab als Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung bei erwachsenen AChR-Antikörper-positiven Patienten mit gMG angewendet wird, ein günstiges Sicherheitsprofil ab. Da die in der etablierten Standardbehandlung eingesetzten immunsuppressiven Therapeutika wie beispielsweise Glukokortikoide, Azathioprin und Mycophenolat Mofetil ein breites Nebenwirkungsspektrum aufweisen (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.2) (27), bedeutet das hier für Ravulizumab dargestellte Sicherheitsprofil im Vergleich zur Kontrolle keine Belastung durch zusätzliche unerwünschte Ereignisse, sondern im Gegenteil eine gute Verträglichkeit und sichere Anwendung für Patienten mit gMG.

Refraktäre Patienten der Teilpopulation b

Morbidität

Verbesserung von Alltagsaktivitäten im MG-ADL

Tabelle 4-10: Ergebnisse aus dem mittels IPW adjustierten indirekten Vergleich zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Verbesserung von Alltagsaktivitäten“ der Kategorie Morbidität der Studien ALXN1210-MG-306 (Ravulizumab) und ECU-MG-301 (zweckmäßige Vergleichstherapie der refraktären Teilpopulation b Eculizumab)

Ravulizumab ALXN1210-MG-306	Eculizumab ECU-MG-301	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
Verbesserung von Alltagsaktivitäten im MG-ADL (Kategorie Morbidität)			
Verbesserung von Alltagsaktivitäten im Gesamtskalenwert des MG-ADL relativ zur Baseline in Woche 26			
-1,83 Punkte 95 %-KI = [-2,58; -1,14]	-2,12 Punkte 95 %-KI = [-3,04; -1,50]	0,29 Punkte 95 %-KI = [-0,71; 1,42] p = 0,60	Kein Zusatznutzen belegt
Verbesserung von Alltagsaktivitäten in der Subkomponente Bulbär des MG-ADL relativ zur Baseline in Woche 26			
-0,53 Punkte 95 %-KI = [-0,93; -0,20]	-0,46 Punkte 95 %-KI = [-0,96; -0,26]	-0,07 Punkte 95 %-KI = [-0,45; 0,54] p = 0,82	Kein Zusatznutzen belegt
Verbesserung von Alltagsaktivitäten in der Subkomponente Extremitäten des MG-ADL relativ zur Baseline in Woche 26			
-0,37 Punkte 95 %-KI = [-0,67; -0,11]	-0,35 Punkte 95 %-KI = [-0,53; 0,09]	-0,02 Punkte 95 %-KI = [-0,58; 0,21] p = 0,94	Kein Zusatznutzen belegt
Verbesserung von Alltagsaktivitäten in der Subkomponente Atmung des MG-ADL relativ zur Baseline in Woche 26			
-0,18 Punkte	-0,40 Punkte	0,22 Punkte 95 %-KI = [0,05; 0,48]	Kein Zusatznutzen

Ravulizumab ALXN1210-MG-306	Eculizumab ECU-MG-301	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
95 %-KI = [-0,34; -0,02]	95 %-KI = [-0,60; -0,31]	p = 0,06	belegt
Verbesserung von Alltagsaktivitäten in der Subkomponente okulär des MG-ADL relativ zur Baseline in Woche 26			
-0,75 Punkte 95 %-KI = [-1,08; -0,37]	-0,92 Punkte 95 %-KI = [-1,33; -0,62]	0,16 Punkte 95 %-KI = [-0,26; 0,76] p = 0,55	Kein Zusatznutzen belegt
Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert des MG-ADL um ≥ 3 Punkte relativ zur Baseline in Woche 26			
–	–	RR = 1,12 95 %-KI = [0,69; 1,84] p = 0,64 OR = 1,29 95 %-KI = [0,50; 3,32] p = 0,60	Kein Zusatznutzen belegt
Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert des MG-ADL um ≥ 4 Punkte relativ zur Baseline in Woche 26			
–	–	RR = 0,97 95 %-KI = [0,54; 1,73] p = 0,91 OR = 0,94 95 %-KI = [0,35; 2,49] p = 0,90	Kein Zusatznutzen belegt
Die Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments. Fehlende Werte zu Woche 26 wurden mittels LOCF (engl. last observation carried forward) imputiert. Zur Bestimmung des relativen Risikos (RR) wurde die durchschnittliche Wahrscheinlichkeit des Ansprechens auf Placebo in beiden Studien verwendet, um die Wahrscheinlichkeit des Ansprechens auf die einzelnen Behandlungen zu ermitteln.			

Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ravulizumab im Hinblick auf eine Verbesserung von Alltagsaktivitäten im MG-ADL wurden in den Studien ALXN1210-MG-306 (Ravulizumab) und ECU-MG-301 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) zu Woche 26 die Veränderung im Gesamtskalenwert des MG-ADL relativ zur Baseline, die Veränderung im Skalenwert der Subkomponenten bulbär, Extremitäten, Atmung und okulär des MG-ADL relativ zur Baseline und der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert des MG-ADL um mindestens 3 Punkte relativ zur Baseline erfasst (siehe Tabelle 4-165).

Im mittels IPW adjustierten indirekten Vergleich zeigten die Patienten unter Ravulizumab zu Woche 26 der Studie ALXN1210-MG-306 einen Behandlungseffekt von durchschnittlich -1,83 Punkten (95 %-KI = [-2,58; -1,14]) zum Vorteil gegenüber Placebo. In der Studie ECU-MG-301 wurde für Eculizumab ein entsprechender durchschnittlicher Behandlungseffekt zum Ende der RCT-Phase (Woche 26) von -2,12 Punkten (95 %-KI = [-3,04; -1,50]) berechnet. Im indirekten Vergleich von Ravulizumab gegenüber

Eculizumab nach Bucher ergab sich so im Mittel ein Behandlungseffekt von **0,29 Punkten** (95 %-KI = [-0,71; 1,42]; **p = 0,60**), der auf keinen statistisch signifikanten Unterschied hinwies. Damit ist im Hinblick auf die Veränderung im Gesamtskalenwert des MG-ADL relativ zur Baseline ein Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie der Teilpopulation b Eculizumab nicht belegt.

In der bulbären Subkomponente wurden nach IPW-Adjustierung unter der Behandlung mit Ravulizumab ein Vorteil gegenüber Placebo von durchschnittlich -0,53 Punkten (95 %-KI = [-0,93; -0,20]) zu Woche 26 der Studie ALXN1210-MG-306 ermittelt. Im Vergleich von Eculizumab gegenüber Placebo zeigte sich in der Studie ECU-MG-301 im Mittel ein entsprechender Behandlungseffekt von -0,46 Punkten (95 %-KI = [-0,96; -0,26]) für Woche 26. Daraus ergab sich im indirekten Vergleich nach Bucher unter Ravulizumab gegenüber Eculizumab ein Behandlungseffekt von durchschnittlich **-0,07 Punkten** (95 %-KI = [-0,45; 0,54]; **p = 0,82**) und somit kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungen bezüglich der Beeinträchtigung des Bulbus. In der MG-ADL-Subkomponente zu Extremitäten wurden nach Adjustierung mittels IPW -0,37 Punkte (95 %-KI = [-0,67; -0,11]) für den durchschnittlichen Behandlungseffekt von Ravulizumab gegenüber Placebo zu Woche 26 berechnet. Für Eculizumab zeigte sich in Woche 26 ein entsprechender mittlerer Behandlungseffekt von -0,35 Punkten (95 %-KI = [-0,53; 0,09]) gegenüber Placebo. Daraus ergab sich kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt von Ravulizumab gegenüber Eculizumab (**-0,02 Punkte**; 95 %-KI = [-0,58; 0,21]; **p = 0,94**) in Bezug auf die Beeinträchtigung der Extremitäten. Im indirekten Vergleich wurden nach IPW-Adjustierung -0,18 Punkte (95 %-KI = [-0,34; -0,02]) für den durchschnittlichen Behandlungseffekt von Ravulizumab gegenüber Placebo in Woche 26 für die MG-ADL-Subkomponente Atmung ermittelt. Für den Behandlungseffekt von Eculizumab gegenüber Placebo ergaben sich im Mittel -0,40 Punkte (95 %-KI = [-0,60; -0,31]). Damit lag der Behandlungseffekt von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab im Mittel bei **0,22 Punkten** (95 %-KI = [0,05; 0,48]; **p = 0,06**), sodass in der Subkomponente Atmung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Komplementinhibitoren festgestellt wurde. In der okulären Subkomponente des MG-ADL zeigte sich zu Woche 26 für Ravulizumab ein Behandlungseffekt von durchschnittlich -0,75 Punkten (95 %-KI = [-1,08; -0,37]) gegenüber Placebo. Für den entsprechenden Behandlungseffekt von Eculizumab ergaben sich -0,92 Punkte (95 %-KI = [-1,33; -0,62]) gegenüber Placebo. Der daraus abgeleitete Behandlungseffekt von Ravulizumab gegenüber Eculizumab lag im IPW-adjustierten indirekten Vergleich bei durchschnittlich **0,16 Punkten** (95 %-KI = [-0,26; 0,76]; **p = 0,55**) und war dementsprechend nicht statistisch signifikant. Damit ist im Hinblick auf die Veränderung im Skalenwert der vier Subkomponenten des MG-ADL ein Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie der Teilpopulation b Eculizumab nicht belegt.

Im indirekten Vergleich nach Bucher zeigte sich nach IPW-Adjustierung zwischen der Behandlung mit Ravulizumab gegenüber der Behandlung mit Eculizumab nach 26 Wochen für die Verbesserung um mindestens 3 Punkte im MG-ADL-Gesamtskalenwert ein OR von **1,29** (95 %-KI = [0,50; 3,32]; **p = 0,60**) und ein RR von **1,12** (95 %-KI = [0,69; 1,84]; **p = 0,64**).

Somit deutete dies auf keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen beiden Komplementinhibitoren. Somit ist im Hinblick auf den Anteil an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 3 Punkte im MG-ADL-Gesamtskalenwert ein Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie der Teilpopulation b Eculizumab nicht belegt.

Für die Verbesserung um mindestens 4 Punkte im MG-ADL-Gesamtskalenwert wies der indirekte Vergleich zwischen der Behandlung mit Ravulizumab und der Behandlung mit Eculizumab nach Bucher nach IPW-Adjustierung ein OR von **0,94** (95 %-KI = [0,35; 2,49]; **p = 0,90**) auf. Das RR lag bei **0,97** (95 %-KI = [0,54; 1,73]; **p = 0,91**). Somit zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Komplementinhibitoren. Auch im Hinblick auf den Anteil an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 4 Punkte im MG-ADL-Gesamtskalenwert ist folglich ein Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie der Teilpopulation b Eculizumab nicht belegt.

Ausprägung der Muskelschwäche im QMG

Tabelle 4-11: Ergebnisse aus dem mittels IPW adjustierten indirekten Vergleich zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Ausprägung der Muskelschwäche“ der Kategorie Morbidität der Studien ALXN1210-MG-306 (Ravulizumab) und ECU-MG-301 (zweckmäßige Vergleichstherapie der refraktären Teilpopulation b Eculizumab)

Ravulizumab ALXN1210-MG-306	**Eculizumab ECU-MG-301**	**Behandlungseffekt**	**Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene**
Ausprägung der Muskelschwäche im QMG (Kategorie Morbidität)			
Ausprägung der Muskelschwäche im Gesamtskalenwert des QMG relativ zur Baseline in Woche 26			
-2,32 Punkte 95 %-KI = [-3,20; -1,42]	-3,21 Punkte 95 %-KI = [-4,00; -2,34]	0,89 Punkte 95 %-KI = [-0,33; 2,05] p = 0,15	Kein Zusatznutzen belegt
Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert des QMG um ≥ 3 Punkte relativ zur Baseline in Woche 26			
–	–	RR = 1,31 95 %-KI = [0,76; 2,26] p = 0,34 OR = 1,69 95 %-KI = [0,65; 4,41] p = 0,28	Kein Zusatznutzen belegt
Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert des QMG um ≥ 6 Punkte relativ zur Baseline in Woche 26			
–	–	RR = 1,07 95 %-KI = [0,39; 2,95] p = 0,89 OR = 1,10 95 %-KI = [0,31; 3,91] p = 0,88	Kein Zusatznutzen belegt
Die Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments.			

Fehlende Werte zu Woche 26 wurden mittels LOCF (engl. last observation carried forward) imputiert. Zur Bestimmung des relativen Risikos (RR) wurde die durchschnittliche Wahrscheinlichkeit des Ansprechens auf Placebo in beiden Studien verwendet, um die Wahrscheinlichkeit des Ansprechens auf die einzelnen Behandlungen zu ermitteln.

Die Ausprägung der Muskelschwäche wurde in den Studien ALXN1210-MG-306 (Ravulizumab) und ECU-MG-301 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) unter anderem anhand des QMG erhoben. Hierbei wurde nach 26 Wochen die Veränderung im Gesamtskalenwert relativ zur Baseline sowie der Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert um mindestens 3 Punkte relativ zur Baseline erfasst (siehe Tabelle 4-166).

Im indirekten Vergleich zeigten die Patienten nach IPW-Adjustierung unter Ravulizumab zu Woche 26 der Studie ALXN1210-MG-306 einen durchschnittlichen Behandlungseffekt von -2,32 Punkten (95 %-KI = [-3,20; -1,42]) zum Vorteil gegenüber Placebo. In der Studie ECU-MG-301 wurde für Eculizumab nach 26 Wochen ein entsprechender Behandlungseffekt von durchschnittlich -3,21 Punkten (95 %-KI = [-4,00; -2,34]) ermittelt. Daraus wurde im indirekten Vergleich von Ravulizumab gegenüber Eculizumab nach Bucher im Mittel ein Behandlungseffekt von **0,89 Punkten** (95 %-KI = [-0,33; 2,05]; **p = 0,15**) bestimmt, der auf keinen statistisch signifikanten Unterschied hinwies. Dementsprechend ist im Hinblick auf die Veränderung im Gesamtskalenwert des QMG relativ zur Baseline ein Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie der Teilpopulation b Eculizumab nicht belegt.

Zwischen der Therapie mit Ravulizumab gegenüber der Therapie mit Eculizumab zeigte sich im IPW-adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher zu Woche 26 für die Verbesserung um mindestens 3 Punkte im Gesamtskalenwert des QMG ein RR von 1,31 (95 %-KI = [0,76; 2,26]; p = 0,34) und somit kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapieoptionen. Demnach ist auch im Hinblick auf den Anteil an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 3 Punkte im MG-ADL-Gesamtskalenwert ein Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie der Teilpopulation b Eculizumab nicht belegt.

Allgemeiner Gesundheitszustand im EQ-5D VAS

Tabelle 4-12: Ergebnisse aus dem mittels IPW adjustierten indirekten Vergleich zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand“ der Kategorie Morbidität der Studien ALXN1210-MG-306 (Ravulizumab) und ECU-MG-301 (zweckmäßige Vergleichstherapie der refraktären Teilpopulation b Eculizumab)

Ravulizumab ALXN1210-MG-306	Eculizumab ECU-MG-301	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
Allgemeiner Gesundheitszustand im EQ-5D VAS (Kategorie Morbidität)			
Allgemeiner Gesundheitszustand im Skalenwert des EQ-5D VAS relativ zur Baseline in Woche 26			

-0,69 Punkte 95 %-KI = [-6,93; 2,78]	4,00 Punkte 95 %-KI = [-2,24; 5,68]	-4,69 Punkte 95 %-KI = [-10,56; 1,98] p = 0,14	Kein Zusatznutzen belegt
Die Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments. Fehlende Werte zu Woche 26 wurden mittels LOCF (engl. last observation carried forward) imputiert. Zur Bestimmung des relativen Risikos (RR) wurde die durchschnittliche Wahrscheinlichkeit des Ansprechens auf Placebo in beiden Studien verwendet, um die Wahrscheinlichkeit des Ansprechens auf die einzelnen Behandlungen zu ermitteln.			

Zur Bewertung des allgemeinen Gesundheitszustands wurde in den Studien ALXN1210-MG-306 (Ravulizumab) und ECU-MG-301 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) der EQ-5D VAS erhoben. Der Behandlungseffekt anhand der durchschnittlichen Veränderung des Skalenwerts relativ zur Baseline in Woche 26 wurde in Tabelle 4-167 dargestellt.

Im IPW-adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher zeigten die Patienten unter der Therapie mit Ravulizumab zum Ende der RCT-Phase (Woche 26) der Studie ALXN1210-MG-306 einen Behandlungseffekt von durchschnittlich -0,69 Punkten (95 %-KI = [-6,93; 2,78]) gegenüber Placebo. Für Eculizumab wurde in der Studie ECU-MG-301 ein entsprechender mittlerer Behandlungseffekt zu Woche 26 von 4,00 Punkten (95 %-KI = [-2,24; 5,68]) ermittelt. Im indirekten Vergleich von Ravulizumab gegenüber Eculizumab ergab sich mit durchschnittlich -4,69 Punkten (95 %-KI = [-10,56; 1,98]; p = 0,14) im Behandlungseffekt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapien. Damit ist im Hinblick auf die Veränderung im Skalenwert des EQ-5D VAS relativ zur Baseline ein Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie der Teilpopulation b Eculizumab nicht belegt.

Fatigue im Neuro-QoL-Fatigue

Tabelle 4-13: Ergebnisse aus dem mittels IPW adjustierten indirekten Vergleich zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Fatigue“ der Kategorie Morbidität der Studien ALXN1210-MG-306 (Ravulizumab) und ECU-MG-301 (zweckmäßige Vergleichstherapie der refraktären Teilpopulation b Eculizumab)

Ravulizumab ALXN1210-MG-306	**Eculizumab ECU-MG-301**	**Behandlungseffekt**	**Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene**
Fatigue im Neuro-QoL-Fatigue (Kategorie Morbidität)			
Fatigue im Gesamtskalenwert des Neuro-QoL-Fatigue relativ zur Baseline in Woche 26			
-2,85 Punkte 95 %-KI = [-6,60; 0,96]	-8,38 Punkte 95 %-KI = [-11,56; -3,95]	5,53 Punkte 95 %-KI = [-0,19; 10,24] p = 0,05	Kein Zusatznutzen belegt
Die Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments. Fehlende Werte zu Woche 26 wurden mittels LOCF (engl. last observation carried forward) imputiert. Zur Bestimmung des relativen Risikos (RR) wurde die durchschnittliche Wahrscheinlichkeit des Ansprechens auf Placebo in beiden Studien verwendet, um die Wahrscheinlichkeit des Ansprechens auf die einzelnen Behandlungen zu ermitteln.			

Fatigue wurde in den Studien ALXN1210-MG-06 (Ravulizumab) und ECU-MG-301 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) anhand des Neuro-QoL-Fatigue erfasst (siehe Tabelle 4-168). Es wurde die mittlere Veränderung im Gesamtskalenwert relativ zur Baseline zum Ende der jeweiligen RCT-Phase (Woche 26) dargestellt.

Für Patienten unter der Behandlung mit Ravulizumab zeigte sich im mittels IPW adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher zum Ende der RCT-Phase (Woche 26) der Studie ALXN1210-MG-306 im Mittel ein Behandlungseffekt von -2,85 Punkten (95 %-KI = [-6,60; 0,96]) im Gesamtskalenwert des Neuro-QoL-Fatigue gegenüber Placebo. Für Eculizumab wurde zu Woche 26 in der Studie ECU-MG-301 ein entsprechender durchschnittlicher Behandlungseffekt von -8,38 Punkten (95 %-KI = [-11,56; -3,95]) gezeigt. Der Unterschied von 5,53 Punkten (95 %-KI = [-0,19; 10,24]; p = 0,05) im indirekten Vergleich von Ravulizumab und Eculizumab war statistisch nicht signifikant, sodass sich im Hinblick auf die Veränderung im Gesamtskalenwert des Neuro-QoL-Fatigue relativ zur Baseline kein Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie der Teilpopulation b Eculizumab belegen ließ.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Bei gMG handelt es sich um seltene autoimmune neurologische Störung, bei der das Komplementsystem eine entscheidende Rolle spielt und die durch eine Störung der neuromuskulären Übertragung bedingt ist. Zur Behandlung kommt zum einem eine symptomatische Kontrolle durch Cholinesterase-Inhibitoren wie Pyridostigmin zur Anwendung. In der Basistherapie kommen insbesondere die in der Langzeittherapie mit ausgeprägten Nebenwirkungen verbundenen Glukokortikoide zur Immunsuppression zum Einsatz, welche durch ein Steroid-sparendes Erhaltungsimmunsuppressivum wie Azathioprin ergänzt werden (27). Auch die Erhaltungsimmunsuppressiva sind mit vielfältigen Nebenwirkungen verbunden. Auch wenn diese Optionen sich in der Therapie bewährt haben, reichen sie nicht aus, um alle Patienten mit gMG dauerhaft und verträglich zu behandeln. Auch zeigt sich in der Eskalationstherapie, in der sich durch Eculizumab bereits ein in Relation zu Ravulizumab häufig zu applizierender Komplementinhibitor etabliert hat, ein Bedarf für verbesserte Therapieoptionen. Daher besteht noch immer ein erheblicher medizinischer Bedarf für eine individualisierte und gut verträgliche Therapie von gMG, die zudem die alltäglichen Aktivitäten der Patienten weniger beeinträchtigt.

Zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ravulizumab gegenüber der zVT Therapie nach ärztlicher Maßgabe für erwachsene Patienten mit AChR-Antikörper-positiver gMG, die für immunsuppressive Basistherapie infrage kommen (Teilpopulation a), wurde die randomisierte, Placebo-kontrollierte und doppelt verblindete Interventionsstudie ALXN1210-MG-306 mit niedrigem Verzerrungspotenzial herangezogen, welche die höchste Evidenzstufe (Ib) liefert. Somit erlauben die vorgelegten Ergebnisse, einen Hinweis zum Zusatznutzen von Ravulizumab in Teilpopulation a abzuleiten.

Zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ravulizumab gegenüber der zVT Eculizumab für erwachsene Patienten mit refraktärer AChR-Antikörper-positiver gMG (Teilpopulation b) wurde neben der Studie ALXN1210-MG-306 die randomisierte, Placebo-kontrollierte und doppelt verblindete Interventionsstudie ECU-MG-301 mit niedrigem Verzerrungspotenzial für einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Placebo herangezogen (8). Somit erlauben die vorgelegten Ergebnisse, einen Hinweis zum Zusatznutzen von Ravulizumab in Teilpopulation b abzuleiten. Da der Alexion Pharma Germany GmbH für beide Studien die individuellen Daten auf Patientenebene vorlagen, konnten die relevanten demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Patienten zur Baseline mittels IPW-Adjustierung zwischen den entsprechenden Patientenpopulationen angeglichen werden. Dadurch wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studien- sowie auf Endpunktebene minimiert, sodass für die Nutzenbewertung die beste verfügbare Evidenz mit hoher Aussagekraft generiert werden konnte.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für die nicht-refraktäre Teilpopulation a

Ravulizumab wird angewendet als Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung bei erwachsenen AChR-Antikörper-positiven Patienten mit gMG. Im direkten Vergleich von Ravulizumab mit der zVT Therapie nach ärztlicher Maßgabe konnte in der Studie ALXN1210-MG-306 für die nicht-refraktären AChR-Antikörper-positiven gMG-Patienten, die für immunsuppressive Basistherapie infrage kommen, (Teilpopulation a) über mehrere Endpunkte hinweg konsistent und statistisch signifikant der Vorteil von Ravulizumab gegenüber der zVT demonstriert werden.

So zeigte sich am Ende der RCT-Phase (Woche 26) im patientenberichteten, krankheitsspezifischen Fragebogen MG-ADL zur Erfassung von Veränderungen in der Fähigkeit Alltagsaktivitäten auszuüben ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungseffekt von Ravulizumab gegenüber der zVT Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Positive Effekte von Ravulizumab zeigten sich ergänzend in den einzelnen Subkomponenten dieses Instruments. Anhand dieser Ergebnisse konnte mindestens ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber der zVT Therapie nach ärztlicher Maßgabe belegt werden. Diese Ergebnisse wurden konsistent durch den vom Neurologen bzw. Prüfarzt über klinische Messungen patientenrelevanter Funktionalitäten im Messinstrument QMG bestätigt. Damit konnte auch im Endpunkt Ausprägung der Muskelschwäche anhand des QMG ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber der zVT Therapie nach ärztlicher Maßgabe abgeleitet werden. Der ebenfalls zur Einschätzung der Ausprägung der Muskelschwäche herangezogene Fragebogen MGC, welcher sowohl die Krankheitsgeschichte der Patienten berücksichtigt als auch vom Arzt objektiv bewertete Funktionalitäten erfasst, zeigte ebenfalls statistisch signifikante Vorteile im Behandlungseffekt von Ravulizumab gegenüber der zVT. Aufgrund dieser Ergebnisse konnte auch für den MGC mindestens ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Das Ansprechen auf die Therapie mit dem Komplementinhibitor Ravulizumab wurde mittels des MGFA-PIS bewertet. Demnach verbesserte sich der MGFA-PIS am Ende der RCT-Phase

unter Ravulizumab für wesentlich mehr bei Patienten als unter der Kontrolltherapie. Die Ergebnisse belegten einen Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen für Ravulizumab gegenüber zVT Therapie nach ärztlicher Maßgabe bezogen auf den Endpunkt Therapieansprechen anhand der MGFA-PIS-Kategorie.

Auch in den weiteren Endpunkten zeigten sich stets numerische und zum Teil auch statistisch signifikante Vorteile von Ravulizumab gegenüber der zVT der Teilpopulation a Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Da jedoch die entsprechenden Schwellenwerte zur Ableitung des Zusatznutzens entsprechend der Kriterien des IQWiG anhand der verwendeten Effektmaße nicht über- bzw. unterschritten wurden, konnte für diese Endpunkte aus formalen Gründen kein Zusatznutzen von Ravulizumab belegt werden (8). Diese Ergebnisse unterstützen dennoch den Vorteil von Ravulizumab für die nicht-refraktären Patienten der Teilpopulation a gegenüber der zVT Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Darüber hinaus zeigte sich unter der Zusatztherapie mit Ravulizumab, als welche der Komplementinhibitor laut dem hier vorliegenden Anwendungsgebiet eingesetzt werden soll, ein mit der zVT vergleichbares und in einigen Bereichen günstigeres Sicherheitsprofil, in denen für Ravulizumab gegenüber der zVT der Teilpopulation a Therapie nach ärztlicher Maßgabe formal ein Zusatznutzen abgeleitet werden konnte.

Zusammenfassend zeigten sich somit konsistent statistisch signifikante Behandlungseffekte von Ravulizumab im Vergleich zur zVT Therapie nach ärztlicher Maßgabe

- bei der Verbesserung der Muskelschwäche und die damit verbundenen Verbesserungen bezüglich Alltagsaktivitäten,
- im Ansprechen auf die Behandlung mit Ravulizumab,
- bei gleichzeitig guter Sicherheit und Verträglichkeit.

Insgesamt zeigt Ravulizumab einen **beträchtlichen Zusatznutzen** in der Behandlung von erwachsenen Patienten mit AChR-Antikörper-positiver gMG, die für immunsuppressive Basistherapie infrage kommen, (Teilpopulation a). Die Ergebnissicherheit wird mit einem Hinweis eingeschätzt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für die refraktäre Teilpopulation b

Im indirekten Vergleich von Ravulizumab gegen Eculizumab zeigte sich für beide Wirkstoffe eine hohe Wirksamkeit im Hinblick auf die Verbesserung von Alltagsaktivitäten im MG-ADL und dessen Subkomponenten, die Reduzierung der Muskelschwäche im QMG, den allgemeinen Gesundheitszustand im EQ-5D VAS sowie für die mittels Neuro-QoL-Fatigue erhobene Fatigue. Anhand der von den Patienten berichteten bzw. vom Prüfarzt evaluierten Symptome zeigte sich eine sehr gute und für beide Therapien vergleichbare Symptomkontrolle. Außerdem wiesen beide Wirkstoffe ein ähnlich gutes Sicherheitsprofil auf. Ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels Ravulizumab im Vergleich zur zVT der Teilpopulation b Eculizumab ist für erwachsene Patienten mit AChR-Antikörper-positiver refraktärer gMG somit nicht belegt.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.1 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.

Das vorliegende Nutzendossier stellt das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzen von Ravulizumab (Ultomiris®, Alexion Europe SAS) zur Behandlung von generalisierter Myasthenia gravis (gMG) bei Erwachsenen dar.

Patientenpopulation

Ravulizumab wird als Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung bei erwachsenen Azetylcholinrezeptor (AChR)-Antikörper-positiven Patienten mit gMG angewendet (1).

Intervention

Ravulizumab gehört zur Antikörperklasse IgG und bindet spezifisch und mit hoher Affinität an den Komplementfaktor C5. Durch diese Bindung wird C5 inhibiert und Ravulizumab verhindert die enzymatische Aktivierung und Spaltung von C5 durch C5-Konvertasen und somit die Freisetzung des entzündungsfördernden C5a sowie der Ausbildung des terminalen Membranangriffskomplex durch C5b. Die durch gMG verursachte Komplement-vermittelte Schädigung der postsynaptischen neuromuskulären Endplatte wird durch die Verabreichung von Ravulizumab gehemmt. Gleichzeitig bleibt durch die selektive Inhibition der

Komplementkaskade auf Höhe von C5 die Aktivität der vorgeschalteten (proximalen) Komplementkaskade erhalten. Dies ist von Bedeutung, da die dort entstehenden Produkte, z.B. C3b und C4b, u.a. eine wichtige Rolle für die Opsonisierung von Mikroorganismen spielen, welche eine Aktivierung des Immunsystems durch Anbindung an die Zelloberfläche bewirkt (28-30).

Die Verabreichung von Ravulizumab erfolgt intravenös als Infusionslösung. Zu Behandlungsbeginn wird eine Initialdosis verabreicht. Die erste intravenöse Erhaltungsdosis folgt 2 Wochen später und wird anschließend alle 8 Wochen weitergeführt. Die Dosierung von Ravulizumab liegt je nach Gewichtsklasse als Initialdosis bei 2400 mg, 2700 mg oder 3000 mg und als Erhaltungsdosis bei3000 mg, 3300 mg oder 3600 mg, wie in Tabelle 4-14 dargestellt (1). Die körpergewichtsabhängige Dosierung von Ravulizumab ermöglicht eine individualisierte Behandlung.

Tabelle 4-14: Körpergewichtsabhängiges Dosierungsschema von Ravulizumab bei der Initial- sowie der Erhaltungsdosis (1)

Körpergewicht	**Initialdosis**	**Erhaltungsdosis [a]**
≥ 40 kg bis < 60 kg	2400 mg	3000 mg
≥ 60 kg bis < 100 kg	2700 mg	3300 mg
≥ 100 kg	3000 mg	3600 mg
a: Die erste Erhaltungsdosis wird 2 Wochen nach der Initialdosis verabreicht. Anschließend folgen Infusionen alle 8 Wochen.		

Bei einer parallelen Anwendung von Ravulizumab mit einer Plasmapherese, einem Plasmaaustausch oder intravenösen Immunglobulinen wird der Ravulizumab-Serumspiegel nachweislich reduziert. Daher ist eine zusätzliche Dosierung von Ravulizumab bei gleichzeitiger Anwendung der entsprechenden Therapien erforderlich. Die zusätzlichen Dosierungen sind in der Tabelle 4-15 dargestellt und erfolgen innerhalb von 4 Stunden nach Abschluss der Verabreichung mit Plasmapherese, Immunadsorption oder intravenösem Immunglobulin.

Tabelle 4-15: Zusätzliche Dosis Ravulizumab bei gleichzeitiger Verabreichung mit Plasmapherese, Immunadsorption oder intravenösem Immunglobulin (1)

Körpergewicht	**Letzte Ravulizumab-Dosis**	**Zusätzliche Dosis, jeweils für Plasmapherese und Immunadsorption**	**Zusätzliche Dosis, jeweils für intravenöse Immunglobuline**
≥ 40 kg bis < 60 kg	2400 mg	1200 mg	600 mg
	3000 mg	1500 mg	

Körpergewicht	Letzte Ravulizumab-Dosis	Zusätzliche Dosis, jeweils für Plasmapherese und Immunadsorption	Zusätzliche Dosis, jeweils für intravenöse Immunglobuline
≥ 60 kg bis < 100 kg	2700 mg	1500 mg	600 mg
	3300 mg	1800 mg	
≥ 100 kg	3000 mg	1500 mg	600 mg
	3600 mg	1800 mg	

Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)

Das geplante Anwendungsgebiet von Ravulizumab beschränkt sich auf die Anwendung als Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung bei erwachsenen Azetylcholinrezeptor (AChR)-Antikörper-positiven Patienten mit gMG (1).

Gemäß der deutschen Behandlungsleitlinie (derzeit unter Bearbeitung) für MG wird bei der verlaufsmodifizierenden Therapie zwischen Basis- und Eskalationstherapien unterschieden (27). Der Unterschied zwischen diesen beiden Therapien bestimmt sich insbesondere durch eine Therapieresistenz und fehlendem oder unzureichendem Ansprechen auf klassische immunsuppressive Therapien (schwere Verläufe). In diesen Fällen ist eine Eskalationstherapie zu erwägen. Die dritte Kategorie stellen die Interventionstherapien zur Behandlung von akuten Exazerbationen oder myasthenen Krisen dar. Exazerbationen sind schubartige Verschlechterungen der Krankheit, die innerhalb weniger Tage auftreten. Dabei werden besonders rasche und schwerwiegende Exazerbationen als myasthene Krisen bezeichnet (31).

Im Rahmen der Beratung vom 10. März 2022 bestimmte der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) getrennt für zwei Teilpopulationen. Auf Grundlage der Beratung teilte Alexion die Gesamtpopulation im Anwendungsgebiet in die folgenden Teilpopulationen, um den Einsatz von Ravulizumab als Basis- und Eskalationstherapie zu berücksichtigen (32):

a) Erwachsene mit AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis (gMG), die für immunsuppressive Basistherapie infrage kommen

   Zweckmäßige Vergleichstherapie für Ravulizumab: **Therapie nach ärztlicher Maßgabe**

b) Erwachsene mit AChR-Antikörper-positiver refraktärer generalisierter Myasthenia gravis (gMG)

   Zweckmäßige Vergleichstherapie für Ravulizumab: **Eculizumab**

Patienten, die für immunsuppressive Basistherapie infrage kommen (Teilpopulation a)

In der aktuellen S2k-Leitlinie werden als Basistherapie zur Behandlung von gMG Glukokortikoide in Kombination mit Azathioprin als Mittel der 1. Wahl zur Immunsuppression empfohlen (27). Cholinesterase-Inhibitoren wie Pyridostigmin stehen als symptomatische

Behandlungsmöglichkeit innerhalb der Basistherapie zur Verfügung. Andere Immunsuppressiva können bei Kontraindikationen gegen, Unverträglichkeit von oder unzureichendem Ansprechen unter der adäquat dosierten Standardtherapie als Mittel der 2. Wahl erwogen werden. Hierfür stehen im Off-label-Use Ciclosporin A, Methotrexat, Mycophenolat Mofetil und Tacrolimus zur Verfügung. Diese genannten Optionen innerhalb der Basistherapie (Cholinesterase-Inhibitoren und Immunsuppressiva wie Glukokortikoide, Azathioprin, Mycophenolat Mofetil, Ciclosporin, Methotrexat und Tacrolimus) wurden vom G-BA im Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2021-B-458) als Teil der zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ genannt (32). Um die nicht-refraktären Patienten der Studienpopulation zu definieren, wurden die refraktären gMG-Patienten von der Teilpopulation a anhand der Einschlusskriterien der Studie ECU-MG-301 (REGAIN) mit Eculizumab ausgeschlossen. Diese Kriterien waren zum einen, dass Patienten innerhalb der letzten 12 Monate mit mindestens2 IST entweder in Kombination oder als Monotherapie behandelt wurden. Zum anderen galten die Patienten als refraktär, wenn sie neben der Therapie mit einer 1 IST mindestens alle 3 Monate innerhalb der letzten 12 Monate chronisch mit Immunglobulinen (IVIg) oder Plasmapherese (PLEX) behandelt wurden. Damit wurden alle Patienten in Teilpopulation a eingeschlossen, welche laut aktueller S2k-Leitlinie für eine Basistherapie infrage kamen (27).

Patienten mit refraktärer generalisierter Myasthenia gravis (Teilpopulation b)

Eculizumab hat sich in der deutschen Versorgungslandschaft zunehmend als eine der Standardtherapien zur Eskalationstherapie von schwer erkrankten Patienten mit gMG entwickelt, welche auf die immunmodulatorische Basistherapien nicht adäquat ansprechen. Es ist davon auszugehen, dass zukünftig in der Versorgungsrealität bei diesen Patienten zumeist zwischen einer Therapie mit Eculizumab und einer Therapie mit Ravulizumab entschieden werden wird. Da Eculizumab die einzige spezifisch zugelassene medikamentöse Behandlungsoption für erwachsene Patienten mit AChR-Antikörper-positiver refraktärer gMG (Teilpopulation b) darstellt, ist Eculizumab für diese Patienten die zVT für Ravulizumab.

Die Verabreichung von Eculizumab erfolgt als intravenöse Infusion und beginnt bei Patienten mit refraktärer gMG mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg mit einer vierwöchigen Initialisierungsphase, in der die Patienten jeweils wöchentlich eine Eculizumab-Infusion mit einer Dosierung von 900 mg erhalten. Bedingt durch die in Relation zu Ravulizumab kurze Eliminationshalbwertszeit des Antikörpers sind in der anschließenden Erhaltungsphase Dosierungen von 1200 mg in Intervallen von zwei Wochen notwendig (29, 33). Die Eliminationshalbwertszeit von Ravulizumab ist im Vergleich zu Eculizumab deutlich verlängert (1, 33). Im Vergleich zu Eculizumab werden dadurch in der jährlichen Erhaltungstherapie unter Ravulizumab bis zu 20 Infusionen weniger verabreicht, was einer Reduktion der Anzahl an notwendigen Infusionen um bis zu 77 % entspricht, sodass die Belastung ihrer lebenslangen Therapie deutlich reduziert ist. Seltenere Infusionen führen dabei zu einer reduzierten Belastung im (Arbeits-) Alltag der Patienten. Die verlängerten Behandlungsintervalle bedeuten eine gesteigerte Flexibilität und Unabhängigkeit im Alltag von gMG-Patienten und somit ein wesentlich „normaleres“ Leben.

Endpunkte

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ravulizumab zur Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis (gMG) werden folgende patientenrelevante Endpunkte aus den Studien ALXN1210-MG-306 (RCT von Ravulizumab und von der zVT der Teilpopulation a Therapie nach ärztlicher Maßgabe), und ECU-MG-301 der (RCT der zVT der Teilpopulation b Eculizumab) herangezogen:

Mortalität

Die Mortalität wurde in den Studien ALXN1210-MG-306 und ECU-MG-301 nicht als eigenständiger Endpunkt erhoben, sondern im Rahmen der Erfassung von unerwünschten Ereignissen als Gesamtmortalität untersucht.

Morbidität

- Veränderung von Alltagsaktivitäten Myasthenia Gravis – Activities of Daily Living (MG-ADL)
- Ausprägung der Muskelschwäche im Quantitative Myasthenia Gravis (QMG) und im Myasthenia Gravis Composite (MGC)
- Therapieansprechen im Myasthenia Gravis Foundation of America Post-Intervention Status (MGFA-PIS)
- Allgemeiner Gesundheitszustand anhand der visuellen Analogskala des European Quality of Life 5-Dimensions (EQ-5D VAS)
- Hospitalisierung (nur für die Studie ALXN1210-MG-306)
- Fatigue im Neurological Quality of Life-Fatigue (Neuro-QoL)

Lebensqualität

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Revised 15-Component Myasthenia Gravis Quality of Life (MG-QoL15r) (nur für die Studie ALXN1210-MG-306)

Sicherheit

- Inzidenz von unerwünschten Ereignissen (UE) und schweren unerwünschten Ereignissen (SUE)
- Immunogenität (engl. anti drug antibodies, gegen den Wirkstoff oder das Arzneimittel gerichtete Antikörper, ADA)
- Patientenanteil mit Suizidgedanken anhand der Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)

Studientypen

Die Studie ALXN1210-MG-306 (CHAMPION) ist eine randomisierte, doppelt verblindete, Placebo-kontrollierte und multizentrische Phase 3-Studie, zur Beurteilung der Sicherheit und

Wirksamkeit von Ravulizumab bei erwachsenen Patienten mit gMG, die nie zuvor mit Komplementinhibitoren behandelt worden waren (34).

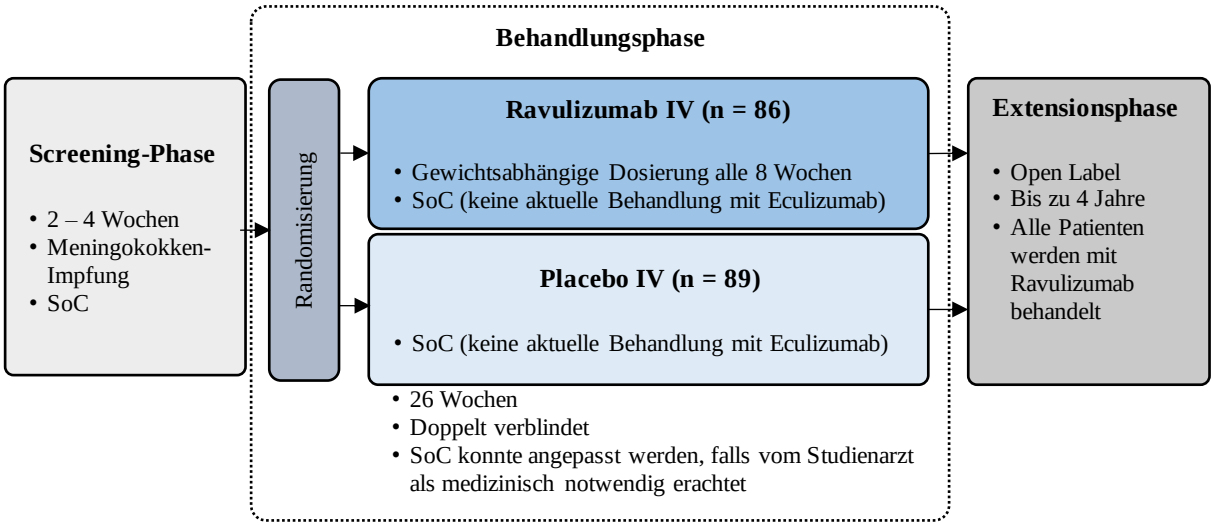

Abbildung 4-1: Studiendesign ALXN1210-MG-306 (34)

Die Studie besteht aus einer vierwöchigen Screening-Phase, einer 26-wöchigen 1:1-randomisierten Behandlungsphase sowie einer bis zu zweijährigen offenen Extensionsphase, in der alle Patienten Ravulizumab erhalten. Insgesamt wurden 242 Patienten gescreent von denen insgesamt 175 Patienten randomisiert wurden. Davon erhielten 86 Patienten Ravulizumab und 89 Patienten Placebo. In die offenen Extensionsphase wechselten 79 Patienten der Placebo-Gruppe.

Patienten, die durch Randomisierung der Behandlungsgruppe mit Ravulizumab zugeordnet wurden, erhielten eine verblindete Initialdosis an Tag 1, gefolgt von verblindeten Erhaltungsdosen Ravulizumab an Tag 15 und anschließend alle 8 Wochen für insgesamt 18 Behandlungswochen. Nach der 26-wöchigen randomisiert-kontrollierten Phase und Untersuchungen an Tag 183 (Woche 26) erhielten die Patienten eine verblindete Ravulizumab-Dosis von 900 mg, die eine Erhaltung der vollständigen C5-Inhibition bis zur nächsten geplanten Erhaltungsdosis in Woche 28 sicherstellen sollte.

In die Placebo-Gruppe zugeordnete Patienten erhielten an Tag 1 eine verblindete Dosis Placebo, gefolgt von verblindeten Dosen Placebo an Tag 15 und anschließend alle 8 Wochen für insgesamt 18 Wochen. Nach der 26-wöchigen randomisiert-kontrollierten Phase und den Beurteilungen an Tag 183 (Woche 26) erhielten die Patienten in der Placebogruppe eine verblindete Initialdosis Ravulizumab. Ab Woche 28 erhielten alle Patienten alle 8 Wochen unverblindet Ravulizumab-Erhaltungsdosen. Sowohl Ravulizumab als auch Placebo wurden als intravenöse Infusion verabreicht.

Die pivotale Studie ALXN1210-MG-306 von Ravulizumab wird zur Ableitung des Zusatznutzens gegenüber der zVT (Therapie nach ärztlicher Maßgabe, Teilpopulation a

Patienten mit AChR-Antikörper-positiver gMG, für die noch eine immunsuppressive Basistherapie infrage kommt) herangezogen. Die Studie ALXN1210-MG-306 fasst laut Einschlusskriterien Patienten unabhängig der vorherigen und derzeitigen Therapie ein. Um die bestmögliche Evidenz für Erwachsene mit AChR-Antikörper-positiver gMG, die für immunsuppressive Basistherapie infrage kommen, (Teilpopulation a) zu liefern, wurden aus der Gesamtpopulation der Studie nur solche Patienten ausgewählt, die in den vergangenen 12 Monaten trotz einer immunsuppressiven Therapie (Glukokortikoide, Azathioprin, Mycophenolat Mofetil, Ciclosporin, Tacrolimus, Methotrexat, Cyclophosphamid oder Rituximab) weiterhin symptomatisch waren. Die bestehende Symptomatik wurde operationalisiert anhand eines MG-ADL-Gesamtskalenwerts von mindestens 6, welcher ein Einschlusskriterium der Studie war. Darüber hinaus wurden Patienten aus der Post-hoc-Analyse ausgeschlossen, wenn sie innerhalb der vergangenen 12 Monate mindestens alle 3 Monate eine chronische Behandlung mit IVIg, Plasmaaustausch oder Plasmapherese erhielten, da solche Patienten als refraktär eingestuft wurden. Somit wurden im Ravulizumab-Arm 29 Patienten und im Placebo-Arm 20 Patienten in die Post-hoc-Analyse für die Teilpopulation a eingeschlossen.

Bei der Studie ECU-MG-301 (REGAIN) mit Eculizumab, der zVT der refraktären gMG-Patienten (Teilpopulation b), die für den indirekten Vergleich mit Ravulizumab herangezogen wurde, handelt es sich um eine randomisierte, doppelt verblindete, Placebo-kontrollierte, multizentrische Phase-3-Studie zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von Eculizumab bei der Behandlung erwachsener Patienten mit refraktärer gMG. In dieser Studie gab es ebenfalls 3 Phasen: Screeningphase (2 bis 4 Wochen), Behandlungsphase (26 Wochen) und Nachbeobachtungsphase (8 Wochen). Die Gesamtstudiendauer für einen einzelnen Patienten betrug bis zu 38 Wochen, einschließlich Screening und Nachbeobachtung. Gescreent wurden insgesamt 170 Patienten von denen 126 Patienten randomisiert und 125 Patienten therapiert wurden. Davon erhielten 62 Patienten Eculizumab und 63 Patienten Placebo.

Das Design der oben erläuterten Zulassungsstudie ALXN1210-MG-306 von Ravulizumab mit der inbegriffenen zVT für Patienten mit AChR-Antikörper-positiver gMG, für die noch eine immunsuppressive Basistherapie infrage kommt (Teilpopulation a, Therapie nach ärztlicher Maßgabe) sowie die Studie der zVT für Patienten mit AChR-Antikörper-positiver refraktärer gMG (Teilpopulation b, Eculizumab) ECU-MG-301 entsprechen vom Aufbau als doppelt verblindete randomisierte Placebo-kontrollierte Studien dem internationalen Goldstandard zur Erbringung einer hohen Evidenz. Auch den in Kapitel 5 § 5 G-BA VerfO formulierten Anforderungen an die Studienqualität wird vollumfänglich entsprochen.

In Anbetracht der Tatsache, dass es sich bei MG um eine seltene Krankheit handelt, kann die Teilnehmeranzahl von 175 Patienten als hoch angesehen werden. Die 26-wöchige Studiendauer ist ausreichend, um einen Behandlungseffekt zu evaluieren. Hierbei sind die Screening-Phase und die Open-Label-Verlängerung nicht inbegriffen.

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.

Im vorliegenden Dossier soll das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens für das Arzneimittel Ravulizumab (Ultomiris®) zur Behandlung der seltenen Erkrankung generalisierte Myasthenia gravis (gMG) auf Grundlage der zur Zulassung eingereichten Studie ALXN1210-MG-306 beschrieben werden. Ergänzend zur Auflistung der Studien des pharmazeutischen Unternehmers wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt, um einen vollständigen Studienpool auch außerhalb der Zulassungsstudien bzw. der Studien des pharmazeutischen Unternehmers sicherzustellen. Die Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion von Studien für die Nutzenbewertung sind im Folgenden dargestellt. Es wurden nur Studien eingeschlossen, die alle Einschlusskriterien, aber keines der Ausschlusskriterien erfüllten.

Studienpopulation

Die Studienpopulation sind erwachsene Acetylcholinrezeptor (AChR) -Antikörper-positive Patienten mit gMG, für die Ravulizumab als Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung angewandt wird.

Intervention

Die Intervention, für die das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens dargestellt werden soll, ist die intravenöse Gabe von Ravulizumab.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zVT wurde für die folgenden Teilpopulationen bestimmt:

a) Erwachsene Patienten mit Acetylcholinrezeptor (AChR) -Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis (gMG), die für immunsuppressive Basistherapie infrage kommen.

   Zweckmäßige Vergleichstherapie für Ravulizumab: **Therapie nach ärztlicher Maßgabe**

b) Erwachsene Patienten mit Acetylcholinrezeptor (AChR) -Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis (gMG)

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Ravulizumab: **Eculizumab**

Endpunkte

Laut Verfahrensordnung des G-BA sind zum Nachweis eines Zusatznutzens patientenrelevante Endpunkte heranzuziehen. Diese umfassen Endpunkte zur Mortalität, zur Morbidität, zur Lebensqualität und zur Sicherheit.

Studientyp

Für die Nutzenbewertung wurden klinische Studien mit gMG-Patienten und nicht-interventionelle Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab in Betracht gezogen. Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Teilpopulation a Therapie nach ärztlicher Maßgabe für AChR-Antikörper-positiver gMG-Patienten, die für immunsuppressive Basistherapie infrage kommen und der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Teilpopuation b Eculizumab für Patienten mit AChR-Antikörper-positiver refraktärer gMG müssen eine ausreichende Vergleichbarkeit mit der eingeschlossenen Ravulizumab-Studie hinsichtlich Studienqualität und Studiendesign aufweisen.

Studiendauer

Da es sich bei gMG um eine chronische Autoimmunerkrankung handelt und der primäre Endpunkt der klinischen Studien mit Ravulizumab eine Evaluation der Ergebnisse nach 26 Studienwochen vorsieht, wurden nur Studien mit einer Mindestdauer von 26 Wochen eingeschlossen.

Ein- und Ausschlusskriterien

Tabelle 4-16: Übersicht der Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Kriterium		**Einschlussgrund**	**Ausschlussgrund**
A0	Duplikat	Publikation mit Zusatzinformation	Publikation ohne Zusatzinformation
A1	Studienpopulation	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit Acetylcholinrezeptor-Antikörper-positiver gMG	Andere Patientenpopulation
A2	Prüfintervention	Intravenöse Gabe von Ravulizumab (zu bewertendes Arzneimittel)	Andere Prüfintervention
A3	Vergleichsintervention	Therapie nach ärztlicher Maßgabe und deren Intervention (zVT der Teilpopulation a) oder intravenöse Gabe von Eculizumab (zVT der Teilpopulation b) als Vergleichstherapie	Andere Vergleichstherapie
A4	Endpunkte	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunktes der Kategorien	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

		• Mortalität • Morbidität • Lebensqualität • Sicherheit/Verträglichkeit	
A5	Studientyp	• Klinische randomisiert kontrollierte Studie mit gMG-Patienten • interventionelle Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab • Studien mit der zVT Eculizumab (Teilpopulation b) müssen eine ausreichende Vergleichbarkeit mit der eingeschlossenen Ravulizumab-Studie (Teilpopulation a) hinsichtlich Studienqualität und Studiendesign aufweisen	Tierexperimentelle Studien, *in vitro*-Studien, Fallstudie, nicht systematische Reviews, Beobachtungsstudien, klinische Studien mit der zVT Eculizumab (Teilpopulation b) ohne ausreichende Vergleichbarkeit mit der eingeschlossenen Ravulizumab-Studie (Teilpopulation a)
A6	Studiendauer	Beobachtungsdauer von mindestens 26 Wochen	Beobachtungsdauer kürzer als 26 Wochen
A7	Sprache	Englische oder deutsche Sprache	Andere Sprachen
A8	Publikationstyp	Volltextpublikation mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister verfügbar	Keine Volltextpublikation mit primären Studiendaten, Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister nicht verfügbar (z.B. Kommentar, Konferenzbeitrag, Abstract, Brief, Editorial), DOI nicht verfügbar

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.

Um zur Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab als Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung bei erwachsenen Azetylcholinrezeptor (AChR)-Antikörper-positiven Patienten mit gMG im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie der Teilpopulation a (Therapie nach ärztlicher Maßgabe) und Teilpopulation b (Eculizumab) jegliche verfügbare Evidenz zu berücksichtigen, erfolgte am 23. August 2022 zunächst eine bibliografische Literaturrecherche nach randomisierten kontrollierten Studien (RCT) für das zu bewertende Arzneimittel Ravulizumab im Anwendungsgebiet gMG in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE über die Suchoberfläche Dialog sowie im Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). Für jede Datenbank wurden die Suchstrategien und Suchbegriffe angewendet, die in Anhang 4-A1 beschrieben sind. Darüber hinaus wurde ebenfalls am 23. August 2022 eine bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Teilpopulation b Eculizumab im Anwendungsgebiet gMG in den

Datenbanken MEDLINE und EMBASE über die Suchoberfläche Dialog sowie im CENTRAL für einen indirekten Vergleich durchgeführt.

Für die Suche in der Datenbank CENTRAL wurden keine Einschränkungen vorgenommen. Zur Identifikation von RCT in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE wurde jeweils der Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. (2006) eingesetzt (35). In den Datenbanken MEDLINE und EMBASE wurde die Suche jeweils auf englisch- und deutschsprachige Publikationen eingeschränkt. Die Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Teilpopulation a (Therapie nach ärztlicher Maßgabe) und für RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Teilpopulation b (Eculizumab) sind im Abschnitt 4.3.1.1.2 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.

Für die Identifikation von relevanten Studien wurde die Studiensuche in Studienregistern gemäß den Vorgaben zur Nutzendossiervorlage des G-BA durchgeführt. Die Recherche in Studienregistern erfolgte zwischen dem 31. August und dem 2. September 2022 in den Studienregistern clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO, apps.who.int/trialsearch), Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (https://clinicaldata.ema.europa.eu) sowie in dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html).

Die Suche erfolgte jeweils separat nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab (Ultomiris®) und der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Teilpopulation b Eculizumab (Soliris®) zur Behandlung von gMG. Weitere Einschränkungen der Suchen wurden nicht vorgenommen.

Die Suchstrategien für die jeweiligen Studienregister sowie die Treffer je Studienregister sind in Anhang 4-B hinterlegt. Alle identifizierten und ausgeschlossenen Studien sowie die jeweiligen Ausschlussgründe sind im Anhang 4-D dargestellt. Die Recherchen in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU-CTR und ICTRP sind in Modul 5 dokumentiert.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu

Studienmethodik und –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.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA (www.G-BA.de/sys/suche/?suchbegriff) wurde am 2. September 2022 nach den oben beschriebenen Vorgaben durchgeführt. Es wurde jeweils eine Suche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab (verwendete Suchbegriffe: Ravulizumab, Ultomiris, ALXN1210) und der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Teilpopulation b Eculizumab (verwendete Suchbegriffe: Eculizumab, Soliris) vorgenommen. Dabei wurden alle Treffer im Suchbereich Nutzenbewertungsverfahren gesichtet. Dabei wurden keine relevanten Studien für die Nutzenbewertung von Ravulizumab in der Indikation gMG gefunden.

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.

[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

Bibliografische Literaturrecherche

Die Selektion der im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche identifizierten Publikationen erfolgte in mehreren Schritten: Zunächst wurden alle Duplikate eliminiert. Anschließend wurden alle potenziell relevanten Studien anhand des Titels und Abstracts der Publikation identifiziert. Schließlich wurden die übrigen potenziell relevanten Studien anhand der Volltextpublikationen gesichtet. Die Studien wurden auf ihre potenzielle Relevanz zur Beantwortung der Fragestellung unter Verwendung der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (vgl. Abschnitt 4.2.2) von zwei Personen unabhängig voneinander bewertet. Eventuelle Abweichungen der Bewertungen wurden durch Diskussion beider Personen geklärt, es wurde ein Konsens gebildet und entsprechend dokumentiert. Nach der Sichtung aller als potenziell relevant beurteilten Volltexte wurde schließlich eine vollständige Liste der relevanten eingeschlossenen Treffer/ Studien erstellt.

Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Die Ergebnisse der von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführten Suche in den einzelnen Studienregistern wurden zunächst anhand von bestimmten Identifizierungsmerkmalen (z.B. NCT-Nummer) identifiziert und bezeichnet. Im Anschluss wurden die Studien von zwei voneinander unabhängigen Personen anhand der oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien bewertet (vgl. Abschnitt 4.2.2). Diskrepanzen bei den Bewertungen der einzelnen Studien wurden im Konsens der beiden Personen gelöst.

Suche auf der Internetseite des G-BA

Alle Ergebnisse im Suchbereich Nutzenbewertungsverfahren wurden von zwei Personen unabhängig voneinander geprüft. Dabei wurden insbesondere das Modul 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, IQWiG-Nutzenbewertungen sowie Beschlüsse des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentationen gesichtet und die darin dargestellten Studien unter Verwendung der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (vgl. Abschnitt 4.2.2) auf ihre potenzielle Relevanz zur Beantwortung der Fragestellung bewertet. Dabei kam es zu keinen Abweichungen zwischen den bewertenden Personen.

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):

<u>A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene</u>

– 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.

Um die Aussagekraft der vorgelegten Nachweise im Dossier zu bewerten, wurden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene und für jeden einzelnen patientenrelevanten Endpunkt gemäß den oben beschriebenen Vorgaben und Methoden analysiert und im Bewertungsbogen in Anhang 4-F dargestellt. Dabei basieren die jeweiligen Angaben auf den klinischen Studienberichten.

Randomisierte kontrollierte Studien

Die in Anhang 4-F dargelegten Fragestellungen und Kriterien bildeten die Grundlage für die Bewertung des Verzerrungspotenzials für die randomisierten, verblindeten ersten 26 Wochen der Studien ALXN1210-MG-306 und ECU-MG-301.

Dabei wurde das Verzerrungspotenzial entweder als „niedrig" oder „hoch" eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial weist darauf hin, dass die Ergebnisse der Studien mit einer hohen Wahrscheinlichkeit nicht relevant verzerrt waren. Ein hohes Verzerrungspotenzial deutet im Gegenzug darauf hin, dass sich die Grundaussage der Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte verändern könnte. Randomisierte Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial verfügen über eine hohe qualitative Ergebnissicherheit.

Für die Bewertung eines Endpunkts wurde zunächst das Verzerrungspotenzial auf Studienebene und endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte in „niedrig" oder „hoch" eingestuft. Falls diese Einstufung mit „niedrig" erfolgte und die unter B genannten Punkte ebenfalls eine Einstufung mit „niedrig" ergab, wurde das Verzerrungspotenzial für den jeweiligen Endpunkt auch mit „niedrig" bewertet. Falls die Einstufung auf Studienebene als „hoch" erfolgte, wurde das Verzerrungspotenzial für den jeweiligen Endpunkt auch als „hoch" bewertet. Die Feststellung eines hohen Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt führte jedoch nicht zum Ausschluss dieses Endpunktes aus dem Nutzendossier.

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.

[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.

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

Die Beurteilung der für die Nutzenbewertung relevanten Studien erfolgt für die RCT ALXN1210-MG-306 von Ravulizumab und von der zVT der Teilpopulation a Therapie nach ärztlicher Maßgabe bei Patienten mit AChR-Antikörper-positiver gMG, für die noch eine immunsuppressive Basistherapie infrage kommen und ECU-MG-301 der RCT der zVT der Teilpopulation b Eculizumab bei Patienten mit AChR-Antikörper-positiver refraktärer gMG anhand des CONSORT-Statements.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

Der medizinische Zusatznutzen von Ravulizumab für Erwachsene mit Acetylcholinrezeptor (AChR) -Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis (gMG), die für immunsuppressive Basistherapie infrage kommen (Teilpopulation a) wurde mittels der randomisierten, doppelt verblindeten, Placebo-kontrollierten, multizentrischen Studie der Phase 3 ALXN1210-MG-306 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, der Therapie nach ärztlicher Maßgabe, bewertet. Darüber hinaus wurde der medizinische Zusatznutzen von Ravulizumab für Erwachsene mit AChR-Antikörper-positiver refraktärer gMG (Teilpopulation b) mittels der Studie ALXN1210-MG-306 im adjustierten indirekten Vergleich zur randomisierten, doppelt verblindeten, Placebo-kontrollierten, multizentrischen Studie der Phase 3 ECU-MG-301 mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab

bewertet. Das Unternehmen Alexion Pharmaceuticals Inc. war Sponsor dieser Studien. Die Charakteristika sowie die Ergebnisse dieser Studien werden im Abschnitt 4.3.1 bzw. im Abschnitt 4.3.2.1.3 zum indirekten Vergleich beider Studien detailliert beschrieben. Daher wurde auf eine separate Darstellung der einzelnen Studien verzichtet.

Patientencharakteristika

Für die in der Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien werden folgende Baseline-Charakteristika dargestellt:

Demografische Charakteristika der Studienpopulation

In den Studien ALXN1210-MG-306 und ECU-MG-301 wurden folgende demografische Charakteristika berichtet:

- Geschlecht,
- Ethnizität,
- Herkunft,
- Alter bei der ersten Infusion,
- Körpergewicht zur Baseline,
- Geographische Region.

In der ECU-MG-301 Studie wurden zusätzlich folgende demografische Charakteristika berichtet:

- Japanische Abstammung,
- Körpergröße zur Baseline,
- Body-Mass-Index (BMI) zur Baseline.

Krankheitscharakteristika der Studienpopulation

In den Studien ALXN1210-MG-306 wurden folgende Krankheitscharakteristika berichtet:

- Alter bei MG-Diagnose,
- Jahre von der MG-Diagnose bis zur schriftlichen Zustimmung nach Inkenntnissetzung,
- Art der ersten klinischen MG-Präsentation (okuläre oder generalisierte MG, gMG),
- Zeit bis zur gMG, wenn die erste Erscheinungsform eine okuläre MG war,
- Maximale klinische MGFA-Klassifizierung vor dem Screening,

- Klinische MGFA-Klassifizierung zur Baseline,
- Gesamtskalenwert des MG-ADL zur Baseline,
- Gesamtskalenwert des QMG zur Baseline,
- Unterstützung durch ein Beatmungsgerät zu einem beliebigen Zeitpunkt vor dem Screening,
- MG-Exazerbation einschließlich myasthenen Krisen vor dem Screening,
- Gesamtzahl der Patienten mit MG-Exazerbationen vor dem Screening,
- Gesamtzahl der Patienten, die zum Zeitpunkt der MG-Exazerbationen MG-Medikamente einnahmen,
- Gesamtzahl der MG-Exazerbationen vor dem Screening,
- Rate der MG-Exazerbationen pro 100 Patientenjahre,
- Gesamtzahl der Patienten mit myasthenen Krisen vor dem Screening,
- Gesamtzahl der Patienten, die zum Zeitpunkt der myasthenen Krisen MG-Medikamente einnahmen,
- Gesamtzahl der myasthenen Krisen vor dem Screening,
- Rate der myasthenen Krisen pro 100 Patientenjahre,
- Gesamtzahl der Patientenjahre vor dem Screening.

In der Studie ALXN1210-MG-306 wurden zusätzlich alle vorangegangenen Hospitalisierungen dargestellt:

- Patienten, die innerhalb von 2 Jahren hospitalisiert (alle Ursachen) wurden,
- Gesamtzahl der Hospitalisierungen (alle Ursachen) innerhalb von 2 Jahren vor dem Screening,
- Gesamtzahl der MG-bedingten Hospitalisierungen innerhalb von 2 Jahren vor dem Screening,
- Rate der Hospitalisierungen (alle Ursachen) pro 100 Patientenjahre,
- Rate der MG-bedingten Hospitalisierungen pro 100 Patientenjahre,
- Dauer der Hospitalisierungen (alle Ursachen),

- Dauer der MG-bedingten Hospitalisierungen,
- Gesamtzahl der Hospitalisierungen (alle Ursachen), bei denen der Patient ein Beatmungsgerät benötigte,
- Gesamtzahl der MG-bedingten Hospitalisierungen, bei denen der Patient ein Beatmungsgerät benötigte.
- Patientenjahre insgesamt (2 Jahre vor dem Screening).

In der ECU-MG-301 Studie wurden die folgenden Krankheitscharakteristika berichtet:

- Alter bei der ersten Dosis der Studienmedikation,
- Klinische MGFA-Klassifizierung zur Baseline,
- Gesamtskalenwert des MG-ADL zur Baseline,
- Gesamtskalenwert des QMG zur Baseline.

Für die Eculizumab-Studie ECU-MG-301 wurde jeweils zusätzlich die medizinische Vorgeschichte der Patienten berichtet.

Patientenrelevante Endpunkte

Tabelle 4-17: Übersicht aller im Dossier eingeschlossenen Studienendpunkte mit Ravulizumab, der Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Studie ALXN121-MG-306, zweckmäßige Vergleichstherapie der Teilpopulation a) und Eculizumab (Studie ECU-MG-301, zweckmäßige Vergleichstherapie der Teilpopulation b)

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	Teilpopulation a	Teilpopulation b	
			ALXN1210-MG-306	ALXN1210-MG-306	ECU-MG-301
Mortalität	Tod	Inzidenz von Tod	X	–	–
Morbidität	Veränderung von Alltagsaktivitäten	Veränderung im Gesamtskalenwert des MG-ADL	X[1]	X[1]	X[1]
		Veränderung im Skalenwert der Subkomponenten des MG-ADL	X[E]	X[E]	X[3]
		Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert des MG-ADL	X[2]	X[2]	X[2]
	Ausprägung der Muskelschwäche	Veränderung im Gesamtskalenwert des QMG	X[2]	X[2]	X[2]
		Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert des QMG	X[2]	–	–
		Veränderung im Skalenwert der Subkomponenten des QMG	X[E]	X[E]	X[2]
		Veränderung im Gesamtskalenwert des MGC	X[E]	–	–
		Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert des MGC	X[4]	–	–
	Therapieansprechen	MGFA-PIS-Kategorie	X[E]	–	–
	Allgemeiner Gesundheitszustand	Veränderung im Skalenwert der EQ-5D VAS	X[E]	X[E]	X[3]
		Patientenanteil mit einer Verbesserung im Skalenwert der EQ-5D VAS	X[4]	–	–
	Hospitalisierung	Inzidenz von Hospitalisierungen/ Hospitalisierungen im Zusammenhang mit MG	X[E]	–	–

		Inzidenz von klinischer Verschlechterung oder myasthenen Krisen	X^E	–	–
	Fatigue	Veränderung im Gesamtskalenwert des Neuro-QoL-Fatigue	X^2	X^2	X^3
		Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert des Neuro-QoL-Fatigue	X^4	–	–
Lebensqualität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Veränderung im Gesamtskalenwert des MG-QoL15r	X^E	–	–
		Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert des MG-QoL15r	X^4	–	–
Sicherheit	UE und SUE	Inzidenz von UE und SUE	X	X	X
	Immunogenität	ADA	X	–	–
	Suizidalität	Patientenanteil mit Suizidgedanken und -Verhalten anhand der C-SSRS	X	–	–
PK/PD Parameter [a]	PK Parameter	Maximale Serumkonzentration und Serumkonzentration von Ravulizumab am Ende eines Dosierungsintervalls	X^E	–	–
	PD Parameter	Serumkonzentration von freiem Komplementfaktor C5	X^E	–	–

X: Endpunkt wurde erhoben; X^1: primärer Endpunkt; X^2: sekundärer Endpunkt; X^3: tertiärer Endpunkt; X^4: diese Operationalisierung wurde post-hoc berechnet; X^E: explorativer Endpunkt.

a: Die Ergebnisse zur Pharmakokinetik und Pharmakodynamik sind in Modul 2 dargestellt.

ADA: Anti-drug antibodies; C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; EQ-5D-5L VAS: European Quality of Life 5-Dimensions 5-Level visuelle Analogskala; MG: Myasthenia gravis; MG-ADL: Myasthenia Gravis – Activities of Daily Living; MGC: Myasthenia Gravis Composite; MGFA-PIS: Myasthenia Gravis Foundation of America Post-Intervention Status; MG-QoL15r: Revised 15-Component Myasthenia Gravis Quality of Life; Neuro-QoL-Fatigue: Neurological Quality of Life-Fatigue; PK: Pharmakokinetik; PD: Pharmakodynamik; QMG: Quantitative Myasthenia Gravis; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 4-17 stellt eine Übersicht über alle im Dossier eingeschlossenen Studienendpunkte aus den RCT mit Ravulizumab, der Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Studie ALXN121-MG-306, zweckmäßige Vergleichstherapie der Teilpopulation a) und Eculizumab (Studie ECU-MG-301, zweckmäßige Vergleichstherapie der Teilpopulation b) dar. Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ravulizumab werden folgende patientenrelevante Endpunkte herangezogen:

Mortalität

Mortalität wurde in den Studien ALXN1210-MG-306 und ECU-MG-301 nicht als eigenständiger Endpunkt erhoben, sondern im Rahmen der Erfassung von unerwünschten Ereignissen als Gesamtmortalität untersucht.

Morbidität

Innerhalb der Kategorie Morbidität wurden folgende Endpunkte erhoben:

- Veränderung von Alltagsaktivitäten anhand des Myasthenia Gravis – Activities of Daily Living (MG-ADL)
    - Veränderung im Gesamtskalenwert des MG-ADL relativ zur Baseline
    - Veränderung im Skalenwert der Subkomponenten des MG-ADL relativ zur Baseline
    - Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert des MG-ADL relativ zur Baseline
- Ausprägung der Muskelschwäche anhand des Quantitative Myasthenia Gravis (QMG) und im Myasthenia Gravis Composite (MGC)
    - Veränderung im Gesamtskalenwert des QMG relativ zur Baseline
    - Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert des QMG relativ zur Baseline
    - Veränderung im Skalenwert der Subkomponenten des QMG relativ zur Baseline (nur für die Studie ALXN1210-MG-306)
    - Veränderung im Gesamtskalenwert des MGC relativ zur Baseline
    - Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert des MGC relativ zur Baseline (nur für die Studie ALXN1210-MG-306)
- Therapieansprechen anhand des Myasthenia Gravis Foundation of America – Post Intervention Status (MGFA-PIS)
- Allgemeiner Gesundheitszustand anhand der visuellen Analogskala des European Quality of Life 5-Dimensions (EQ-5D VAS)
    - Veränderung im Skalenwert der EQ-5D VAS relativ zur Baseline

  - Patientenanteil mit einer Verbesserung im Skalenwert der EQ-5D VAS relativ zur Baseline (nur für die Studie ALXN1210-MG-306)

- Hospitalisierung (nur erhoben in der Studie ALXN1210-MG-306)
  - Inzidenz von Hospitalisierungen oder Hospitalisierungen im Zusammenhang mit MG und Inzidenz von klinischer Verschlechterung oder myasthenen Krisen

- Fatigue anhand des Neurological Quality of Life-Fatigue (Neuro-QoL-Fatigue)
  - Veränderung im Gesamtskalenwert des Neuro-QoL-Fatigue relativ zur Baseline
  - Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert des Neuro-QoL-Fatigue relativ zur Baseline (nur für die Studie ALXN1210-MG-306)

Lebensqualität

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Revised 15-Component Myasthenia Gravis – Quality of Life (MG-QoL15r) (nur für die Studie ALXN1210-MG-306)
  - Veränderung im Gesamtskalenwert des MG-QoL15r relativ zur Baseline
  - Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert des MG-QoL15r relativ zur Baseline

Sicherheit (nur für die Studie ALXN1210-MG-306)

- Inzidenz von unerwünschten Ereignissen (UE) und schweren unerwünschten Ereignissen (SUE)

- Immunogenität (engl. anti drug antibodies, gegen den Wirkstoff oder das Arzneimittel gerichtete Antikörper, ADA)

- Patientenanteil mit Suizidgedanken anhand der Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)

Morbidität

Veränderung von Alltagsaktivitäten (MG-ADL)

Bei der Myasthenia gravis (MG) handelt es sich um eine autoimmun bedingte neurologische Störung, die durch den Ausfall der neuromuskulären Übertragung bedingt ist. Dies führt zur Muskelschwäche, bis hin zur Lähmung betroffener Muskelgruppen. In den meisten Fällen betrifft die Erkrankung zunächst die Augenmuskulatur. Typische Anzeichen sind dabei hängende Augenlider oder Doppelbilder (36). Im Krankheitsverlauf weiten sich bei vielen Patienten die Einschränkungen auf weitere Bereiche des Körpers aus und äußern sich beispielsweise in Schwierigkeiten beim Sprechen, Kauen und Schlucken und in Atemnot. Die Ausprägung der Symptome ist dabei sehr individuell (13). Häufig verschlechtern sich Symptome im Laufe des Tages und erschweren dabei einfache alltägliche Tätigkeiten wie Zähneputzen, Haare kämmen und Essen (13). Die fluktuierenden und unterschiedlichen

Symptome erschweren die Beurteilung des Schweregrads der Erkrankung. Insbesondere wegen dieser besonderen Symptome der gMG-Patienten werden gMG-spezifische Instrumente benötigt, um eine adäquate Bewertung zu gewährleisten (37).

Mit dem krankheitsspezifischen Fragebogen Myasthenia Gravis – Activities of Daily Living (MG-ADL) wurde in den Studien ALXN1210-MG-306 (Ravulizumab und der Therapie nach ärztlicher Maßgabe, zVT der Teilpopulation a) und ECU-MG-301 (Eculizumab, zVT der Teilpopulation b) gemessen, wie gut die Patienten bestimmte Aktivitäten des täglichen Lebens bewältigen können. Mit dem MG-ADL werden die Häufigkeit und der Schweregrad der wichtigsten Symptome der gMG erfasst. In Intervallen von ein bis sechs Wochen (siehe Operationalisierung MG-ADL in Abschnitt 4.3.1.3.1) werden mit acht Fragen die am häufigsten betroffenen Funktionalitäten durch den Patienten bewertet: Beeinträchtigungen des Auges (2 Fragen), Beeinträchtigungen des Bulbus (3 Fragen), Beeinträchtigungen der Atmung (1 Frage) und der Grobmotorik oder der Extremitäten (2 Fragen) (12, 13). Der MG-ADL Fragebogen ist in vielen Ländern etabliert und wurde in mehreren Sprachen übersetzt und validiert, darunter arabisch, italienisch, koreanisch, malaiisch, polnisch und niederländisch (37-42).

Die acht Fragen des MG-ADL sind von symptombasierten Komponenten des aus 13 Fragen zusammengesetzten QMG abgeleitet und dabei präziser auf die gMG abgestimmt. Der Fragebogen ist zudem schneller und einfacher auszufüllen. Im Gegensatz zum Fragebogen QMG, der vom Arzt bewertet wird, ist der MG-ADL ein patientenberichteter Fragebogen und in der Bewertung von gMG-spezifischen Symptomen über einen zeitlichen Verlauf sensitiver (43). In diesem Instrument wird für den funktionellen Status jede Frage mit Werten von 0 (normal) bis 3 Punkten (am schwersten betroffen/eingeschränkt) beantwortet. Die Gesamtskala des MG-ADL reicht von 0 bis einschließlich 24 Punkten. Höhere Punktzahlen weisen dabei auf stärker ausgeprägte Symptome hin (13, 14).

Die acht Fragen des MG-ADL sind in den folgenden Punkten genauer dargestellt und erklärt:

Schwierigkeiten beim Sprechen

Patienten mit gMG können unter Schwierigkeiten beim Sprechen leiden. So verändert sich die Aussprache, es kommt zu Lallen und nasalen Sprechen bis hin zu schlechter Verständlichkeit. Sich nicht mehr richtig ausdrücken zu können, beeinträchtigt das Selbstbewusstsein des Patienten und kann zur sozialen Isolation führen (44).

Die Sprache wird mit dem MG-ADL in „Normal“ (0 Punkte), „Teilweise Lallen oder nasales Sprechen“ (1 Punkt), „Kontinuierliches Lallen oder nasales Sprechen, spricht aber verständlich“ (2 Punkte) und „Schwierig zu verstehen“ (3 Punkte) unterteilt.

Beeinträchtigung beim Kauen

Die Nahrungsaufnahme kann bei gMG-Patienten durch eine Beeinträchtigung der Kaumuskulatur erschwert werden. Dabei kann die Muskelschwäche so weit fortschreiten, dass nur noch weiche Speisen zu sich genommen werden können. Ist auch dies nicht mehr möglich

oder besteht dieser Zustand über einen längeren Zeitraum, besteht die Gefahr der Unterernährung und die Versorgung über eine Magensonde wird nötig (45).

Das Kauen wird mit dem MG-ADL als „Normal“ (0 Punkte), „Ermüdung bei festen Speisen“ (1 Punkt), „Ermüdung bei weichen Speisen“ (2 Punkte) und „Magensonde“ (3 Punkte) eingeordnet.

Beeinträchtigung beim Schlucken

Über die Beeinträchtigung beim Kauen hinaus kann die Nahrungsaufnahme der Patienten auch durch Schluckbeschwerden deutlich erschwert werden. Die Einschränkungen der Muskulatur kann bis hin zu Erstickungsanfällen beim Essen und Trinken führen. Wenn diese Schluckstörungen zunehmen oder anhalten, kann es auch dadurch bei den Patienten zu einer Unterernährung kommen, die ebenfalls den Einsatz einer Magensonde erforderlich machen kann (23, 45).

Die Beeinträchtigung des Schluckens wird mit dem MG-ADL als „Normal“ (0 Punkte), „Seltene Episoden von Erstickungsanfällen“ (1 Punkt), „Regelmäßige Erstickungsanfälle, die eine Umstellung der Nahrung erforderlich machen“ (2 Punkte) und „Magensonde“ (3 Punkte) dargestellt.

Beeinträchtigung bei der Atmung

Die Beeinträchtigung der Atmung kann zur Kurzatmigkeit und im schlimmsten Fall zu einer Beatmungspflicht führen. Ebenfalls ist auch die Prävalenz von schlafbezogener Atmungsstörung und obstruktiver Schlafapnoe bei Patienten mit gMG höher als in der Allgemeinbevölkerung. Diese Schlafstörungen korrelieren bei Patienten mit gMG nachweislich mit dem Ausbleiben einer Remission und der vermehrten Notwendigkeit von Immunsuppressiva (46, 47).

Der MG-ADL unterteilt die Beeinträchtigung der Atmung in „Normal“ (0 Punkte), „Kurzatmigkeit bei Anstrengung“ (1 Punkt), „Kurzatmigkeit ohne Anstrengung“ (2 Punkte) und „Beatmungspflichtigkeit“ (3 Punkte).

Beeinträchtigung beim Zähneputzen oder Haare kämmen

Normale Alltagsaktivitäten wie die eigene Körperhygiene können unter den Auswirkungen der Muskelschwäche zur Herausforderung werden. Das Zähneputzen oder das Kämmen der Haare können zum Beispiel durch MG stark beeinträchtigt werden (48). Für manche Patienten bedarf es Ruhepausen, um den Vorgang beenden zu können. Bei fortgeschrittener gMG können diese Tätigkeiten meist nicht mehr selbstständig ausgeführt werden, was zu einer psychischen Belastung des Patienten und der Verminderung der Lebensqualität führen kann (44, 49, 50).

Die Beeinträchtigung beim Putzen der Zähne und Kämmen der Haare wird beim MG-ADL wie folgt beschrieben: „Nein“ (0 Punkte), „Besonders anstrengend, aber keine Ruhepausen notwendig“ (1 Punkt), „Ruhepausen notwendig“ (2 Punkte) und „Kann diese Tätigkeiten nicht selbständig durchführen“ (3 Punkte).

Beeinträchtigung sich von einem Stuhl zu erheben

Weitere Alltagsaktivitäten wie das Erheben von einem Stuhl können durch MG stark eingeschränkt werden und den Patienten abhängig von der Hilfe anderer Menschen machen. Insbesondere Beeinträchtigungen wie diese, die den Alltag des Patienten erschweren, können zu Depressionen und einer verminderten Lebensqualität führen (44, 49, 50).

Die Beeinträchtigung sich von einem Stuhl zu erheben, wird beim MG-ADL als „Nein" (0 Punkte), „Mild, muss teilweise die Arme benutzen" (1 Punkt), „Moderat, muss immer die Arme benutzen" (2 Punkte) und „Schwer, Hilfe ist notwendig" (3 Punkte) erfasst.

Das Sehen von Doppelbildern

Etwa 85 % der MG-Patienten stellen sich zunächst mit okulären Symptomen vor, wie zum Beispiel dem Sehen von Doppelbildern, auch Diplopie genannt (3). Während beispielsweise Läsionen der Hirnnerven zu verlässlichen Mustern der Diplopie führen, tritt bei Patienten mit MG häufig eine Kombination aus horizontaler, vertikaler oder diagonaler Diplopie ein und ist dadurch unvorhersehbar und fluktuiert im Tagesverlauf (51, 52). Doppelbilder schränken die Patienten enorm im Arbeits- und Alltagsleben ein, da es ihnen schwer fällt die Umwelt richtig wahrzunehmen: Höhen, Tiefen und Entfernungen werden falsch eingeschätzt. Die Patienten haben plötzlich Orientierungsschwierigkeiten, greifen an Gegenständen vorbei oder haben Probleme beim Gehen (44, 53).

Mit dem MG-ADL wird das Sehen von Doppelbildern unterteilt in „Nein" (0 Punkte), „Treten auf, aber nicht täglich" (1 Punkt), „Täglich, aber nicht konstant" (2 Punkte) und „Konstant" (3 Punkte).

Ermattung oder Ungleichmäßigkeit der Augenlider

Auch die Ptosis, also das Hängen und die Ermattung von den Augenlidern gehört bei etwa 85 % der Patienten zu einem der ersten optisch wahrgenommenen Symptome (3). Die Schwäche der Augenmuskeln ist dabei oft asymmetrisch, variabel und kann sich über die Zeit drastisch verschlechtern (52). Die sichtbare Ptosis greift das Selbstbewusstsein der Patienten mitunter enorm an und kann zu sozialem Rückzug führen (54).

Die Punkteverteilung zur Erfassung der Ermattung oder Ungleichmäßigkeit der Augenlider wurde beim MG-ADL als „Nein" (0 Punkte), „Tritt auf, aber nicht täglich" (1 Punkt), „Täglich, aber nicht konstant" (2 Punkte) und „Konstant" (3 Punkte) eingeordnet.

Fazit

Insgesamt fragt der Fragebogen MG-ADL somit verschiedene patientenrelevante und für die gMG spezifische Symptome und Fähigkeiten ab, die den Patienten stark einschränken. Der MG-ADL ist ein zuverlässiges und valides Instrument, das in klinischen Studien und Beobachtungsstudien zur Messung von gMG-Symptomen und der Reaktion auf die Behandlung zur Verbesserung von Alltagsaktivitäten verwendet wird. Zur Validierung des MG-ADL wurde eine multizentrische Beobachtungsstudie mit Skalenvalidierung bei Patienten mit MG durchgeführt. Zu den statistischen Tests gehörten die deskriptive Analyse, die Pearson

Korrelation und Messungen zur Sensitivität und Spezifität. Der MG-ADL korreliert signifikant mit anderen Messwerten für MG, einschließlich dem QMG ($r = 0,58$, $p < 0,001$), dem MGC ($r = 0,85$; $p < 0,0001$) und auch mit Messungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wie z.B. dem MG-QoL15 ($r = 0,76$; $p < 0,0001$), die ebenfalls in der vorliegenden Studie ALXN1210-MG-306 erhoben wurden (14, 37, 55). In jüngerer Zeit hat sich der MG-ADL darüber hinaus bewährt, um minimale Symptome zu erfassen oder Patienten in Remission zu befragen, die weiterhin leichte Muskelschwäche verspürten (56).

Operationalisierung

Zur Bestimmung der Veränderung von gMG-spezifischen Alltagsaktivitäten mittels des MG-ADL wurden in den Studien ALXN1210-MG-306 und ECU-MG-301 die absoluten Werte, die entsprechende Veränderung relativ zur Baseline sowie der Anteil der Patienten, welche eine klinisch relevante Verbesserung um mindestens 3 Punkte relativ zur Baseline im Gesamtskalenwert des MG-ADL erreichten, erhoben. Nach Muppidi et al. wurde zur Beurteilung der klinischen Relevanz bereits ein Schwellenwert (engl. minimal important difference, MID) von 2 Punkten für die Veränderung relativ zur Baseline als spürbare Verbesserung angesehen (14). Es wurde dabei gezeigt, dass die Veränderung der Punktzahl des durch den Patienten berichteten Fragebogens MG-ADL mit der klinischen Bewertung signifikant ($r = 0,70$; $p < 0,0001$) korreliert und der Fragebogen damit eine ausgezeichnete Reaktionsfähigkeit für klinische Veränderungen aufweist. Für die in diesem Dossier dargestellten Responderanalysen zum Patiententeil mit einer Verbesserung im MG-ADL-Gesamtskalenwert relativ zur Baseline wurde eine noch konservativere Schwelle von 3 Punkten herangezogen. Entsprechend des vom IQWiG geforderten universellen Schwellenkriteriums ist für die Studie ALXN1210-MG-306 zudem eine Responderanalyse des MG-ADL mit einem Schwellenwert von 4 Punkten, was 15 % der Spannweite der Skala entspricht, dargestellt (8).

Die Relevanz der mittels des MG-ADL erhobenen Fragen für Patienten mit gMG wurde vom G-BA in einem Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2020 B 356) nach § 8 AM-NutzenV am 8. September 2021 bestätigt (57). Darüber hinaus wurde der MG-ADL zur Bewertung von Eculizumab (zVT der Teilpopulation b) im Jahr 2017 bei refraktärer gMG (24) angewendet und bewährte sich in vielen weiteren klinischen Studien (58-65).

Zusammenfassend ist der patientenberichtete Fragebogen MG-ADL patientenrelevant, weil er die Möglichkeit bietet, den Schweregrad der erlebten Erkrankung und die eingeschränkten alltäglichen Funktionen präzise abzufragen. Dabei geht er insbesondere auf die häufig durch die Folgen der gMG eingeschränkten alltäglichen und damit für Patienten besonders wichtigen Aktivitäten ein und ermöglicht es, diese fluktuierenden, unterschiedlichen Symptome selbstständig, schnell, unkompliziert und valide zu bewerten.

Insgesamt handelt es sich bei der Veränderung von Alltagsaktivitäten von gMG-Patienten, operationalisiert anhand des MG-ADL, aus Sicht der Alexion Pharma Germany GmbH um einen patientenrelevanten Endpunkt im Anwendungsgebiet gMG.

Ausprägung der Muskelschwäche (QMG und MGC)

Die Autoimmunerkrankung gMG ist durch fluktuierende, individuelle Muskelschwächen gekennzeichnet, die den Patienten das alltägliche Leben erschweren und stark beeinträchtigen (siehe oben, Abschnitt zum MG-ADL). Insbesondere die fluktuierende Natur der unterschiedlichen Symptome erschwert die Beurteilung des Schweregrads der Erkrankung und gMG-spezifische Instrumente werden benötigt, um eine adäquate Bewertung zu gewährleisten (37).

Die Ausprägungen der Muskelschwäche bei gMG-Patienten wurden in den Studien ALXN1210-MG-306 und ECU-MG-301 mittels der krankheitsspezifischen Fragebögen Quantitative Myasthenia Gravis (QMG) und Myasthenia Gravis Composite (MGC) bestimmt. Bei beiden Fragebögen handelt es sich um Messinstrumente, die zur Messung des klinischen Verlaufs der Muskelschwäche genutzt werden. Der QMG wird vollständig von klinischem Personal ausgefüllt und alle Symptome auf der gleichen Skala bewertet (15). Beim MGC wird eine gewichtete Skala angewandt, bei der die Symptome, die den Patienten stärker beeinträchtigen, eine höhere Punktzahl erhalten und zum anderen wird die Patientensicht auf dessen Symptome berücksichtigt. Um beide Aspekte der patientenberichten und arztberichteten Anteile zu vereinen, wurden beide Fragebögen in einem patientenrelevanten Endpunkt der Kategorie Morbidität zusammengefasst.

QMG

Der Fragebogen Quantitative Myasthenia Gravis (QMG) wurde im Jahr 1983 als krankheitsspezifisches Messinstrument für eine klinische Studie mit MG-Patienten eingeführt (66) und über die Jahre weiterentwickelt (67-69). Seit 2000 wird er von der Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) als Messinstrument in allen prospektiven interventionellen klinischen MG-Studien empfohlen (70, 71) und hat sich seitdem als einer der meistverwendeten Messinstrumente für klinische Studien in dieser Indikation bewährt (24, 62, 72-74).

Der Fragebogen wird von ausgebildetem und zertifiziertem klinischem Personal ausgefüllt und umfasst 13 Fragen, welche in folgende funktionelle Komponenten zusammengefasst werden können: Okulär (2 Fragen), fazial (1 Frage), bulbär (2 Fragen), Grobmotorik (6 Fragen), Axialmotorik (1 Frage) und Atmung (1 Frage). Für jede Frage wird die Krankheitsschwere mit einer Abstufung von 0 bis 3 Punkten erfasst, wobei 3 Punkte der schwersten Ausprägung entspricht. Der zusammenfassende Gesamtskalenwert ergibt sich aus der Summe der einzelnen Fragen und reicht von 0 bis einschließlich 39 Punkten (16, 17).

Die Interrater-Reliabilität vom Gesamtskalenwert des QMG wurde wissenschaftlich geprüft und als sehr gut beurteilt (16). Damit weist der Gesamtskalenwert des QMG einen hohen Grad der Übereinstimmung zwischen verschiedenen Bewertenden auf. Auch die longitudinale Konstruktvalidität wurde positiv bewertet (17). Skalenwert-Änderungen bilden also klinisch relevante Veränderungen adäquat ab. Die Validität des Tests wurde durch den Nachweis von Korrelationen mit anderen Messinstrumenten untersucht, die bei der Beurteilung von MG verwendet werden können, darunter der Manuelle Muskeltest ($r = 0,69$) (75) und der Myasthenia Muscle Score ($r = 0,87$) (16). Für den Gesamtskalenwert des QMG wurde zudem

in verschiedenen klinischen Studien gezeigt, dass dieser auf Veränderungen anspricht (76). Der Fragebogen QMG gilt dadurch insgesamt als objektiv und zielt auf alltagsrelevante Muskelgruppen ab (76).

Der QMG wurde bisher in keinem Nutzenbewertungsverfahren des G-BA aufgeführt, wird jedoch häufig als Endpunkt in verschiedenen Studien verwendet, darunter zu Eculizumab und Mycophenolat Mofetil (64, 65, 77-80).

Zur Bestimmung der Ausprägung von Muskelschwäche anhand des Gesamtskalenwerts des QMG wurden in den Studien ALXN1210-MG-306 und ECU-MG-301 die absoluten Werte und die entsprechende Veränderung relativ zur Baseline erhoben. Zudem wurden die Ergebnisse der Fragen in der Studie ALXN1210-MG-306 zu Subkomponentenskalenwerten zusammengefasst, um die Veränderung von betroffenen Muskelgruppen getrennt darstellen und bewerten zu können. Eine Verbesserung im Skalenwert des QMG um mindestens 3 Punkte wurde von Katzberg et al. als klinisch relevante Veränderung für dieses Instrument berichtet (81) und daher für die Studie ALXN1210-MG-306 zur Berechnung des in diesem Dossier dargestellten Patientenanteils mit einer klinisch relevanten Verbesserung relativ zur Baseline verwendet (81). Entsprechend des vom IQWiG geforderten universellen Schwellenkriteriums ist für die Studie ALXN1210-MG-306 zudem eine Responderanalyse des Gesamtskalenwerts im QMG mit einem Schwellenwert von 6 Punkten, was 15 % der Spannweite entspricht, dargestellt (8).

Die Patientenrelevanz von Endpunkten im Bereich Morbidität zur Erfassung von gMG-spezifischen Symptomen wie Muskelschwäche (Parese), Dyspnoe, Exazerbation, okulomotorische Störungen (Doppelbilder) und Sprechstörungen wurden vom G-BA in einem Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2020 B 356) nach § 8 AM-NutzenV am 8. September 2021 bestätigt (57).

In der Gesamtschau stellt der QMG ein valides Messinstrument dar, das aus Sicht der Alexion Pharma Germany GmbH die patientenrelevanten Veränderungen der Morbidität für Patienten mit gMG zuverlässig abbildet.

MGC

Bei dem Myasthenia Gravis Composite (MGC) handelt es sich um ein im Jahr 2008 eingeführtes Messinstrument, welches auf dem QMG, dem manuellen Muskeltest (MMT) und dem MG-ADL aufbaut. Er wurde sowohl für die Versorgungspraxis als auch für klinische Studien entwickelt und umfasst sowohl vom Arzt als auch vom Patienten bewertete Fragen (82). Im Jahr 2012 empfahl die MGFA die Verwendung des Fragebogens MGC als quantitatives Maß zur Bestimmung von Verbesserungen und Verschlechterungen der Muskelschwäche bei Patienten mit MG (71).

Der MGC umfasst zehn Fragen mit jeweils vier Ausprägungen, die den Schweregrad differenzieren. Die Fragen umfassen unterschiedliche Funktionsbereiche, die am häufigsten von gMG betroffen sind: Okulär (3 Fragen), bulbär (3 Fragen), respiratorisch (1 Frage), Muskelfunktion im Hals (1 Frage) und Extremitäten (2 Fragen). Dabei wird durch einige

Fragen die Krankengeschichte der Patienten selbst erhoben, während weitere Fragen anhand von Untersuchungen durch einen Neurologen oder Prüfarzt den Einfluss der gMG auf die Muskelfunktionen einschätzen. Die vier Ausprägungen sind nach ihrer klinischen Bedeutung gewichtet. Den einzelnen Funktionsbereichen der Fragen wurden demnach individuell gewichtete Punkte zugewiesen, um ihre Relevanz für den Patienten widerzuspiegeln (83). Die einzelnen Fragen des MGC-Fragebogens wurden nach einer Befragung von 42 internationalen MG-Experten mit umfangreicher Erfahrung in der Behandlung von MG-Patienten hinsichtlich der Relevanz der Fragen für die Lebensqualität, Gesundheitsrisiko, Prognose, geschätzte Validität und Reliabilität und weiteren Faktoren, entsprechend gewichtet. Der zusammenfassende Gesamtskalenwert umfasst 0 bis einschließlich 50 Punkte, wobei ein höherer Wert eine stärkere Einschränkung indiziert (82).

Die Reliabilität und Validität des MGC wurden in einer Studie von Burns et al. umfangreich untersucht (83, 84). Hierfür wurden 175 Patienten aus elf Versorgungszentren in die Studie eingeschlossen, 151 Patienten beteiligten sich am Follow-Up. Die Reliabilität wurde durch eine Test-Retest-Methode mit 38 Patienten analysiert, indem die Patienten sich am selben Tag selbst bewerteten und von zwei Neurologen untersucht wurden, deren Befunde für den jeweils anderen Arzt verblindet waren. Dies resultierte in einen Test-Retest-Zuverlässigkeitskoeffizienten von 98 %. Die Validität wurde durch Korrelationen zu anderen MG-spezifischen Messinstrumenten nachgewiesen. Bei der ersten Beurteilung der Patienten wies der MGC-Gesamtwert eine Korrelation von 0,68 mit dem Gesamtskalenwert des MG-QoL15 (zur Erfassung der krankheitsbezogenen Lebensqualität, siehe unten), 0,85 mit dem Gesamtskalenwert des MG-ADL und 0,80 mit dem Gesamtergebnis des MG-MMT auf. Die Ergebnisse der weiteren Beurteilungen waren nahezu identisch (83). Auch die longitudinale Konstruktvalidität wurde explizit untersucht und als gleichgerichtet ausgewiesen (17, 84). Eine Rasch-Analyse bestätigte, dass alle zehn Fragen sich kombinieren lassen und aufsummiert werden können, um einen Gesamtskalenwert zu erhalten, der den allgemeinen Schweregrad der Krankheit widerspiegelt (83).

Zur Bestimmung der Ausprägung von Muskelschwäche anhand des Gesamtskalenwerts des MGC wurden in den Studien ALXN1210-MG-306 und ECU-MG-301 die absoluten Werte und die entsprechende Veränderung relativ zur Baseline erhoben. Nach Burns et al. wurde für den Gesamtskalenwert des MGC zur Beurteilung der klinischen Relevanz ein Schwellenwert von 3 Punkten für die Veränderung relativ zur Baseline etabliert (84). Um besonders schwere Ausprägungen der Muskelschwäche zu erfassen, wurde für die Studie ALXN1210-MG-306 der Patientenanteil mit einer klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 8 Punkte relativ zur Baseline im Gesamtskalenwert des MGC dargestellt. Dies entspricht dem vom IQWiG geforderten universellen Schwellenkriteriums von 15 % der Spannweite (8).

Die Patientenrelevanz von Endpunkten im Bereich Morbidität zur Erfassung von gMG-spezifischen Symptomen, wie Muskelschwäche (Parese), Dyspnoe, Exazerbation, okulomotorische Störungen (Doppelbilder) und Sprechstörungen wurden vom G-BA in einem Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2020 B 356) nach § 8 AM-NutzenV am 8. September 2021 bestätigt (57).

Insgesamt betrachtet stellt der MGC ein speziell für die generalisierte Verlaufsform der MG empfohlenes Messinstrument dar, welches insbesondere durch die Gewichtung der Fragen einen speziellen Fokus für patientenrelevante Messergebnisse konzeptualisiert wurde. Es eignet sich somit aus Sicht der Alexion Pharma Germany GmbH, die Behandlungseffekte der Morbidität im vorliegenden Anwendungsgebiet zu erfassen.

Therapieansprechen (MGFA-PIS)

Der Myasthenia Gravis Foundation of America – Post-Intervention Status (MGFA-PIS) dient zur Beurteilung des klinischen Zustandes von MG-Patienten nach einer Behandlung. Die Beurteilung erfolgt von einem Facharzt und liefert Angaben über Verbesserungen, Verschlechterungen oder Manifestationen der klinischen Symptome gegenüber der Vorbehandlung (70). Zur Bestimmung des Therapieansprechens wurde der MGFA-PIS in den Studien ALXN1210-MG-306 und ECU-MG-301 dargestellt.

Die einzelnen Status des MGFA-PIS sind im Folgenden aufgelistet (70):

Komplette Stabile Remission (engl. complete stable remission, CSR)

Der Patient hat seit mindestens einem Jahr keine Symptome oder Anzeichen von MG und hat während dieses Zeitraums keine MG-Therapie erhalten. Es wurden keine Muskelschwächen von einem Facharzt, der in der Beurteilung von neuromuskulären Erkrankungen erfahren ist, festgestellt. Eine isolierte Schwäche des Augenlidschlusses wird akzeptiert.

Pharmakologische Remission (PR)

Dieselben Kriterien wie für CSR, mit der Ausnahme, dass der Patient weiterhin eine Form der Therapie gegen MG einnimmt. Patienten, die Cholinesterase-Inhibitoren einnehmen, sind von dieser Kategorie ausgeschlossen, da die Einnahme der Cholinesterase-Inhibitoren auf das Vorhandensein einer Muskelschwäche hindeutet.

Minimale Manifestation (MM)

Der Patient hat keine Symptome wie Funktionseinschränkungen durch MG aber eine gewisse Schwäche bei der Untersuchung einiger Muskeln. Diese Klasse erkennt an, dass einige Patienten, die ansonsten der Definition von CSR oder PR entsprechen, eine Muskelschwäche haben, die nur durch eine sorgfältige Untersuchung festgestellt werden kann.

MM-0

Der Patient hat seit mindestens einem Jahr keine MG-Behandlung mehr erhalten.

MM-1

Der Patient erhält weiterhin eine Form der Immunsuppression, aber keine Cholinesterase-Inhibitoren oder andere symptomatische Therapien.

MM-2

Der Patient hat seit mindestens einem Jahr nur niedrig dosierte Cholinesterase-Inhibitoren (<120 mg Pyridostigmin/Tag) erhalten.

MM-3

Der Patient hat im letzten Jahr Cholinesterase-Inhibitoren oder eine andere symptomatische Therapie und eine Form der Immunsuppression erhalten.

Die Änderung im MGFA-PIS werden wie folgt dargestellt:

Verbessert (engl. improved, I)

Ein wesentlicher Rückgang der klinischen Symptome, die vor der Behandlung diagnostiziert wurden oder eine anhaltende wesentliche Reduzierung der MG-Medikation, die im Protokoll vordefiniert wurde. In prospektiven Studien sollte dies als eine spezifische Abnahme im Gesamtskalenwert des QMG definiert werden.

Unverändert (engl. unchanged, U)

Keine wesentliche Veränderung der klinischen Symptome, die vor der Behandlung diagnostiziert wurden, oder Reduzierung der MG-Medikation, die im Protokoll vordefiniert wurde. In prospektiven Studien sollte dies als maximale Veränderung im Gesamtskalenwert des QMG definiert werden.

Verschlechtert (engl. worse, W)

Eine wesentliche Zunahme der klinischen Symptome, die vor der Behandlung diagnostiziert wurden oder eine wesentliche Zunahme der MG-Medikation, die im Protokoll vordefiniert wurde. In prospektiven Studien sollte dies als spezifischer Anstieg im Gesamtskalenwert des QMG definiert werden.

Exazerbation (E)

Patienten, die die Kriterien für CSR, PR oder MM erfüllt haben, bei denen sich aber später klinische Befunde entwickelt haben, die über diese Kriterien hinausgehen.

Gestorben aufgrund von MG (engl. died of MG, D of MG)

Patienten, die an MG, an Komplikationen der MG-Therapie oder innerhalb von 30 Tagen nach einer Thymektomie gestorben sind. Dabei soll die Ursache angegeben werden.

Die Patientenrelevanz von Endpunkten im Bereich Morbidität zur Erfassung von Exazerbationen wurden vom G-BA in einem Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2020 B 356) nach § 8 AM-NutzenV am 8. September 2021 bestätigt (57).

Da eine Verbesserung, Verschlechterung oder Manifestation von klinischen MG-Symptomen nach einer Behandlung direkt patientenrelevant ist, handelt es sich beim MGFA-PIS auch aus Sicht der Alexion Pharma Germany GmbH um einen wichtigen Endpunkt im Anwendungsgebiet gMG.

Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Bei Patienten mit gMG lässt sich durch eine Verminderung der körperlichen Leistungsfähigkeit eine Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustands erkennen, wie im Abschnitt

„Veränderung von Alltagsaktivitäten (MG-ADL)“ beschrieben (siehe oben). Dies kann je nach Ausprägung erhebliche Auswirkungen auf alle Bereiche des Lebens wie das Sozial- oder das Arbeitsleben haben. Daher ist der Gesundheitszustand für diese Patienten von besonderer Bedeutung (19).

Der allgemeine Gesundheitszustand wurde in der Studie ALXN1210-MG-306 mittels der visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level (EQ-5D-5L) ermittelt. Das Instrument EQ-5D-5L wurde als standardisierter, generischer, nicht-krankheitsspezifischer Fragebogen zur Selbsteinschätzung und Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität entwickelt (20, 85). In der Studie ECU-MG-301 wurde die vergleichbare VAS des EQ-5D mit identischer Skala verwendet. Bei der Feststellung des Gesundheitszustandes anhand der VAS des EQ-5D handelt es sich um einen Endpunkt der Kategorie Morbidität.

Die hohe Reliabilität und Validität der EQ-5D VAS wurden schon bei verschiedenen onkologischen Erkrankungen festgestellt (86). Zudem wurde der EQ-5D VAS als Instrument zur Feststellung des Gesundheitszustandes von Patienten weiterer Erkrankungen genutzt, wie z.B. Hämophilie A, Diabetes Mellitus Typ 2, rheumatoide Arthritis, HIV-Infektion oder mykobakterielle Lungenerkrankung (87-91).

Die Auswertung des Fragebogens erfolgt mittels der VAS. Diese Komponente besteht beim EQ-5D-5L (ALXN1210-MG-306) wie auch beim EQ-5D (ECU-MG-301) aus einer vertikalen 20 cm langen Skala mit einem Wertebereich von 0 bis 100, wobei 0 den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 den besten vorstellbaren Gesundheitszustand anzeigen. Zur Ermittlung des VAS-Wertes schätzen die Patienten ihren eigenen aktuellen Gesundheitszustand auf der Skala selbst ein (20). Somit gehört dieses Instrument in die Kategorie der patientenberichteten Endpunkte (engl. patient reported outcome, PRO). Die Auswertung des VAS-Wertes ist ein quantitatives Maß für den gegenwärtigen allgemeinen Gesundheitszustand und ist somit von direkter und hoher Relevanz.

Zur Bestimmung des allgemeinen Gesundheitszustands anhand der VAS des EQ-5D-5L in der Studie ALXN1210-MG-306 bzw. des EQ-5D in der Studie ECU-MG-301 die absoluten Werte sowie die entsprechende Veränderung relativ zur Baseline erhoben. Darüber hinaus ist für die Studie ALXN1210-MG-306 der Patientenanteil mit einer klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte relativ zur Baseline auf der EQ-5D-5L VAS dargestellt. Nach Pickard et al. wurde für die EQ-5D VAS zur Beurteilung der klinischen Relevanz ein Schwellenwert (engl. minimal important difference, MID) von 7 bis 10 Punkten für eine Veränderung relativ zur Baseline etabliert (86). Entsprechend des vom IQWiG geforderten universellen Schwellenkriteriums ist für die Studie ALXN1210-MG-306 zudem eine Responderanalyse des EQ-5D-5L VAS mit einem Schwellenwert von 15 Punkten, was 15 % der Spannweite der VAS entspricht, dargestellt (8).

Der anhand der EQ-5D VAS erhobene Gesundheitszustand wurde in mehreren Nutzenbewertungsverfahren (92-101) als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt und jeweils für die Nutzenbewertung herangezogen. Ein für die Responderanalyse verwendeter

Schwellenwert von 10 Punkten wurde ebenfalls bei vorherigen Nutzenbewertungen (102-107) vom G-BA akzeptiert, was die hohe Relevanz des allgemeinen Gesundheitszustands verdeutlicht.

Insgesamt handelt es sich somit beim allgemeinen Gesundheitszustand, operationalisiert anhand der VAS des EQ-5D-5L, aus Sicht der Alexion Pharma Germany GmbH um einen validen und patientenrelevanten Endpunkt im Anwendungsgebiet gMG.

Hospitalisierung

Die Hospitalisierung umfasst Besuche in der Notaufnahme im Zusammenhang mit gMG (mit oder ohne stationäre Aufnahme unabhängig von der Dauer) und ungeplante, auch krankheitsunabhängige Einweisung in eine Gesundheitseinrichtung sowie stationäre Verabreichung einer gMG-bezogenen Infusion oder anderen Behandlungen in einer Krankenhauseinrichtung (z.B. Beatmungsunterstützung zur Behandlung einer myasthenen Krise).

Insbesondere bei einer myasthenen Krise, einer Komplikation der gMG, ist eine intensivmedizinische Behandlung erforderlich. Die myasthene Krise ist durch eine Verschlimmerung der Muskelschwäche gekennzeichnet, die mit Atemversagen einhergehen und eine Intubation und mechanische Beatmung erfordern kann. Ebenfalls kann das Legen einer Magensonde zur Unterstützung der Ernährung und zur Verhinderung von Aspiration im Zusammenhang mit Dysphagie nötig sein (7).

Die Hospitalisierungsrate wurde in der Studie ALXN1210-MG-306 während der gesamten RCT-Phase erhoben. Sie ist bereits in mehreren anderen Verfahren vom G-BA als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt worden (108-110). Auch für Patienten mit gMG wurde die Patientenrelevanz der Hospitalisierung vom G-BA in einem Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2020 B 356) nach § 8 AM-NutzenV am 8. September 2021 bestätigt (57).

Die Hospitalisierung ist aus Sicht von der Alexion Pharma Germany GmbH für Patienten besonders bedeutsam und somit ein patientenrelevanter Endpunkt im Anwendungsgebiet gMG.

Fatigue (Neuro-QoL-Fatigue)

Patienten mit gMG leiden häufig unter Muskelermüdung bzw. Muskelfatigue (Schwierigkeiten Muskelaktivitäten zu initiieren oder aufrechtzuerhalten) und unter wahrgenommener Fatigue, also dem Gefühl von Fatigue, Energiemangel und Konzentrationsschwierigkeiten (21, 22). Diese Erschöpfungszustände im Zusammenspiel mit Bewegungsschwierigkeiten können das Familienleben, den Beruf und die Lebensqualität deutlich einschränken und sich folglich zu einer psychischen Belastung entwickeln (23, 24).

Zur Erfassung der Fatigue wurde in den Studien ALXN1210-MG-306 und ECU-MG-301 das Instrument Quality of Life in Neurological Disorders Fatigue (Neuro-QoL-Fatigue) verwendet. Bei diesem Instrument handelt es sich um einen generischen, durch Patienten auszufüllenden Fragebogen mit 19 Fragen, der die Fatigue und deren Einfluss auf alltägliche Aktivitäten und

das Funktionsniveau innerhalb der letzten 7 Tage erfasst. Der Neuro-QoL bewertet die Fatigue anhand verschiedener gebündelter Domänen zur Erfassung physischer, mentaler und sozialer Aspekte von neurologischen Erkrankungen. Die Fragen des Neuro-QoL-Fatigue wurden anhand von Literaturrecherchen, Experteninterviews, Fokusgruppen und Patienten mit unterschiedlichen neurologischen Störungen und deren Angehörigen sowie individuellen Interviews entwickelt (25).

Die Fragen des Neuro-QoL-Fatigue erfassen diverse Ausprägungen der Fatigue und werden jeweils mit den folgenden Abstufungen bewertet: „Nie“ (1 Punkt), „Selten“ (2 Punkte), „Manchmal“ (3 Punkte), „Oft“ (4 Punkte) und „Immer“ (5 Punkte). Der Gesamtskalenwert reicht von 19 bis einschließlich 95 Punkten, wobei höhere Werte eine stärkere Fatigue anzeigen. Der Neuro-QoL-Fatigue wurde bei mehreren Erkrankungen validiert, darunter Multiple Sklerose, Parkinson-Krankheit und Epilepsie (111-113). In der Zulassungsstudie von Eculizumab (zVT der Teilpopulation b) wurde die Validität des Neuro-QoL-Fatigue darüber hinaus bei Patienten mit gMG bewertet. Dabei konnte auf der Grundlage der Daten von 125 Patienten mit refraktärer gMG gezeigt werden, dass der Neuro-QoL-Fatigue deutlich mit dem MG-QoL15 zur Erfassung der krankheitsbezogenen Lebensqualität (siehe unten) bei Patienten korreliert, die mit Eculizumab ($r = 0,74$; $p = 0,0002$) oder Placebo ($r = 0,65$; $p = 0,0002$) behandelt wurden (22).

Zur Bestimmung der Fatigue anhand des Neuro-QoL-Fatigue wurden in den Studien ALXN1210-MG-306 und ECU-MG-301 die absoluten Werte und die entsprechende Veränderung relativ zur Baseline erhoben. Zudem ist für die Studie ALXN1210-MG-306 der Patientenanteil mit einer Verbesserung um mindestens 12 Punkte relativ zur Baseline im Gesamtskalenwert des Neuro-QoL-Fatigue dargestellt. Diese Verbesserung entspricht dem vom IQWiG geforderten universellen Schwellenkriteriums von 15 % der Skalenspannweite (8). Für Patienten mit Multipler Sklerose wurden darüber hinaus die folgenden Grenzwerte festgelegt: < 45 Punkte bedeutet kein Problem, 45 bis 55 Punkte bedeutet leichte Probleme, 55 bis 65 Punkte bedeutet mäßige Probleme und > 65 Punkte bedeutet schwere Probleme (114).

Zusammengefasst handelt es sich bei der Ermittlung der Fatigue operationalisiert anhand des Neuro-QoL-Fatigue aus Sicht der Alexion Pharma Germany GmbH um einen patientenrelevanten Endpunkt im Anwendungsgebiet gMG.

Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der gMG-Patienten wurde in der Studie ALXN1210-MG-306 mittels des patientenberichteten Revised 15-Component Myasthenia Gravis Quality of Life (MG-QoL15r) Fragebogens erfasst. Er wurde vom MG-QoL abgeleitet (115) und anschließend überarbeitet (26). Der ursprüngliche MG-QoL Fragebogen wurde bereits im Jahr 1998 als Messinstrument für eine klinische Studie konzipiert (69). (26, 38, 116-121)

Der MG-QoL Fragebogen umfasst 60 Fragen (115, 122) und wurde mittlerweile in mehrere Sprachen übersetzt und validiert (38, 116-121). Die gekürzte und weiterentwickelte Version MG-QoL15 umfasst 15 Fragen und ist dadurch schneller und einfacher auszufüllen, auszuwerten und integriert sich damit besser in den klinischen Alltag. Diese hat sich mittlerweile in der Klinik als Standard durchgesetzt (26). Die Kürzung und Überarbeitung erfolgten auf einer methodologischen Grundlage (Rasch-Analyse), um eine bestmögliche Qualität sicherzustellen. Insbesondere bei der Kürzung blieben diejenigen Fragen erhalten, welche die stärkste Aussage zur krankheitsbezogenen Lebensqualität haben und sich bestmöglich ergänzen (26, 115). Die letzte Überarbeitung resultierte im Fragebogen MG-QoL15r. Die Skala des MG-QoL15r zeigte mit drei Abstufungen bessere klinimetrische Eigenschaften als die vorherige Version mit vier oder fünf Antwortmöglichkeiten (26). Der MG-QoL15r umfasst 15 Fragen zur Mobilität (9 Fragen), zu Symptomen (3 Fragen), zum emotionalen Wohlbefinden (2 Fragen) und zur allgemeinen Zufriedenheit (1 Frage). Für jede Frage wird die Krankheitsschwere mit einer Abstufung von 0 bis 2 Punkten erfasst, wobei 2 Punkte der schwersten Ausprägung entspricht. Insgesamt kann ein Gesamtskalenwert von 0 bis einschließlich 30 Punkten erreicht werden (26).

Der MG-QoL15 korreliert stark mit dem MGC ($r = 0,53$; $p < 0,0001$) (123) und korreliert ebenfalls mit den physischen ($r = -0,61$; $p < 0,001$) und psychischen ($r = -0,45$; $p < 0,001$) Komponenten des Short Form (36) Health Survey (SF-36) (76). Eine mäßige Korrelation des MG-QoL15 konnte mit den MG-spezifischen Messungen, einschließlich dem QMG ($r = 0,55$ bis $0,45$) und dem MG-ADL ($r = 0,70$ bis $0,48$) festgestellt werden (76). Zudem weist der MG-QoL15 eine gute interne Konsistenz auf (Cronbachs Alpha = 0,89) (76). Die Test-Retest-Reliabilität wurde anhand von 38 Patienten bewertet, die im Abstand von zwei bis vier Tagen untersucht wurden. Der Koeffizient der Test-Retest-Reliabilität für die MG-QoL15 betrug dabei 98,6 %, mit einer unteren Grenze des 95 %-KI von 97,5 % (123).

Die Überarbeitung des MG-QoL15 stellt frühere Studien oder Interpretationen von Ergebnissen nicht in Frage (26). Der MG-QoL15 wurde zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in einer Vielzahl von MG-Kohorten verwendet (19, 44, 47, 48, 124-129). Die Studien zeigten durchweg, dass schwere Symptome der Muskeln und die dadurch resultierenden Behinderungen im Alltag mit niedrigeren Werten für die gesundheitsbezogene Lebensqualität verbunden sind (11, 125, 126, 129).

Zur Bestimmung der krankheitsbezogenen Lebensqualität anhand des MG-QoL15r wurden in der Studie ALXN1210-MG-306 die absoluten Werte wie auch die entsprechende Veränderung relativ zur Baseline erhoben. Darüber hinaus ist der Anteil der Patienten, welche eine klinisch relevante Verbesserung um mindestens 5 Punkte im Gesamtskalenwert des MG-QoL15r erreichten, dargestellt. Dies entspricht dem vom IQWiG geforderten universellen Schwellenkriterium von 15 % der Skalenspannweite (8).

Die Patientenrelevanz des MG-QoL15r für Patienten mit gMG wurde vom G-BA in einem Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2020 B 356) nach § 8 AM-NutzenV am 8. September 2021 bestätigt (57). Zusammenfassend stellt das Instrument MG-QoL15r einen

praktikablen Fragebogen mit einer intuitiven Interpretierbarkeit dar. Dies ist insbesondere deswegen wichtig, weil er vom Patienten selbst auszufüllen ist.

Insgesamt handelt es sich bei der Ermittlung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, operationalisiert anhand des krankheitsspezifischen MG-QoL15r, aus Sicht der Alexion Pharma Germany GmbH um einen patientenrelevanten Endpunkt im Anwendungsgebiet gMG.

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Gemäß 5. Kapitel§ 3 Nr. 1 VerfO des G-BA ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich […] der Verringerung von Nebenwirkungen“ (130). Somit sind therapiebedingte, aufgetretene unerwünschte Ereignisse (UE) patientenrelevant.

Es wurden für beide dargestellten Studien die Gesamtraten der UE, schwerwiegenden UE und UE, die zum Behandlungsabbruch führten, sowie UE von besonderem Interesse dargestellt. Im Fokus stand hierbei die Kausalität zu den verwendeten Studienmedikationen und Begleitmedikation. Alle UE wurden gemäß MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) in Systemorganklasse (engl. system organ class, SOC) und bevorzugter Term (engl. preferred terms, PT) eingestuft und dokumentiert. Damit erfolgte die Erhebung von unerwünschten Ereignissen nach den allgemein anerkannten Standards.

Immunogenität

Es konnte bereits für verschiedene andere Erkrankungen gezeigt werden, dass bei der Behandlung mit monoklonalen Antikörpern das Vorliegen von körpereigenen Antikörpern, die gegen den monoklonalen Antikörper gerichtet sind, Einfluss auf die Konzentration des monoklonalen Antikörpers im Serum der Patienten sowie auf die Wirksamkeit der Therapie haben kann (131, 132). Aus diesem Grund wurde die Bildung von Antikörpern gegen die Studienmedikationen (engl. anti-drug antibodies, ADA), inklusive neutralisierender Antikörper (engl. neutralizing antibodies, NAB), mittels Bluttests zur Bestimmung des jeweiligen Serumtiters erfasst.

Suizidalität (C-SSRS)

Die gMG hat erhebliche Auswirkungen auf die Lebensqualität (55, 125, 127, 133-136), und Patienten mit chronischen Krankheiten haben im Allgemeinen mit Herausforderungen zu kämpfen, denen Patienten mit selbstlimitierenden oder heilbaren Krankheiten nicht begegnen. Dabei ist der Leidensweg von gMG-Patienten meist lang, unvorhersehbar und geprägt von wechselnden Therapien, häufigen Hospitalisierungen sowie erhöhtem Risiko für intensivmedizinische Hospitalisierungen aufgrund von Exazerbationen und myasthenen Krisen (23, 137). Daher können gMG-Patienten unter Angststörungen, Panikstörungen und depressiven Störungen leiden und ein Gefühl der Hoffnungslosigkeit empfinden. Die Erkennung und Behandlung von psychiatrischen Symptomen können das Wohlbefinden und die Lebensqualität der Patienten enorm verbessern (55, 138).

Zur Erfassung der Suizidalität wurde in den Studien ALXN1210-MG-306 und ECU-MG-301 die Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) eingesetzt. Diese ist ein validiertes Instrument, das in der Primärversorgung, in der klinischen Praxis, in der Forschung und in institutionellen Einrichtungen zur Bewertung von Suizidgedanken und -Verhalten eingesetzt wird (139). Die C-SSRS wurde eingeführt, um sicherzustellen, dass Patienten mit Suizidgedanken oder suizidalem Verhalten richtig erkannt und angemessen behandelt werden können.

Die C-SSRS zeigt eine gute konvergente und divergente Validität mit anderen Skalen für Suizidgedanken und -Verhalten und weist eine hohe Sensitivität und Spezifität für die Klassifizierung von suizidalem Verhalten im Vergleich zu anderen Verhaltensskala, wie der Montgomery–Asberg Depression Rating Scale (MADRS) ($r = 0,63$, $p < 0,001$) und der Beck-Depressions-Inventar (BDI) -Skala ($r = 0,80$, $p < 0,001$) auf (139). Sowohl die Ideations- als auch die Verhaltenssubskala reagierten empfindlich auf Veränderungen im Zeitverlauf. Die Validität sowie die interne Konsistenz der Subskala der C-SSRS wurden in drei Multistudien analysiert (139).

Mittels der C-SSRS wurde die Anzahl von Patienten und der Patientenanteil mit Suizidgedanken oder -Verhalten im Studienverlauf der Studien ALXN1210-MG-306 und ECU-MG-301 erfasst. Insgesamt wurde Suizidalität, ermittelt anhand der C-SSRS bereits in den Nutzenbewertungen der Wirkstoffe Fenfluramin (Dravet-Syndrom) (140), Cannabidiol (Krampfanfälle im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom) (141) und Satralizumab (Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung, NMOSD) (142) als patientenrelevant anerkannt.

Zusammenfassend handelt es sich bei Suizidalität, operationalisiert anhand des C-SSRS, aus Sicht der Alexion Pharma Germany GmbH um einen patientenrelevanten Endpunkt der Sicherheit im Anwendungsgebiet gMG.

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.

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da lediglich die Studien ALXN1210-MG-306 (Ravulizumab und zVT der Teilpopulation a Therapie nach ärztlicher Maßgabe) und ECU-MG-301 (zVT der Teilpopulation b Eculizumab) vorhanden waren.

Es konnte neben der direkt vergleichenden randomisierten, kontrollierten Zulassungsstudie für Ravulizumab mit der inbegriffenen zVT der Teilpopulation a Therapie nach ärztlicher Maßgabe

[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.

bei Patienten mit AChR-Antikörper-positiver gMG, für die noch eine immunsuppressive Basistherapie infrage kommt, nur eine direkt vergleichende randomisierte, kontrollierte klinische Studie für die zVT der Teilpopulation b Eculizumab (ECU-MG-301) bei Patienten mit AChR-Antikörper-positiver refraktärer gMG identifiziert werden. Deshalb kann eine Meta-Analyse nicht durchgeführt werden. Die Darstellung der Methodik des für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen indirekten Vergleichs auf Basis der Studien ALXN1210-MG-306 und ECU-MG-301 ist in Abschnitt 4.2.5.6 dargestellt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Zur Bewertung der Robustheit der Ergebnisse wurden in der Studie ALXN1210-MG-306 für Ravulizumab Sensititvitätsanalysen a priori durchgeführt. In der Studie der zVT der Teilpopulation b Eculizumab ECU-MG-301 für Patienten mit AChR-Antikörper-positiver refraktärer gMG waren a priori ebenfalls entsprechende Analysen geplant. Da sich die im Rahmen der jeweiligen Studie geplanten und durchgeführten Sensititvitätsanalysen nicht auf die Patienten der Teilpopulationen a bzw. b beschränken, sondern die Gesamtpopulationen der jeweiligen Studien betrachten, wurden diese im Rahmen dieses Dossiers nicht 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 4.3.1.3.6).

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 ALXN1210-MG-306 für die folgenden Subgruppenmerkmale Subgruppenanalysen a priori geplant:

- Geschlecht (männlich; weiblich),
- Geografische Region (Asien-Pazifik; Europa; Japan; Nordamerika),
- Ethnizität (asiatisch; weiß; sonstige),
- Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation (18 bis 65 Jahre; > 65 Jahre),
- IST (Immunsuppressive Therapie) – Einsatz zur Baseline (Glukokortikoid; Glukokortikoid + IST; IST; keine),
- Jahre von der Diagnose bis zur informierten Zustimmung (≤ Median; > Median),
- Klinische MGFA-Klassifizierung zur Baseline (II; III; IV),
- Körpergewicht zur Baseline (≥ 40 bis < 60 kg; ≥ 60 bis < 100 kg; ≥ 100 kg).

Aufgrund der geringen Populationsgröße von weniger als 10 Patienten wurden die folgenden a priori geplanten Subgruppen nicht mit einbezogen:

- Ethnischer Hintergrund: sonstige,
- IST-Einsatz zur Baseline: keine,
- Klinische MGFA-Klassifizierung zur Baseline: IV.

In der Studie ECU-MG-301 wurden für die folgenden Subgruppenmerkmale Subgruppenanalysen a priori geplant:

- Geschlecht (männlich; weiblich),
- Geografische Region (Asien-Pazifik; Europa; Südamerika; Nordamerika),
- Klinische MGFA-Klassifizierung zur Baseline (IIa; IIIa; IVa; IIb; IIIb; IVb),
- Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation (18 bis 65 Jahre; > 65 Jahre),
- IST-Einsatz zur Baseline.

Für die patientenrelevanten Endpunkte der Studie ALXN1210-MG-306 für Ravulizumab und die zVT der Teilpopulation a Therapie nach ärztlicher Maßgabe wurden die a priori definierten Subgruppenanalysen dargestellt, die das Kriterium für die Durchführung von Subgruppenanalysen von mindestens 10 Patienten pro Subgruppe zu erfüllten und in Übereinstimmung mit der Studie ECU-MG-301 der zVT der Teilpopulation b Eculizumab standen:

- Geschlecht,
- Geografische Region,
- Klinische MGFA-Klassifizierung zur Baseline,
- Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation,
- IST-Einsatz zur Baseline.

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). 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.*

Da in der Studie ALXN1210-MG-306 das zu bewertende Arzneimittel Ravulizumab gegen Placebo verglichen wurde, war ein direkter Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Ravulizumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Eculizumab für Patienten mit AChR-Antikörper-positiver refraktärer gMG (Teilpopulation b) nicht möglich. Auch im Rahmen der systematischen Studiensuche (Abschnitt 4.2.3) konnte keine direkt vergleichende Studie für die Behandlung erwachsener Patienten mit AChR-Antikörper-positiver refraktärer gMG mit Ravulizumab gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT Eculizumab identifiziert werden. Aus diesem Grund wurde entsprechend der Verfahrensordnung des G-BA (130) ein adjustierter indirekter Vergleich der Ravulizumab-Studie ALXN1210-MG-306 mit der Eculizumab-Studie ECU-MG-301 auf Basis eines einfachen Netzwerks über den Brückenkomparator Placebo durchgeführt. Da Eculizumab vom pharmazeutischen Unternehmer selbst entwickelt wurde, lagen der Alexion Pharma Germany GmbH für diesen indirekten Vergleich die individuellen Daten auf Patientenebene für beide Studien vor.

Benennung des Brückenkomparators

Die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ravulizumab im Vergleich zur zVT Eculizumab (Teilpopulation b) beruht auf dem indirekten Vergleich der Phase 3-Studien ALXN1210-MG-306 (Ravulizumab vs. Placebo) und ECU-MG-301 (Eculizumab vs. Placebo). Der indirekte Vergleich unter Verwendung des Brückenkomparators Placebo ist schematisch in Abbildung 4-2 dargestellt.

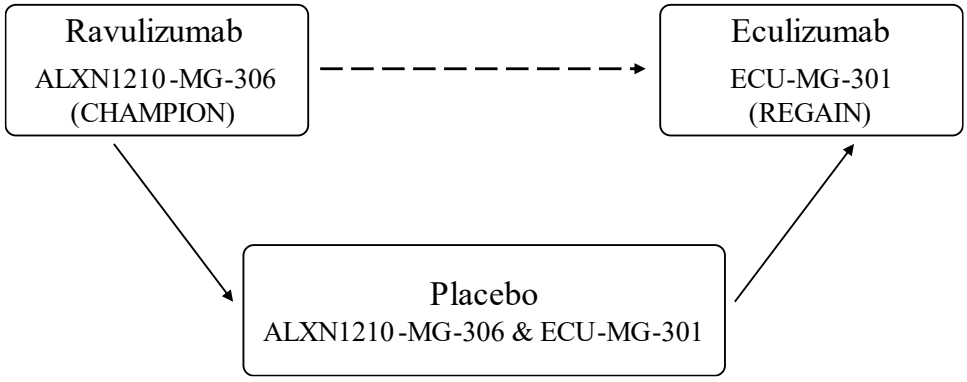

Abbildung 4-2: Netzwerk des indirekten Vergleichs von Ravulizumab gegen Eculizumab über den Brückenkomparator Placebo

Methodik

Es wurden ein indirekter Vergleich nach Bucher (143) mittels IPW-Adjustierung (engl. inverse-propensity weighting) durchgeführt. Verglichen wurde die Veränderung relativ zur Baseline im Gesamtskalenwert des MG-ADL, des QMG, des Neuro-QoL-Fatigue und im Skalenwert der EQ-5D VAS und der Subkomponenten des MGD-ADL (okuläre, bulbäre, respiratorische und Extremitäten betreffende Komponenten) über den Studienverlauf und zum Ende der initialen Evaluationsperiode (26 Wochen) sowie Responderanalysen für die krankheitsspezifischen Instrumente MG-ADL und QMG.

Die demografischen und klinischen Charakteristika sowie der Behandlungsstatus zur Baseline, welche für den adjustierten indirekten Vergleich berücksichtigt wurden, sind in Tabelle 4-18 aufgeführt. Dazu gehören Merkmale, die sowohl für die Studie ALXN1210-MG-306 als auch für die Studie ECU-MG-301 mit ausschließlich refraktären gMG-Patienten erhoben wurden und die als potenzielle prognostische Faktoren bzw. mögliche Modifikatoren des Behandlungseffekts betrachtet wurden. Für die Studie ALXN1210-MG-306 waren keine Daten zum Versagen anderer Therapien vor Beginn der Studie verfügbar. Daher wurde für etwaige Unterschiede im Behandlungseffekt aufgrund des Versagens einer früheren Therapie nicht adjustiert.

Tabelle 4-18: Für den adjustierten Vergleich berücksichtigte Baseline-Charakteristika (144)

Charakteristika	Variable	Gruppen, wenn kategorial
Demografie		
Alter	**Kontinuierlich**	
Geschlecht	**Kategorial**	Weiblich, männlich
Klinischer Status		
MGFA-Status	**Kategorial**	IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa, IVb
Erkrankungsdauer	**Kontinuierlich**	
MG-ADL-Gesamtskalenwert	**Kontinuierlich**	
QMG-Gesamtskalenwert	**Kontinuierlich**	
Behandlungsstatus zur Baseline		
Prednison Dosis [a]	**Kategorial**	<5; 5-12,5; >12,5-30; >30 mg
NSIST Gruppe 1 [b]: Ciclosporin, Tacrolimus	**Kategorial**	ja, nein
NSIST Gruppe 2 [c]: Azathioprin, Methotrexat, Mycophenolat Mofetil	**Kategorial**	ja, nein
NSIST Gruppe 3 [d]: Cyclophosphamid, Rituximab	**Kategorial**	ja, nein

MGFA: Myasthenia Gravis Foundation of America; MG-ADL: Myasthenia Gravis – Activities of Daily Living; NSIST: Nichtsteroidale immunosuppressive Therapie (engl. nonsteroidal immunosuppressive therapy); QMG: Quantitative Myasthenia Gravis.

a: Für Patienten, die andere Steroide einnehmen, wird die entsprechende Prednison-Dosis verwendet.

b: Inhibitoren der Calcineurin-abhängigen Zellaktivierung.

c: Inhibitoren der (zellulären) DNA-Replikation.

d: Medikamente bewirken eine Zelldepletion.

Analyse mittels IPW

Um den Unterschied in den Studienpopulationen von ALXN1210-MG-306 und ECU-MG-301 darzustellen, wurde eine IPW-adjustierte Analyse unter Verwendung des Propensity Scores durchgeführt. Ein Propensity Score gibt die Wahrscheinlichkeit an, dass ein Patient einer bestimmten Behandlung zugewiesen wird, unter Berücksichtigung von beobachteten Kovariaten. Als solche liefern Propensity Scores einen zusammenfassenden Wert, der die Wahrscheinlichkeit der Zuweisung zu einer Behandlung darstellt und zum Ausgleich der Baseline-Charakteristika zwischen Studien verwendet werden kann. Wenn Patienten mit dem Kehrwert ihrer Propensity Scores gewichtet werden, werden die mittleren Werte zwischen den Gruppen angeglichen (145). Auf diese Weise gleicht das IPW die Charakteristika der Patienten zwischen den Studien aus und ermöglicht einen adäquaten Vergleich.

Die Adjustierung mittels IPW wurde auf Ebene der Studienarme durchgeführt, um Unterschiede zwischen den Studienarmen der Studie ECU-MG-301 adäquat zu adressieren (z.B. wurden die Versuchsarme an die Kontrollarme angeglichen). Die Analyse wurde entsprechend den Empfehlungen der NICE DSU (engl. National Institute for Health and Care Excellence, Decision Support Unit) durchgeführt (146).

Zur Durchführung der IPW-adjustierten Analyse wurde zunächst eine Vorhersagegleichung angewandt, um die Beziehung zwischen Studienzugehörigkeit und Baseline-Charakteristika zu modellieren. Konkret wurden logistische Regressionsmodelle angewandt, bei denen der Studieneinschluss (eine binäre Variable) das Ergebnis war und auf Kovariaten für die Baseline-Charakteristika regressiert wurde. Anschließend wurden auf der Grundlage der Modelle für jeden Patienten Propensity Scores, die die Wahrscheinlichkeit eines beobachteten Studieneinschlusses darstellen, geschätzt. Die Patienten wurden anschließend anhand ihrer inversen Propensity Scores gewichtet, um die Merkmale zwischen den Studien auszugleichen (144).

Anhand der mittels IPW gewichteten individuellen Patientendaten (engl. individual patient data, IPD) wurden daraufhin die Veränderung in den Gesamtskalenwerten und Skalenwerten der oben beschriebenen Endpunkte ermittelt sowie die entsprechenden Responderanalysen durchgeführt.

Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien ALXN1210-MG-306 und ECU-MG-301

Die Ähnlichkeit der für den indirekten Vergleich herangezogenen Studie ALXN1210-MG-306 mit der Studie ECU-MG-301 wurde anhand der folgenden Parameter überprüft:

- Studiendesign: Studiendauer und -phasen, Anzahl der Studienteilnehmer, Operationalisierung der Endpunkte;
- Studienpopulation: Ein- und Ausschlusskriterien, demografische Charakteristika und krankheitsbezogene Charakteristika zur Baseline;
- Intervention: Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab bzw. mit der zVT Eculizumab (Teilpopulation b) gemäß Fachinformationen, Art und Umfang supportiver Maßnahmen;
- Ort der Durchführung und Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine genaue Beschreibung des Studiendesigns und der Patientencharakteristika erfolgt in Abschnitt 4.3.2.1.3.

Programmcode und Software

Sämtliche Analysen wurden mit der Statistiksoftware R durchgeführt. Der entsprechende Programmcode ist in Modul 5 hinterlegt (147).

Datengrundlage für den indirekten Vergleich

Die Analyse der Endpunkte erfolgte auf Basis der Daten über den Studienverlauf und zum Ende der initialen Evaluationsperiode (26 Wochen). Für beide Studien war der primäre Endpunkt als die Veränderung relativ zur Baseline im Gesamtskalenwert des MG-ADL am Ende der initialen Evaluationsperiode (26 Wochen) definiert. Darüber hinaus wurden in beiden Studien über den

Studienverlauf und zum Ende der initialen Evaluationsperiode die Veränderung relativ zur Baseline im Gesamtskalenwert des QMG, im Gesamtskalenwert des Neuro-QoL-Fatigue und im Skalenwert der EQ-5D VAS und der Subkomponenten des MG-ADL erhoben. Für die Responderanalysen der krankheitsspezifischen Instrumente MG-ADL und QMG wurden fehlende Werte zu Woche 26 für den indirekten Vergleich mittels LOCF (engl. last-observation-carried-forward) imputiert.

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 4-19: 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**
ALXN1210-MG-306	ja	ja	laufend	Doppelt verblindete Phase: 26 Wochen Offene Extensions-phase: Bis zu 4 Jahre	Ravulizumab, Placebo

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-19 hat, d.h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-19 wurden letztmalig am 2. September 2022 aktualisiert. Bis zu diesem Zeitpunkt wurde vom pharmazeutischen Unternehmer mit der Studie ALXN1210-MG-306 eine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet erwachsener Acetylcholinrezeptor (AChR) -Antikörper-positiven Patienten mit gMG unter Standardbehandlung initiiert oder durchgeführt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-19 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-20: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

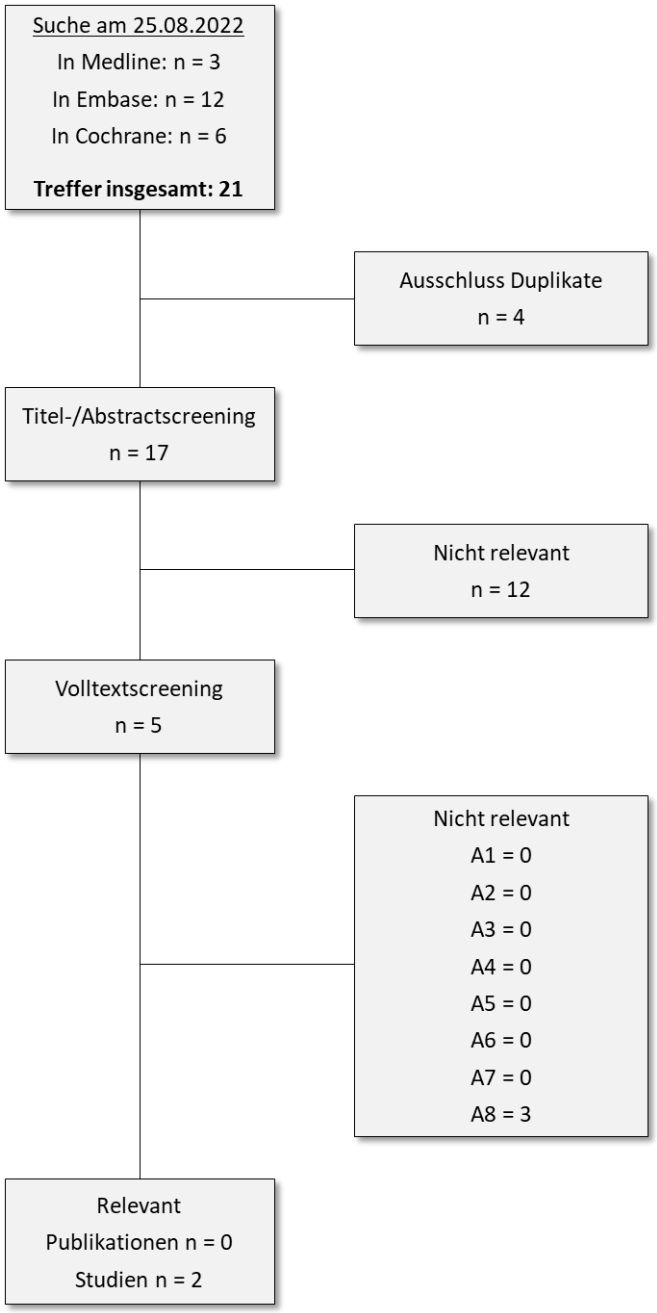

Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab

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 4-19) 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 4-21: 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)
ALXN1210-MG-306	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03920293 (148) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-003243-39/results (149) https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003243-39-DE (150)	ja	ja	laufend
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 4-21 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 in Studienregistern fand vom 31. August bis zum 2 September 2022 statt.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z.B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-19) 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 4-22: 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 4-22 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 auf der Internetseite des G-BA fand am 2 September 2022 statt.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-23: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arznei-mittels (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])
Placebo-kontrolliert						
ALXN1210-MG-306	ja	ja	nein	ja (34, 151)	ja (148-150, 152)	nein
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend.						

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

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

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

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Die im Folgenden gemachten Angaben zu Studiendesign und Studienpopulationen der Studie ALXN1210-MG-306 sowie zu den Ergebnissen aus dieser randomisierten kontrollierten Studie in Abschnitt 4.3.1.3 wurden den Studienprotokollen und Studienberichten entnommen (151, 153, 154).

Tabelle 4-24: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie ALXN1210-MG-306 mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelt verblindet/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z.B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
ALXN1210-MG-306	RCT, doppelt verblindet, Placebo-kontrolliert, multizentrisch	Komplement-inhibitor-naive erwachsene Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis	Ravulizumab (n = 86) Placebo (n = 89)	**Screening**: Bis zu 4 Wochen **doppelt verblindete Phase mit Behandlung**: 26 Wochen **Extensionsphase (open-Label)**: bis zu 4 Jahre 1. Datenschnitt: 11.05.2021	Multinational, 85 Studienzentren in 13 Ländern: Kanada, Tschechische Republik, Dänemark, Frankreich, Deutschland, Israel, Italien, Japan, Niederlande, Niederlanden, Südkorea, Spanien, Schweiz und die Vereinigten Staaten 3/2019 – 05/2021	**Primärer Endpunkt:** Veränderung im Gesamtskalenwert des Myasthenia gravis – Activities of Daily Living (MG-ADL) Fragebogens **Sekundäre Endpunkte**: Veränderung im Gesamtskalenwert des Quantitative Myasthenia gravis (QMG) Fragebogens; Veränderung im Skalenwert des Revised 15-Component Myasthenia gravis Quality of Life (MG-QoL15r) Fragebogens; Veränderung im Skalenwert des Quality of Life in Neurological

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelt verblindet/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z.B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
						Disorders Fatigue (Neuro-QoL Fatigue) Fragebogens; Patientenanteil mit einer Verbesserung um mindestens 3 Skalenpunkte im MG-ADL-Fragebogen; Patientenanteil mit einer Verbesserung um mindestens 5 Skalenpunkte im QMG-Fragebogen

Tabelle 4-25: Charakterisierung der Interventionen – Der eingeschlossenen Studie ALXN1210-MG-306 mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab

Studie	**Ravulizumab**	**Placebo**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z.B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
ALXN1210-MG-306	Verabreicht als intravenöse Infusion, körpergewichtsabhängige Dosierung **Initialdosis:** ≥ 40 bis < 60 kg: 2400 mg; ≥ 60 bis < 100 kg: 2700 mg; ≥ 100 kg: 3000 mg; verabreicht an Tag 1 **Erhaltungsdosis:** ≥ 40 bis < 60 kg: 3000 mg; ≥ 60 bis < 100 kg: 3300 mg; ≥ 100 kg: 3600 mg; verabreicht an Tag 15 und nachfolgend alle 8 Wochen	Verabreicht als intravenöse Infusion, Initialdosis verabreicht an Tag 1 und Erhaltungsdosis an Tag 15, sowie nachfolgend alle 8 Wochen Nach Abschluss der Untersuchungen an Tag 183 (Woche 26) erhielten die Patienten in der Placebo-Gruppe und die Patienten in der Ravulizumab-Gruppe eine verblindete Ravulizumab-Dosis von 900 mg (Initialdosis für die Placebo-Gruppe), um die Verblindung der der RCT-Phase aufrechtzuerhalten. Ab Woche 28 begannen alle Patienten mit offenen Ravulizumab-Erhaltungsdosen alle 8 Wochen.	Während der gesamten Studie war eine Notfalltherapie (z.B. hochdosiertes Glukokortikoid, Plasmaaustausch/ Plasmapherese oder IVIg) erlaubt, wenn bei einem Patienten eine im Protokoll definierte klinische Verschlechterung eintrat. Die Behandlung wurde nach Ermessen des Prüfarztes festgelegt. Zusätzliche Studienmedikation war erforderlich, wenn eine Plasmaaustausch/Plasmapherese- oder IVIg-Notfalltherapie an Tagen ohne Studienbehandlung durchgeführt wurde; keine zusätzliche Dosierung der Studienmedikation war erforderlich, wenn die Plasmaaustausch/Plasmapherese- oder IVIg-Infusion vor der Verabreichung der Studienmedikation an einem Dosierungstag erfolgte. Patienten, die zum Zeitpunkt der Screening-Visite mit einer IST behandelt wurden, durften während der RCT-Phase und der offenen Extensionsphase weiterhin IST erhalten. Während der RCT-Phase der Studie durfte die Dosierung der IST nur geändert und/oder eine neue IST hinzugefügt werden, wenn der Prüfarzt dies als medizinisch notwendig erachtete.

Tabelle 4-26: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demographische Charakteristika zur Baseline) – Der eingeschlossenen Studie ALXN1210-MG-306 mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab (FAS)

Studie / **Gruppe**	**ALXN1210-MG-306 (FAS)**		
	Placebo (N = 89)	**Ravulizumab (N = 86)**	**Gesamt (N = 175)**
Geschlecht, n (%)			
Männlich	44 (49,4)	42 (48,8)	86 (49,1)
Weiblich	45 (50,6)	44 (51,2)	89 (50,9)
Ethnizität, n (%)			
Nicht Hispanisch oder Latino	78 (87,6)	79 (91,9)	157 (89,7)
Nicht berichtet	5 (5,6)	3 (3,5)	8 (4,6)
Hispanisch oder Latino	5 (5,6)	2 (2,3)	7 (4,0)
Unbekannt	1 (1,1)	2 (2,3)	3 (1,7)
Ethnischer Hintergrund, n (%)			
Weiß	61 (68,5)	67 (77,9)	128 (73,1)
Asiatisch	16 (18,0)	15 (17,4)	31 (17,7)
Nicht berichtet	5 (5,6)	2 (2,3)	7 (4,0)
Schwarz oder Afroamerikanisch	4 (4,5)	2 (2,3)	6 (3,4)
Indianer oder indigene Völker Alaskas	1 (1,1)	0	1 (0,6)
Andere	1 (1,1)	0	1 (0,6)
Unbekannt	1 (1,1)	0	1 (0,6)
Hawaiianer oder sonstige pazifische Insulaner	0	0	0
Alter zum Zeitpunkt der ersten Infusion (Jahre)			
Mittelwert (SD)	53,3 (16,05)	58,0 (13,82)	55,6 (15,14)
Median	55,0	61,5	58,0
Min; Max	20; 82	19; 79	19; 82
Alter zum Zeitpunkt der ersten Infusion (Kategorie), n (%)			
18 bis 65 Jahre	65 (73,0)	56 (65,1)	121 (69,1)
> 65 Jahre	24 (27,0)	30 (34,9)	54 (30,9)
Körpergewicht zur Baseline (kg)			
Mittelwert (SD)	90,9 (29,45)	91,6 (23,37)	91,2 (26,57)
Median	89,0	91,7	90,0
Min; Max	44,1; 185,0	40,0; 165,8	40,0; 185,0

Studie Gruppe	ALXN1210-MG-306 (FAS)		
	Placebo (N = 89)	**Ravulizumab (N = 86)**	**Gesamt (N = 175)**
Körpergewicht zur Baseline (Kategorie), n (%)			
≥ 40 bis < 60 kg	11 (12,4)	7 (8,1)	18 (10,3)
≥ 60 bis < 100 kg	47 (52,8)	47 (54,7)	94 (53,7)
≥ 100 kg	31 (34,8)	32 (37,2)	63 (36,0)
Region, n (%)			
Nordamerika	40 (44,9)	40 (46,5)	80 (45,7)
Europa	33 (37,1)	31 (36,0)	64 (36,6)
Asien-pazifisch	9 (10,1)	9 (10,5)	18 (10,3)
Japan	7 (7,9)	6 (7,0)	13 (7,4)
N: Gesamtanzahl an Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patienten im Analyseset; SD: Standardabweichung; Max: Maximum; Min: Minimum.			

Tabelle 4-27: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demographische Charakteristika zur Baseline) – Der nicht-refraktären Patienten der eingeschlossenen Studie ALXN1210-MG-306 mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab (Teilpopulation a)

Studie Gruppe	ALXN1210-MG-306 (Teilpopulation a)		
	Placebo (N = 29)	**Ravulizumab (N = 37)**	**Gesamt (N = 66)**
Geschlecht, n (%)			
Männlich	13 (44,8)	17 (45,9)	30 (45,5)
Weiblich	16 (55,2)	20 (54,1)	36 (54,5)
Ethnizität, n (%)			
Nicht Hispanisch oder Latino	28 (96,6)	33 (89,2)	61 (92,4)
Nicht berichtet	0	2 (5,4)	2 (3,0)
Hispanisch oder Latino	1 (3,4)	1 (2,7)	2 (3,0)
Unbekannt	0	1 (2,7)	1 (1,5)
Ethnischer Hintergrund, n (%)			
Weiß	22 (75,9)	31 (83,8)	53 (80,3)
Asiatisch	3 (10,3)	3 (8,1)	6 (9,1)
Nicht berichtet	0	2 (5,4)	2 (3,0)
Schwarz oder Afroamerikanisch	3 (10,3)	1 (2,7)	4 (6,1)
Indianer oder indigene Völker Alaskas	0	0	0
Andere	1 (3,4)	0	1 (1,5)

Studie Gruppe	ALXN1210-MG-306 (Teilpopulation a)		
	Placebo (N = 29)	**Ravulizumab (N = 37)**	**Gesamt (N = 66)**
Unbekannt	0	0	0
Hawaiianer oder sonstige pazifische Insulaner	0	0	0
Alter zum Zeitpunkt der ersten Infusion (Jahre)			
Mittelwert (SD)	58,6 (15,38)	56,5 (15,50)	57,4 (15,36)
Median	60,0	62,0	60,5
Min; Max	25; 82	19; 77	19; 82
Alter zum Zeitpunkt der ersten Infusion (Kategorie), n (%)			
18 bis 65 Jahre	18 (62,1)	26 (70,3)	44 (66,7)
> 65 Jahre	11 (37,9)	11 (29,7)	22 (33,3)
Körpergewicht zur Baseline (kg)			
Mittelwert (SD)	94,4 (27,96)	90,0 (18,89)	91,9 (23,22)
Median	93,7	89,7	90,2
Min; Max	52,0; 164,0	50,4; 120,0	50,4; 164,0
Körpergewicht zur Baseline (Kategorie), n (%)			
≥ 40 bis < 60 kg	3 (10,3)	1 (2,7)	4 (6,1)
≥ 60 bis < 100 kg	14 (48,3)	22 (59,5)	36 (54,5)
≥ 100 kg	12 (41,4)	14 (37,8)	26 (39,4)
Region, n (%)			
Nordamerika	18 (62,1)	19 (51,4)	37 (56,1)
Europa	8 (27,6)	15 (40,5)	23 (34,8)
Asien-pazifisch	2 (6,9)	2 (5,4)	4 (6,1)
Japan	1 (3,4)	1 (2,7)	2 (3,0)

N: Gesamtanzahl an Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patienten im Analyseset; SD: Standardabweichung; Max: Maximum; Min: Minimum.

Tabelle 4-28: Charakterisierung der Studienpopulationen (krankheitsbezogene Charakteristika) – Der eingeschlossenen Studie ALXN1210-MG-306 mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab (FAS)

Studie Gruppe	ALXN1210-MG-306 (FAS)		
	Placebo (N = 89)	**Ravulizumab (N = 86)**	**Gesamt (N = 175)**
Alter zum Zeitpunkt der MG-Diagnose (Jahre)			
Mittelwert (SD)	43,7 (19,04)	48,6 (18,54)	46,1 (18,91)
Median	44,8	50,4	47,9

Studie Gruppe	ALXN1210-MG-306 (FAS)		
	Placebo (N = 89)	**Ravulizumab (N = 86)**	**Gesamt (N = 175)**
Min; Max	12; 81	12; 77	12; 81
Zeitraum zwischen MG-Diagnose und Einverständniserklärung zur Studienteilnahme (Jahre)			
Mittelwert (SD)	10,0 (8,90)	9,8 (9,68)	9,9 (9,27)
Median	7,6	5,7	6,5
Min; Max	0,5; 36,1	0,5; 39,5	0,5; 39,5
Typ der ersten klinischen MG-Präsentation, n (%)			
Okuläre MG	29 (32,6)	21 (24,4)	50 (28,6)
Generalisierte MG (gMG)	60 (67,4)	65 (75,6)	125 (71,4)
Zeit bis gMG wenn erste Präsentation okulär war (Monate)			
n	28	20	48
Mittelwert (SD)	24,1 (54,01)	15,2 (31,20)	20,4 (45,71)
Median	6,0	3,0	4,0
Min; Max	1,0; 288,0	1,0; 120,0	1,0; 288,0
Maximale klinische MGFA-Klassifizierung vor dem Screening, n (%)			
Klasse IIa	10 (11,2)	12 (14,0)	22 (12,6)
Klasse IIb	8 (9,0)	12 (14,0)	20 (11,4)
Klasse IIIa	23 (25,8)	12 (14,0)	35 (20,0)
Klasse IIIb	18 (20,2)	24 (27,9)	42 (24,0)
Klasse IVa	9 (10,1)	5 (5,8)	14 (8,0)
Klasse IVb	12 (13,5)	12 (14,0)	24 (13,7)
Klasse V	9 (10,1)	8 (9,3)	17 (9,7)
Klinische MGFA-Klassifizierung zur Baseline, n (%)			
Klasse IIa	24 (27,0)	22 (25,6)	46 (26,3)
Klasse IIb	15 (16,9)	17 (19,8)	32 (18,3)
Klasse IIIa	34 (38,2)	22 (25,6)	56 (32,0)
Klasse IIIb	11 (12,4)	19 (22,1)	30 (17,1)
Klasse IVa	4 (4,5)	2 (2,3)	6 (3,4)
Klasse IVb	1 (1,1)	4 (4,7)	5 (2,9)
Gesamtskalenwert MG-ADL zur Baseline			
Mittelwert (SD)	8,9 (2,30)	9,1 (2,62)	9,0 (2,46)
Median	9,0	9,0	9,0
Min; Max	6,0; 15,0	6,0; 24,0	6,0; 24,0
Gesamtskalenwert QMG zur Baseline			
Mittelwert (SD)	14,5 (5,26)	14,8 (5,21)	14,7 (5,22)

Studie Gruppe	ALXN1210-MG-306 (FAS)		
	Placebo (N = 89)	**Ravulizumab (N = 86)**	**Gesamt (N = 175)**
Median	14,0	15,0	15,0
Min; Max	2,0; 27,0	6,0; 39,0	2,0; 39,0
Unterstützung durch ein Beatmungsgerät zu einem beliebigen Zeitpunkt vor dem Screening, n (%)			
Ja	13 (14,6)	17 (19,8)	30 (17,1)
Nein	76 (85,4)	69 (80,2)	145 (82,9)
MG-Exazerbation einschließlich Krisenereignisse vor dem Screening, n (%)			
Ja	57 (64,0)	58 (67,4)	115 (65,7)
Nein	32 (36,0)	28 (32,6)	60 (34,3)
Gesamtzahl an Patienten mit MG-Exazerbation vor dem Screening, n (%)			
	53 (59,6)	52 (60,5)	105 (60,0)
Gesamtzahl an Patienten die MG-Medikamente zum Zeitpunkt der MG-Exazerbation nahmen, n (%)			
	51 (57,3)	47 (54,7)	98 (56,0)
Gesamtzahl an MG-Exazerbation vor dem Screening, n			
	169	100	269
Gesamtanzahl der Patientenjahre vor dem Screening			
	887,0	846,8	1733,8
Rate der MG-Exazerbation/100 Patientenjahre			
	19,1	11,8	15,5
Gesamtzahl der Patienten mit MG-Krisenereignissen vor dem Screening, n (%)			
	17 (19,1)	21 (24,4)	38 (21,7)
Gesamtzahl der Patienten die MG-Medikamente zum Zeitpunkt der MG-Krisenereignissen nahmen, n (%)			
	17 (19,1)	19 (22,1)	36 (20,6)
Gesamtzahl der MG-Krisenereignissen vor dem Screening, n			
	33	35	68
Rate der MG-Krisenereignissen/100 Patientenjahre			
	3,7	4,1	3,9

N: Gesamtanzahl an Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patienten im Analyseset; SD: Standardabweichung; Max: Maximum; MG: Myasthenia gravis; MG-ADL: Myasthenia gravis-Activities of Daily Living; Min: Minimum.

Tabelle 4-29: Charakterisierung der Studienpopulationen (krankheitsbezogene Charakteristika) – Der nicht-refraktären Patienten der eingeschlossenen Studie ALXN1210-MG-306 mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab (Teilpopulation a)

Studie **Gruppe**	**ALXN1210-MG-306 (Teilpopulation a)**		
	Placebo (N = 29)	**Ravulizumab (N = 37)**	**Gesamt (N = 66)**
Alter zum Zeitpunkt der MG-Diagnose (Jahre)			
Mittelwert (SD)	47,9 (19,75)	46,5 (19,74)	47,1 (19,60)
Median	54,5	48,2	49,6
Min; Max	12; 81	12; 75	12; 81
Zeitraum zwischen MG-Diagnose und Einverständniserklärung zur Studienteilnahme (Jahre)			
Mittelwert (SD)	11,0 (10,24)	10,4 (10,37)	10,7 (10,24)
Median	8,6	8,0	8,4
Min; Max	0,5; 35,2	0,5; 39,5	0,5; 39,5
Typ der ersten klinischen MG-Präsentation, n (%)			
Okuläre MG	8 (27,6)	8 (21,6)	16 (24,2)
Generalisierte MG (gMG)	21 (72,4)	29 (78,4)	50 (75,8)
Zeit bis gMG, wenn erste Präsentation okulär war (Monate)			
n	7	7	14
Mittelwert (SD)	13,9 (14,66)	24,1 (43,44)	19,0 (31,60)
Median	4,0	3,0	4,0
Min; Max	1,0; 38,0	1,0; 120,0	1,0; 120,0
Maximale klinische MGFA-Klassifizierung vor dem Screening, n (%)			
Klasse IIa	4 (13,8)	6 (16,2)	10 (15,2)
Klasse IIb	6 (20,7)	6 (16,2)	12 (18,2)
Klasse IIIa	9 (31,0)	6 (16,2)	15 (22,7)
Klasse IIIb	4 (13,8)	8 (21,6)	12 (18,2)
Klasse IVa	1 (3,4)	4 (10,8)	5 (7,6)
Klasse IVb	4 (13,8)	5 (13,5)	9 (13,6)
Klasse V	1 (3,4)	2 (5,4)	3 (4,5)
Klinische MGFA-Klassifizierung zur Baseline, n (%)			
Klasse IIa	9 (31,0)	6 (16,2)	15 (22,7)
Klasse IIb	5 (17,2)	12 (32,4)	17 (25,8)
Klasse IIIa	13 (44,8)	12 (32,4)	25 (37,9)
Klasse IIIb	1 (3,4)	5 (13,5)	6 (9,1)
Klasse IVa	1 (3,4)	1 (2,7)	2 (3,0)
Klasse IVb	0	1 (2,7)	1 (1,5)

Studie Gruppe	ALXN1210-MG-306 (Teilpopulation a)		
	Placebo (N = 29)	**Ravulizumab (N = 37)**	**Gesamt (N = 66)**
Gesamtskalenwert MG-ADL zur Baseline			
Mittelwert (SD)	9,2 (2,47)	9,5 (3,18)	9,4 (2,87)
Median	10,0	9,0	9,0
Min; Max	6,0; 14,0	6,0; 24,0	6,0; 24,0
Gesamtskalenwert QMG zur Baseline			
Mittelwert (SD)	15,1 (5,35)	14,9 (6,37)	15,0 (5,90)
Median	15,0	14,0	14,0
Min; Max	7,0; 25,0	6,0; 39,0	6,0; 39,0
Unterstützung durch ein Beatmungsgerät zu einem beliebigen Zeitpunkt vor dem Screening, n (%)			
Ja	2 (6,9)	7 (18,9)	9 (13,6)
Nein	27 (93,1)	30 (81,1)	57 (86,4)
MG-Exazerbation einschließlich Krisenereignisse vor dem Screening, n (%)			
Ja	14 (48,3)	23 (62,2)	37 (56,1)
Nein	15 (51,7)	14 (37,8)	29 (43,9)
Gesamtzahl an Patienten mit MG-Exazerbation vor dem Screening, n (%)			
	14 (48,3)	20 (54,1)	34 (51,5)
Gesamtzahl an Patienten die MG-Medikamente zum Zeitpunkt der MG-Exazerbation nahmen, n (%)			
	14 (48,3)	15 (40,5)	29 (43,9)
Gesamtzahl an MG-Exazerbation vor dem Screening, n			
	22	33	55
Gesamtanzahl der Patientenjahre vor dem Screening			
	319,2	384,8	704,0
Rate der MG-Exazerbation/100 Patientenjahre			
	6,9	8,6	7,8
Gesamtzahl der Patienten mit MG-Krisenereignissen vor dem Screening, n (%)			
	2 (6,9)	10 (27,0)	12 (18,2)
Gesamtzahl der Patienten die MG-Medikamente zum Zeitpunkt der MG-Krisenereignissen nahmen, n (%)			
	2 (6,9)	9 (24,3)	11 (16,7)
Gesamtzahl der MG-Krisenereignissen vor dem Screening, n			
	2	13	15
Rate der MG-Krisenereignissen/100 Patientenjahre			
	0,6	3,4	2,1

Studie Gruppe	ALXN1210-MG-306 (Teilpopulation a)		
	Placebo (N = 29)	Ravulizumab (N = 37)	Gesamt (N = 66)
N: Gesamtanzahl an Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patienten im Analyseset; SD: Standardabweichung; Max: Maximum; MG: Myasthenia gravis; MG-ADL: Myasthenia Gravis – Activities of Daily Living; Min: Minimum.			

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 Wirksamkeit und Sicherheit von Ravulizumab wurde in einer randomisierten, Placebo-kontrollierten und multizentrischen Phase-3-Studie (ALXN1210-MG-306) bei Komplementinhibitor-naiven erwachsenen Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis untersucht. Die Therapie mit Ravulizumab erfolgte in der RCT-Phase über einen Zeitraum von 26 Wochen.

Studiendesign und Studiendurchführung

Ort der Durchführung

Die Studie ALXN1210-MG-306 wurde in insgesamt 85 Studienzentren in 13 Ländern durchgeführt: Kanada, Tschechische Republik, Dänemark, Frankreich, Deutschland, Israel, Italien, Japan, Niederlande, Niederlanden, Südkorea, Spanien, Schweiz und USA.

Studienphasen

ALXN1210-MG-306 ist eine randomisierte, Placebo-kontrollierte und multizentrische Phase-3-Studie zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit von Ravulizumab zur intravenösen Infusion bei Komplementinhibitor-naiven erwachsenen Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis. Die Studie besteht aus einer bis zu 4 Wochen langen Screening-Phase, einer anschließenden 26-wöchigen doppelt verblindeten Phase mit Behandlung und einer bis zu 4 Jahre langen offenen Extensionsphase.

Ein- und Ausschlusskriterien

Ein für die Studie geeigneter Patient musste alle folgenden Einschlusskriterien erfüllen, um für diese Studie in Frage zu kommen:

1. Männliche und weibliche Patienten müssen zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung ≥ 18 Jahre alt sein.

2. Die Diagnose Myasthenia gravis (MG) muss mindestens 6 Monate (180 Tage) vor dem Datum des Screening-Termins gestellt worden sein, wie durch protokollspezifische Kriterien bestätigt (siehe unten).

3. Die Diagnose MG muss durch die folgenden Tests gestellt werden:

a) Positiver serologischer Test auf Acetylcholinrezeptor (AChR) -Antikörper, wie beim Screening bestätigt, und

b) Einer der folgenden Punkte:

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

4. Myasthenia gravis Foundation of America (MGFA) Klasse II bis IV liegt beim Screening vor.

5. Myasthenia gravis – Activities of Daily Living (MG-ADL) -Profil muss beim Screening und bei der Randomisierung (Tag 1) ≥ 6 sein.

6. Patienten, die mit einer der folgenden Substanzen behandelt werden, müssen eine konstante Dosierung für die unten angegebenen Zeiträume vor dem Datum des Screening-Besuchs erhalten haben:

- Azathioprin: Patienten müssen seit ≥ 6 Monaten (180 Tagen) mit Azathioprin behandelt worden sein und seit ≥ 2 Monaten (60 Tagen) eine konstante Dosierung erhalten.
- Immunsuppressive Therapien (d.h. Mycophenolat-Mofetil, Methotrexat, Ciclosporin, Tacrolimus oder Cyclophosphamid), müssen seit ≥ 3Monaten (90 Tagen) mit der IST behandelt worden sein und seit ≥ 1 Monat (30 Tagen) eine konstante Dosierung erhalten haben.
- Orale Glukokortikoide müssen seit ≥ 4 Wochen (28 Tagen) in einer stabilen Dosis eingenommen worden sein.

- Ein Cholinesterase-Inhibitor muss zum Zeitpunkt des Screening-Besuchs bereits seit ≥ 2 Wochen (14 Tagen) in einer stabilen Dosis verabreicht worden sein.

7. Um das Risiko einer Meningokokken-Infektion (*N. meningitidis*) zu verringern, müssen alle Patienten innerhalb der letzten 3 Jahre vor oder zum Zeitpunkt der ersten Einnahme der Studienmedikation gegen Meningokokken geimpft sein. Patienten, die weniger als 2 Wochen nach einer Meningokokken-Impfung mit der Studienmedikation beginnen, müssen bis 2 Wochen nach der Impfung mit geeigneten prophylaktischen Antibiotika behandelt werden.

8. Körpergewicht ≥ 40 kg zum Zeitpunkt der Untersuchung.

9. Patienten im gebärfähigen Alter und Patienten mit Partnern im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für 8 Monate nach der letzten Dosis der Studienmedikation die im Protokoll festgelegten Verhütungsvorschriften zur Vermeidung einer Schwangerschaft einhalten.

10. Patienten müssen in der Lage sein, eine unterzeichnete Einwilligung nach Aufklärung zu geben. Dies schließt die Einhaltung der Anforderungen und Einschränkungen ein, die in der Einverständniserklärung (ICF) und im Prüfplan aufgeführt sind.

Ein Patient, der eines der folgenden Ausschlusskriterien erfüllte, kam für diese Studie nicht in Frage:

1. Vorhandensein eines aktiven oder unbehandelten Thymoms sowie Thymuskarzinoms oder bösartiger Erkrankungen des Thymus in der Vorgeschichte, es sei denn, sie gelten durch eine angemessene Behandlung als geheilt und es gibt seit ≥ 5 Jahren vor dem Screening keine Anzeichen für ein Wiederauftreten.

2. Thymektomie in der Vorgeschichte innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening.

3. Überempfindlichkeit gegen einen der Bestandteile der Studienmedikation in der Vorgeschichte, einschließlich Überempfindlichkeit gegen murine Proteine.

4. Anamnese einer Meningokokken-Infektion *(N. meningitidis)*.

5. Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV), nachgewiesen durch HIV-1- oder HIV-2-Antikörpertiter.

6. Bekannter medizinischer oder psychologischer Zustand oder Risikofaktor, der nach Ansicht des Prüfarztes die uneingeschränkte Teilnahme des Patienten an der Studie beeinträchtigen, ein zusätzliches Risiko für den Patienten darstellt oder die Beurteilung des Patienten oder das Ergebnis der Studie beeinträchtigen könnten.

7. Hospitalisierung von ≥ 24 Stunden innerhalb der letzten 4 Wochen (28 Tage) vor dem Screening, unabhängig der Gründe.

8. Klinische Merkmale, die nach Ansicht des Prüfarztes auf eine myasthene Krise oder klinische Verschlechterung zum Zeitpunkt des Screening-Besuchs oder zu einem Zeitpunkt vor der Randomisierung hindeuten.

9. Weibliche Patienten, die schwanger werden wollen oder derzeit schwanger sind oder stillen.

10. Patientinnen, die beim Screening oder an Tag 1 einen positiven Schwangerschaftstest vorweisen.

11. Anwendung der folgenden Substanzen innerhalb des unten angegebenen Zeitraums:

- IVIg innerhalb der letzten 4 Wochen (28 Tage) vor der Randomisierung (Tag 1)
- Anwendung von Plasmaaustausch/Plasmapherese innerhalb der letzten 4 Wochen (28 Tage) vor der Randomisierung (Tag 1)
- Anwendung von Rituximab innerhalb der letzten 6 Monate (180 Tage) vor dem Screening

12. Patienten, die zuvor eine Behandlung mit Komplementinhibitoren erhalten haben (z.B. Eculizumab).

13. Teilnahme an einer anderen interventionellen Behandlungsstudie oder Anwendung einer experimentellen Therapie innerhalb von 30 Tagen vor Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation an Tag 1 in dieser Studie oder innerhalb von 5 Halbwertszeiten der Studienmedikation, je nachdem, welcher Wert größer ist.

Prüfintervention und Dosierung

Während der doppelt verblindeten RCT-Phase erhielten die Patienten intravenöse Infusionen mit Ravulizumab gemäß Produktinformation (1) in körpergewichtsabhängiger Dosierung (Tabelle 4-25) oder einem abgestimmten Placebo (gepufferte Lösung, die in der Zusammensetzung mit dem Formulierungspuffer für Ravulizumab identisch ist). In der RCT-Phase erhielten die Patienten an Tag 1 zunächst die Initialdosis. An Tag 15 sowie nachfolgend alle 8 Wochen erhielten die Patienten jeweils eine Erhaltungsdosis Ravulizumab oder Placebo. Nach der 26-wöchigen RCT-Phase konnten die Patienten im Rahmen der offenen Extensionsphase weiterhin Ravulizumab für maximal 2 Jahre erhalten.

Nach Abschluss der Untersuchungen an Tag 183 (Woche 26) erhielten die Patienten in der Placebo-Gruppe und die Patienten in der Ravulizumab-Gruppe eine verblindete Ravulizumab-Dosis von 900 mg (Initialdosis für die Placebo-Gruppe), um die Verblindung der der RCT-Phase aufrechtzuerhalten. Ab Woche 28 begannen alle Patienten alle 8 Wochen mit offenen Ravulizumab-Erhaltungsdosen.

Während der gesamten Studie war eine Notfalltherapie (z.B. hochdosiertes Glukokortikoid, Plasmaaustausch/Plasmapherese IVIg) erlaubt, wenn bei einem Patienten eine im Protokoll definierte klinische Verschlechterung eintrat. Die Behandlung wurde nach Ermessen des

Prüfarztes festgelegt. Eine zusätzliche Studienmedikation war erforderlich, wenn eine Plasmaaustausch/Plasmapherese oder IVIg-Notfalltherapie an Tagen ohne Studienbehandlung durchgeführt wurde. Keine zusätzliche Dosierung der Studienmedikation war erforderlich, wenn die Plasmaaustausch/Plasmapherese oder IVIg-Infusion vor der Verabreichung der Studienmedikation an einem Dosierungstag erfolgte.

Patienten, die zum Zeitpunkt der Screening-Visite mit IST behandelt wurden, durften während der offenen Extensionsphase weiterhin IST erhalten. Während der RCT-Phase der Studie durfte die Dosierung der IST nur geändert und/oder eine neue IST hinzugefügt werden, wenn der Prüfarzt dies als medizinisch notwendig erachtete.

Zeitraum und Datenschnitte

Der Studienzeitraum begann am 26. März 2019 mit dem ersten Patienten, der randomisiert wurde. Die primäre Analyse (CSR Version 1) umfasste den 26-wöchigen RCT-Phase für alle Patienten, die an der Studie teilnahmen und basierte auf dem Datenschnitt (engl. data cutoff date) vom 11. Mai 2021, der DBL (engl. database lock date) war der 30. Juni 2021. Zusätzlich wurden Langzeit-Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse für Patienten in der offenen Extensionsphase erhoben. Die Analysen der offenen Extensionsphase basieren auf dem Datenschnitt vom 9. November 2021 (151, 153).

Analysepopulationen

- Randomisiertes Set: Alle randomisierten Patienten, gruppiert nach randomisierter Behandlungsgruppe.
- PK Analysis Set (PKAS): Alle mit Ravulizumab behandelten Patienten, bei denen mindestens eine Post-Baseline-Pharmakokinetik (PK) -Konzentration verfügbar ist.
- Full Analysis Set (FAS): Alle randomisierten Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation, gruppiert nach randomisierte Behandlungsgruppe.
- Per Protocol Set (PPS): Teilmenge des FAS ohne größere Protokollabweichungen während des randomisiert-kontrollierten Zeitraums, gruppiert nach randomisierter Behandlungsgruppe.
- Safety Set (SS): Alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation, gruppiert nach der tatsächlich erhaltenen Behandlung.
- Open-label Extension Set: Alle Patienten mit mindestens einer Dosis Ravulizumab ab Woche 26.

Patientencharakteristika

Demographische Charakteristika zur Baseline (FAS)

Eine Übersicht der demografischen Patientencharakteristika zur Baseline ist in Tabelle 4-26 dargestellt. In die Studie ALXN1210-MG-306 wurden insgesamt 175 Patienten

eingeschlossen, von denen 86 männlich (49,1 %) und 89 weiblich (50,9 %) waren. Diese gleichmäßige Geschlechterverteilung wurde ebenfalls in der Placebo-Gruppe (49,4 % männlich, 50,6 % weiblich) und der Ravulizumab-Gruppe (48,8 % männlich, 51,2 % weiblich) eingehalten.

Die Patienten in der Placebo-Gruppe waren zum Großteil nicht der Hispanischen- oder der Latino-Ethnizität zugehörig (87,6 %), dies ließ sich auch in der Ravulizumab-Gruppe feststellen (91,9 %). In der Placebo-Gruppe waren mit 61 Patienten (68,5 %) beziehungsweise in der Ravulizumab-Gruppe mit 67 Patienten (77,9 %) die Mehrheit der Patienten weiß. Weiterhin hatten 16 Patienten (18,0 %) in der Placebo-Gruppe und 15 Patienten (17,4 %) in der Ravulizumab-Gruppe einen asiatischen Hintergrund und sind damit die zweithäufigste Ethnizität in der Studie. Die meisten Patienten beider Behandlungsgruppen stammten aus der Region Nordamerika oder Europa und nur zu geringen Anteilen aus Asien. In der Placebo-Gruppe gab es 40 Patienten (44,9 %) aus Nordamerika und 33 Patienten (37,1 %) aus Europa und in der Ravulizumab-Gruppe 40 Patienten (46,5 %) aus Nordamerika und 31 Patienten (36,0 %) aus Europa.

Das Alter zum Zeitpunkt der ersten Infusion lag in der Placebo-Gruppe im Mittel bei 53,3 Jahren (SD = 16,05; Median = 55 Jahre). Nach Alterskategorien eingeteilt waren 65 Patienten (73,0 %) zwischen 18 und 65 Jahren alt und 24 Patienten (27,0 %) über 65 Jahre alt. Das mittlere Körpergewicht lag in der Placebo-Gruppe bei 90,9 kg (SD = 29,45; Median = 89,0 kg). Nach Kategorien eingeteilt hatten 11 Patienten (12,4 %) ein Körpergewicht von 40 bis 60 kg, 47 Patienten (52,8 %) ein Körpergewicht von 60 bis 100 kg und 31 Patienten (34,8 %) ein Körpergewicht über 100 kg. In der Ravulizumab-Gruppe zeigte sich hinsichtlich des Alters und des Körpergewichts eine ähnliche Verteilung. Das Alter zum Zeitpunkt der ersten Infusion lag in der Ravulizumab-Gruppe im Mittel bei 58,0 Jahren (SD = 13,82; Median = 61,5 Jahre). Nach Alterskategorien eingeteilt waren 56 Patienten (65,1 %) zwischen 18 und 65 Jahren alt und 30 Patienten (34,9 %) über 65 Jahre alt. Das mittlere Körpergewicht lag in der Ravulizumab-Gruppe bei 91,6 kg (SD = 23,37; Median = 91,7 kg). Nach Kategorien eingeteilt hatten 7 Patienten (8,1 %) ein Körpergewicht von 40 bis 60 kg, 47 Patienten (54,7 %) ein Körpergewicht von 60 bis 100 kg und 32 Patienten (37,2 %) ein Körpergewicht über 100 kg.

Zusammenfassend waren die Patientencharakteristika der Behandlungsgruppen vergleichbar. Dieser Umstand wurde in der Studienauswertung anhand Stratifizierung nach „Region“ zusätzlich sichergestellt.

Demographische Charakteristika zur Baseline (Teilpopulation a)

Eine Übersicht der demografischen Patientencharakteristika zur Baseline ist in Tabelle 4-27 dargestellt. In die Studie ALXN1210-MG-306 wurden insgesamt 66 Patienten eingeschlossen, von denen 30 männlich (45,5 %) und 36 weiblich (54,5 %) waren. Diese gleichmäßige Geschlechterverteilung wurde ebenfalls in der Placebo-Gruppe (44,8 % männlich, 55,2 % weiblich) und der Ravulizumab-Gruppe (45,9 % männlich, 54,1 % weiblich) eingehalten. Diese

Werte sind vergleichbar mit denen der Gesamtpopulation der Studie ALXN1210-MG-306 (FAS).

Die Patienten in der Placebo-Gruppe waren zum Großteil nicht der Hispanischen- oder der Latino-Ethnizität zugehörig (96,6 %), dies ließ sich auch in der Ravulizumab-Gruppe feststellen (89,2 %). In der Placebo-Gruppe waren mit 22 Patienten (75,9 %) beziehungsweise in der Ravulizumab-Gruppe mit 31 Patienten (83,8 %) die Mehrheit der Patienten weiß. Weiterhin hatten 3 Patienten (10,3 %) in der Placebo-Gruppe und 3 Patienten (8,1 %) in der Ravulizumab-Gruppe einen asiatischen Hintergrund und sind damit die zweithäufigste Ethnizität in der Studie. Die meisten Patienten beider Behandlungsgruppen stammten aus der Region Nordamerika oder Europa und nur zu geringen Anteilen aus Asien. In der Placebo-Gruppe gab es 18 Patienten (62,1 %) aus Nordamerika und 8 Patienten (27,6 %) aus Europa und in der Ravulizumab-Gruppe 19 Patienten (51,4 %) aus Nordamerika und 15 Patienten (40,5 %) aus Europa. Diese Werte sind vergleichbar mit denen der Gesamtpopulation der Studie ALXN1210-MG-306 (FAS).

Das Alter zum Zeitpunkt der ersten Infusion lag in der Placebo-Gruppe im Mittel bei 58,6 Jahren (SD = 15,38; Median = 60,0 Jahre). Nach Alterskategorien eingeteilt waren 18 Patienten (62,1 %) zwischen 18 und 65 Jahren alt und 11 Patienten (37,9 %) über 65 Jahre alt. Das mittlere Körpergewicht lag in der Placebo-Gruppe bei 94,4 kg (SD = 27,96; Median = 93,7 kg). Nach Kategorien eingeteilt hatten 3 Patienten (10,3 %) ein Körpergewicht von 40 bis 60 kg, 14 Patienten (48,3 %) ein Körpergewicht von 60 bis 100 kg und 12 Patienten (41,4 %) ein Körpergewicht über 100 kg. In der Ravulizumab-Gruppe zeigte sich hinsichtlich des Alters und des Körpergewichts eine ähnliche Verteilung. Das Alter zum Zeitpunkt der ersten Infusion lag in der Ravulizumab-Gruppe im Mittel bei 56,5 Jahren (SD = 15,50; Median = 62,0 Jahre). Nach Alterskategorien eingeteilt waren 26 Patienten (70,3 %) zwischen 18 und 65 Jahren alt und 11 Patienten (29,7 %) über 65 Jahre alt. Das mittlere Körpergewicht lag in der Ravulizumab-Gruppe bei 90,0 kg (SD = 18,89; Median = 89,7 kg). Nach Kategorien eingeteilt hatte 1 Patient (2,7 %) ein Körpergewicht von 40 bis 60 kg, 22 Patienten (59,5 %) ein Körpergewicht von 60 bis 100 kg und 14 Patienten (37,8 %) ein Körpergewicht über 100 kg. Diese Werte sind vergleichbar mit denen der Gesamtpopulation der Studie ALXN1210-MG-306 (FAS).

Anhand der demographischen Charakteristika der Patienten zeigte sich auch für die nicht-refraktäre Teilpopulation a eine vergleichbare Verteilung innerhalb beider Studienarme.

Krankheitsspezifische Charakteristika (FAS)

Eine Übersicht der demografischen Patientencharakteristika zur Baseline ist in Tabelle 4-28 dargestellt. In die Studie ALXN1210-MG-306 wurden insgesamt 175 Patienten eingeschlossen. Im Durchschnitt lag das Alter der eingeschlossenen Patienten zum Zeitpunkt der MG-Diagnose bei 46,1 Jahren (SD = 18,91; Median = 47,9 Jahre). In den Studiengruppen lag der Altersdurchschnitt bei einem vergleichbaren Niveau. Die Patienten der Placebo-Gruppe waren im Durchschnitt 43,7 Jahre (SD = 19,04; Median = 44,8) alt. Für die Patienten der

Ravulizumab-Gruppe lag das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der MG-Diagnose bei 48,6 Jahren (SD = 18,54; Median = 50,4).

Für die Patienten des Placebo-Arms fand die erste klinische MG-Präsentation bei 29 Patienten (32,6 %) als okuläre MG und bei 60 Personen (67,4 %) als generalisierte MG (gMG) statt. Für die Ravulizumab-Gruppe trat die erste klinische MG-Präsentation mit einer ähnlichen Verteilung bei 21 Patienten (24,4 %) als okuläre MG und bei 65 der Patienten (75,6 %) als gMG auf. Für die Patienten, bei denen sich vorerst ein okuläres MG präsentierte, dauerte es in der Placebo-Gruppe durchschnittlich 24,1 Monate (SD = 54,01; Median = 6,0) bis zur ersten Präsentation von gMG. Für die Patienten der Ravulizumab-Gruppe mit okulärem MG betrug die durchschnittliche Dauer bis zur ersten Präsentation von gMG durchschnittlich 15,2 Monate (SD = 31,20; Median = 3,0).

Von den Patienten der Placebo-Gruppe wurden zur Baseline 24 Patienten (27,0 %) der nach der klinischen MGFA-Klassifizierung gebildeten Klasse IIa zugeordnet. In die Klasse IIb wurden 15 Patienten (16,9 %) der Patienten des Placebo-Arms zugeordnet. Der Klasse IIIa wurde mit 34 Patienten (38,2 %) der größte Anteil der Patienten zugeordnet. Zur Klasse IIIb wurden 11 Patienten (12,4 %), zur Klasse Klasse IVa 4 Patienten (4,5 %) und zur Klasse IVb 1 Patient (1,1 %) kategorisiert. Für die Patienten der Ravulizumab-Gruppe erfolgte eine vergleichbare klinische MGFA-Klassifizierung. In die Klasse IIa wurden 22 Patienten (25,6 %), in die Klasse IIb 17 Patienten (19,8 %) und in die Klasse IIIa 22 Patienten (25,6 %) eingestuft. Von der Ravulizumab-Gruppe wurden 19 Patienten (22,1 %) der Klasse IIIb, 2 Patienten (2,3 %) der Klasse IVa und 4 Patienten (4,7 %) der Klasse IVb zugeordnet.

Im Gesamtskalenwert des MG-ADL zeigten die Patienten des Placebo-Arms zur Baseline durchschnittlich 8,9 Punkte (SD = 2,30; Median = 9,0). Für die Patienten des Ravulizumab-Arms lag dieser Wert im Mittel bei 9,1 Punkte (SD = 2,62; Median = 9,0). Im Gesamtskalenwert des QMG gaben die Patienten der Placebo-Gruppe durchschnittlich 14,5 Punkte (SD = 5,26; Median = 14,0) an. Für die Patienten der Ravulizumab-Gruppe betrug der durchschnittliche Gesamtskalenwert 14,8 Punkte (SD = 5,21; Median = 15,0).

Vor dem Screening lag der Patientenanteil bezüglich einer zu einem beliebigen Zeitpunkt stattgefundenen Unterstützung durch ein Beatmungsgerät in der Placebo-Gruppe bei 13 Patienten (14,6 %). Bisher keine Unterstützung durch ein Beatmungsgerät erhielten hingegen 76 Patienten (85,4 %). Diese Verteilung lag für die Ravulizumab-Gruppe bei 17 Patienten (19,8 %) mit erhaltener Unterstützung vor dem Screening und 69 Patienten (80,2 %) ohne bisherige Unterstützung durch ein Beatmungsgerät.

Eine MG-Exazerbation vor dem Screening zeigten in der Placebo-Gruppe 53 Patienten (59,6 %). Die Patientenanzahl mit einer bis zum Screening stattgefundenen Exazerbation betrug in der Ravulizumab-Gruppe hingegen 52 Patient (60,5 %).

Zusammenfassend waren die verschiedenen Krankheitsspezifische Charakteristika der Behandlungsgruppen vergleichbar ausgeprägt.

Krankheitsspezifische Charakteristika (Teilpopulation a)

Eine Übersicht der krankheitsspezifischen Patientencharakteristika zur Baseline ist in Tabelle 4-29 dargestellt. In die Studie ALXN1210-MG-306 wurden insgesamt 66 Patienten eingeschlossen. Im Durchschnitt lag das Alter der eingeschlossenen Patienten zum Zeitpunkt der MG-Diagnose bei 47,1 Jahren (SD = 19,60; Median = 49,6 Jahre). In den Studiengruppen lag der Altersdurchschnitt bei einem vergleichbaren Niveau. Die Patienten der Placebo-Gruppe waren im Durchschnitt 47,9 Jahre (SD = 19,75; Median = 54,5) alt. Für die Patienten der Ravulizumab-Gruppe lag das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der MG-Diagnose bei 46,5 Jahren (SD = 19,74; Median = 48,2). Diese Werte sind vergleichbar mit denen der Gesamtpopulation der Studie ALXN1210-MG-306 (FAS).

Für die Patienten des Placebo-Arms fand die erste klinische MG-Präsentation bei 8 Patienten (27,6 %) als okuläre MG und bei 21 Personen (72,4 %) als generalisierte MG (gMG) statt. Für die Ravulizumab-Gruppe trat die erste klinische MG-Präsentation mit einer ähnlichen Verteilung bei 8 Patienten (21,6 %) als okuläre MG und bei 29 der Patienten (78,4 %) als gMG auf. Für die Patienten, bei denen sich vorerst ein okuläres MG präsentierte, dauerte es in der Placebo-Gruppe durchschnittlich 13,9 Monate (SD = 14,66; Median = 4,0) bis zur ersten Präsentation von gMG. Für die Patienten der Ravulizumab-Gruppe mit okulärem MG betrug die durchschnittliche Dauer bis zur ersten Präsentation von gMG durchschnittlich 24,1 Monate (SD = 43,44; Median = 3,0). Diese Werte sind vergleichbar mit denen der Gesamtpopulation der Studie ALXN1210-MG-306 (FAS).

Von den Patienten der Placebo-Gruppe wurden zur Baseline 9 Patienten (31,0 %) der nach der klinischen MGFA-Klassifizierung gebildeten Klasse IIa zugeordnet. In die Klasse IIb wurden 5 Patienten (17,2 %) der Patienten des Placebo-Arms zugeordnet. Der Klasse IIIa wurde mit 13 Patienten (44,8 %) der größte Anteil der Patienten zugeordnet. Zur Klasse IIIb wurde 1 Patient (3,4 %), zur Klasse Klasse IVa 1 Patienten (3,4 %) und zur Klasse IVb kein Patient kategorisiert. Für die Patienten der Ravulizumab-Gruppe erfolgte eine vergleichbare klinische MGFA-Klassifizierung. In die Klasse IIa wurden 6 Patienten (16,2 %), in die Klasse IIb 12 Patienten (32,4 %) und in die Klasse IIIa 12 Patienten (32,4 %) eingestuft. Von der Ravulizumab-Gruppe wurden 5 Patienten (13,5 %) der Klasse IIIb, 1 Patient (2,7 %) der Klasse IVa und 1 Patienten (2,7 %) der Klasse IVb zugeordnet. Diese Werte sind vergleichbar mit denen der Gesamtpopulation der Studie ALXN1210-MG-306 (FAS).

Im Gesamtskalenwert des MG-ADL zeigten die Patienten des Placebo-Arms zur Baseline durchschnittlich 9,2 Punkte (SD = 2,47; Median = 10,0). Für die Patienten des Ravulizumab-Arms lag dieser Wert im Mittel bei 9,5 Punkte (SD = 3,18; Median = 9,0). Im Gesamtskalenwert des QMG gaben die Patienten der Placebo-Gruppe durchschnittlich 15,1 Punkte (SD = 5,35; Median = 15,0) an. Für die Patienten der Ravulizumab-Gruppe betrug der durchschnittliche Gesamtskalenwert 14,9 Punkte (SD = 6,37; Median = 14,0). Diese Werte sind vergleichbar mit denen der Gesamtpopulation der Studie ALXN1210-MG-306 (FAS).

Vor dem Screening lag der Patientenanteil bezüglich einer zu einem beliebigen Zeitpunkt stattgefundenen Unterstützung durch ein Beatmungsgerät in der Placebo-Gruppe bei

2 Patienten (6,9 %). Bisher keine Unterstützung durch ein Beatmungsgerät erhielten hingegen 27 Patienten (93,1 %). Diese Verteilung lag für die Ravulizumab-Gruppe bei 7 Patienten (18,9 %) mit erhaltener Unterstützung vor dem Screening und 30 Patienten (81,1 %) ohne bisherige Unterstützung durch ein Beatmungsgerät. Diese Werte sind vergleichbar mit denen der Gesamtpopulation der Studie ALXN1210-MG-306 (FAS).

Eine MG-Exazerbation vor dem Screening zeigten in der Placebo-Gruppe 14 Patienten (48,3 %). Die Patientenanzahl mit einer bis zum Screening stattgefundenen Exazerbation betrug in der Ravulizumab-Gruppe hingegen 20 Patient (54,1 %).

An den krankheitsspezifischen Charakteristika der Patienten zeigt sich auch für die nicht-refraktäre Teilpopulation a eine vergleichbare Verteilung innerhalb beider Studienarme.

Patientenrelevante Endpunkte

Um die Sicherheit, Verträglichkeit und klinische Wirksamkeit von Ravulizumab zu bewerten, wurden folgende Endpunkte erhoben:

Mortalität

- Inzidenz von Tod (als Teil der unerwünschten Ereignisse)

Morbidität

- Veränderung von Alltagsaktivitäten gemessen anhand der Veränderung im Gesamtskalenwert oder im Skalenwert der Subkomponenten des Myasthenia gravis – Activities of Daily Living (MG-ADL) Fragebogen, sowie am Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert des MG-ADL

- Ausprägung der Muskelschwäche bestimmt anhand der Veränderung im Gesamtskalenwert oder in Skalenwerten der Subkomponenten des Quantitative Myasthenia gravis (QMG) Fragebogen, sowie im Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert des QMG und Veränderung im Gesamtskalenwert des Myasthenia gravis Composite (MGC) Fragebogen sowie Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert des MGC

- Therapieansprechen ermittelt anhand der Myasthenia gravis Foundation of America Post-Intervention Status (MGFA-PIS) -Kategorie

- Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen anhand der Veränderung im Skalenwert der European Quality of Life 5-Dimensions 5-Level visuelle Analogskala (EQ-5D VAS) und dem Patientenanteil mit einer Verbesserung im Skalenwert der EQ-5D VAS

- Hospitalisierung festgestellt anhand der Inzidenz von Hospitalisierungen, Hospitalisierungen im Zusammenhang mit MG oder der Inzidenz von klinischer Verschlechterung oder myasthenen Krisen

- Fatigue gemessen als Veränderung im Gesamtskalenwert des Neurological Quality of Life-Fatigue (Neuro-QoL-Fatigue) Fragebogen und dem Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert des Neuro-QoL-Fatigue

Lebensqualität

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität ermittelt im Revised 15-Component Myasthenia gravis Quality of Life (MG-QoL15r) Fragebogen als Veränderung im Gesamtskalenwert sowie Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert

Sicherheit

- Inzidenz von Unerwünschten Ereignissen und Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignissen

- Immunogenität festgestellt über Anti-drug antibodies (ADA)

- Suizidalität als Patientenanteil mit Suizidgedanken ermittelt anhand der Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)

PK/PD Parameter

- Pharmakokinetik (PK) Parameter: Maximale Serumkonzentration und Serumkonzentration von Ravulizumab am Ende eines Dosierungsintervalls

- Pharmakodynamik (PD) Parameter: Serumkonzentration von freiem Komplementfaktor C5

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 4-30: 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			
ALXN1210-MG-306 (RCT-Phase)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
ALXN1210-MG-306 (Extensionsphase)	ja	ja	nein	nein	ja	ja	hoch
ECU-MG-301	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die vorliegende Bewertung des Verzerrungspotenzials begründet sich auf der Auswertung der Studienmethodik in Anhang 4-E sowie auf der in Anhang 4-F dargestellten Bewertung des Verzerrungspotenzials.

Bei den Studien ALXN1210-MG-306 und ECU-MG-301 handelt es sich um randomisierte, Placebo-kontrollierte und verblindete multizentrische Phase 3-Studien zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit von Ravulizumab (ALXN1210-MG-306) und Eculizumab (ECU-MG-301) zur intravenösen Infusion bei Komplementinhibitor-naiven erwachsenen Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis. Die Studie ALXN1210-MG-306 besteht aus einer bis zu 4 Wochen langen Screening-Phase, einer anschließenden 26-wöchigen doppelt verblindeten Phase mit Behandlung und einer bis zu 4 Jahre langen offenen Extensionsphase, in der alle Patienten mit Ravulizumab behandelt wurden. Die Studie ECU-MG-301 bestand aus einer 26-wöchigen doppelt verblindeten Behandlungsphase und anschließendem 8-wöchigem Safety Follow up.

Die Patienten der Studie ALXN1210-MG-306 wurden am ersten Tag der Studie randomisiert, nachdem der Prüfarzt ihre Eignung festgestellt hatte. Dabei wurden die Patienten 1:1 entweder einer IV-Infusion mit Ravulizumab oder einer IV-Infusion mit Placebo zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte zentral anhand interaktiver Antworttechnologie (engl. interactive response technology, IRT). Der randomisierte Code wurde vom IRT-Anbieter verwaltet. Während der Extensionsphase wurden regelmäßige Analysen und Berichte gemäß den gesetzlichen Bestimmungen durchgeführt.

Nach Abschluss der Untersuchungen der RCT-Phase an Tag 183 (Woche 26) erhielten die Patienten in der Placebo-Gruppe und die Patienten in der Ravulizumab-Gruppe eine verblindete Ravulizumab-Dosis von 900 mg (Initialdosis für die Placebo-Gruppe), um die Verblindung der

der RCT-Phase aufrechtzuerhalten. Ab Woche 28 begannen alle Patienten mit offenen Ravulizumab-Erhaltungsdosen alle 8 Wochen.

Die Patienten der Studie ECU-MG-301 wurden am ersten Tag der Studie im Verhältnis 1:1 in den Eculizumab-Arm oder den Placebo-Arm randomisiert. Es wurden insgesamt 126 Patienten randomisiert, von denen 63 Patienten dem Eculizumab-Arm und 63 Patienten dem Placebo-Arm zugeteilt wurden. Die Randomisierung erfolgte Zentren-übergreifend über ein interaktives Sprach-/Web Response-System (engl. interactive voice or web response system, IXRS).

Verblindet waren in beiden Studien, während der 26-wöchigen doppelt verblindeten Studienphase: die Patienten, diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten (Prüfärzte und jegliches Personal am Studienstandort, jegliches Personal des Sponsors und von diesem beauftragte Personen) und diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten.

Es werden die Ergebnisse des FAS und des Extensionssets dargestellt. Die FAS-Population ist definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Ravulizumab (ALXN1210-MG-306) oder Eculizumab (ECU-MG-301) erhalten haben. Da alle randomisierten Patienten eine Dosis Ravulizumab (ALXN1210-MG-306) oder Eculizumab (ECU-MG-301) erhalten haben, umfasst das FAS alle randomisierten Patienten. Daher wird das FAS als eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips verstanden. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. Abschließend wird das Verzerrungspotential beider Studien somit insgesamt als niedrig eingestuft.

Bei der Aufteilung des FAS in die Teilpopulationen wurde das Verzerrungspotential anhand der Baseline-Charakteristika geschätzt. Da auch hier eine Gleichverteilung und somit die Randomisierung innerhalb der Gruppen weiterhin bestand, wird für die Analysen der Teilpopulation a der Studie ALXN1210-MG-306 das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

Neben den Daten für das FAS und die Teilpopulation a werden für die Studie ALXN1210-MG-306 die Ergebnisse der offenen Extensionsphase des FAS dargestellt. Für die offene Extensionsphase wurde das Verzerrungspotenzial aufgrund der fehlenden Randomisierung als „hoch“ bewertet. Durch die fehlende Verblindung in der Extensionsphase besteht grundsätzlich ein Verzerrungspotenzial für die dargestellten Ergebnisse. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wurde das Verzerrungspotenzial daher auf Studienebene für die initiale doppelt verblindete Studienphase mit „niedrig“, für die folgende Extensionsphase mit „hoch“ beurteilt.

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 4-31: Matrix aller im Dossier eingeschlossenen Studienendpunkte mit Ravulizumab, der Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Studie ALXN121-MG-306, zweckmäßige Vergleichstherapie der Teilpopulation a)

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	Teilpopulation a ALXN1210-MG-306
Mortalität	Tod	Inzidenz von Tod	X
Morbidität	Veränderung von Alltagsaktivitäten	Veränderung im Gesamtskalenwert des MG-ADL	X[1]
		Veränderung im Skalenwert der Subkomponenten des MG-ADL	X[E]
		Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert des MG-ADL	X[2]
	Ausprägung der Muskelschwäche	Veränderung im Gesamtskalenwert des QMG	X[2]
		Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert des QMG	X[2]
		Veränderung im Skalenwert der Subkomponenten des QMG	X[E]
		Veränderung im Gesamtskalenwert des MGC	X[E]
		Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert des MGC	X[4]
	Therapieansprechen	MGFA-PIS-Kategorie	X[E]
	Allgemeiner Gesundheitszustand	Veränderung im Skalenwert der EQ-5D VAS	X[E]
		Patientenanteil mit einer Verbesserung im Skalenwert der EQ-5D VAS	X[4]
	Hospitalisierung	Inzidenz von Hospitalisierungen/ Hospitalisierungen im Zusammenhang mit MG	X[E]
		Inzidenz von klinischer Verschlechterung oder myasthenen Krisen	X[E]
	Fatigue	Veränderung im Gesamtskalenwert des Neuro-QoL-Fatigue	X[2]
		Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert des Neuro-QoL-Fatigue	X[4]
Lebensqualität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Veränderung im Gesamtskalenwert des MG-QoL15r	X[E]
		Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert des MG-QoL15r	X[4]
Sicherheit	UE und SUE	Inzidenz von UE und SUE	X
	Immunogenität	ADA	X
	Suizidalität	Patientenanteil mit Suizidgedanken und -Verhalten anhand der C-SSRS	X
PK/PD	PK Parameter	Maximale Serumkonzentration und Serumkonzentration von Ravulizumab am	X[E]

Parameter [a]	Ende eines Dosierungsintervalls		
	PD Parameter	Serumkonzentration von freiem Komplementfaktor C5	X^E

X: Endpunkt wurde erhoben; X^1: primärer Endpunkt; X^2: sekundärer Endpunkt; X^3: tertiärer Endpunkt; X^4: diese Operationalisierung wurde post-hoc berechnet; X^E: explorativer Endpunkt.

a: Die Ergebnisse zur Pharmakokinetik und Pharmakodynamik sind in Modul 2 dargestellt.

ADA: Anti-drug antibodies; C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; EQ-5D-5L VAS: European Quality of Life 5-Dimensions 5-Level visuelle Analogskala; MG: Myasthenia gravis; MG-ADL: Myasthenia Gravis – Activities of Daily Living; MGC: Myasthenia Gravis Composite; MGFA-PIS: Myasthenia Gravis Foundation of America Post-Intervention Status; MG-QoL15r: Revised 15-Component Myasthenia Gravis Quality of Life; Neuro-QoL-Fatigue: Neurological Quality of Life-Fatigue; PK: Pharmakokinetik; PD: Pharmakodynamik; QMG: Quantitative Myasthenia Gravis; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis.

4.3.1.3.1 Veränderung von Alltagsaktivitäten – RCT und Extension

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.

Tabelle 4-32: Operationalisierung von Veränderung von Alltagsaktivitäten – RCT und Extension

Studie	Operationalisierung
ALXN1210-MG-306	Die Veränderung von Alltagsaktivitäten wurden durch den krankheitsspezifischen Fragebogen Myasthenia Gravis – Activities of Daily Living (MG-ADL) erfasst. Mit dem Fragebogen werden die Häufigkeit und der Schweregrad der wichtigsten MG-Symptome erfasst. Dabei werden mit acht Fragen, die am häufigsten betroffenen Funktionalitäten bewertet: Beeinträchtigungen des Auges (2 Fragen), Beeinträchtigungen des Bulbus (3 Fragen), Beeinträchtigungen der Atmung (1 Frage) und der Grobmotorik oder der Extremitäten (jeweils eine Frage). In diesem Instrument wird jede Frage mit Werten von 0 Punkten (normal) bis 3 Punkten (am schwersten betroffen/eingeschränkt) beantwortet. Die Gesamtskala des MG-ADL reicht von 0 Punkten bis einschließlich 24 Punkten. Höhere Punktzahlen weisen dabei auf stärker ausgeprägte Symptome hin. Es handelt sich beim MG-ADL um einen patientenberichteten Fragebogen, der in beiden dargestellten Studien von einem ordnungsgemäß ausgebildeten klinischen Bewerter durchgeführt werden sollte, welcher im Verlauf der Studien vorzugsweise nicht gewechselt werden sollte. Der Erhebungszeitraum für den MG-ADL umfasste in beiden dargestellten Studien die letzten 7 Tage oder die Zeit seit der letzten Visite, wenn das Intervall kürzer als 7 Tage war. Der MG-ADL wurde in der Studie ALXN1210-MG-306 zur Baseline und zu den dargestellten Zeitpunkten 1, 4, 12, 18 und 26 Wochen (± 2 Tage), wie auch zu den Visiten in der Extensionsphase (Behandlung aller Patienten mit Ravulizumab) nach 28, 30, 36, 38, 44, 52, 60 Wochen erhoben. Die Baseline der RCT-Phase war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments. Die Baseline der Extensionsphase war definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Infusion des Studienmedikaments Extensionsphase. Die Analysen wurden für das FAS (engl. full analysis set) und die Teilpopulation a durchgeführt. Im FAS sind alle randomisierten Patienten enthalten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments oder Placebo erhalten haben. Die Teilpopulation a beinhaltet nicht-refraktäre Patienten mit AChR-Antikörper positiver gMG, operationalisiert anhand der Vortherapie zum Zeitpunkt des Screenings und einer bestehenden Symptomatik (siehe

Abschnitt 4.2.1 für die detaillierte Definition). Die Baseline-Charakteristika sind in Abschnitt 4.2.5.1 zusammengefasst.

Die dargestellten Studiendaten und post-hoc durchgeführten Analysen basieren auf einem a priori geplanten Datenschnitt vom 30.06.2021 sowie auf einem zusätzlichen Datenschnitt vom 04.02.2022 für die Extensionsphase.

Veränderung im Gesamtskalenwert des MG-ADL

Die Veränderung im Gesamtskalenwert wurde während der RCT-Phase und der Extensionsphase bis Woche 60 ermittelt. Es sind die beobachteten Werte des MG-ADL-Gesamtskalenwerts an den genannten Visiten sowie die Veränderung der Werte im Vergleich zur Baseline deskriptiv dargestellt. Dabei wurde die Veränderung im Gesamtskalenwert relativ zur Baseline unabhängig von der Rescue-Therapie bestimmt. Ein niedrigerer Wert des entsprechenden Schätzwertes deutet auf eine Verbesserung der Alltagsaktivitäten hin. Die Veränderung relativ zur Baseline ist nur für Patienten dargestellt, von denen zur Baseline und zur jeweiligen Studienvisite Daten vorlagen. Dabei wurden die LS (eng. least squares) Mittelwerte der Veränderung relativ zur Baseline mit dem exakten 95 %-Konfidenzintervall (KI) für den jeweiligen Behandlungsarm ermittelt. Die Behandlungsdifferenz wurde, post-hoc für Teilpopulation a, anhand eines gemischten Modells für wiederholte Messungen (engl. mixed model for repeated measures, MMRM), berechnet. Diese schloss die Behandlungsgruppe, den Stratifizierungsfaktor „Region“, den MG-ADL-Gesamtskalenwert zu Beginn der Studie, die Visite und die Interaktion zwischen Visite und Behandlungsgruppe ein. Für die Extensionsphase wurde der Stratifizierungsfaktor „Region“, der MG-ADL-Gesamtskalenwert zu Beginn der Studie und die Visite verwendet. Der p-Wert stammt aus der eingeschränkten maximalen wahrscheinlichkeitsbasierten (engl. restricted maximum likelihood, REML) MMRM-Analyse, die prüft, ob die LS Mittelwerte für die beiden Behandlungsgruppen identisch sind. Dabei wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet. Der Behandlungseffekt ist der Vergleich der Behandlungsgruppen und wurde anhand der Differenz der LS Mittelwerte zwischen der Ravulizumab-Gruppe und der Placebo-Gruppe geschätzt. Ein negativer Wert weist auf einen Behandlungsvorteil durch Ravulizumab hin. Die Effektgröße wurde mit Hilfe von standardisierten Mittelwertdifferenzen nach Hedges' g und mit dem exakten 95 %-KI angegeben.

Veränderung im Skalenwert der Subkomponenten des MG-ADL

Die Veränderung im Skalenwert der Subkomponenten wurde während der RCT-Phase und der Extensionsphase bis Woche 60 ermittelt. Die Subkomponenten des MG-ADL wurden aus einzelnen Items zusammengeführt. Dabei wurden der Skalenwert mittels Scoring-Verfahren der MG-ADL-Subkomponenten nach dem folgenden Prozedere bewertet:

- Bulbär: Summe der Items zu sprechen, kauen und schlucken
- Extremitäten: Summe der Items zu den Beeinträchtigungen der Fähigkeit, Zähne zu putzen oder Haare zu kämmen und, sich von einem Stuhl zu erheben
- Atmung: Item zur Atmung
- Augen: Summe der Items zu Diplopie und Ptosis

Die Behandlungsdifferenz in den Subkomponenten wurde für die RCT-Phase analog zum Abschnitt „Veränderung im Gesamtskalenwert des MG-ADL“ post-hoc anhand eines MMRM-Modells berechnet. Für die Extensionsphase sind die deskriptiven Daten dargestellt.

Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert des MG-ADL

Im Rahmen einer post-hoc durchgeführten Responderanalyse wurde der prozentuale Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung im Gesamtskalenwert des MG-ADL um mindestens 3 Punkte (Verringerung von ≥ 3 Punkten) berechnet. Zudem wurde eine Responderanalyse mit einer Verbesserung um mindestens 4 Punkte (Verringerung von ≥ 4 Punkten) relativ zur Baseline im Gesamtskalenwert des MG-ADL als weiteres, gefordertes universelles 15 %-Responsekriterium durchgeführt.

Für die Visiten der RCT-Phase bis zu Woche 26 wurde die Anzahl der Patienten (n, %) mit exakten 95 %-KI mittels der Clopper-Pearson-Methode berechnet. Des Weiteren wurden die Odds Ratio (OR), das Relative Risiko (RR) und die Risikodifferenz (RD) berechnet. Für alle Effektschätzer wurde jeweils das exakte 95 %-KI auf der Grundlage der Wald-Methode mit

Kontinuitätskorrektur ermittelt. Der p-Wert der OR wurde mittels des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests berechnet und um den Stratifikationsfaktor „Region“ bereinigt.

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

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

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung von Alltagsaktivitäten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ALXN1210-MG-306 (RCT-Phase)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ALXN1210-MG-306 (Extensionsphase)	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der RCT-Phase (bis Woche 26) war die Studie ALXN1210-MG-306 doppelt verblindet, randomisiert und kontrolliert. Auf Studienebene besteht somit ein geringes Verzerrungspotential. Die Veränderung von Alltagsaktivitäten von gMG-Patienten wurde anhand des MG-ADL bei allen Studienteilnehmern valide erhoben. Innerhalb der RCT-Phase der Studie konnten im FAS von mindestens 95,3 % der Patienten im Versuchsarm und 92,1 % für der Patienten im Kontrollarm der MG-ADL erhoben werden. In der Teilpopulation a konnten für 97,3 % der Patienten im Versuchsarm und für 82,8 % der Patienten im Kontrollarm der MG-ADL erhoben werden.

Die Patienten im FAS sowie in der Teilpopulation a wurden gemäß Randomisierung und unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet, sodass das ITT-Prinzip adäquat erfüllt wurde. Sowohl die Studienteilnehmer wie auch die Prüfärzte und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation bzw. der Randomisierung verblindet, was unter anderem durch unabhängige externe Auswertung der Laborwerte möglich war. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Für den Endpunkt „Veränderung von Alltagsaktivitäten von gMG-Patienten anhand des MG-ADL“ der Studie ALXN1210-MG-306 wird somit ein geringes Verzerrungspotential angenommen.

Für die offene Extensionsphase wurde das Verzerrungspotenzial aufgrund der fehlenden Randomisierung als „hoch" bewertet. Durch die fehlende Verblindung in der Extensionsphase besteht grundsätzlich ein Verzerrungspotenzial für die dargestellten Ergebnisse. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

Falls ein Patient eines der Kriterien für einen vorzeitigen Studienaustritt wie bspw. die Early-Escape-Kriterien erfüllte, wurde er entsprechend des Protokolls entblindet und bei fortlaufender Studienteilnahme für den weiteren Verlauf der Studie zensiert.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Verbesserung von Alltagsaktivitäten (MG-ADL) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Nicht-refraktäre Patienten der Teilpopulation a (ALXN1210-MG-306)

Veränderung von Alltagsaktivitäten im Gesamtskalenwert des MG-ADL

Tabelle 4-34: Veränderung von Alltagsaktivitäten von nicht-refraktären gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (Teilpopulation a): Veränderung im Gesamtskalenwert des MG-ADL relativ zur Baseline bis zum Ende der RCT-Phase im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-MG-306.

Visite	Statistik	Gesamtskalenwert des MG-ADL (Teilpopulation a)	
		Placebo N = 29	Ravulizumab N = 37
Baseline			
Beobachtete Werte	n	29	37
	Mittelwert (SD)	9,2 (2,47)	9,5 (3,18)
	Median	10,0	9,0
	Min; Max	6,0; 14,0	6,0; 24,0
Woche 1			
Beobachtete Werte	n	27	36
	Mittelwert (SD)	7,9 (3,40)	7,7 (4,26)
	Median	7,0	8,0
	Min; Max	1,0; 15,0	0,0; 24,0
Veränderung zur Baseline	n	27	36
	Mittelwert (SD)	-1,2 (2,19)	-1,9 (2,57)
	Median	-1,0	-2,0
	Min; Max	-5,0; 4,0	-11,0; 3,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-0,6 (0,62) -1,9; 0,6	-1,5 (0,59) -2,7; -0,3

Visite	Statistik	Gesamtskalenwert des MG-ADL (Teilpopulation a)	
		Placebo N = 29	**Ravulizumab N = 37**
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-0,9 (0,63) -2,1; 0,4 0,1670	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,26 -0,76; 0,24	
Woche 4			
Beobachtete Werte	n	26	37
	Mittelwert (SD)	7,0 (3,74)	6,6 (4,35)
	Median	6,0	6,0
	Min; Max	1,0; 15,0	1,0; 24,0
Veränderung zur Baseline	n	26	37
	Mittelwert (SD)	-2,3 (2,36)	-2,9 (2,70)
	Median	-2,0	-2,0
	Min; Max	-8,0; 1,0	-10,0; 1,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-1,7 (0,63) -3,0; -0,5	-2,5 (0,59) -3,7; -1,3
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-0,8 (0,64) -2,1; 0,5 0,2226	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,23 -0,73; 0,28	
Woche 12			
Beobachtete Werte	n	26	37
	Mittelwert (SD)	6,5 (4,01)	5,6 (4,43)
	Median	5,5	5,0
	Min; Max	1,0; 15,0	0,0; 24,0
Veränderung zur Baseline	n	26	37
	Mittelwert (SD)	-2,8 (3,11)	-4,0 (2,86)
	Median	-3,0	-3,0
	Min; Max	-9,0; 4,0	-10,0; 1,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-2,2 (0,70) -3,6; -0,8	-3,6 (0,64) (-4,9; -2,3)
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-1,3 (0,75) -2,8; 0,2 0,0782	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,36 -0,86; 0,15	
Woche 18			

Visite	Statistik	Gesamtskalenwert des MG-ADL (Teilpopulation a)	
		Placebo N = 29	**Ravulizumab N = 37**
Beobachtete Werte	n	24	37
	Mittelwert (SD)	6,9 (3,11)	6,0 (4,37)
	Median	6,5	6,0
	Min; Max	3,0; 12,0	0,0; 24,0
Veränderung zur Baseline	n	24	37
	Mittelwert (SD)	-2,3 (2,48)	-3,5 (2,80)
	Median	-2,0	-3,0
	Min; Max	-8,0; 1,0	-9,0; 1,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-1,5 (0,67) -2,9; -0,2	-3,1 (0,61) -4,3; -1,9
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-1,6 (0,70) -3,0; -0,2 0,0269	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,44 -0,96; 0,08	
Woche 26			
Beobachtete Werte	n	25	36
	Mittelwert (SD)	7,3 (3,29)	6,0 (4,67)
	Median	7,0	6,0
	Min; Max	2,0; 13,0	0,0; 24,0
Veränderung zur Baseline	n	25	36
	Mittelwert (SD)	-1,8 (2,43)	-3,6 (3,15)
	Median	-2,0	-3,5
	Min; Max	-7,0; 3,0	-9,0; 2,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-1,1 (0,69) -2,5; 0,3	-3,1 (0,64) -4,4; -1,9
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-2,0 (0,74) -3,5; -0,5 0,0083	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,55 -1,07; -0,03	

Visite	Statistik	Gesamtskalenwert des MG-ADL (Teilpopulation a)	
		Placebo N = 29	Ravulizumab N = 37
Die Baseline der RCT-Phase war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments. a: Die LS Mittelwerte und der Behandlungseffekt wurden anhand eines MMRM berechnet, welches Behandlungsgruppe, den Stratifizierungsfaktor „Region“, den MG-ADL-Gesamtskalenwert zu Beginn der Studie, die Visite und die Interaktion zwischen Visite und Behandlungsgruppe berücksichtigte. b: Der p-Wert stammt aus der eingeschränkten maximalen wahrscheinlichkeitsbasierten (REML) MMRM Analyse, die prüft, ob die LS Mittelwerte für die beiden Behandlungsgruppen identisch sind. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet. c: Die Effektgröße wurde mit Hilfe von standardisierten Mittelwertdifferenzen nach Hedges' g mit exakten 95 %-KI angegeben. KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; N: Gesamtanzahl an Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patienten im Analyseset; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.			

Die Veränderung von Alltagsaktivitäten wurde in der Studie ALXN1210-MG-306 anhand des Fragebogens MG-ADL erfasst. Mit dem MG-ADL werden die Häufigkeit und der Schweregrad der wichtigsten Symptome der gMG abgefragt. In Intervallen von ein bis sechs Wochen (siehe Operationalisierung MG-ADL) werden mit acht Fragen, die am häufigsten betroffenen Funktionalitäten durch den Patienten bewertet: Beeinträchtigungen des Auges (2 Fragen), Beeinträchtigungen des Bulbus (3 Fragen) Beeinträchtigungen der Atmung (1 Frage) und der Grobmotorik oder der Extremitäten (2 Fragen). Für den funktionellen Status wird jede Frage mit Werten von 0 (normal) bis 3 Punkten (am schwersten betroffen/eingeschränkt) beantwortet. Die Gesamtskala des MG-ADL reicht von 0 bis einschließlich 24 Punkten. Höhere Punktzahlen weisen dabei auf stärker ausgeprägte Symptome hin. Die Ergebnisse zur Veränderung von Alltagsaktivitäten im MG-ADL-Gesamtskalenwert relativ zur Baseline für die Teilpopulation a der Studie sind in Tabelle 4-34 dargestellt. Diese Ergebnisse zeigen die beobachteten Werte und daraus berechneten Behandlungseffekte im zeitlichen Verlauf bis zum Ende der RCT-Phase der Studie für nicht-refraktäre gMG-Patienten unter Behandlung mit Ravulizumab bzw. Placebo jeweils mit Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe.

Der durchschnittliche MG-ADL-Gesamtskalenwert betrug zur Baseline in der Ravulizumab-Gruppe 9,5 Punkte (SD = 3,18; Median = 9,0). Nach 1 Woche wurde ein mittlerer Gesamtskalenwert von 7,7 Punkten (SD = 4,26; Median = 8,0) beobachtet. So ergab sich im Versuchsarm nach einwöchiger Behandlung mit Ravulizumab eine Veränderung des MG-ADL-Gesamtskalenwerts von durchschnittlich -1,9 Punkten (SD = 2,57; Median = -2,0) relativ zur Baseline und ein entsprechender LS Mittelwert für diese Veränderung von -1,5 Punkten (SE = 0,59; 95 %-KI = [-2,7; -0,3]). In der Placebo-Gruppe lag der MG-ADL-Gesamtskalenwert zur Baseline im Mittel bei 9,2 Punkten (SD = 2,47; Median = 10,0). Nach 1 Woche zeigte sich im Kontrollarm ein durchschnittlicher Wert von 7,9 Punkten (SD = 3,4; Median = 7,0) und eine entsprechende gemittelte Veränderung relativ zur Baseline von -1,2 Punkten (SD = 2,19; Median = -1,0). Der LS Mittelwert für diese Veränderung zu Woche 1 wurde mit -0,6 Punkten (SE = 0,62; 95 %-KI = [-1,9; 0,6]) bestimmt. Der Behandlungseffekt der Therapie mit Ravulizumab gegenüber Placebo betrug nach einer

Woche -0,9 Punkte (SE = 0,63; 95 %-KI = [-2,1; 0,4]; p = 0,1670). Für die Effektgröße Hedges‘ g wurde ein Wert von -0,26 (95 %-KI = [-0,76; 0,24]) berechnet.

Nach 12 Wochen lag der durchschnittliche MG-ADL-Gesamtskalenwert der nicht-refraktären Patienten unter Behandlung mit Ravulizumab bei 5,6 Punkten (SD = 4,43; Median = 5,0), einer mittleren Veränderung relativ zur Baseline um -4,0 Punkte (SD = 2,86; Median = -3,0) und einem entsprechenden LS Mittelwert für diese Veränderung von -3,6 Punkten (SE = 0,64; 95 %-KI = [-4,9; -2,3]). Die mit Placebo behandelten nicht-refraktären Patienten wiesen zu Woche 12 im Durchschnitt einen MG-ADL-Gesamtskalenwert von 6,5 Punkten (SD = 4,01; Median = 5,5) mit einer Veränderung relativ zur Baseline um durchschnittlich -2,8 Punkte (SD = 3,11; Median = -3,0) und einem LS Mittelwert von -2,2 Punkten (SE = 0,7; 95 %-KI = [-3,6; -0,8]) auf. Zu diesem Zeitpunkt zeigte die Ravulizumab-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe mit einem Behandlungseffekt von -1,3 Punkten (SE = 0,75; 95 %-KI = [-2,8; 0,2]; p = 0,0782) bereits einen statistischen Trend zum Vorteil von Ravulizumab. Die Effektgröße Hedges’ g betrug zu Woche 12 -0,36 (95 %-KI = [-0,86; 0,15]).

Nach einer Behandlungsdauer von 26 Wochen zeigten die nicht-refraktären Patienten unter Behandlung mit Ravulizumab eine deutliche Veränderung der Alltagsaktivitäten mit einem durchschnittlichen MG-ADL-Gesamtskalenwert von 6,0 Punkten (SD = 4,67; Median = 6,0). Die Veränderung relativ zur Baseline lag bei durchschnittlich -3,6 Punkten (SD = 3,15; Median = -3,5) mit einem entsprechenden LS Mittelwert für diese Veränderung von -3,1 Punkten (SE = 0,64; 95 %-KI = [-4,4; -1,9]). In der Placebo-Gruppe betrug der durchschnittliche MG-ADL-Gesamtskalenwert 7,3 Punkte (SD = 3,29; Median = 7,0) und die Veränderung relativ zur Baseline lag im Durchschnitt bei -1,8 Punkten (SD = 2,43; Median = -2,0). Der LS Mittelwert dieser Veränderung betrug -1,1 Punkte (SE = 0,69; 95 %-KI = [-2,5; 0,3]). Im Vergleich der nicht-refraktären Patienten der Ravulizumab- und der Placebo-Gruppe lag der Behandlungseffekt bei -2,0 Punkten (SE = 0,74; 95 %-KI = [-3,5; -0,5]; **p = 0,0083**). Nach einer Behandlungsdauer von 26 Wochen veränderte sich der MG-ADL-Gesamtskalenwert somit statistisch signifikant zugunsten der Ravulizumab-Gruppe. Die Effektgröße **Hedges’ g betrug zu Woche 26 -0,55** (95 %-KI = [-1,07; -0,03]).

Der Gesamtskalenwert des MG-ADL und somit die Ausübung von Alltagsaktivitäten innerhalb der Teilpopulation a verbesserte sich im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-MG-306 zunehmend. Die Veränderung im MG-ADL-Gesamtskalenwert innerhalb der nicht-refraktären gMG-Patienten zeigte nach 26 Wochen eine statistische Signifikanz zugunsten der Ravulizumab-Behandlung.

Veränderung der Alltagsaktivität im Skalenwert der Subkomponenten des MG-ADL

Tabelle 4-35: Veränderung von Alltagsaktivitäten von nicht-refraktären gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (Teilpopulation a): Veränderung im Skalenwert der Subkomponenten des MG-ADL relativ

zur Baseline bis zum Ende der RCT-Phase im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-MG-306.

Visite	Statistik	Subkomponenten des MG-ADL (Teilpopulation a)	
		Placebo N = 29	Ravulizumab N = 37
Bulbär			
Baseline	n	29	37
	Mittelwert (SD)	2,9 (1,44)	2,8 (1,58)
	Median	3,0	3,0
	Min; Max	0,0; 5,0	0,0; 9,0
Woche 1			
Beobachtete Werte	n	27	37
	Mittelwert (SD)	2,4 (1,62)	2,2 (1,92)
	Median	2,0	2,0
	Min; Max	0,0; 6,0	0,0; 9,0
Veränderung zur Baseline	n	27	37
	Mittelwert (SD)	-0,5 (1,19)	-0,6 (1,26)
	Median	0,0	0,0
	Min; Max	-3,0; 2,0	-4,0; 1,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-0,4 (0,30) -1,0; 0,2	-0,6 (0,28) -1,1; 0,0
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-0,2 (0,31) -0,8; 0,4 0,5166	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,12 -0,62; 0,37	
Woche 4			
Beobachtete Werte	n	26	37
	Mittelwert (SD)	1,9 (1,65)	1,8 (1,77)
	Median	2,0	1,0
	Min; Max	0,0; 6,0	0,0; 9,0
Veränderung zur Baseline	n	26	37
	Mittelwert (SD)	-1,0 (1,06)	-1,1 (1,10)
	Median	-1,0	-1,0
	Min; Max	-3,0; 1,0	-4,0; 0,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-0,9 (0,28) -1,5; -0,3	-1,0 (0,27) -1,6; -0,5
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-0,1 (0,28) -0,7; 0,4 0,6548	

Visite	Statistik	Subkomponenten des MG-ADL (Teilpopulation a)	
		Placebo N = 29	Ravulizumab N = 37
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,08 -0,58; 0,42	
Woche 12			
Beobachtete Werte	n	26	37
	Mittelwert (SD)	1,8 (1,70)	1,5 (1,80)
	Median	1,0	1,0
	Min; Max	0,0; 5,0	0,0; 9,0
Veränderung zur Baseline	n	26	37
	Mittelwert (SD)	-1,2 (1,26)	-1,3 (1,22)
	Median	-1,0	-1,0
	Min; Max	-4,0; 1,0	-4,0; 0,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-1,0 (0,30) -1,6; -0,4	-1,3 (0,28) -1,8; -0,7
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-0,2 (0,31) -0,8; 0,4 0,4871	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,13 -0,63; 0,37	
Woche 18			
Beobachtete Werte	n	24	37
	Mittelwert (SD)	1,9 (1,86)	1,6 (1,80)
	Median	1,5	2,0
	Min; Max	0,0; 6,0	0,0; 9,0
Veränderung zur Baseline	n	24	37
	Mittelwert (SD)	-1,0 (1,44)	-1,2 (1,09)
	Median	-1,0	-1,0
	Min; Max	-4,0; 2,0	-3,0; 1,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-0,8 (0,31) -1,4; -0,2	-1,1 (0,29) -1,7; -0,6
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-0,3 (0,33) -1,0; 0,3 0,3327	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,19 -0,71; 0,32	
Woche 26			
Beobachtete Werte	n	25	36
	Mittelwert (SD)	2,0 (1,51)	1,7 (1,84)

Visite	Statistik	Subkomponenten des MG-ADL (Teilpopulation a)	
		Placebo N = 29	Ravulizumab N = 37
	Median	2,0	1,0
	Min; Max	0,0; 6,0	0,0; 9,0
Veränderung zur Baseline	n	25	36
	Mittelwert (SD)	-0,8 (1,32)	-1,2 (1,39)
	Median	-1,0	-1,0
	Min; Max	-3,0; 2,0	-4,0; 2,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-0,6 (0,32) -1,3; 0,0	-1,2 (0,30) -1,8; -0,6
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-0,5 (0,35) -1,2; 0,2 0,1225	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,32 -0,83; 0,20	
Extremitäten			
Baseline	n	29	37
	Mittelwert (SD)	2,8 (1,24)	2,6 (1,27)
	Median	3,0	3,0
	Min; Max	1,0; 5,0	0,0; 6,0
Woche 1			
Beobachtete Werte	n	27	37
	Mittelwert (SD)	2,4 (1,25)	2,0 (1,36)
	Median	2,0	2,0
	Min; Max	0,0; 5,0	0,0; 6,0
Veränderung zur Baseline	n	27	37
	Mittelwert (SD)	-0,3 (0,96)	-0,6 (1,36)
	Median	0,0	0,0
	Min; Max	-2,0; 2,0	-4,0; 2,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-0,1 (0,28) -0,7; 0,4	-0,5 (0,26) -1,0; 0,0
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-0,4 (0,28) -0,9; 0,2 0,1942	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,24 -0,74; 0,26	
Woche 4			
Beobachtete Werte	n	26	37
	Mittelwert (SD)	2,2 (1,41)	1,9 (1,38)

Visite	Statistik	Subkomponenten des MG-ADL (Teilpopulation a)	
		Placebo N = 29	Ravulizumab N = 37
	Median	2,0	2,0
	Min; Max	0,0; 6,0	0,0; 6,0
Veränderung zur Baseline	n	26	37
	Mittelwert (SD)	-0,6 (0,98)	-0,8 (1,29)
	Median	0,0	0,0
	Min; Max	-3,0; 1,0	-4,0; 1,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-0,4 (0,27) -1,0; 0,1	-0,7 (0,26) -1,2; -0,2
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-0,3 (0,28) -0,8; 0,3 0,3469	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,18 -0,68; 0,33	
Woche 12			
Beobachtete Werte	n	26	37
	Mittelwert (SD)	2,0 (1,46)	1,4 (1,37)
	Median	2,0	1,0
	Min; Max	0,0; 5,0	0,0; 6,0
Veränderung zur Baseline	n	26	37
	Mittelwert (SD)	-0,8 (1,41)	-1,2 (1,38)
	Median	-0,5	-1,0
	Min; Max	-4,0; 1,0	-4,0; 1,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-0,6 (0,30) -1,2; 0,0	-1,1 (0,28) -1,7; -0,6
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-0,5 (0,32) -1,1; 0,1 0,1189	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,31 -0,82; 0,19	
Woche 18			
Beobachtete Werte	n	24	37
	Mittelwert (SD)	2,2 (1,56)	1,6 (1,44)
	Median	2,0	1,0
	Min; Max	0,0; 6,0	0,0; 6,0
Veränderung zur Baseline	n	24	37
	Mittelwert (SD)	-0,5 (1,28)	-1,0 (1,29)
	Median	0,0	-1,0

Visite	Statistik	Subkomponenten des MG-ADL (Teilpopulation a)	
		Placebo N = 29	Ravulizumab N = 37
	Min; Max	-4,0; 2,0	-3,0; 2,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-0,3 (0,30) -0,9; 0,3	-0,9 (0,27) -1,4; -0,3
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-0,6 (0,32) -1,3; 0,0 0,0551	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,39 -0,91; 0,13	
Woche 26			
Beobachtete Werte	n	25	36
	Mittelwert (SD)	2,2 (1,34)	1,8 (1,41)
	Median	2,0	2,0
	Min; Max	0,0; 5,0	0,0; 6,0
Veränderung zur Baseline	n	25	36
	Mittelwert (SD)	-0,6 (1,08)	-0,9 (1,29)
	Median	0,0	-1,0
	Min; Max	-4,0; 1,0	-4,0; 1,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-0,4 (0,28) -0,9; 0,2	-0,7 (0,26) -1,3; -0,2
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-0,4 (0,29) -1,0; 0,2 0,1813	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,26 -0,77; 0,25	
Atmung			
Baseline	n	29	37
	Mittelwert (SD)	1,2 (0,51)	1,1 (0,68)
	Median	1,0	1,0
	Min; Max	0,0; 2,0	0,0; 3,0
Woche 1			
Beobachtete Werte	n	27	36
	Mittelwert (SD)	0,9 (0,55)	0,9 (0,67)
	Median	1,0	1,0
	Min; Max	0,0; 2,0	0,0; 3,0
Veränderung zur Baseline	n	27	36
	Mittelwert (SD)	-0,3 (0,54)	-0,1 (0,59)
	Median	0,0	0,0

Visite	Statistik	Subkomponenten des MG-ADL (Teilpopulation a)	
		Placebo N = 29	Ravulizumab N = 37
	Min; Max	-2,0; 0,0	-2,0; 1,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-0,2 (0,13) -0,5; 0,0	-0,2 (0,12) -0,4; 0,1
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	0,1 (0,13) -0,2; 0,3 0,5751	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	0,11 -0,39; 0,60	
Woche 4			
Beobachtete Werte	n	26	37
	Mittelwert (SD)	0,9 (0,71)	1,0 (0,64)
	Median	1,0	1,0
	Min; Max	0,0; 2,0	0,0; 3,0
Veränderung zur Baseline	n	26	37
	Mittelwert (SD)	-0,3 (0,75)	-0,1 (0,57)
	Median	0,0	0,0
	Min; Max	-2,0; 1,0	-2,0; 1,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-0,3 (0,14) -0,6; 0,0	-0,1 (0,13) -0,4; 0,1
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	0,1 (0,15) -0,2; 0,4 0,3597	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	0,18 -0,32; 0,68	
Woche 12			
Beobachtete Werte	n	26	37
	Mittelwert (SD)	0,8 (0,63)	0,8 (0,75)
	Median	1,0	1,0
	Min; Max	0,0; 2,0	0,0; 3,0
Veränderung zur Baseline	n	26	37
	Mittelwert (SD)	-0,4 (0,81)	-0,3 (0,70)
	Median	0,0	0,0
	Min; Max	-2,0; 1,0	-2,0; 1,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-0,4 (0,15) -0,7; -0,1	-0,3 (0,14) -0,6; -0,1
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	0,0 (0,17) -0,3; 0,4 0,8818	

Visite	Statistik	Subkomponenten des MG-ADL (Teilpopulation a)	
		Placebo N = 29	Ravulizumab N = 37
	Hedges' g [c] 95 %-KI	0,03 -0,47; 0,53	
Woche 18			
Beobachtete Werte	n	24	37
	Mittelwert (SD)	0,9 (0,54)	0,7 (0,73)
	Median	1,0	1,0
	Min; Max	0,0; 2,0	0,0; 3,0
Veränderung zur Baseline	n	24	37
	Mittelwert (SD)	-0,3 (0,64)	-0,4 (0,59)
	Median	0,0	0,0
	Min; Max	-2,0; 1,0	-2,0; 0,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-0,3 (0,14) -0,5; 0,0	-0,4 (0,13) -0,6; -0,1
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-0,1 (0,15) -0,4; 0,2 0,4065	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,17 -0,68; 0,35	
Woche 26			
Beobachtete Werte	n	25	36
	Mittelwert (SD)	1,0 (0,54)	0,7 (0,74)
	Median	1,0	1,0
	Min; Max	0,0; 2,0	0,0; 3,0
Veränderung zur Baseline	n	25	36
	Mittelwert (SD)	-0,2 (0,66)	-0,4 (0,72)
	Median	0,0	0,0
	Min; Max	-2,0; 1,0	-2,0; 1,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-0,2 (0,15) -0,5; 0,1	-0,4 (0,13) -0,7; -0,1
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-0,2 (0,16) -0,6; 0,1 0,1401	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,31 -0,82; 0,21	
Okulär			
Baseline	n	29	37
	Mittelwert (SD)	2,3 (1,54)	3,0 (1,51)

Visite	Statistik	Subkomponenten des MG-ADL (Teilpopulation a)	
		Placebo N = 29	Ravulizumab N = 37
	Median	2,0	3,0
	Min; Max	0,0; 6,0	0,0; 6,0
Woche 1			
Beobachtete Werte	n	27	37
	Mittelwert (SD)	2,2 (1,88)	2,4 (1,72)
	Median	1,0	2,0
	Min; Max	0,0; 6,0	0,0; 6,0
Veränderung zur Baseline	n	27	37
	Mittelwert (SD)	-0,1 (1,37)	-0,6 (1,06)
	Median	0,0	0,0
	Min; Max	-3,0; 4,0	-4,0; 1,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	0,0 (0,30) -0,6; 0,6	-0,4 (0,29) -1,0; 0,1
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-0,4 (0,31) -1,1; 0,2 0,1695	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,26 -0,76; 0,24	
Woche 4			
Beobachtete Werte	n	26	37
	Mittelwert (SD)	2,0 (1,73)	2,0 (1,80)
	Median	2,0	2,0
	Min; Max	0,0; 6,0	0,0; 6,0
Veränderung zur Baseline	n	26	37
	Mittelwert (SD)	-0,3 (1,44)	-1,0 (1,28)
	Median	0,0	-1,0
	Min; Max	-4,0; 4,0	-4,0; 1,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-0,2 (0,32) -0,9; 0,4	-0,8 (0,30) -1,4; -0,2
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-0,5 (0,34) -1,2; 0,1 0,1164	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,31 -0,81; 0,20	
Woche 12			
Beobachtete Werte	n	26	37
	Mittelwert (SD)	2,0 (1,59)	1,8 (1,72)

Visite	Statistik	Subkomponenten des MG-ADL (Teilpopulation a)	
		Placebo N = 29	Ravulizumab N = 37
	Median	1,5	1,0
	Min; Max	0,0; 6,0	0,0; 6,0
Veränderung zur Baseline	n	26	37
	Mittelwert (SD)	-0,4 (1,27)	-1,2 (1,21)
	Median	0,0	-1,0
	Min; Max	-3,0; 3,0	-4,0; 1,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-0,3 (0,30) -0,9; 0,3	-1,0 (0,29) -1,5; -0,4
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-0,7 (0,32) -1,3; 0,0 0,0403	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,39 -0,90; 0,11	
Woche 18			
Beobachtete Werte	n	24	37
	Mittelwert (SD)	1,9 (1,75)	2,0 (1,78)
	Median	1,0	2,0
	Min; Max	0,0; 6,0	0,0; 6,0
Veränderung zur Baseline	n	24	37
	Mittelwert (SD)	-0,5 (1,10)	-1,0 (1,45)
	Median	0,0	-1,0
	Min; Max	-3,0; 1,0	-5,0; 2,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-0,3 (0,32) -0,9; 0,4	-0,8 (0,30) -1,4; -0,2
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-0,5 (0,35) -1,2; 0,2 0,1459	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,29 -0,81, 0,22	
Woche 26			
Beobachtete Werte	n	25	36
	Mittelwert (SD)	2,1 (1,99)	1,8 (1,73)
	Median	1,0	2,0
	Min; Max	0,0; 6,0	0,0; 6,0
Veränderung zur Baseline	n	25	36
	Mittelwert (SD)	-0,2 (1,39)	-1,2 (1,54)
	Median	0,0	-1,0

Visite	Statistik	Subkomponenten des MG-ADL (Teilpopulation a)	
		Placebo N = 29	Ravulizumab N = 37
	Min; Max	-3,0; 4,0	-5,0; 2,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	0,0 (0,35) -0,7; 0,6	-0,9 (0,32) -1,6; -0,3
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-0,9 (0,38) -1,6; -0,1 0,0276	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,47 -0,98; 0,05	

Die Baseline der RCT-Phase war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments.

a: Die LS Mittelwerte und der Behandlungseffekt wurden anhand eines MMRM berechnet, welches Behandlungsgruppe, den Stratifizierungsfaktor „Region", den MG-ADL-Skalenwert zu Beginn der Studie, die Visite und die Interaktion zwischen Visite und Behandlungsgruppe berücksichtigte.

b: Der p-Wert stammt aus der eingeschränkten maximalen wahrscheinlichkeitsbasierten (REML) MMRM Analyse, die prüft, ob die LS Mittelwerte für die beiden Behandlungsgruppen identisch sind. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet.

c: Die Effektgröße wurde mit Hilfe von standardisierten Mittelwertdifferenzen nach Hedges' g mit exakten 95 %-KI angegeben.

KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; N: Gesamtanzahl an Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patienten im Analyseset; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Die einzelnen Subkomponenten des MG-ADL beschreiben die Beeinträchtigungen des Bulbus (Summe der Items zu sprechen, kauen und schlucken), der Grobmotorik oder der Extremitäten (Summe der Items zu den Beeinträchtigungen der Fähigkeit, Zähne zu putzen oder Haare zu kämmen und, sich von einem Stuhl zu erheben), der Atmung (Item zur Atmung) und der Augen (Summe der Items zu Diplopie und Ptosis). In Tabelle 4-35 sind die Ergebnisse zur Veränderung von Alltagsaktivitäten der einzelnen Subkomponenten für nicht-refraktäre gMG-Patienten der Teilpopulation a zusammengefasst. Diese Ergebnisse zeigen die beobachteten Werte und daraus berechneten Behandlungseffekte im zeitlichen Verlauf bis zum Ende der RCT-Phase der Studie ALXN1210-MG-306 für Patienten unter Ravulizumab bzw. Placebo jeweils mit Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe.

Beeinträchtigung des Bulbus

Innerhalb der Teilpopulation a betrug der durchschnittliche Skalenwert der bulbären Subkomponente des MG-ADL zur Baseline in der Ravulizumab-Gruppe 2,8 Punkte (SD = 1,58; Median = 3,0). Nach Woche 1 lag der mittlere Skalenwert der nicht-refraktären Patienten bei 2,2 Punkten (SD = 1,92; Median = 2,0). Daraus ergab sich in der Ravulizumab-Gruppe nach einwöchiger Behandlung eine Verbesserung der Alltagsaktivität im bulbären MG-ADL-Skalenwert mit einer durchschnittlichen Veränderung um -0,6 Punkte (SD = 1,26; Median = 0,0) relativ zur Baseline und einem entsprechenden LS Mittelwert für diese Veränderung von -0,6 Punkten (SE = 0,28; 95 %-KI = [-1,1; 0,0]). In der Placebo-Gruppe lag der bulbäre MG-ADL-Skalenwert der Teilpopulation a zur Baseline im Mittel bei 2,9 Punkten

(SD = 1,44; Median = 3,0). Nach einer Woche zeigte sich im Kontrollarm ein durchschnittlicher Wert von 2,4 Punkten (SD = 1,62; Median = 2,0) und eine entsprechende gemittelte Veränderung relativ zur Baseline von -0,5 Punkten (SD = 1,19; Median = 0,0). Der LS Mittelwert für diese Veränderung zu Woche 1 wurde mit -0,4 Punkten (SE = 0,30; 95 %-KI = [-1,0; 0,2]) bestimmt. Der Behandlungseffekt der Therapie mit Ravulizumab gegenüber Placebo betrug nach einer Woche -0,2 Punkte (SE = 0,31; 95 %-KI = [-0,8; 0,4]; p = 0,5166). Für die Effektgröße Hedges' g wurde ein Wert von -0,12 (95 %-KI = [-0,62; 0,37]) berechnet.

Nach einer Behandlungsdauer von 12 Wochen zeigten die nicht-refraktären Patienten der Teilpopulation a unter Behandlung mit Ravulizumab eine Verbesserung der Alltagsaktivitäten innerhalb der bulbären Subkomponente mit einem durchschnittlichen Skalenwert von 1,5 Punkten (SD = 1,80; Median = 1,0), einer mittleren Veränderung relativ zur Baseline um -1,3 Punkte (SD = 1,22; Median = -1,0) und einem entsprechenden LS Mittelwert für diese Veränderung von -1,3 Punkten (SE = 0,28; 95 %-KI = [-1,8; -0,7]). Die mit Placebo behandelten nicht-refraktären Patienten wiesen zu Woche 12 im Durchschnitt einen MG-ADL-Skalenwert von 1,8 Punkten (SD = 1,70; Median = 1,0) mit einer Veränderung relativ zur Baseline um durchschnittlich -1,2 Punkte (SD = 1,26; Median = -1,0) und einen LS Mittelwert von -1,0 Punkten (SE = 0,30; 95 %-KI = [-1,6; -0,4]) auf. Zu diesem Zeitpunkt konnte in der Ravulizumab-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe mit einem Behandlungseffekt von -0,2 Punkten (SE = 0,31; 95 %-KI = [-0,8; 0,4]; p = 0,4871) kein statistisch signifikanter Unterschied für den Skalenwert der bulbären Subkomponente des MG-ADL beobachtet werden. Die Effektgröße Hedges' g betrug zu Woche 12 -0,13 (95 %-KI = [-0,63; 0,37]).

Zu Woche 26 betrug der mittlere Skalenwert der bulbären Subkomponente der Ravulizumab-Gruppe in der Teilpopulation a 1,7 Punkte (SD = 1,84; Median = 1,0). Die Veränderung relativ zur Baseline lag bei durchschnittlich -1,2 Punkten (SD = 1,39; Median = -1,0) mit einem entsprechenden LS Mittelwert für diese Veränderung von -1,2 Punkten (SE = 0,30; 95 %-KI = [-1,8; -0,6]). In der Placebo-Gruppe betrug der durchschnittliche MG-ADL-Skalenwert 2,0 Punkte (SD = 1,51; Median = 2,0) und die Veränderung relativ zur Baseline lag im Durchschnitt bei -0,8 Punkten (SD = 1,32; Median = -1,0). Der LS Mittelwert dieser Veränderung betrug -0,6 Punkte (SE = 0,32; 95 %-KI = [-1,3; 0,0]). Im Vergleich der nicht-refraktären Patienten der Ravulizumab- und der Placebo-Gruppe lag der Behandlungseffekt bei -0,5 Punkten (SE = 0,35; 95 %-KI = [-1,2; 0,2]; **p = 0,1225**). Nach einer Behandlungsdauer von 26 Wochen war die Behandlung mit Ravulizumab numerisch im Vorteil. Die Effektgröße **Hedges' g betrug zu Woche 26 -0,32** (95 %-KI = [-0,83; 0,2]).

Der Skalenwert der bulbären MG-ADL-Subkomponente verbesserte sich innerhalb der Teilpopulation a in beiden Behandlungsgruppen. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Ravulizumab- und der Placebo-Gruppe, jedoch zeigte sich nach einer Behandlungsdauer von 26 Wochen ein numerischer Vorteil der Behandlung mit Ravulizumab.

Beeinträchtigung der Extremitäten

Innerhalb der Subkomponente Extremitäten des MG-ADL betrug der durchschnittliche Skalenwert zur Baseline in der Ravulizumab-Gruppe 2,6 Punkte (SD = 1,27; Median = 3,0).

Nach Woche 1 verbesserte sich der mittlere Skalenwert auf 2,0 Punkte (SD = 1,36; Median = 2,0). Daraus ergab sich in der Ravulizumab-Gruppe nach einwöchiger Behandlung eine Verbesserung der Alltagsaktivität im Skalenwert der Subkomponente Extremitäten des MG-ADL mit durchschnittlich -0,6 Punkten (SD = 1,36; Median = 0,0) Veränderung relativ zur Baseline und einem entsprechenden LS Mittelwert für diese Veränderung von -0,5 Punkten (SE = 0,26; 95 %-KI = [-1,0; 0,0]). In der Placebo-Gruppe lag der Skalenwert der Subkomponente Extremitäten zur Baseline im Mittel bei 2,8 Punkten (SD = 1,24; Median = 3,0). Nach einer Woche zeigte sich im Kontrollarm ein durchschnittlicher Wert von 2,4 Punkten (SD = 1,25; Median = 2,0) und eine entsprechende gemittelte Veränderung relativ zur Baseline von -0,3 Punkten (SD = 0,96; Median = 0,0). Der LS Mittelwert für diese Veränderung zu Woche 1 wurde mit -0,1 Punkten (SE = 0,28; 95 %-KI = [-0,7; 0,4]) bestimmt. Der Behandlungseffekt der Therapie mit Ravulizumab gegenüber Placebo betrug nach einer Woche -0,4 Punkte (SE = 0,28; 95 %-KI = [-0,9; 0,2]; p = 0,1942). Für die Effektgröße Hedges‘ g wurde ein Wert von -0,24 (95 %-KI = [-0,74; 0,26]) berechnet.

Zu Woche 12 betrug der Skalenwert der Subkomponente Extremitäten bei den nicht-refraktären Patienten unter Behandlung mit Ravulizumab durchschnittlich 1,4 Punkte (SD = 1,37; Median = 1,0). Die mittlere Veränderung relativ zur Baseline lag bei -1,2 Punkten (SD = 1,38; Median = -1,0) und der entsprechende LS Mittelwert für diese Veränderung wurde mit -1,1 Punkten (SE = 0,28; 95 %-KI = [-1,7; -0,6]) berechnet. Die mit Placebo behandelten nicht-refraktären Patienten zeigten zu Woche 12 im Durchschnitt einen Skalenwert von 2,0 Punkten (SD = 1,46; Median = 2,0) mit einer Veränderung relativ zur Baseline um durchschnittlich -0,8 Punkte (SD = 1,41; Median = -0,5) und einen LS Mittelwert von -0,6 Punkten (SE = 0,30; 95 %-KI = [-1,2; 0,0]). Nach 12 Wochen der Behandlung konnte in der Ravulizumab-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe mit einem Behandlungseffekt von -0,5 Punkten (SE = 0,32; 95 %-KI = [-1,1; 0,1]; p = 0,1189) ein numerischer Vorteil der Ravulizumab-Behandlung im Vergleich zur Placebo-Behandlung erzielt werden. Die Effektgröße Hedges’ g betrug zu Woche 12 -0,31 (95 %-KI = [-0,82; 0,19]).

Nach einer Behandlungsdauer von 26 Wochen betrug der mittlere Skalenwert der MG-ADL-Subkomponente Extremitäten der Ravulizumab-Gruppe in der Teilpopulation a 1,8 Punkte (SD = 1,41; Median = 2,0). Die Veränderung relativ zur Baseline lag bei durchschnittlich -0,9 Punkten (SD = 1,29; Median = -1,0) mit einem entsprechenden LS Mittelwert von -0,7 Punkten (SE = 0,26; 95 %-KI = [-1,3; -0,2]). In der Placebo-Gruppe betrug der durchschnittliche Skalenwert der Subkomponente Extremitäten 2,2 Punkte (SD = 1,34; Median = 2,0) und die Veränderung relativ zur Baseline lag im Durchschnitt bei -0,6 Punkten (SD = 1,08; Median = 0,0). Der LS Mittelwert dieser Veränderung betrug -0,4 Punkte (SE = 0,28; 95 %-KI = [-0,9; 0,2]). Im Vergleich der nicht-refraktären Patienten der Ravulizumab- und der Placebo-Gruppe lag der Behandlungseffekt bei -0,4 Punkten (SE = 0,29; 95 %-KI = [-1,0; 0,2]; **p = 0,1813**) und zeigte einen numerischen Vorteil im MG-ADL-Skalenwerts in der Subkomponente Extremitäten für die Ravulizumab-Behandlung. Ein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich der Ravulizumab-Gruppe zur Placebo-Gruppe konnte nicht festgestellt werden. Die Effektgröße **Hedges’ g betrug zu Woche 26 -0,26** (95 %-KI = [-0,77; 0,25]).

Der Skalenwert der Subkomponente Extremitäten des MG-ADL verbesserte sich innerhalb der Teilpopulation a relativ zur Baseline in beiden Behandlungsgruppen. Dabei konnte ein numerischer Vorteil der nicht-refraktären Patienten der Ravulizumab-Gruppe zu Woche 12 und Woche 26 gegenüber der Placebo-Gruppe gezeigt werden.

Beeinträchtigung der Atmung

Innerhalb der Subkomponente Atmung des MG-ADL betrug der durchschnittliche Skalenwert zur Baseline in der Ravulizumab-Gruppe 1,1 Punkte (SD = 0,68; Median = 1,0). Nach Woche 1 verbesserte sich der mittlere Skalenwert auf 0,9 Punkte (SD = 0,67; Median = 1,0). Daraus ergab sich in der Ravulizumab-Gruppe nach einwöchiger Behandlung eine Verbesserung der Alltagsaktivität im Skalenwert der Subkomponente Atmung des MG-ADL von durchschnittlich -0,1 Punkten (SD = 0,59; Median = 0,0) relativ zur Baseline und ein entsprechender LS Mittelwert für diese Veränderung von -0,2 Punkten (SE = 0,12; 95 %-KI = [-0,4; 0,1]). In der Placebo-Gruppe lag der Skalenwert der Subkomponente Atmung zur Baseline im Mittel bei 1,2 Punkten (SD = 0,51; Median = 1,0). Nach einer Woche zeigte sich im Kontrollarm ein durchschnittlicher Wert von 0,9 Punkten (SD = 0,55; Median = 1,0) und eine entsprechende gemittelte Veränderung relativ zur Baseline von -0,3 Punkten (SD = 0,54; Median = 0,0). Der LS Mittelwert für diese Veränderung zu Woche 1 wurde mit -0,2 Punkten (SE = 0,13; 95 %-KI = [-0,5; 0,0]) bestimmt. Der Behandlungseffekt der Therapie mit Ravulizumab gegenüber Placebo betrug nach einer Woche 0,1 Punkte (SE = 0,13; 95 %-KI = [-0,2; 0,3]; p = 0,5751). Für die Effektgröße Hedges‘ g wurde ein Wert von 0,11 (95 %-KI = [-0,39; 0,60]) berechnet.

Zu Woche 12 betrug der Skalenwert der Subkomponente Atmung des MG-ADL bei den nicht-refraktären Patienten unter Behandlung mit Ravulizumab durchschnittlich 0,8 Punkte (SD = 0,75; Median = 1,0). Die mittlere Veränderung relativ zur Baseline lag bei -0,3 Punkten (SD = 0,7; Median = 0,0) und der entsprechende LS Mittelwert für diese Veränderung wurde mit -0,3 Punkten (SE = 0,14; 95 %-KI = [-0,6; -0,1]) berechnet. Die mit Placebo behandelten nicht-refraktären Patienten zeigten zu Woche 12 im Durchschnitt einen Skalenwert von 0,8 Punkten (SD = 0,63; Median = 1,0) mit einer Veränderung relativ zur Baseline um durchschnittlich -0,4 Punkte (SD = 0,81; Median = 0,0) und einen LS Mittelwert von -0,4 Punkten (SE = 0,15; 95 %-KI = [-0,7; -0,1]). Nach 12 Wochen der Behandlung konnte in der Ravulizumab-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe mit einem Behandlungseffekt von 0,0 Punkten (SE = 0,17; 95 %-KI = [-0,3; 0,4]; p = 0,8818) kein Unterschied innerhalb der Subkomponente Atmung des MG-ADL beobachtet werden. Die Effektgröße Hedges’ g betrug zu Woche 12 0,03 (95 %-KI = [-0,47; 0,53]).

Nach einer Behandlungsdauer von 26 Wochen betrug der mittlere Skalenwert der Subkomponente Atmung der Ravulizumab-Gruppe in der Teilpopulation a 0,7 Punkte (SD = 0,74; Median = 1,0). Die Veränderung relativ zur Baseline lag bei durchschnittlich -0,4 Punkten (SD = 0,72; Median = 0,0) mit einem entsprechenden LS Mittelwert von -0,4 Punkten (SE = 0,13; 95 %-KI = [-0,7; -0,1]). In der Placebo-Gruppe betrug der durchschnittliche Skalenwert der Subkomponente Atmung des MG-ADL 1,0 Punkte (SD = 0,54; Median = 1,0) und die Veränderung relativ zur Baseline lag im Durchschnitt

bei -0,2 Punkten (SD = 0,66; Median = 0,0). Der LS Mittelwert dieser Veränderung betrug -0,2 Punkte (SE = 0,15; 95 %-KI = [-0,5; 0,1]). Im Vergleich der nicht-refraktären Patienten der Ravulizumab- und der Placebo-Gruppe lag der Behandlungseffekt bei -0,2 Punkten (SE = 0,16; 95 %-KI = [-0,6; 0,1]; **p = 0,1401**) und zeigte einen numerischen Vorteil der Ravulizumab-Behandlung. Es konnte jedoch keine statistisch signifikante Veränderung des Skalenwerts in der Subkomponente Atmung im Vergleich der Ravulizumab-Gruppe zur Placebo-Gruppe festgestellt werden. Die Effektgröße **Hedges' g betrug zu Woche 26 -0,31** (95 %-KI = [-0,82; 0,21]).

Der Skalenwert der Subkomponente Atmung des MG-ADL verbesserte sich innerhalb der Teilpopulation a in beiden Behandlungsgruppen geringfügig. In Anbetracht der vergleichsweisen geringen Beeinträchtigung zur Baseline in beiden Behandlungsarmen ist die beschriebene Veränderung der Alltagsaktivität in der Subkomponente Atmung des MG-ADL relativ zur Baseline in der Ravulizumab-Gruppe als relevant einzustufen und zeigte einen numerischen Vorteil gegenüber der Placebo-Gruppe.

Beeinträchtigung der Augen

In der okulären Subkomponente des MG-ADL betrug der durchschnittliche Skalenwert der Teilpopulation a zur Baseline in der Ravulizumab-Gruppe 3,0 Punkte (SD = 1,51; Median = 3,0). Nach Woche 1 verbesserte sich der mittlere Skalenwert auf 2,4 Punkte (SD = 1,72; Median = 2,0). Daraus ergab sich in der Ravulizumab-Gruppe nach einwöchiger Behandlung eine Verbesserung der Alltagsaktivität im Skalenwert der okulären Subkomponente des MG-ADL von durchschnittlich -0,6 Punkten (SD = 1,06; Median = 0,0) relativ zur Baseline und ein entsprechender LS Mittelwert für diese Veränderung von -0,4 Punkten (SE = 0,29; 95 %-KI = [-1,0; 0,1]). In der Placebo-Gruppe lag der Skalenwert der okulären Subkomponente im MG-ADL zur Baseline im Mittel bei 2,3 Punkten (SD = 1,54; Median = 2,0). Nach einer Woche zeigte sich im Kontrollarm ein durchschnittlicher Wert von 2,2 Punkten (SD = 1,88; Median = 1,0) und eine entsprechende gemittelte Veränderung relativ zur Baseline von -0,1 Punkten (SD = 1,37; Median = 0,0). Der LS Mittelwert für diese Veränderung zu Woche 1 wurde mit 0,0 Punkten (SE = 0,30; 95 %-KI = [-0,6; 0,6]) bestimmt. Der Behandlungseffekt der Therapie mit Ravulizumab gegenüber Placebo betrug nach einer Woche -0,4 Punkte (SE = 0,31; 95 %-KI = [-1,1; 0,2]; p = 0,1695) und zeigte einen numerischen Vorteil innerhalb der okulären Subkomponente des MG-ADL der Ravulizumab-Behandlung gegenüber der Placebo-Behandlung. Für die Effektgröße Hedges' g wurde ein Wert von -0,26 (95 %-KI = [-0,76; 0,24]) berechnet.

Zu Woche 12 betrug der okuläre Skalenwert bei den nicht-refraktären Patienten unter Behandlung mit Ravulizumab durchschnittlich 1,8 Punkte (SD = 1,72; Median = 1,0). Die mittlere Veränderung relativ zur Baseline lag bei -1,2 Punkten (SD = 1,21; Median = -1,0) und der entsprechende LS Mittelwert für diese Veränderung wurde mit -1,0 Punkten (SE = 0,29; 95 %-KI = [-1,5; -0,4]) berechnet. Die mit Placebo behandelten nicht-refraktären Patienten zeigten zu Woche 12 im Durchschnitt einen Skalenwert von 2,0 Punkten (SD = 1,59; Median = 1,5) mit einer Veränderung relativ zur Baseline um durchschnittlich -0,4 Punkte (SD = 1,27; Median = 0,0) und einen LS Mittelwert von -0,3 Punkten (SE = 0,30; 95 %-

KI = [-0,9; 0,3]). Nach 12 Wochen der Behandlung konnte im okulären Skalenwerts mit einem Behandlungseffekt von -0,7 Punkten (SE = 0,32; 95 %-KI = [-1,3; 0,0]; p = 0,0403) ein statistisch signifikanter Vorteil der Ravulizumab-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe beobachtet werden. Die Effektgröße Hedges' g betrug zu Woche 12 -0,39 (95 %-KI = [-0,9; 0,11]).

Nach einer Behandlungsdauer von 26 Wochen betrug der mittlere Skalenwert der okulären Subkomponente des MG-ADL in der Ravulizumab-Gruppe der Teilpopulation a 1,8 Punkte (SD = 1,73; Median = 2,0). Die Veränderung relativ zur Baseline lag bei durchschnittlich -1,2 Punkten (SD = 1,54; Median = -1,0) mit einem entsprechenden LS Mittelwert von -0,9 Punkten (SE = 0,32; 95 %-KI = [-1,6; -0,3]). In der Placebo-Gruppe betrug der durchschnittliche Skalenwert der okulären Subkomponente 2,1 Punkte (SD = 1,99; Median = 1,0) und die Veränderung relativ zur Baseline lag im Durchschnitt bei -0,2 Punkten (SD = 1,39; Median = 0,0). Der LS Mittelwert dieser Veränderung betrug 0,0 Punkte (SE = 0,35; 95 %-KI = [-0,7; 0,6]). Im Vergleich der nicht-refraktären Patienten der Ravulizumab- und der Placebo-Gruppe lag der Behandlungseffekt bei -0,9 Punkten (SE = 0,38; 95 %-KI = [-1,6; -0,1]; **p = 0,0276**). Nach einer Behandlungsdauer von 26 Wochen konnte damit ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil der Ravulizumab-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe im Skalenwerts der okulären Subkomponente festgestellt werden. Die Effektgröße **Hedges' g betrug zu Woche 26 -0,47** (95 %-KI = [-0,98; 0,05]).

Der Skalenwert der okulären Subkomponente des MG-ADL veränderte sich sowohl nach 12 Wochen als auch nach 26 Wochen innerhalb der Teilpopulation a statistisch signifikant zugunsten der Ravulizumab-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Relativ zur Baseline verbesserte sich der okuläre Skalenwert in der Ravulizumab-Gruppe deutlich um mehr als einen Punkt, was einen relevanten Effekt für den Patienten widerspiegelt. Die nicht-refraktären Patienten leiden somit beispielsweise weniger an konstanten Doppelbildern oder hängenden Augenlidern und dadurch können sich die Einschränkungen in ihrer Lebensqualität verringern.

Patientenanteil mit einer Verbesserung der Alltagsaktivität im MG-ADL-Gesamtskalenwert

Tabelle 4-36: Veränderung von Alltagsaktivitäten von nicht-refraktären gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (Teilpopulation a): Patientenanteil mit einer Verbesserung um mindestens 3 bzw. 4 Punkten im Gesamtskalenwert des MG-ADL relativ zur Baseline bis zum Ende der RCT-Phase im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-MG-306.

Statistik	**Teilpopulation a**			
	≥ 3 Punkte		**≥ 4 Punkte**	
	Placebo N = 29	**Ravulizumab N = 37**	**Placebo N = 29**	**Ravulizumab N = 37**
Woche 1				
n/N (%) 95 %-KI [a]	8/27 (29,6) 13,8; 50,2	13/36 (36,1) 20,8; 53,8	4/27 (14,8) 4,2; 33,7	4/36 (11,1) 3,1; 26,1

Statistik	Teilpopulation a			
	≥ 3 Punkte		≥ 4 Punkte	
	Placebo N = 29	Ravulizumab N = 37	Placebo N = 29	Ravulizumab N = 37
OR 95 %-KI [b]	1,2 0,4; 3,6		0,7 0,2; 3,3	
RR 95 %-KI [b]	1,1 0,5; 2,3		0,8 0,2; 2,8	
RD 95 %-KI [b]	6,5 -20,1; 33,0		-3,7 -23,8; 16,4	
p-Wert [c]	0,7673		0,7017	
Woche 4				
n/N (%) 95 %-KI [a]	12/26 (46,2) 26,6; 66,6	16/37 (43,2) 27,1; 60,5	10/26 (38,5) 20,2; 59,4	13/37 (35,1) 20,2; 52,5
OR 95 %-KI [b]	1,0 0,3; 3,2		0,9 0,3; 2,8	
RR 95 %-KI [b]	1,0 0,6; 1,7		1,0 0,5; 1,8	
RD 95 %-KI [b]	-2,9 -31,1; 25,3		-3,3 -30,8; 24,2	
p-Wert [c]	0,9534		0,8857	
Woche 12				
n/N (%) 95 %-KI [a]	14/26 (53,8) 33,4; 73,4	22/37 (59,5) 42,1; 75,2	10/26 (38,5) 20,2; 59,4	18/37 (48,6) 31,9; 65,6
OR 95 %-KI [b]	1,4 0,5; 4,0		1,7 0,6; 4,9	
RR 95 %-KI [b]	1,2 0,7; 1,9		1,4 0,7; 2,5	
RD 95 %-KI [b]	5,6 -22,5; 33,7		10,2 -17,8; 38,1	
p-Wert [c]	0,5150		0,3008	
Woche 18				
n/N (%) 95 %-KI [a]	10/24 (41,7) 22,1; 63,4	21/37 (56,8) 39,5; 72,9	7/24 (29,2) 12,6; 51,1	17/37 (45,9) 29,5; 63,1
OR 95 %-KI [b]	1,9 0,7; 5,6		2,2 0,7; 6,8	
RR 95 %-KI [b]	1,4 0,8; 2,3		1,6 0,8; 3,1	
RD 95 %-KI [b]	15,1 -13,7; 43,9		16,8 -10,9; 44,5	
p-Wert [c]	0,2369		0,1909	

Statistik	Teilpopulation a			
	≥ 3 Punkte		≥ 4 Punkte	
	Placebo N = 29	Ravulizumab N = 37	Placebo N = 29	Ravulizumab N = 37
Woche 26				
n/N (%) 95 %-KI [a]	8/25 (32,0) 14,9; 53,5	22/36 (61,1) 43,5; 76,9	7/25 (28,0) 12,1; 49,4	18/36 (50,0) 32,9; 67,1
OR 95 %-KI [b]	6,4 1,7; 24,7		3,6 1,0; 12,2	
RR 95 %-KI [b]	2,2 1,2; 4,1		2,0 1,0; 4,1	
RD 95 %-KI [b]	29,1 1,5; 56,7		22,0 -5,4; 49,4	
p-Wert [c]	0,0061		0,0439	

Die Baseline der RCT-Phase war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments.

n/N: Anteil der Patienten an der Anzahl der Patienten, die zur entsprechenden Visite untersucht wurden.

a: Das 95 %-Konfidenzintervall wurde mittels der Clopper-Pearson-Methode berechnet.

b: Das 95 %-Konfidenzintervall der Differenz der Proportionen wurde auf der Grundlage der Wald-Methode mit Kontinuitätskorrektur berechnet.

c: Der p-Wert der OR wurde mittels des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests berechnet und um den Stratifikationsfaktor Region bereinigt.

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl an Patienten im Analyseset; n: Anzahl an Patienten mit Daten zur Baseline und jeweiligen Visite; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SE: Standardfehler.

In Tabelle 4-36 ist der Patientenanteil mit einer Verbesserung der Alltagsaktivitäten basierend auf dem Gesamtskalenwert des MG-ADL relativ zur Baseline (Responderanalysen) bis zum Ende der RCT-Phase der Studie ALXN1210-MG-306 dargestellt. Hierfür wurden nicht-refraktäre gMG-Patienten (Teilpopulation a) unter Therapie mit Ravulizumab und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm ausgewertet. Dabei wurde der Patientenanteil der nicht-refraktären gMG-Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 3 Punkte (klinisch relevantes Responsekriterium) sowie mindestens 4 Punkte (universelles Responsekriterium) im Gesamtskalenwert des MG-ADL relativ zur Baseline berücksichtigt.

Eine Verbesserung um mindestens 3 Punkte im Vergleich zur Baseline im Gesamtskalenwert des MG-ADL wurde in Woche 1 bei 36,1 % der nicht-refraktären Patienten (n/N = 13/36; 95 %-KI = [20,8; 53,8]) unter Behandlung mit Ravulizumab und 29,6 % der nicht-refraktären Patienten (n/N = 8/27; 95 %-KI = [13,8; 50,2]) unter der Behandlung mit Placebo festgestellt. Die OR für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen lag bei 1,2 (95 %-KI = [0,4; 3,6]; p = 0,7673) und das RR bei 1,1 (95 %-KI = [0,5; 2,3]; p = 0,7673). Nach 12-wöchiger Behandlung erreichten 59,5 % der nicht-refraktären Patienten (n/N = 22/37; 95 %-KI = [42,1; 75,2]) der Ravulizumab-Gruppe und 53,8 % der nicht-refraktären Patienten (n/N = 14/26; 95 %-KI = [33,4; 73,4]) der Placebo-Gruppe eine Verbesserung um mindestens 3 Punkte im

Vergleich zur Baseline. Die OR lag bei 1,4 (95 %-KI = [0,5; 4,0]; p = 0,5150) und das RR für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen lag bei 1,2 (95 %-KI = [0,7; 1,9]; p = 0,5150). In Woche 26 verbesserte sich der Gesamtskalenwert des MG-ADL im Vergleich zur Baseline um mindestens 3 Punkte bei 61,1 % der nicht-refraktären Patienten die Ravulizumab (n/N = 22/36; 95 %-KI = [43,5; 76,9]) und bei 32,0 % der nicht-refraktären Patienten, die Placebo erhielten (n/N = 8/25; 95 %-KI = [14,9; 53,5]). Die **OR betrug dabei 6,4** (95 %-KI = [1,7; 24,7]; **p = 0,0061**) und das **RR lag bei 2,2** (95 %-KI = [1,2; 4,1]; **p = 0,0061**). Der Vergleich des Patientenanteils in den Behandlungsgruppen mit einer Verbesserung um mindestens 3 Punkte war somit nach einer Behandlungsdauer von 26 Wochen statistisch signifikant zugunsten Ravulizumabs.

Eine Verbesserung um mindestens 4 Punkte im Gesamtskalenwert des MG-ADL im Vergleich zur Baseline wurde in Woche 1 bei 11,1 % der mit Ravulizumab behandelten nicht-refraktären Patienten (n/N = 4/36; 95 %-KI = [3,1; 26,1]) und 14,8 % der mit Placebo behandelten nicht-refraktären Patienten (n/N = 4/27; 95 %-KI = [4,2; 33,7]) festgestellt. Die OR für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen der Teilpopulation a lag bei 0,7 (95 %-KI = [0,2; 3,3]; p = 0,7017) und das RR bei 0,8 (95 %-KI = [0,2; 2,8]; p = 0,7017). Nach 12-wöchiger Behandlung erreichten 48,6 % der nicht-refraktären Patienten (n/N = 18/37; 95 %-KI = [31,9; 65,6]) der Ravulizumab-Gruppe und 38,5 % der nicht-refraktären Patienten (n/N = 10/26; 95 %-KI = [20,2; 59,4]) der Placebo-Gruppe eine Verbesserung um mindestens 4 Punkte relativ zur Baseline. Die OR lag bei 1,7 (95 %-KI = [0,6; 4,9]; p = 0,3008) und das RR für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen in Teilpopulation a lag bei 1,4 (95 %-KI = [0,7; 2,5]; p = 0,3008). Nach 26 Wochen erreichten 50,0 % der nicht-refraktären Patienten die Ravulizumab (n/N = 18/36; 95 %-KI = [32,9; 67,1]) und 28,0 % der nicht-refraktären Patienten, die Placebo erhielten (n/N = 7/25; 95 %-KI = [12,1; 49,4]) eine Verbesserung um mindestens 4 Punkte relativ zur Baseline. Die **OR betrug dabei 3,6** (95 %-KI = [1,0; 12,2]; **p = 0,0439**) und das **RR lag bei 2,0** (95 %-KI = [1,0; 4,1]; **p = 0,0439**)). Somit war auch die Verbesserung um mindestens 4 Punkte im Vergleich relativ zur Baseline im Gesamtskalenwert des MG-ADL in Woche 26 statistisch signifikant zugunsten der Ravulizumab-Behandlung im Vergleich zur Placebo-Behandlung.

Insgesamt konnte innerhalb der Ravulizumab-Gruppe über den gesamten Beobachtungszeitraum eine kontinuierliche Steigerung des Patientenanteils mit einer Verbesserung der Alltagsaktivität um mindestens 3 bzw. 4 Punkte im Vergleich zur Baseline im Gesamtskalenwert des MG-ADL festgestellt werden. Nach einer Behandlungsdauer von 26 Wochen zeigte sich zudem sowohl bei einer Verbesserung um mindestens 3 Punkte als auch bei einer Verbesserung um mindestens 4 Punkte im Vergleich zur Baseline ein statistisch signifikanter Vorteil der mit Ravulizumab behandelten nicht-refraktären Patienten gegenüber dem Kontrollarm der Teilpopulation a.

Gesamtschau

Nach einer Behandlungsdauer von 26 Wochen veränderte sich der MG-ADL-Gesamtskalenwert statistisch signifikant zugunsten der Ravulizumab-Gruppe. Die nicht-refraktären gMG-Patienten konnten demnach unter Ravulizumab ihre Alltagsaktivitäten besser

bewältigen als die nicht-refraktären gMG-Patienten unter Placebo. Der MG-ADL-Gesamtskalenwert betrug in der Ravulizumab-Gruppe nach 26 Wochen im Mittel 6,0 Punkte (SD = 4,67; Median = 6,0). Die Veränderung relativ zur Baseline lag bei durchschnittlich -3,6 Punkten (SD = 3,15; Median = -3,5) mit einem entsprechenden LS Mittelwert für diese Veränderung von -3,1 Punkten (SE = 0,64; 95 %-KI = [-4,4; -1,9]). In der Placebo-Gruppe betrug der durchschnittliche MG-ADL-Gesamtskalenwert zum gleichen Zeitpunkt 7,3 Punkte (SD = 3,29; Median = 7,0) und die Veränderung relativ zur Baseline lag im Durchschnitt bei -1,8 Punkten (SD = 2,43; Median = -2,0). Der LS Mittelwert dieser Veränderung betrug -1,1 Punkte (SE = 0,69; 95 %-KI = [-2,5; 0,3]). Im Vergleich der nicht-refraktären Patienten der Ravulizumab- und der Placebo-Gruppe lag der Behandlungseffekt bei -2,0 Punkten (SE = 0,74; 95 %-KI = [-3,5; -0,5]; **p = 0,0083**). Die Effektgröße **Hedges' g betrug zu Woche 26 -0,55** (95 %-KI = [-1,07; -0,03]).

Mit Blick auf die einzelnen Subkomponenten des MG-ADL-Gesamtskalenwerts, um die Verbesserungen der Alltagsaktivitäten genauer zu lokalisieren, zeigte sich im bulbären Skalenwert des MG-ADL ein numerischer Vorteil der Ravulizumab-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Bereits eine Verbesserung um einen Punkt bedeutet für die Patienten, dass sie durch weniger Lallen oder nasales Sprechen besser zu verstehen sind oder beim Essen besser kauen und schlucken können und eine geringere Gefahr laufen sich zu Verschlucken und Erstickungsanfälle erleiden (37). Bezogen auf die Skalenwerte der Subkomponenten des MG-ADL betrug der mittlere MG-ADL-Skalenwert der bulbären Subkomponente der Ravulizumab-Gruppe in der Teilpopulation a nach einer Behandlungsdauer von 26 Wochen 1,7 Punkte (SD = 1,84; Median = 1,0). Die Veränderung relativ zur Baseline lag bei durchschnittlich -1,2 Punkten (SD = 1,39; Median = -1,0) mit einem entsprechenden LS Mittelwert für diese Veränderung von -1,2 Punkten (SE = 0,30; 95 %-KI = [-1,8; -0,6]). In der Placebo-Gruppe betrug der durchschnittliche MG-ADL-Skalenwert 2,0 Punkte (SD = 1,51; Median = 2,0) und die Veränderung relativ zur Baseline lag im Durchschnitt bei -0,8 Punkten (SD = 1,32; Median = -1,0). Der LS Mittelwert dieser Veränderung betrug -0,6 Punkte (SE = 0,32; 95 %-KI = [-1,3; 0,0]). Im Vergleich der nicht-refraktären Patienten der Ravulizumab- und der Placebo-Gruppe lag der Behandlungseffekt bei -0,5 Punkten (SE = 0,35; 95 %-KI = [-1,2; 0,2]; **p = 0,1225**). Die Effektgröße **Hedges' g betrug zu Woche 26 -0,32** (95 %-KI = [-0,83; 0,20]). Nach einer Behandlungsdauer von 26 Wochen konnte kein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich der Ravulizumab-Gruppe zur Placebo-Gruppe im bulbären MG-ADL-Skalenwerts festgestellt werden.

Innerhalb der Subkomponente der Extremitäten des MG-ADL konnte ein numerischer Vorteil der Ravulizumab-Behandlung im Vergleich zur Placebo-Behandlung gezeigt werden. Eine Verbesserung um einen Punkt in der Subkomponente der Extremitäten bedeutet für den Patienten, dass er weniger Schwierigkeiten dabei hat sich vom Stuhl zu erheben, weniger Ruhepausen beim Haare kämmen oder Zähneputzen benötigt oder diese Tätigkeiten überhaupt selbstständig durchführbar sind (37). Der mittlere Skalenwert der Subkomponente Extremitäten der Ravulizumab-Gruppe in der Teilpopulation a betrug nach einer Behandlungsdauer von 26 Wochen 1,8 Punkte (SD = 1,41; Median = 2,0). Die Veränderung relativ zur Baseline lag bei durchschnittlich -0,9 Punkten (SD = 1,29; Median = -1,0) mit einem entsprechenden

LS Mittelwert von -0,7 Punkten (SE = 0,26; 95 %-KI = [-1,3; -0,2]). In der Placebo-Gruppe betrug der durchschnittliche MG-ADL-Skalenwert der Subkomponente Extremitäten 2,2 Punkte (SD = 1,34; Median = 2,0) und die Veränderung relativ zur Baseline lag im Durchschnitt bei -0,6 Punkten (SD = 1,08; Median = 0,0). Der LS Mittelwert dieser Veränderung betrug -0,4 Punkte (SE = 0,28; 95 %-KI = [-0,9; 0,2]). Im Vergleich der nicht-refraktären Patienten der Ravulizumab- und der Placebo-Gruppe lag der Behandlungseffekt bei -0,4 Punkten (SE = 0,29; 95 %-KI = [-1,0; 0,2]; **p = 0,1813**). Die Effektgröße **Hedges' g betrug zu Woche 26 -0,26** (95 %-KI = [-0,77; 0,25]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war in der Subkomponente Extremitäten zu Woche 26 statistisch nicht signifikant.

Auch der Skalenwert der Subkomponente der Atmung verbesserte sich numerisch zugunsten der Ravulizumab-Behandlung im Vergleich zur Placebo-Behandlung. Eine Änderung um lediglich einen Punkt kann für den Patienten eine erhebliche Verbesserung der Kurzatmigkeit mit oder ohne Anstrengung bedeuten (37). In der Subkomponente Atmung betrug der mittlere MG-ADL-Skalenwert der der Ravulizumab-Gruppe in der Teilpopulation a nach einer Behandlungsdauer von 26 Wochen 0,7 Punkte (SD = 0,74; Median = 1,0). Die Veränderung relativ zur Baseline lag bei durchschnittlich -0,4 Punkten (SD = 0,72; Median = 0,0) mit einem entsprechenden LS Mittelwert von -0,4 Punkten (SE = 0,13; 95 %-KI = [-0,7; -0,1]). In der Placebo-Gruppe betrug der durchschnittliche MG-ADL-Skalenwert der Subkomponente Atmung 1,0 Punkte (SD = 0,54; Median = 1,0) und die Veränderung relativ zur Baseline lag im Durchschnitt bei -0,2 Punkten (SD = 0,66; Median = 0,0). Der LS Mittelwert dieser Veränderung betrug -0,2 Punkte (SE = 0,15; 95 %-KI = [-0,5; 0,1]). Im Vergleich der nicht-refraktären Patienten der Ravulizumab- und der Placebo-Gruppe lag der Behandlungseffekt bei -0,2 Punkten (SE = 0,16; 95 %-KI = [-0,6; 0,1]; **p = 0,1401**). Nach einer Behandlungsdauer von 26 Wochen konnte demnach kein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich der Ravulizumab-Gruppe zur Placebo-Gruppe festgestellt werden. Die Effektgröße **Hedges' g betrug zu Woche 26 -0,31** (95 %-KI = [-0,82; 0,21]).

Der okuläre MG-ADL-Skalenwert veränderte sich nach einer Behandlungsdauer von 26 Wochen statistisch signifikant zum Vorteil der Ravulizumab-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe. Die Patienten sahen in der Ravulizumab-Gruppe weniger oder keine Doppelbilder und litten an weniger oder keinen hängenden Augenlidern, was die Lebensqualität der Patienten steigern kann (44, 53). Der mittlere MG-ADL-Skalenwert der okulären Subkomponente lag nach einer Behandlungsdauer von 26 Wochen in der Ravulizumab-Gruppe der Teilpopulation a bei 1,8 Punkten (SD = 1,73; Median = 2,0). Die Veränderung relativ zur Baseline betrug durchschnittlich -1,2 Punkte (SD = 1,54; Median = -1,0) mit einem entsprechenden LS Mittelwert von -0,9 Punkten (SE = 0,32; 95 %-KI = [-1,6; -0,3]). In der Placebo-Gruppe betrug der durchschnittliche MG-ADL-Skalenwert der okulären Subkomponente 2,1 Punkte (SD = 1,99; Median = 1,0) und die Veränderung relativ zur Baseline lag im Durchschnitt bei -0,2 Punkten (SD = 1,39; Median = 0,0). Der LS Mittelwert dieser Veränderung betrug 0,0 Punkte (SE = 0,35; 95 %-KI = [-0,7; 0,6]). Im Vergleich der nicht-refraktären Patienten der Ravulizumab- und der Placebo-Gruppe lag der

Behandlungseffekt bei -0,9 Punkten (SE = 0,38; 95 %-KI = [-1,6; -0,1]; **p = 0,0276**). Die Effektgröße **Hedges' g betrug zu Woche 26 -0,47** (95 %-KI = [-0,98; 0,05]).

In Bezug auf die Patientenanteile mit einer Verbesserung der Alltagsaktivität zeigte sich, dass sowohl statistisch signifikant mehr Patienten eine klinisch relevante Verbesserung um 3 Punkte als auch 4 Punkte unter Ravulizumab als unter Placebo erlebten. Somit konnten die Patienten unter Ravulizumab ihren Alltagsaktivitäten klinisch relevant besser nachgehen als die Patienten unter Placebo. In Woche 26 verbesserte sich der Gesamtskalenwert des MG-ADL bei 61,1 % der nicht-refraktären Patienten die Ravulizumab (n/N = 22/36; 95 %-KI = [43,5; 76,9]) und bei 32,0 % der nicht-refraktären Patienten, die Placebo erhielten (n/N = 8/25; 95 %-KI = [14,9; 53,5]) relativ zur Baseline um mindestens 3 Punkte. Die **OR betrug hier 6,4** (95 %-KI = [1,7; 24,7]) und das **RR lag bei 2,2** (95 %-KI = [1,2; 4,1]). Der Unterschied der Behandlungsgruppen war mit einem **p-Wert von 0,0061** statistisch hoch-signifikant. Eine Verbesserung um mindestens 4 Punkte relativ zur Baseline wurde nach 26 Wochen von 50,0 % der nicht-refraktären Patienten die Ravulizumab (n/N = 18/36; 95 %-KI = [32,9; 67,1]) und 28,0 % der nicht-refraktären Patienten, die Placebo erhielten (n/N = 7/25; 95 %-KI = [12,1; 49,4]) erreicht. Die **OR betrug hier 3,6** (95 %-KI = [1,0; 12,2]) und **das RR lag bei 2,0** (95 %-KI = [1,0; 4,1]). Mit einem **p-Wert von p = 0,0439** waren dies statistisch signifikant mehr Patienten unter Ravulizumab-Behandlung als unter Placebo-Behandlung.

Es handelt sich um konsistente Ergebnisse, welche sowohl bei der Veränderung zur Baseline als auch bei den Responderanalysen eine Verbesserung der Alltagsaktivitäten im Studienverlauf zeigen. Eine Verbesserung der Alltagsaktivität gemessen am MG-ADL-Gesamtskalenwert innerhalb der Teilpopulation a nach einer Behandlungsdauer von 26 Wochen, dem Ende der RCT-Phase, in beiden Behandlungsarmen eine Verbesserung im Gesamtskalenwert des MG-ADL relativ zur Baseline beobachtet werden. Der Behandlungseffekt zeigte zu diesem Zeitpunkt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der nicht-refraktären Patienten, die mit Ravulizumab behandelt wurden, im Vergleich zu den nicht-refraktären Patienten, die Placebo erhielten. Bei Betrachtung der einzelnen Subkomponenten des MG-ADL konnte bei den Skalenwerten der Subkomponenten „bulbär", „Extremitäten" und „Atmung" ein numerischer Vorteil für nicht-refraktäre Patienten der Ravulizumab-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe gezeigt werden. Im Skalenwert der Subkomponente „okulär" des MG-ADL konnte darüber hinaus ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der mit Ravulizumab behandelten nicht-refraktären Patienten im Vergleich zu den mit Placebo behandelten nicht-refraktären Patienten gezeigt werden – gleichbedeutend mit einer deutlichen Verringerung der Beeinträchtigung der Augen, sodass die Patienten z.B. weniger an hängenden Augenlidern oder Doppelbildern litten. Die Responderanalysen zeigten ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil der Behandlung von Ravulizumab gegenüber dem Kontrollarm bezüglich einer Verbesserung um mindestens 3 bzw. 4 Punkte im Gesamtskalenwert des MG-ADL. Zusammenfassend konnte mithilfe des MG-ADL-Fragebogens konsistent eine relevante Verbesserung der Alltagsaktivität von nicht-refraktären gMG-Patienten durch die Behandlung mit Ravulizumab gezeigt werden.

Gesamtpopulation der Studie ALXN1210-MG-306 (FAS)

Veränderung von Alltagsaktivitäten im Gesamtskalenwert des MG-ADL

Tabelle 4-37: Veränderung von Alltagsaktivitäten von gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe und Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe (FAS): Veränderung im Gesamtskalenwert des MG-ADL relativ zur Baseline bis zum Ende der RCT-Phase im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-MG-306

Visite	Statistik	Gesamtskalenwert des MG-ADL (FAS)	
		Placebo N = 89	Ravulizumab N = 86
Baseline			
Beobachtete Werte	n	89	86
	Mittelwert (SD)	8,9 (2,30)	9,1 (2,62)
	Median	9,0	9,0
	Min; Max	6,0; 15,0	6,0; 24,0
Woche 1			
Beobachtete Werte	n	85	83
	Mittelwert (SD)	8,0 (3,22)	7,4 (3,25)
	Median	8,0	7,0
	Min; Max	1,0; 15,0	0,0; 24,0
Veränderung zur Baseline	n	85	83
	Mittelwert (SD)	-1,0 (2,20)	-1,8 (2,46)
	Median	-1,0	-2,0
	Min; Max	-6,0; 5,0	-11,0; 4,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-0,9 (0,29) -1,5; -0,3	-1,7 (0,29) -2,3; -1,1
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-0,8 (0,36) -1,5; -0,1 0,0265	
	Hedges‘ g [c] 95 %-KI	-0,30 -0,60; 0,00	
Woche 4			
Beobachtete Werte	n	84	84
	Mittelwert (SD)	7,4 (3,56)	6,5 (3,70)
	Median	7,0	6,0
	Min; Max	0,0; 15,0	0,0; 24,0
Veränderung zur Baseline	n	84	84
	Mittelwert (SD)	-1,6 (2,69)	-2,7 (2,97)
	Median	-1,0	-2,0

Visite	Statistik	Gesamtskalenwert des MG-ADL (FAS)	
		Placebo N = 89	**Ravulizumab N = 86**
	Min; Max	-10,0; 4,0	-10,0; 4,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-1,5 (0,33) -2,1; -0,8	-2,6 (0,34) -3,2; -1,9
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-1,1 (0,43) -1,9; -0,2 0,0119	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,35 -0,66; -0,05	
Woche 12			
Beobachtete Werte	n	84	83
	Mittelwert (SD)	6,6 (3,49)	5,8 (3,87)
	Median	6,0	5,0
	Min; Max	0,0; 15,0	0,0; 24,0
Veränderung zur Baseline	n	84	83
	Mittelwert (SD)	-2,3 (2,75)	-3,4 (3,04)
	Median	-2,0	-3,0
	Min; Max	-9,0; 4,0	-10,0; 4,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-2,2 (0,34) -2,9; -1,5	-3,3 (0,35) -3,9; -2,6
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-1,0 (0,44) -1,9; -0,2 0,0206	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,33 -0,63; -0,02	
Woche 18			
Beobachtete Werte	n	82	82
	Mittelwert (SD)	6,9 (3,47)	5,8 (3,80)
	Median	6,0	6,0
	Min; Max	0,0; 17,0	0,0; 24,0
Veränderung zur Baseline	n	82	82
	Mittelwert (SD)	-2,0 (2,94)	-3,3 (3,10)
	Median	-2,0	-3,0
	Min; Max	-9,0; 5,0	-10,0; 3,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-1,9 (0,36) -2,6; -1,1	-3,1 (0,36) -3,9; -2,4
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-1,3 (0,46) -2,2; -0,4 0,0060	

Visite	Statistik	Gesamtskalenwert des MG-ADL (FAS)	
		Placebo N = 89	**Ravulizumab N = 86**
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,40 -0,71; -0,09	
Woche 26			
Beobachtete Werte	n	82	78
	Mittelwert (SD)	7,3 (3,82)	5,9 (4,00)
	Median	6,0	6,0
	Min; Max	0,0; 19,0	0,0; 24,0
Veränderung zur Baseline	n	82	78
	Mittelwert (SD)	-1,5 (3,10)	-3,3 (3,19)
	Median	-2,0	-3,0
	Min; Max	-8,0; 8,0	-11,0; 3,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-1,4 (0,37) -2,1; -0,7	-3,1 (0,38) -3,8; -2,3
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-1,6 (0,49) -2,6; -0,7 0,0009	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,49 -0,81; -0,18	

Die Baseline der RCT-Phase war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments.

a: Die LS Mittelwerte und der Behandlungseffekt wurden anhand eines MMRM berechnet, welches Behandlungsgruppe, den Stratifizierungsfaktor „Region", den MG-ADL-Gesamtskalenwert zu Beginn der Studie, die Visite und die Interaktion zwischen Visite und Behandlungsgruppe berücksichtigte.

b: Der p-Wert stammt aus der eingeschränkten maximalen wahrscheinlichkeitsbasierten (REML) MMRM Analyse, die prüft, ob die LS Mittelwerte für die beiden Behandlungsgruppen identisch sind. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet.

c: Die Effektgröße wurde mit Hilfe von standardisierten Mittelwertdifferenzen nach Hedges' g mit exakten 95 %-KI angegeben.

KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; N: Gesamtanzahl an Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patienten im Analyseset; Max: Maximum; Min: Minimum; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

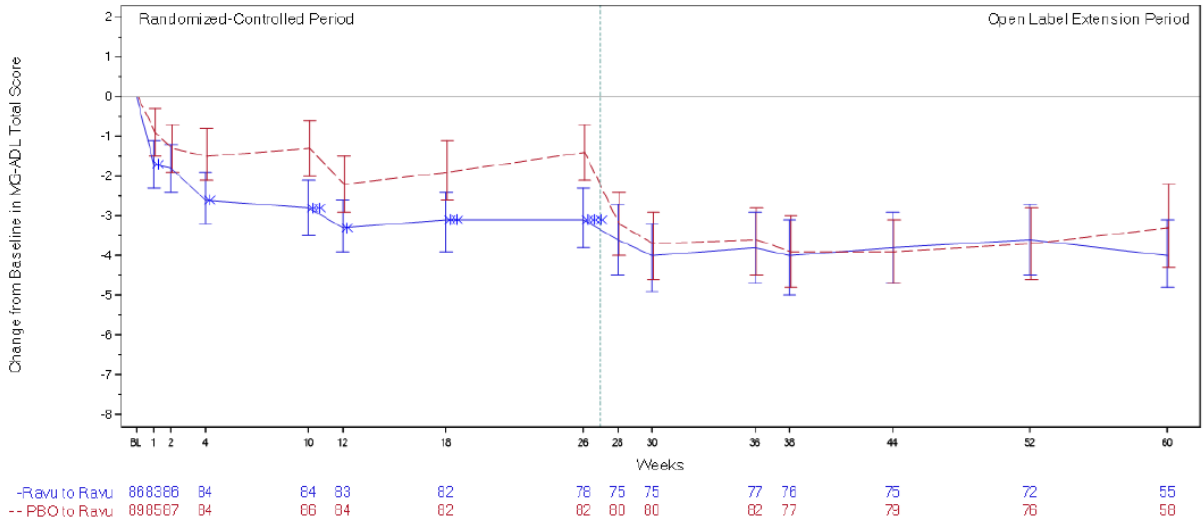

Abbildung 4-4: Veränderung von Alltagsaktivitäten von gMG-Patienten im Gesamtskalenwert des MG-ADL unter Therapie mit Ravulizumab und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm (in blau) bzw. Placebo und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (in rot) (FAS): Veränderung relativ zur Baseline der RCT-Phase bis zu Woche 60 der offenen Extensionsphase-Phase im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-MG-306. PBO: Placebo; Ravu: Ravulizumab.

Die Veränderung von Alltagsaktivitäten wurde in der Studie ALXN1210-MG-306 anhand des Fragebogens MG-ADL erfasst. Mit dem MG-ADL werden die Häufigkeit und der Schweregrad der wichtigsten Symptome der MG abgefragt. In Intervallen von ein bis sechs Wochen (siehe Operationalisierung MG-ADL) werden mit acht Fragen, die am häufigsten betroffenen Funktionalitäten durch den Patienten bewertet: Beeinträchtigungen des Auges (2 Fragen), Beeinträchtigungen des Bulbus (3 Fragen) Beeinträchtigungen der Atmung (1 Frage) und der Grobmotorik oder der Extremitäten (2 Fragen). Für den funktionellen Status wird jede Frage mit Werten von 0 (normal) bis 3 Punkten (am schwersten betroffen/eingeschränkt) beantwortet. Die Gesamtskala des MG-ADL reicht von 0 bis einschließlich 24 Punkten. Höhere Punktzahlen weisen dabei auf stärker ausgeprägte Symptome hin. Die Ergebnisse zur Veränderung von Alltagsaktivitäten im MG-ADL-Gesamtskalenwert relativ zur Baseline für die Gesamtpopulation (FAS) der Studie sind in Tabelle 4-37 und in Abbildung 4-4 dargestellt. Diese Ergebnisse zeigen die beobachteten Werte und daraus berechneten Behandlungseffekte im zeitlichen Verlauf bis zum Ende der RCT-Phase der Studie für gMG-Patienten unter Ravulizumab bzw. Placebo jeweils mit Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe.

Zur Baseline betrug der durchschnittliche MG-ADL-Gesamtskalenwert in der Ravulizumab-Gruppe 9,1 Punkte (SD = 2,62; Median = 9,0). Nach 1 Woche wurde ein mittlerer Gesamtskalenwert von 7,4 Punkten (SD = 3,25; Median = 7,0) beobachtet. So ergab sich im Versuchsarm nach nur einwöchiger Behandlung mit Ravulizumab bereits eine deutliche Veränderung der Alltagsaktivitäten von durchschnittlich -1,8 Punkten (SD = 2,46; Median = -2,0) im MG-ADL-Gesamtskalenwert relativ zur Baseline und ein entsprechender

LS Mittelwert für diese Veränderung von -1,7 Punkten (SE = 0,29; 95 %-KI = [-2,3; -1,1]) im MG-ADL-Gesamtskalenwert. In der Placebo-Gruppe lag der MG-ADL-Gesamtskalenwert zur Baseline im Mittel bei 8,9 Punkten (SD = 2,30; Median = 9,0). Zu Woche 1 zeigte sich im Kontrollarm ein durchschnittlicher Wert von 8,0 Punkten (SD = 3,22; Median = 8,0) und eine entsprechende gemittelte Veränderung relativ zur Baseline von -1,0 Punkten (SD = 2,20; Median = -1,0). Der LS Mittelwert für diese Veränderung zu Woche 1 wurde mit -0,9 Punkten (SE = 0,29; 95 %-KI = [-1,5; -0,3]) bestimmt. Damit konnte die Therapie mit Ravulizumab gegenüber Placebo nach nur einer Woche bereits zu einem statistisch signifikanten Behandlungseffekt von -0,8 Punkten (SE = 0,36; 95 %-KI = [-1,5; -0,1]; p = 0,0265) führen. Für die Effektgröße Hedges‘ g wurde ein Wert von -0,30 (95 %-KI = [-0,60; 0,00]) berechnet.

Nach einer Behandlungsdauer von 12 Wochen erlangten die Patienten unter Behandlung mit Ravulizumab im FAS einen durchschnittlichen MG-ADL-Gesamtskalenwert von 5,8 Punkten (SD = 3,87; Median = 5,0) mit einer mittleren Veränderung relativ zur Baseline um -3,4 Punkte (SD = 3,04; Median = -3,0) und einem entsprechenden LS Mittelwert von -3,3 Punkten (SE = 0,35; 95 %-KI = [-3,9; -2,6]) für diese Veränderung. Die mit Placebo behandelten Patienten hatten zu Woche 12 im Durchschnitt einen MG-ADL-Gesamtskalenwert von 6,6 Punkten (SD = 3,49; Median = 6,0) mit einer Veränderung relativ zur Baseline um durchschnittlich -2,3 Punkte (SD = 2,75; Median = -2,0) und einem LS Mittelwert von -2,2 Punkten (SE = 0,34; 95 %-KI = [-2,9; -1,5]). Auch zu diesem Zeitpunkt war die Ravulizumab-Gruppe der Placebo-Gruppe mit einem Behandlungseffekt von -1,0 Punkten (SE = 0,44; 95 %-KI = [-1,9; -0,2]; p = 0,0206) statistisch signifikant überlegen. Die Effektgröße Hedges’ g betrug zu Woche 12 -0,33 (95 %-KI = [-0,63; -0,02]).

Zu Woche 26 betrug der mittlere MG-ADL-Gesamtskalenwert der Ravulizumab-Gruppe im FAS 5,9 Punkte (SD = 4,00; Median = 6,0) mit einer Veränderung relativ zur Baseline von durchschnittlich -3,3 Punkten (SD = 3,19; Median = -3,0) und einem korrespondierenden LS Mittelwert zu dieser Veränderung von -3,1 Punkten (SE = 0,38; 95 %-KI = [-3,8; -2,3]). In der Placebo-Gruppe lag der mittlere MG-ADL-Gesamtskalenwert bei 7,3 Punkten (SD = 3,82; Median = 6,0) und eine Veränderung relativ zur Baseline von im Durchschnitt -1,5 Punkten (SD = 3,10; Median = -2,0) wurde dokumentiert. Der LS Mittelwert für diese Veränderung betrug -1,4 Punkte (SE = 0,37; 95 %-KI = [-2,1; -0,7]). Im Vergleich der Versuchsarme lag der Behandlungseffekt bei -1,6 Punkten (SE = 0,49; 95 %-KI = [-2,6; -0,7]; **p = 0,0009**). Und auch hierbei verbesserte sich der MG-ADL-Gesamtskalenwert statistisch signifikant zugunsten der Ravulizumab-Gruppe. Die Effektgröße **Hedges’ g betrug zu Woche 26 -0,49** (95 %-KI = [-0,81; -0,18]). Der MG-ADL-Gesamtskalenwert und somit die Ausübung von Alltagsaktivitäten innerhalb der Gesamtpopulation (FAS) verbesserte sich im gesamten zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-MG-306 statistisch signifikant zugunsten der Ravulizumab-Behandlung.

Tabelle 4-38: Veränderung von Alltagsaktivitäten von gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe und Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe (FAS): Veränderung im Gesamtskalenwert des MG-ADL relativ zur Baseline bis zu Woche 60 der offenen Extensionsphase-Phase im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-MG-306

Visite	Statistik	Gesamtskalenwert des MG-ADL (Open Label Extension Set)			
		RCT Baseline		OLE Baseline	
		Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/ Ravulizumab N = 78	Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/ Ravulizumab N = 78
OLE Baseline					
Beobachtete Werte	n	–	–	83	78
	Mittelwert (SD)	–	–	7,3 (3,86)	5,9 (3,93)
	Median	–	–	6,0	6,0
	Min; Max	–	–	0,0; 19,0	0,0; 24,0
Woche 28					
Beobachtete Werte	n	80	75	80	75
	Mittelwert (SD)	5,4 (3,44)	5,6 (4,03)	5,4 (3,44)	5,6 (4,03)
	Median	5,0	5,0	5,0	5,0
	Min; Max	0,0; 16,0	0,0; 24,0	0,0; 16,0	0,0; 24,0
Veränderung zur Baseline	n	80	75	80	75
	Mittelwert (SD)	-3,4 (2,72)	-3,7 (3,21)	-2,0 (2,84)	-0,4 (2,02)
	Median	-3,0	-4,0	-1,0	0,0
	Min; Max	-9,0; 4,0	-11,0; 4,0	-12,0; 3,0	-7,0; 4,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	–-3,2 (0,40) -4,0; -2,4	-3,6 (0,45) -4,5; -2,7	-1,7 (0,36) -2,4; -1,0	0,1 (0,28) -0,4; 0,7
	p-Wert [b]	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,6733
Woche 30					

Visite	Statistik	Gesamtskalenwert des MG-ADL (Open Label Extension Set)			
		RCT Baseline		OLE Baseline	
		Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/ Ravulizumab N = 78	Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/ Ravulizumab N = 78
Beobachtete Werte	n	80	75	80	75
	Mittelwert (SD)	4,9 (3,70)	5,1 (3,86)	4,9 (3,70)	5,1 (3,86)
	Median	4,0	5,0	4,0	5,0
	Min; Max	0,0; 18,0	0,0; 24,0	0,0; 18,0	0,0; 24,0
Veränderung zur Baseline	n	80	75	80	75
	Mittelwert (SD)	-4,0 (3,22)	-4,1 (3,10)	-2,5 (3,10)	-0,8 (2,05)
	Median	-4,0	-4,0	-2,0	-1,0
	Min; Max	-11,0; 5,0	-11,0; 3,0	-15,0; 1,0	-9,0; 4,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-3,7 (0,44) -4,6; -2,9	-4,0 (0,44) -4,9; -3,2	-2,2 (0,39) -3,0; -1,5	-0,4 (0,28) -0,9; 0,2
	p-Wert [b]	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,2167
Woche 36					
Beobachtete Werte	n	82	77	82	77
	Mittelwert (SD)	4,8 (3,50)	5,3 (3,99)	4,8 (3,50)	5,3 (3,99)
	Median	4,0	5,0	4,0	5,0
	Min; Max	0,0; 16,0	0,0; 24,0	0,0; 16,0	0,0; 24,0
Veränderung zur Baseline	n	82	77	82	77
	Mittelwert (SD)	-4,0 (2,96)	-3,9 (3,43)	-2,5 (3,08)	-0,6 (2,53)
	Median	-4,0	-4,0	-2,0	0,0
	Min; Max	-10,0; 4,0	-11,0; 5,0	-15,0; 4,0	-8,0; 8,0
	LS Mittelwert (SE) [a]	-3,6 (0,43)	-3,8 (0,47)	-2,2 (0,39)	-0,1 (0,32)

Visite	Statistik	Gesamtskalenwert des MG-ADL (Open Label Extension Set)			
		RCT Baseline		OLE Baseline	
		Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/ Ravulizumab N = 78	Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/ Ravulizumab N = 78
	95 %-KI	-4,5; -2,8	-4,7; -2,9	-3,0; -1,4	-0,8; 0,5
	p-Wert [b]	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,7086
Woche 38					
Beobachtete Werte	n	77	76	77	76
	Mittelwert (SD)	4,5 (3,65)	5,1 (4,24)	4,5 (3,65)	5,1 (4,24)
	Median	4,0	4,5	4,0	4,5
	Min; Max	0,0; 18,0	0,0; 24,0	0,0; 18,0	0,0; 24,0
Veränderung zur Baseline	n	77	76	77	76
	Mittelwert (SD)	-4,1 (3,07)	-4,1 (3,64)	-2,5 (2,98)	-0,9 (2,57)
	Median	-4,0	-4,0	-2,0	0,0
	Min; Max	-11,0; 6,0	-11,0; 5,0	-15,0; 7,0	-8,0; 5,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-3,9 (0,46) -4,8; -3,0	-4,0 (0,49) -5,0; -3,1	-2,4 (0,41) -3,3; -1,6	-0,4 (0,33) -1,0; 0,3
	p-Wert [b]	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,2787
Woche 44					
Beobachtete Werte	n	79	75	79	75
	Mittelwert (SD)	4,4 (3,27)	5,3 (3,93)	4,4 (3,27)	5,3 (3,93)
	Median	4,0	5,0	4,0	5,0
	Min; Max	0,0; 15,0	0,0; 24,0	0,0; 15,0	0,0; 24,0
Veränderung zur Baseline	n	79	75	79	75
	Mittelwert (SD)	-4,3 (2,81)	-4,0 (3,14)	-2,8 (3,16)	-0,6 (2,52)

Visite	Statistik	Gesamtskalenwert des MG-ADL (Open Label Extension Set)			
		RCT Baseline		OLE Baseline	
		Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/ Ravulizumab N = 78	Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/ Ravulizumab N = 78
	Median	-4,0	-4,0	-3,0	0,0
	Min; Max	-11,0; 2,0	-11,0; 2,0	-14,0; 5,0	-9,0; 5,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-3,9 (0,41) -4,7; -3,1	-3,8 (0,45) -4,7; -2,9	-2,5 (0,38) -3,2; -1,7	-0,1 (0,32) -0,7; 0,6
	p-Wert [b]	< 0,0001	< 0;0001	< 0,0001	0,8260
Woche 52					
Beobachtete Werte	n	76	72	76	72
	Mittelwert (SD)	4,7 (3,64)	5,4 (4,13)	4,7 (3,64)	5,4 (4,13)
	Median	4,0	6,0	4,0	6,0
	Min; Max	0,0; 19,0	0,0; 24,0	0,0; 19,0	0,0; 24,0
Veränderung zur Baseline	n	76	72	76	72
	Mittelwert (SD)	-4,0 (3,04)	-3,9 (3,17)	-2,5 (3,40)	-0,5 (2,77)
	Median	-4,0	-3,0	-2,0	0,0
	Min; Max	-13,0; 6,0	-11,0; 2,0	-15,0; 6,0	-9,0; 8,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-3,7 (0,44) -4,6; -2,8	-3,6 (0,46) -4,5; -2,7	-2,2 (0,42) -3,1; -1,4	0,1 (0,35) -0,6; 0,8
	p-Wert [b]	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,8694
Woche 60					
Beobachtete Werte	n	58	55	58	55
	Mittelwert (SD)	5,1 (4,36)	4,7 (3,86)	5,1 (4,36)	4,7 (3,86)
	Median	4,0	4,0	4,0	4,0

Visite	Statistik	Gesamtskalenwert des MG-ADL (Open Label Extension Set)			
		RCT Baseline		OLE Baseline	
		Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/ Ravulizumab N = 78	Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/ Ravulizumab N = 78
	Min; Max	0,0; 19,0	0,0; 24,0	0,0; 19,0	0,0; 24,0
Veränderung zur Baseline	n	58	55	58	55
	Mittelwert (SD)	-3,7 (3,88)	-4,5 (2,80)	-2,4 (4,33)	-0,7 (1,85)
	Median	-5,0	-5,0	-2,0	-1,0
	Min; Max	-11,0; 11,0	-11,0; 2,0	-15,0; 12,0	-4,0; 6,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-3,3 (0,51) -4,3; -2,2	-4,0 (0,43) -4,8; -3,1	-1,7 (0,50) -2,7; -0,8	-0,3 (0,29) -0,9; 0,3
	p-Wert [b]	< 0,0001	< 0,0001	0,0007	0,3095

Die Baseline der RCT-Phase war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments. Die Extension-Baseline war definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Infusion des Studienmedikaments in der Extensionsphase.

a: Die LS Mittelwerte wurden anhand eines MMRM berechnet, welches Behandlungsgruppe, den Stratifizierungsfaktor „Region“, den MG-ADL-Gesamtskalenwert zu Beginn der Studie und die Visite berücksichtigte.

b: Der p-Wert stammt aus der eingeschränkten maximalen wahrscheinlichkeitsbasierten (REML) MMRM Analyse, die prüft, ob die LS Mittelwerte für die beiden Behandlungsgruppen identisch sind. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet.

KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; N: Gesamtanzahl an Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patienten im Analyseset; Max: Maximum; Min: Minimum; OLE: offene Extensionsphase (engl, open label extension); RCT: randomisierte kontrollierte Studie (engl, randomized controlled trial); SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

In Tabelle 4-38 zeigt die Veränderung von Alltagsaktivitäten von gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (FAS). Dabei ist die Veränderung im Gesamtskalenwert des MG-ADL relativ zur RCT- und Extension-Baseline bis zu Woche 60 der offenen Extensionsphase-Phase im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-MG-306 berichtet.

Vergleich zur RCT-Baseline: Ravulizumab/ Ravulizumab

Die RCT-Baseline entspricht der Baseline der Tabelle 4-37. Bei den Patienten des FAS, die Ravulizumab weiterhin verabreicht bekommen, lag der MG-ADL-Gesamtskalenwert nach Beginn der Extensionsphase in Woche 28 im Mittel bei 5,6 Punkten (SD = 4,03; Median = 5,0). Im Vergleich zur RCT-Baseline veränderte sich der MG-ADL-Gesamtskalenwert mit einer Veränderung von durchschnittlich -3,7 Punkten (SD = 3,21; Median = -4,0) mit einem LS Mittelwert von -3,6 Punkten (SE = 0,45; 95 %-KI = [-4,5; -2,7]; p < 0,0001). Zu Woche 60 wurde im Mittel ein MG-ADL-Gesamtskalenwert von 4,7 Punkten (SD = 3,86; Median = 4,0) dokumentiert. Im Vergleich zur RCT-Baseline veränderte sich der MG-ADL-Gesamtskalenwert um -4,5 Punkte (SD = 2,80; Median = -5,0) mit einem LS Mittelwert von -4,0 Punkten (SE = 0,43; 95 %-KI = [-4,8; -3,1]; p < 0,0001). Somit war der Unterschied zur RCT-Baseline bei Patienten, die weiterhin Ravulizumab bekamen, bereits zu Beginn der Extensionsphase und bis zum Ende im Vergleich zur RCT-Baseline statistisch hoch signifikant.

Vergleich zur RCT-Baseline: Placebo/ Ravulizumab

Nach Beginn der Extensionsphase (Woche 28) lag der MG-ADL-Gesamtskalenwert der Patienten im FAS, die von Placebo auf Ravulizumab wechselten bei 5,4 Punkten (SD = 3,44; Median = 5,0). Die Veränderung relativ zur RCT-Baseline betrug zu diesem Zeitpunkt -3,4 Punkte (SD = 2,72; Median = -3,0) mit einem entsprechenden LS Mittelwert von -3,2 Punkten (SE = 0,40; 95 %-KI = [-4,0; -2,4]; p < 0,0001). Zu Woche 60 betrug der mittlere Wert 5,1 Punkte (SD = 4,36; Median = 4,0). Die Veränderung relativ zur RCT-Baseline betrug zu diesem Zeitpunkt -3,7 Punkte (SD = 3,88; Median = -5,0). Der LS Mittelwert für diese Veränderung lag bei -3,3 Punkten (SE = 0,51; 95 %-KI = [-4,3; -2,2]; p < 0,0001). Insgesamt konnte auch bei den Patienten, die von der Placebo-Therapie auf Ravulizumab wechselten, ein statistisch hoch signifikanter Unterschied im Vergleich zur RCT-Baseline und somit eine Verbesserung von Alltagsaktivitäten zu Beginn der Extensionsphase und bis zum Ende gezeigt werden.

Vergleich zur Extension-Baseline

Bei den Patienten des FAS, die in der Extensionsphase Ravulizumab weiterhin verabreicht bekommen haben, lag der MG-ADL-Gesamtskalenwert zur Extension-Baseline bei 5,9 Punkten (SD = 3,93; Median = 6,0). Nach Beginn der Extensionsphase (Woche 28) änderte sich der MG-ADL-Gesamtskalenwert der Patienten auf 5,6 Punkte (SD = 4,03; Median = 5,0). Im Vergleich zur Extension-Baseline veränderte sich der MG-ADL-Gesamtskalenwert um -0,4 Punkte (SD = 2,02; Median = 0,0) mit einem LS Mittelwert von 0,1 Punkten (SE = 0,28; 95 %-KI = [-0,4; 0,7]; p = 0,6733). In Woche 60 wurde ein MG-ADL-Gesamtskalenwert von 4,7 Punkten (SD = 3,86; Median = 4,0) dokumentiert. Im Vergleich zur

Extension-Baseline veränderte sich der MG-ADL-Gesamtskalenwert um -0,7 Punkte (SD = 1,85; Median = -1,0) mit einem LS Mittelwert von -0,3 Punkten (SE = 0,29; 95 %-KI = [-0,9; 0,3]; p = 0,3095). Somit blieb die gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Extensionsphase gemessen am MG-ADL-Gesamtskalenwert im Vergleich zur Extension-Baseline konstant.

Vergleich zur Extension-Baseline: Placebo/ Ravulizumab

Zur Extension-Baseline betrug der MG-ADL-Gesamtskalenwert der Patienten im FAS, die von Placebo auf Ravulizumab wechselten, 7,3 Punkte (SD = 3,86; Median = 6,0). Zu Woche 28 veränderte sich der Gesamtskalenwert auf 5,4 Punkte (SD = 3,44; Median = 5,0). Im Vergleich zur Extension-Baseline veränderte sich der Wert um -2,0 Punkte (SD = 2,84; Median = -1,0). Der LS Mittelwert zu dieser Veränderung lag bei -1,7 Punkten (SE = 0,36; 95 %-KI = [2,4; -1,0]; p < 0,0001). In Woche 60 betrug der mittlere MG-ADL-Gesamtskalenwert 5,1 Punkte (SD = 4,36; Median = 4,0). Die Veränderung relativ zur Extension-Baseline betrug -2,4 Punkte (SD = 4,33; Median = -2,0) mit einem korrespondierenden LS Mittelwert von -1,7 Punkten (SE = 0,50; 95 %-KI = [-2,7; -0,8]; p = 0,0007). Somit profitierten die Patienten mit dem Wechsel zu Ravulizumab mit einer statistisch signifikanten Verbesserung von Alltagsaktivitäten.

Veränderung der Alltagsaktivität im Skalenwert der Subkomponenten des MG-ADL

Tabelle 4-39: Veränderung von Alltagsaktivitäten von gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe und Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe (FAS): Veränderung im Skalenwert der Subkomponenten des MG-ADL relativ zur Baseline bis zum Ende der RCT-Phase im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-MG-306

Visite	Statistik	Subkomponenten des MG-ADL (FAS)	
		Placebo N = 89	Ravulizumab N = 86
Bulbär			
Baseline	n	89	86
	Mittelwert (SD)	2,7 (1,50)	2,7 (1,55)
	Median	3,0	3,0
	Min; Max	0,0; 7,0	0,0; 9,0
Woche 1			
Beobachtete Werte	n	85	84
	Mittelwert (SD)	2,1 (1,55)	2,1 (1,61)
	Median	2,0	2,0
	Min; Max	0,0; 6,0	0,0; 9,0
Veränderung zur Baseline	n	85	84
	Mittelwert (SD)	-0,6 (1,21)	-0,6 (1,16)
	Median	0,0	0,0

Visite	Statistik	Subkomponenten des MG-ADL (FAS)	
		Placebo N = 89	Ravulizumab N = 86
	Min; Max	-4,0; 2,0	-4,0; 2,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-0,6 (0,14) -0,9; -0,3	-0,6 (0,14) -0,9; -0,3
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	0,0 (0,17) -0,3; 0,3 0,9438	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	0,01 -0,29; 0,31	
Woche 4			
Beobachtete Werte	n	84	84
	Mittelwert (SD)	1,8 (1,61)	1,6 (1,62)
	Median	2,0	1,0
	Min; Max	0,0; 6,0	0,0; 9,0
Veränderung zur Baseline	n	84	84
	Mittelwert (SD)	-0,9 (1,36)	-1,1 (1,38)
	Median	-1,0	-1,0
	Min; Max	-5,0; 2,0	-6,0; 2,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-0,8 (0,15) -1,1; -0,6	-1,1 (0,15) -1,4; -0,8
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-0,2 (0,19) -0,6; 0,2 0,2394	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,16 -0,47; 0,14	
Woche 12			
Beobachtete Werte	n	84	83
	Mittelwert (SD)	1,5 (1,58)	1,5 (1,61)
	Median	1,0	1,0
	Min; Max	0,0; 7,0	0,0; 9,0
Veränderung zur Baseline	n	84	83
	Mittelwert (SD)	-1,1 (1,40)	-1,3 (1,37)
	Median	-1,0	-1,0
	Min; Max	-4,0; 2,0	-5,0; 1,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-1,1 (0,15) -1,4; -0,8	-1,2 (0,15) -1,5; -0,9
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-0,1 (0,19) -0,5; 0,3 0,6385	

Visite	Statistik	Subkomponenten des MG-ADL (FAS)	
		Placebo N = 89	Ravulizumab N = 86
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,07 -0,37; 0,24	
Woche 18			
Beobachtete Werte	n	82	82
	Mittelwert (SD)	1,7 (1,66)	1,4 (1,74)
	Median	1,5	1,0
	Min; Max	0,0; 6,0	0,0; 9,0
Veränderung zur Baseline	n	82	82
	Mittelwert (SD)	-0,9 (1,45)	-1,3 (1,45)
	Median	-1,0	-1,0
	Min; Max	-5,0; 3,0	-5,0; 2,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-0,9 (0,16) -1,2; -0,6	-1,3 (0,16) -1,6; -0,9
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-0,4 (0,21) -0,8; 0,0 0,0734	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,26 -0,56; 0,05	
Woche 26			
Beobachtete Werte	n	82	78
	Mittelwert (SD)	1,9 (1,68)	1,6 (1,78)
	Median	2,0	1,0
	Min; Max	0,0; 7,0	0,0; 9,0
Veränderung zur Baseline	n	82	78
	Mittelwert (SD)	-0,7 (1,62)	-1,2 (1,55)
	Median	-1,0	-1,0
	Min; Max	-5,0; 6,0	-5,0; 3,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-0,7 (0,17) -1,1; -0,4	-1,1 (0,18) -1,5; -0,8
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-0,4 (0,23) -0,9; 0,0 0,0603	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,28 -0,59; 0,04	
Extremitäten			
Baseline	n	89	86
	Mittelwert (SD)	2,6 (1,40)	2,5 (1,21)

Visite	Statistik	Subkomponenten des MG-ADL (FAS)	
		Placebo N = 89	Ravulizumab N = 86
	Median	3,0	2,0
	Min; Max	0,0; 6,0	0,0; 6,0
Woche 1			
Beobachtete Werte	n	85	84
	Mittelwert (SD)	2,3 (1,42)	1,9 (1,15)
	Median	2,0	2,0
	Min; Max	0,0; 6,0	0,0; 6,0
Veränderung zur Baseline	n	85	84
	Mittelwert (SD)	-0,3 (0,86)	-0,6 (1,12)
	Median	0,0	0,0
	Min; Max	-3,0; 2,0	-4,0; 2,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-0,2 (0,11) -0,5; -0,0	-0,6 (0,11) -0,8; -0,4
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-0,4 (0,14) -0,6; -0,1 0,0121	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,34 -0,65; -0,04	
Woche 4			
Beobachtete Werte	n	84	84
	Mittelwert (SD)	2,2 (1,47)	1,7 (1,32)
	Median	2,0	2,0
	Min; Max	0,0; 6,0	0,0; 6,0
Veränderung zur Baseline	n	84	84
	Mittelwert (SD)	-0,3 (1,08)	-0,8 (1,28)
	Median	0,0	-0,5
	Min; Max	-3,0; 3,0	-5,0; 2,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-0,3 (0,13) -0,5; -0,0	-0,8 (0,13) -1,0; -0,5
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-0,5 (0,17) -0,8; -0,2 0,0037	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,41 -0,72; -0,11	
Woche 12			
Beobachtete Werte	n	84	83
	Mittelwert (SD)	1,9 (1,53)	1,4 (1,24)

Visite	Statistik	Subkomponenten des MG-ADL (FAS)	
		Placebo N = 89	**Ravulizumab N = 86**
	Median	2,0	1,0
	Min; Max	0,0; 5,0	0,0; 6,0
Veränderung zur Baseline	n	84	83
	Mittelwert (SD)	-0,6 (1,24)	-1,0 (1,29)
	Median	0,0	-1,0
	Min; Max	-4,0; 2,0	-5,0; 1,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-0,6 (0,13) -0,9; -0,3	-1,0 (0,14) -1,3; -0,8
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-0,4 (0,18) -0,8; -0,1 0,0129	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,36 -0,66; -0,05	
Woche 18			
Beobachtete Werte	n	82	82
	Mittelwert (SD)	2,0 (1,49)	1,6 (1,32)
	Median	2,0	2,0
	Min; Max	0,0; 6,0	0,0; 6,0
Veränderung zur Baseline	n	82	82
	Mittelwert (SD)	-0,5 (1,21)	-0,9 (1,35)
	Median	0,0	-1,0
	Min; Max	-4,0; 2,0	-5,0; 2,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-0,5 (0,14) -0,8; -0,2	-0,8 (0,14) -1,1; -0,6
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-0,3 (0,18) -0,7; 0,0 0,0663	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,27 -0,57; 0,04	
Woche 26			
Beobachtete Werte	n	82	78
	Mittelwert (SD)	2,0 (1,53)	1,6 (1,30)
	Median	2,0	2,0
	Min; Max	0,0; 6,0	0,0; 6,0
Veränderung zur Baseline	n	82	78
	Mittelwert (SD)	-0,5 (1,28)	-0,8 (1,32)
	Median	0,0	-1,0

Visite	Statistik	Subkomponenten des MG-ADL (FAS)	
		Placebo N = 89	**Ravulizumab N = 86**
	Min; Max	-4,0; 4,0	-5,0; 2,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-0,5 (0,14) -0,7; -0,2	-0,8 (0,14) -1,1; -0,5
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-0,3 (0,18) -0,7; 0,0 0,0639	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,27 -0,58; 0,04	
Atmung			
Baseline	n	89	86
	Mittelwert (SD)	1,1 (0,56)	1,1 (0,59)
	Median	1,0	1,0
	Min; Max	0,0; 2,0	0,0; 3,0
Woche 1			
Beobachtete Werte	n	85	83
	Mittelwert (SD)	1,0 (0,59)	1,0 (0,53)
	Median	1,0	1,0
	Min; Max	0,0; 2,0	0,0; 3,0
Veränderung zur Baseline	n	85	83
	Mittelwert (SD)	-0,1 (0,60)	-0,1 (0,52)
	Median	0,0	0,0
	Min; Max	-2,0; 1,0	-2,0; 1,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-0,1 (0,06) -0,2; 0,0	-0,1 (0,06) -0,2; 0,0
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	0,0 (0,07) -0,1; 0,2 0,8044	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	0,03 -0,27; 0,34	
Woche 4			
Beobachtete Werte	n	84	84
	Mittelwert (SD)	1,0 (0,64)	1,0 (0,56)
	Median	1,0	1,0
	Min; Max	0,0; 2,0	0,0; 3,0
Veränderung zur Baseline	n	84	84
	Mittelwert (SD)	-0,1 (0,63)	-0,1 (0,62)
	Median	0,0	0,0

Visite	Statistik	Subkomponenten des MG-ADL (FAS)	
		Placebo N = 89	Ravulizumab N = 86
	Min; Max	-2,0; 1,0	-2,0; 1,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-0,1 (0,06) -0,2; 0,0	-0,1 (0,06) -0,2; 0,0
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	0,0 (0,08) -0,2; 0,2 0,9737	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	0,00 -0,30; 0,31	
Woche 12			
Beobachtete Werte	n	84	83
	Mittelwert (SD)	0,9 (0,60)	0,8 (0,63)
	Median	1,0	1,0
	Min; Max	0,0; 2,0	0,0; 3,0
Veränderung zur Baseline	n	84	83
	Mittelwert (SD)	-0,3 (0,70)	-0,2 (0,69)
	Median	0,0	0,0
	Min; Max	-2,0; 1,0	-2,0; 1,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-0,3 (0,07) -0,4; -0,1	-0,2 (0,07) -0,4; -0,1
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	0,0 (0,09) -0,2; 0,2 0,7810	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	0,04 -0,26; 0,34	
Woche 18			
Beobachtete Werte	n	82	82
	Mittelwert (SD)	0,9 (0,62)	0,8 (0,64)
	Median	1,0	1,0
	Min; Max	0,0; 2,0	0,0; 3,0
Veränderung zur Baseline	n	82	82
	Mittelwert (SD)	-0,2 (0,65)	-0,3 (0,63)
	Median	0,0	0,0
	Min; Max	-2,0; 1,0	-2,0; 1,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-0,2 (0,07) -0,3; -0,1	-0,3 (0,07) -0,4; -0,1
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-0,1 (0,09) -0,2; 0,1 0,4849	

Visite	Statistik	Subkomponenten des MG-ADL (FAS)	
		Placebo N = 89	Ravulizumab N = 86
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,10 -0,41; 0,21	
Woche 26			
Beobachtete Werte	n	82	78
	Mittelwert (SD)	1,0 (0,60)	0,8 (0,64)
	Median	1,0	1,0
	Min; Max	0,0; 2,0	0,0; 3,0
Veränderung zur Baseline	n	82	78
	Mittelwert (SD)	-0,1 (0,73)	-0,3 (0,65)
	Median	0,0	0,0
	Min; Max	-2,0; 2,0	-2,0; 1,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-0,1 (0,07) -0,3; 0,0	-0,3 (0,07) -0,4; -0,2
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-0,2 (0,09) -0,4; -0,0 0,0484	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,29 -0,60; 0,02	
Okulär			
Baseline	n	89	86
	Mittelwert (SD)	2,6 (1,53)	2,9 (1,60)
	Median	3,0	3,0
	Min; Max	0,0; 6,0	0,0; 6,0
Woche 1			
Beobachtete Werte	n	85	84
	Mittelwert (SD)	2,6 (1,72)	2,3 (1,68)
	Median	2,0	2,0
	Min; Max	0,0; 6,0	0,0; 6,0
Veränderung zur Baseline	n	85	84
	Mittelwert (SD)	0,0 (1,05)	-0,6 (1,11)
	Median	0,0	0,0
	Min; Max	-3,0; 4,0	-4,0; 2,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-0,0 (0,13) -0,3; 0,2	-0,5 (0,13) -0,8; -0,3
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-0,5 (0,16) -0,8; -0,2 0,0024	

Visite	Statistik	Subkomponenten des MG-ADL (FAS)	
		Placebo N = 89	Ravulizumab N = 86
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,42 -0,72; -0,11	
Woche 4			
Beobachtete Werte	n	84	84
	Mittelwert (SD)	2,4 (1,69)	2,2 (1,83)
	Median	2,0	2,0
	Min; Max	0,0; 6,0	0,0; 6,0
Veränderung zur Baseline	n	84	84
	Mittelwert (SD)	-0,3 (1,24)	-0,7 (1,34)
	Median	0,0	-0,5
	Min; Max	-4,0; 4,0	-4,0; 2,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-0,3 (0,15) -0,6; 0,0	-0,7 (0,15) -0,9; -0,4
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-0,4 (0,19) -0,7; 0,0 0,0553	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,27 -0,57; 0,04	
Woche 12			
Beobachtete Werte	n	84	83
	Mittelwert (SD)	2,3 (1,68)	2,0 (1,84)
	Median	2,0	2,0
	Min; Max	0,0; 6,0	0,0; 6,0
Veränderung zur Baseline	n	84	83
	Mittelwert (SD)	-0,3 (1,30)	-0,9 (1,35)
	Median	0,0	-1,0
	Min; Max	-4,0; 3,0	-4,0; 3,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-0,3 (0,15) -0,6; 0,0	-0,8 (0,16) -1,1; -0,5
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-0,5 (0,20) -0,9; -0,1 0,0084	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,38 -0,68; -0,07	
Woche 18			
Beobachtete Werte	n	82	82
	Mittelwert (SD)	2,3 (1,66)	2,0 (1,82)

Visite	Statistik	Subkomponenten des MG-ADL (FAS)	
		Placebo N = 89	**Ravulizumab N = 86**
	Median	2,0	2,0
	Min; Max	0,0; 6,0	0,0; 6,0
Veränderung zur Baseline	n	82	82
	Mittelwert (SD)	-0,3 (1,24)	-0,9 (1,51)
	Median	0,0	-1,0
	Min; Max	-4,0; 3,0	-5,0; 3,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-0,3 (0,16) -0,6; -0,0	-0,8 (0,16) -1,2; -0,5
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-0,5 (0,21) -0,9; -0,1 0,0164	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,35 -0,65; -0,04	
Woche 26			
Beobachtete Werte	n	82	78
	Mittelwert (SD)	2,4 (1,85)	1,9 (1,83)
	Median	2,0	1,5
	Min; Max	0,0; 6,0	0,0; 6,0
Veränderung zur Baseline	n	82	78
	Mittelwert (SD)	-0,2 (1,49)	-1,0 (1,49)
	Median	0,0	-1,0
	Min; Max	-5,0; 4,0	-5,0; 3,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-0,2 (0,17) -0,5; 0,1	-0,9 (0,17) -1,2; -0,5
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-0,7 (0,23) -1,1; -0,2 0,0028	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,45 -0,76; -0,13	

Visite	Statistik	Subkomponenten des MG-ADL (FAS)	
		Placebo N = 89	Ravulizumab N = 86
Die Baseline der RCT-Phase war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments. a: Die LS Mittelwerte und der Behandlungseffekt wurden anhand eines MMRM berechnet, welches Behandlungsgruppe, den Stratifizierungsfaktor „Region“, den MG-ADL-Skalenwert zu Beginn der Studie, die Visite und die Interaktion zwischen Visite und Behandlungsgruppe berücksichtigte. b: Der p-Wert stammt aus der eingeschränkten maximalen wahrscheinlichkeitsbasierten (REML) MMRM Analyse, die prüft, ob die LS Mittelwerte für die beiden Behandlungsgruppen identisch sind. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet. c: Die Effektgröße wurde mit Hilfe von standardisierten Mittelwertdifferenzen nach Hedges' g mit exakten 95 %-KI angegeben. KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; N: Gesamtanzahl an Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patienten im Analyseset; Max: Maximum; Min: Minimum; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.			

Die einzelnen Subkomponenten des MG-ADL beschreiben die Beeinträchtigungen des Bulbus (Summe der Items zu sprechen, kauen und schlucken), der Grobmotorik oder der Extremitäten (Summe der Items zu den Beeinträchtigungen der Fähigkeit, Zähne zu putzen oder Haare zu kämmen und, sich von einem Stuhl zu erheben), der Atmung (Item zur Atmung) und des Auges (Summe der Items zu Diplopie und Ptosis). In Tabelle 4-39 sind die Ergebnisse zur Veränderung von Alltagsaktivitäten der einzelnen Subkomponenten für gMG-Patienten des FAS zusammengefasst. Diese Ergebnisse zeigen die beobachteten Werte und daraus berechneten Behandlungseffekte im zeitlichen Verlauf bis zum Ende der RCT-Phase der Studie ALXN1210-MG-306 für gMG-Patienten unter Ravulizumab bzw. Placebo jeweils mit Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe.

Beeinträchtigung des Bulbus

Innerhalb der Subkomponente, die die Beeinträchtigung des Bulbus betraf, betrug der durchschnittliche MG-ADL-Skalenwert in der mit Ravulizumab behandelten Gruppe im FAS zur Baseline 2,7 Punkte (SD = 1,55; Median = 3,0). Nach 1 Woche der Behandlung wurde ein mittlerer Skalenwert von 2,1 Punkten (SD = 1,61; Median = 2,0) beobachtet. So veränderte sich der bulbäre MG-ADL im Versuchsarm um durchschnittlich -0,6 Punkte (SD = 1,16; Median = 0,0) relativ zur Baseline mit einem entsprechenden LS Mittelwert für diese Veränderung von -0,6 Punkten (SE = 0,14; 95 %-KI = [-0,9; -0,3]). In der Placebo-Gruppe lag der bulbäre Skalenwert zur Baseline ebenfalls im Mittel bei 2,7 Punkten (SD = 1,50; Median = 3,0). Zu Woche 1 zeigte sich im Kontrollarm ein Wert von 2,1 Punkten (SD = 1,55; Median = 2,0) und es ergab sich eine entsprechende Veränderung relativ zur Baseline von -0,6 Punkten (SD = 1,21; Median = 0,0). Der LS Mittelwert für diese Veränderung zu Woche 1 wurde mit -0,6 Punkten (SE = 0,14; 95 %-KI = [-0,9; -0,3]) bestimmt. Insgesamt wurde nach einer Woche Behandlung innerhalb des bulbären Skalenwerts kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt. Der Behandlungseffekt betrug 0,0 Punkte (SE = 0,17; 95 %-KI = [-0,3; 0,3]; p = 0,9438). Für die Effektgröße Hedges' g wurde ein Wert von 0,01 (95 %-KI = [-0,29; 0,31]) berechnet.

Nach einer Behandlungsdauer von 12 Wochen mit Ravulizumab erreichten die Patienten des FAS einen Skalenwert der Subkomponente zur Beeinträchtigung des Bulbus von 1,5 Punkten (SD = 1,61; Median = 1,0) mit einer Veränderung relativ zur Baseline um -1,3 Punkten (SD = 1,37; Median = -1,0) mit einem entsprechenden LS Mittelwert von -1,2 Punkten (SE = 0,15; 95 %-KI = [-1,5; -0,9]) für diese Veränderung. Mit Placebo-Behandlung wurde ebenfalls im Schnitt ein bulbärer MG-ADL von 1,5 Punkten (SD = 1,58; Median = 1,0) mit einer Veränderung relativ zur Baseline um -1,1 Punkten (SD = 1,40; Median = -1,0) und einem LS Mittelwert von -1,1 Punkten (SE = 0,15; 95 %-KI = [-1,4; -0,8]) dokumentiert. Zu Woche 12 betrug der Behandlungseffekt -0,1 Punkte (SE = 0,19; 95 %-KI = [-0,5; 0,3]; p = 0,6385) und der Hedges' g -0,07 (95 %-KI = [-0,37; 0,24]) und es konnte auch zu Woche 12 kein statistisch signifikanter Effekt zwischen den Behandlungsgruppen gezeigt werden.

Zu Woche 26 betrug der mittlere bulbäre MG-ADL-Skalenwert der Ravulizumab-Gruppe (FAS) 1,6 Punkte (SD = 1,78; Median = 1,0) mit einer Veränderung relativ zur Baseline von -1,2 Punkten (SD = 1,55; Median = -1,0) und einem korrespondierenden LS Mittelwert zu dieser Veränderung von -1,1 Punkten (SE = 0,18; 95 %-KI = [-1,5; -0,8]). In der Placebo-Gruppe lag der mittlere bulbäre Skalenwert bei 1,9 Punkten (SD = 1,68; Median = 2,0) mit einer Veränderung relativ zur Baseline von -0,7 Punkten (SD = 1,62; Median = -1,0). Der LS Mittelwert zu dieser Veränderung betrug -0,7 Punkte (SE = 0,17; 95 %-KI = [-1,1; -0,4]). Im Vergleich der beiden Versuchsarme lag der Behandlungseffekt bei -0,4 Punkten und zeigte einen statistischen Trend zugunsten der Ravulizumab-Behandlung (SE = 0,23; 95 %-KI = [-0,9; 0,0]; **p = 0,0603**). Die Effektgröße **Hedges' g betrug zur Studienwoche 26 -0,28** (95 %-KI = [-0,59; 0,04]). Die Patienten der Ravulizumab-Gruppe verspürten somit im Trend eine größere Verbesserung der Fähigkeit zu sprechen, kauen und zu schlucken gegenüber den Patienten der Placebo-Gruppe.

Beeinträchtigung der Extremitäten

Bei der Subkomponente des MG-ADL, die sich mit der Beeinträchtigung der Extremitäten befasst, wurde im Versuchsarm mit Ravulizumab im FAS zur Baseline ein durchschnittlicher MG-ADL-Skalenwert von 2,5 Punkten (SD = 1,21; Median = 2,0) berichtet. Nach einer Woche lag der mittlere Skalenwert bei 1,9 Punkten (SD = 1,15; Median = 2,0). Die Veränderung relativ zur Baseline betrug im Versuchsarm durchschnittlich -0,6 Punkte (SD = 1,12; Median = 0,0) mit einem LS Mittelwert für diese Veränderung von -0,6 Punkten (SE = 0,11; 95 %-KI = [-0,8; -0,4]). In der Placebo-Gruppe lag der Skalenwert der Subkomponente Extremitäten zur Baseline bei mittleren 2,6 Punkten (SD = 1,40; Median = 3,0). Zu Woche 1 lag der Wert bei 2,3 Punkten (SD = 1,42; Median = 2,0). Damit veränderte sich der MG-ADL-Skalenwert relativ zur Baseline um -0,3 Punkte (SD = 0,86; Median = 0,0). Der LS Mittelwert für diese Veränderung zu Woche 1 wurde mit -0,2 Punkten (SE = 0,11; 95 %-KI = [-0,5; 0,0]) berechnet. Der Behandlungseffekt betrug -0,4 Punkte (SE = 0,14; 95 %-KI = [-0,6; -0,1]; p = 0,0121). Somit verbesserte sich der MG-ADL-Subkomponentenwert der Extremitäten bereits nach einer Woche Behandlung signifikant zugunsten der Ravulizumab-Behandlung im Vergleich zur Placebo-Behandlung. Der Hedges' g lag zu diesem Zeitpunkt bei -0,34 (95 %-KI = [-0,65; -0,04]).

Nach einer Behandlungsdauer von 12 Wochen mit Ravulizumab erreichten die Patienten des FAS einen Skalenwert der Subkomponente zur Beeinträchtigung der Extremitäten im MG-ADL von 1,4 Punkten (SD = 1,24; Median = 1,0) mit einer Veränderung relativ zur Baseline um -1,0 Punkte (SD = 1,29; Median = -1,0) und einem entsprechenden LS Mittelwert von -1,0 Punkte (SE = 0,14; 95 %-KI = [-1,3; -0,8]) für diese Veränderung. Mit Placebo wurde zu Woche 12 im Schnitt ein Skalenwert von 1,9 Punkte (SD = 1,53; Median = 2,0) mit einer Veränderung relativ zur Baseline von -0,6 Punkten (SD = 1,24; Median = 0,0) und einem LS Mittelwert von -0,6 Punkten (SE = 0,13; 95 %-KI = [-0,9; -0,3]). Der Behandlungseffekt zu Woche 12 betrug -0,4 Punkte (SE = 0,18; 95 %-KI = [-0,8; -0,1]; p = 0,0129) und war zugunsten der Behandlung mit Ravulizumab ebenfalls statistisch signifikant. Der Hedges' g lag zu Woche 12 bei -0,36 (95 %-KI = [-0,66; -0,05]).

Zu Woche 26 (FAS) betrug der MG-ADL-Subkomponentenwert der Extremitäten im Versuchsarm 1,6 Punkte (SD = 1,30; Median = 2,0) mit einer Veränderung relativ zur Baseline von -0,8 Punkten (SD = 1,32; Median = -1,0) und einem korrespondierenden LS Mittelwert zu dieser Veränderung von -0,8 Punkten (SE = 0,14; 95 %-KI = [-1,1; -0,5]). In der Placebo-Gruppe lag der mittlere Skalenwert bei 2,0 Punkten (SD = 1,53; Median = 2,0) mit einer Veränderung relativ zur Baseline von -0,5 Punkten (SD = 1,28; Median = 0,0). Der LS Mittelwert zu dieser Veränderung betrug -0,5 Punkte (SE = 0,14; 95 %-KI = [-0,7; -0,2]). Im Vergleich der Versuchsarme lag der Behandlungseffekt bei -0,3 Punkten (SE = 0,18; 95 %-KI = [-0,7; 0,0]; **p = 0,0639**) und zeigte einen statistischen Trend zugunsten der Ravulizumab-Gruppe. Die Effektgröße **Hedges' g betrug zu Woche 26 -0,27** (95 %-KI = [-0,58; 0,04]).

Beeinträchtigung der Atmung

Bei der Subkomponente des MG-ADL-Skalenwerts, welche die Beeinträchtigungen der Atmung darstellt, wurde im Versuchsarm mit Ravulizumab (FAS) zur Baseline ein durchschnittlicher MG-ADL-Skalenwert von 1,1 Punkten (SD = 0,59; Median = 1,0) dokumentiert. Nach einer Woche betrug der mittlere Skalenwert 1,0 Punkte (SD = 0,53 Median = 1,0). Die Veränderung relativ zur Baseline lag im Versuchsarm durchschnittlich bei -0,1 Punkten (SD = 0,52; Median = 0,0) mit einem korrespondierenden LS Mittelwert von -0,1 Punkten (SE = 0,06; 95 %-KI = [-0,2; 0,0]). In der Placebo-Gruppe lag der Skalenwert der Extremitäten zur Baseline ebenfalls bei mittleren 1,1 Punkten (SD = 0,56; Median = 1,0). Nach einwöchiger Behandlung änderte sich der Wert auf 1,0 Punkte (SD = 0,59; Median = 1,0). Damit veränderte sich der MG-ADL-Skalenwert relativ zur Baseline um -0,1 Punkte (SD = 0,60; Median = 0,0). Der LS Mittelwert für diese Veränderung zu Woche 1 wurde mit -0,1 Punkten (SE = 0,06; 95 %-KI = [-0,2; 0,0]) berechnet. Der Behandlungseffekt betrug 0,0 Punkte (SE = 0,07; 95 %-KI = [-0,1; 0,2]; p = 0,8044) und der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war somit statistisch nicht signifikant. Der Hedges' g lag zu diesem Zeitpunkt bei 0,03 (95 %-KI = [-0,27; 0,34]).

Nach einer Behandlungsdauer von 12 Wochen mit Ravulizumab erreichten die Patienten im FAS einen Skalenwert der Subkomponente Atmung im MG-ADL von 0,8 Punkten (SD = 0,63; Median = 1,0) mit einer Veränderung relativ zur Baseline von -0,2 Punkten (SD = 0,69; Median = 0,0) und einem entsprechenden LS Mittelwert für diese Veränderung

von -0,2 Punkten (SE = 0,07; 95 %-KI = [-0,4; -0,1]). Mit der Placebo-Behandlung wurde zu Woche 12 im Schnitt ein Skalenwert von 0,9 Punkten (SD = 0,60; Median = 1,0) mit einer Veränderung relativ zur Baseline von -0,3 Punkten (SD = 0,70; Median = 0,0) und einem LS Mittelwert von -0,3 Punkten (SE = 0,07; 95 %-KI = [-0,4; -0,1]) erreicht. Der Behandlungseffekt zu Woche 12 betrug 0,0 Punkte (SE = 0,09; 95 %-KI = [-0,2; 0,2]; p = 0,07810) und zeigte bereits einen statistischen Trend zugunsten der Behandlung mit Ravulizumab. Der Hedges' g lag zu Woche 12 bei 0,04 (95 %-KI = [-0,26; 0,34]).

Zu Woche 26 (FAS) betrug der Skalenwert der Subkomponente Atmung des MG-ADL im Versuchsarm 0,8 Punkte (SD = 0,64; Median = 1,0) mit einer Veränderung relativ zur Baseline von -0,3 Punkten (SD = 0,65; Median = 0,0) und einem korrespondierenden LS Mittelwert zu dieser Veränderung von -0,3 Punkten (SE = 0,07; 95 %-KI = [-0,4; -0,2]). In der Placebo-Gruppe lag der mittlere Skalenwert der Subkomponente Atmung bei 1,0 Punkten (SD = 0,60; Median = 1,0) mit einer Veränderung relativ zur Baseline von -0,1 Punkten (SD = 0,73; Median = 0,0). Der LS Mittelwert zu dieser Veränderung betrug -0,1 Punkte (SE = 0,07; 95 %-KI = [-0,3; 0,0]). Im Vergleich der Versuchsarme lag der Behandlungseffekt bei -0,2 Punkten (SE = 0,09; 95 %-KI = [-0,4; 0,0]; **p = 0,0484**) und zeigte dann einen statistisch signifikanten Vorteil der Ravulizumab-Gruppe. Die Effektgröße **Hedges' g betrug zu Woche 26 -0,29** (95 %-KI = [-0,60; 0,02]). Insgesamt verbesserte sich der Skalenwert der Subkomponente Atmung unter der Behandlung mit Ravulizumab gegenüber Placebo statistisch signifikant.

Beeinträchtigung der Augen

Die Subkomponente des MG-ADL, der die Beeinträchtigung der Augen abfragt, resultierte in einen durchschnittlichen MG-ADL-Skalenwert der Versuchsgruppe des FAS zur Baseline von 2,9 Punkten (SD = 1,60; Median = 3,0). Nach 1 Woche Behandlung mit Ravulizumab wurde ein mittlerer Skalenwert von 2,3 Punkten (SD = 1,68; Median = 2,0) beobachtet. So veränderte sich der Skalenwert im Versuchsarm um durchschnittlich -0,6 Punkte (SD = 1,11; Median = 0,0) relativ zur Baseline mit einem entsprechenden LS Mittelwert für diese Veränderung von -0,5 Punkten (SE = 0,13; 95 %-KI = [-0,8; -0,3]). In der Placebo-Gruppe lag der Skalenwert der Subkomponente Augen zur Baseline im Mittel bei 2,6 Punkten (SD = 1,53; Median = 3,0). Nach der einwöchigen Behandlung betrug der Wert im Kontrollarm weiterhin 2,6 Punkte (SD = 1,72; Median = 2,0) und eine entsprechende Veränderung relativ zur Baseline von 0,0 Punkten (SD = 1,05; Median = 0,0). Der LS Mittelwert für diese Veränderung zu Woche 1 wurde mit -0,0 Punkten (SE = 0,13; 95 %-KI = [-0,3; 0,2]) bestimmt. Insgesamt wurde nach einer Woche Behandlung innerhalb des Skalenwerts ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten Ravulizumab festgestellt. Der Behandlungseffekt betrug -0,5 Punkte (SE = 0,16; 95 %-KI = [-0,8; -0,2]; p = 0,0024). Für die Effektgröße Hedges' g wurde ein Wert von -0,42 (95 %-KI = [-0,72; -0,11]) berechnet.

Nach 12 Wochen (FAS) Behandlung mit Ravulizumab erreichten die Patienten einen Skalenwert der Subkomponente Augen des MG-ADL von 2,0 Punkten (SD = 1,84; Median = 2,0) mit einer Veränderung relativ zur Baseline um -0,9 Punkten (SD = 1,35; Median = -1,0) und einem entsprechenden LS Mittelwert von -0,8 Punkten (SE = 0,16;

95 %-KI = [-1,1; -0,5]). Nach der 12-wöchigen Behandlung mit Placebo lag der entsprechende Skalenwert bei 2,3 Punkten (SD = 1,68; Median = 2,0) mit einer Veränderung relativ zur Baseline um -0,3 Punkten (SD = 1,30; Median = 0,0) und einem LS Mittelwert von -0,3 Punkten (SE = 0,15; 95 %-KI = [-0,6; 0,0]). Im Vergleich der Behandlungsgruppen betrug der Behandlungseffekt -0,5 Punkte (SE = 0,20; 95 %-KI = [-0,9; -0,1]; p = 0,0084) und verbesserte sich damit statistisch signifikant zum Vorteil der Ravulizumab-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Der berechnete Hedges' g lag bei -0,38 (95 %-KI = [-0,68; -0,07]).

Zu Woche 26, dem Ende der RCT-Phase, betrug der mittlere Skalenwert der Subkomponente Augen des MG-ADL für die Ravulizumab-Gruppe im FAS 1,9 Punkte (SD = 1,83; Median = 1,5) mit einer durchschnittlichen Veränderung relativ zur Baseline von -1,0 Punkten (SD = 1,49; Median = -1,0) und einem korrespondierenden LS Mittelwert von -0,9 Punkten (SE = 0,17; 95 %-KI = [-1,2; -0,5]). In der Placebo-Gruppe lag der mittlere Skalenwert bei 2,4 Punkten (SD = 1,85; Median = 2,0) mit einer Veränderung relativ zur Baseline von -0,2 Punkten (SD = 1,49; Median = 0,0). Der LS Mittelwert zu dieser Veränderung betrug -0,2 Punkte (SE = 0,17; 95 %-KI = [-0,5; 0,1]). Im Vergleich der Versuchsarme lag der Behandlungseffekt bei -0,7 Punkten (SE = 0,23; 95 %-KI = [-1,1; -0,2]; **p = 0,0028**) und war ebenfalls statistisch signifikant zugunsten der Ravulizumab-Behandlung. Die Effektgröße **Hedges' g betrug zur Studienwoche 26 -0,45** (95 %-KI = [-0,76; -0,13]). Innerhalb der Subkomponente des MG-ADL der Augen verbesserte sich der Skalenwert statistisch signifikant zugunsten der Behandlung mit Ravulizumab. Die Patienten zeigten somit statistisch signifikant weniger Diplopie und Ptosis unter Ravulizumab als unter Placebo.

Tabelle 4-40: Veränderung von Alltagsaktivitäten von gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe und Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe (FAS): Veränderung Skalenwert der Subkomponenten des MG-ADL relativ zur Baseline bis zu Woche 60 der offenen Extensionsphase-Phase im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-MG-306

Visite	Statistik	Subkomponenten des MG-ADL (Open Label Extension Set)			
		RCT Baseline		OLE Baseline	
		Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/ Ravulizumab N = 78	Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/ Ravulizumab N = 78
Bulbär					
OLE Baseline					
Beobachtete Werte	n	–	–	83	78
	Mittelwert (SD)	–	–	1,9 (1,76)	1,6 (1,77)
	Median	–	–	2,0	1,0
	Min; Max	–	–	0,0; 7,0	0,0; 9,0
Woche 28					
Beobachtete Werte	n	80	75	80	75
	Mittelwert (SD)	1,1 (1,34)	1,3 (1,61)	1,1 (1,34)	1,3 (1,61)
	Median	1,0	1,0	1,0	1,0
	Min; Max	0,0; 6,0	0,0; 9,0	0,0; 6,0	0,0; 9,0
Veränderung zur Baseline	n	80	75	80	75
	Mittelwert (SD)	-1,5 (1,39)	-1,5 (1,45)	-0,8 (1,18)	-0,3 (1,04)
	Median	-1,0	-2,0	0,0	0,0
	Min; Max	-5,0; 3,0	-5,0; 2,0	-5,0; 1,0	-3,0; 3,0
Woche 30					
Beobachtete Werte	n	80	75	80	75
	Mittelwert (SD)	1,0 (1,47)	1,2 (1,60)	1,0 (1,47)	1,2 (1,60)

Visite	Statistik	Subkomponenten des MG-ADL (Open Label Extension Set)			
		RCT Baseline		OLE Baseline	
		Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/ Ravulizumab N = 78	Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/ Ravulizumab N = 78
	Median	0,0	1,0	0,0	1,0
	Min; Max	0,0; 7,0	0,0; 9,0	0,0; 7,0	0,0; 9,0
Veränderung zur Baseline	n	80	75	80	75
	Mittelwert (SD)	-1,6 (1,57)	-1,6 (1,42)	-0,9 (1,49)	-0,4 (1,09)
	Median	-1,5	-1,0	0,0	0,0
	Min; Max	-6,0; 3,0	-5,0; 1,0	-7,0; 2,0	-3,0; 1,0
Woche 36					
Beobachtete Werte	n	82	77	82	77
	Mittelwert (SD)	1,0 (1,40)	1,3 (1,77)	1,0 (1,40)	1,3 (1,77)
	Median	1,0	1,0	1,0	1.0
	Min; Max	0,0; 6,0	0.0, 9,0	0,0; 6,0	0,0; 9,0
Veränderung zur Baseline	n	82	77	82	77
	Mittelwert (SD)	-1,6 (1,48)	-1,5 (1,53)	-0,9 (1,38)	-0,3 (1,18)
	Median	-1,0	-1,0	0,0	0,0
	Min; Max	-6,0; 3,0	-5,0; 2,0	-7,0; 1,0	-3,0; 2,0
Woche 38					
Beobachtete Werte	n	77	76	77	76
	Mittelwert (SD)	0,9 (1,24)	1,3 (1,83)	0,9 (1,24)	1,3 (1,83)
	Median	1,0	0,5	1,0	0,5
	Min; Max	0,0; 6,0	0,0; 9,0	0,0; 6,0	0,0; 9,0

Visite	Statistik	Subkomponenten des MG-ADL (Open Label Extension Set)			
		RCT Baseline		OLE Baseline	
		Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/ Ravulizumab N = 78	Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/ Ravulizumab N = 78
Veränderung zur Baseline	n	77	76	77	76
	Mittelwert (SD)	-1,6 (1,43)	-1,4 (1,46)	-0,8 (1,27)	-0,3 (1,37)
	Median	-2,0	-1,0	0,0	0,0
	Min; Max	-5,0; 2,0	-5,0; 1,0	-7,0; 2,0	-3,0; 6,0
Woche 44					
Beobachtete Werte	n	79	75	79	75
	Mittelwert (SD)	0,9 (1,20)	1,2 (1,58)	0,9 (1,20)	1,2 (1,58)
	Median	0,0	1,0	0,0	1,0
	Min; Max	0,0; 5,0	0,0; 9,0	0,0; 5,0	0,0; 9,0
Veränderung zur Baseline	n	79	75	79	75
	Mittelwert (SD)	-1,6 (1,43)	-1,5 (1,39)	-0,9 (1,46)	-0,3 (1,34)
	Median	-1,0	-1,0	0,0	0,0
	Min; Max	-6,0; 1,0	-5,0; 2,0	-7,0; 2,0	-4,0; 4,0
Woche 52					
Beobachtete Werte	n	76	72	76	72
	Mittelwert (SD)	1,1 (1,44)	1,3 (1,69)	1,1 (1,44)	1,3 (1,69)
	Median	0,0	1,0	0,0	1,0
	Min; Max	0,0; 7,0	0,0; 9,0	0,0; 7,0	0,0; 9,0
Veränderung zur Baseline	n	76	72	76	72
	Mittelwert (SD)	-1,5 (1,46)	-1,3 (1,51)	-0,8 (1,60)	-0,1 (1,36)

Visite	Statistik	Subkomponenten des MG-ADL (Open Label Extension Set)			
		RCT Baseline		OLE Baseline	
		Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/ Ravulizumab N = 78	Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/ Ravulizumab N = 78
	Median	-1,0	-1,0	0,0	0,0
	Min; Max	-6,0; 3,0	-5,0; 3,0	-7,0; 3,0	-3,0; 5,0
Woche 60					
Beobachtete Werte	n	58	55	58	55
	Mittelwert (SD)	1,2 (1,72)	1,0 (1,63)	1,2 (1,72)	1,0 (1,63)
	Median	0,5	0,0	0,5	0,0
	Min; Max	0,0; 7,0	0,0; 9,0	0,0; 7,0	0,0; 9,0
Veränderung zur Baseline	n	58	55	58	55
	Mittelwert (SD)	-1,3 (1,65)	-1,6 (1,40)	-0,8 (1,96)	-0,4 (0,93)
	Median	-1,0	-2,0	0,0	0,0
	Min; Max	-6,0; 3,0	-5,0; 1,0	-7,0; 5,0	-2,0; 3,0
Extremitäten					
OLE Baseline					
Beobachtete Werte	n	–	–	83	78
	Mittelwert (SD)	–	–	2,0 (1,53)	1,6 (1,32)
	Median	–	–	2,0	2,0
	Min; Max	–	–	0,0; 6,0	0,0; 6,0
Woche 28					
Beobachtete Werte	n	80	75	80	75
	Mittelwert (SD)	1,6 (1,38)	1,6 (1,31)	1,6 (1,38)	1,6 (1,31)

Visite	Statistik	Subkomponenten des MG-ADL (Open Label Extension Set)			
		RCT Baseline		OLE Baseline	
		Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/ Ravulizumab N = 78	Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/ Ravulizumab N = 78
	Median	1,0	2,0	1,0	2,0
	Min; Max	0,0; 5,0	0,0; 6,0	0,0; 5,0	0,0; 6,0
Veränderung zur Baseline	n	80	75	80	75
	Mittelwert (SD)	-0,8 (1,13)	-0,9 (1,54)	-0,4 (0,97)	-0,1 (1,00)
	Median	-1,0	-1,0	0,0	0,0
	Min; Max	-5,0; 1,0	-5,0; 2,0	-4,0; 2,0	-3,0; 2,0
Woche 30					
Beobachtete Werte	n	80	75	80	75
	Mittelwert (SD)	1,5 (1,40)	1,3 (1,21)	1,5 (1,40)	1,3 (1,21)
	Median	1,0	1,0	1,0	1,0
	Min; Max	0,0; 6,0	0,0; 6,0	0,0; 6,0	0,0; 6,0
Veränderung zur Baseline	n	80	75	80	75
	Mittelwert (SD)	-1,1 (1,38)	-1,2 (1,38)	-0,6 (1,11)	-0,4 (0,88)
	Median	-1,0	-1,0	0,0	0,0
	Min; Max	-6,0; 2,0	-5,0; 1,0	-4,0; 2,0	-3,0; 1,0
Woche 36					
Beobachtete Werte	n	82	77	82	77
	Mittelwert (SD)	1,4 (1,22)	1,5 (1,34)	1,4 (1,22)	1,5 (1,34)
	Median	1,0	2,0	1,0	2,0
	Min; Max	0,0; 4,0	0,0; 6,0	0,0; 4,0	0,0; 6,0

Visite	Statistik	Subkomponenten des MG-ADL (Open Label Extension Set)			
		RCT Baseline		OLE Baseline	
		Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/ Ravulizumab N = 78	Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/ Ravulizumab N = 78
Veränderung zur Baseline	n	82	77	82	77
	Mittelwert (SD)	-1,1 (1,32)	-1,0 (1,52)	-0,6 (1,13)	-0,2 (1,05)
	Median	-1,0	-1,0	0,0	0,0
	Min; Max	-6,0; 1,0	-5,0; 3,0	-4,0; 2,0	-3,0; 4,0
Woche 38					
Beobachtete Werte	n	77	76	77	76
	Mittelwert (SD)	1,3 (1,38)	1,3 (1,33)	1,3 (1,38)	1,3 (1,33)
	Median	1,0	1,0	1,0	1,0
	Min; Max	0,0; 6,0	0,0; 6,0	0,0; 6,0	0,0; 6,0
Veränderung zur Baseline	n	77	76	77	76
	Mittelwert (SD)	-1,1 (1,35)	-1,2 (1,59)	-0,6 (1,04)	-0,3 (1,04)
	Median	-1,0	-1,0	0,0	0,0
	Min; Max	-6,0; 2,0	-5,0; 3,0	-4,0; 1,0	-3,0; 3,0
Woche 44					
Beobachtete Werte	n	79	75	79	75
	Mittelwert (SD)	1,3 (1,30)	1,4 (1,33)	1,3 (1,30)	1,4 (1,33)
	Median	1,0	1,0	1,0	1,0
	Min; Max	0,0; 5,0	0,0; 6,0	0,0; 5,0	0,0; 6,0
Veränderung zur Baseline	n	79	75	79	75
	Mittelwert (SD)	-1,2 (1,34)	-1,1 (1,52)	-0,6 (1,04)	-0,3 (0,98)

Visite	Statistik	Subkomponenten des MG-ADL (Open Label Extension Set)			
		RCT Baseline		OLE Baseline	
		Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/ Ravulizumab N = 78	Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/ Ravulizumab N = 78
	Median	-1,0	-1,0	0,0	0,0
	Min; Max	-6,0; 1,0	-5,0; 2,0	-4,0; 1,0	-3,0; 2,0
Woche 52					
Beobachtete Werte	n	76	72	76	72
	Mittelwert (SD)	1,4 (1,42)	1,5 (1,32)	1,4 (1,42)	1,5 (1,32)
	Median	1,0	1,0	1,0	1,0
	Min; Max	0,0; 6,0	0,0; 6,0	0,0; 6,0	0,0; 6,0
Veränderung zur Baseline	n	76	72	76	72
	Mittelwert (SD)	-1,0 (1,39)	-1,0 (1,44)	-0,6 (1,17)	-0,2 (0,99)
	Median	-1,0	-1,0	0,0	0,0
	Min; Max	-6,0; 2,0	-5,0; 2,0	-4,0; 2,0	-3,0; 2,0
Woche 60					
Beobachtete Werte	n	58	55	58	55
	Mittelwert (SD)	1,3 (1,39)	1,3 (1,26)	1,3 (1,39)	1,3 (1,26)
	Median	1,0	1,0	1,0	1,0
	Min; Max	0,0; 6,0	0,0; 6,0	0,0; 6,0	0,0; 6,0
Veränderung zur Baseline	n	58	55	58	55
	Mittelwert (SD)	-1,1 (1,56)	-1,2 (1,46)	-0,7 (1,40)	-0,2 (0,92)
	Median	-1,0	-1,0	0,0	0,0
	Min; Max	-6,0; 2,0	-5,0; 2,0	-4,0; 3,0	-3,0; 2,0

Visite	Statistik	Subkomponenten des MG-ADL (Open Label Extension Set)			
		RCT Baseline		OLE Baseline	
		Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/ Ravulizumab N = 78	Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/ Ravulizumab N = 78
Atmung					
OLE Baseline					
Beobachtete Werte	n	–	–	83	78
	Mittelwert (SD)	–	–	1,0 (0,59)	0,8 (0,64)
	Median	–	–	1,0	1,0
	Min; Max	–	–	0,0; 2,0	0,0; 3,0
Woche 28					
Beobachtete Werte	n	80	75	80	75
	Mittelwert (SD)	0,8 (0,61)	0,9 (0,65)	0,8 (0,61)	0,9 (0,65)
	Median	1,0	1,0	1,0	1,0
	Min; Max	0,0; 2,0	0,0; 3,0	0,0; 2,0	0,0; 3,0
Veränderung zur Baseline	n	80	75	80	75
	Mittelwert (SD)	-0,3 (0,76)	-0,3 (0,70)	-0,2 (0,62)	0,1 (0,46)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	-2,0; 1,0	-2,0; 1,0	-2,0; 1,0	-1,0; 1,0
Woche 30					
Beobachtete Werte	n	80	75	80	75
	Mittelwert (SD)	0,8 (0,61)	0,9 (0,62)	0,8 (0,61)	0,9 (0,62)
	Median	1,0	1,0	1,0	1,0
	Min; Max	0,0; 2,0	0,0; 3,0	0,0; 2,0	0,0; 3,0

Visite	Statistik	Subkomponenten des MG-ADL (Open Label Extension Set)			
		RCT Baseline		OLE Baseline	
		Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/ Ravulizumab N = 78	Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/ Ravulizumab N = 78
Veränderung zur Baseline	n	80	75	80	75
	Mittelwert (SD)	-0,4 (0,75)	-0,2 (0,67)	-0,3 (0,58)	0,1 (0,50)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	-2,0; 1,0	-2,0; 1,0	-2,0; 1,0	-1,0; 1,0
Woche 36					
Beobachtete Werte	n	82	77	82	77
	Mittelwert (SD)	0,7 (0,56)	0,8 (0,61)	0,7 (0,56)	0,8 (0,61)
	Median	1,0	1,0	1,0	1,0
	Min; Max	0,0; 2,0	0,0; 3,0	0,0; 2,0	0,0; 3,0
Veränderung zur Baseline	n	82	77	82	77
	Mittelwert (SD)	-0,4 (0,70)	-0,2 (0,71)	-0,3 (0,73)	0,1 (0,51)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	-2,0; 1,0	-2,0; 1,0	-2,0; 2,0	-1,0; 2,0
Woche 38					
Beobachtete Werte	n	77	76	77	76
	Mittelwert (SD)	0,7 (0,61)	0,8 (0,65)	0,7 (0,61)	0,8 (0,65)
	Median	1,0	1,0	1,0	1,0
	Min; Max	0,0; 2,0	0,0; 3,0	0,0; 2,0	0,0; 3,0
Veränderung zur Baseline	n	77	76	77	76
	Mittelwert (SD)	-0,4 (0,77)	-0,3 (0,69)	-0,3 (0,70)	0,0 (0,54)

Visite	Statistik	Subkomponenten des MG-ADL (Open Label Extension Set)			
		RCT Baseline		OLE Baseline	
		Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/ Ravulizumab N = 78	Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/ Ravulizumab N = 78
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	-2,0; 1,0	-2,0; 1,0	-2,0; 1,0	-1,0; 1,0
Woche 44					
Beobachtete Werte	n	79	75	79	75
	Mittelwert (SD)	0,7 (0,60)	0,8 (0,59)	0,7 (0,60)	0,8 (0,59)
	Median	1,0	1,0	1,0	1,0
	Min; Max	0,0; 2,0	0,0; 3,0	0,0; 2,0	0,0; 3,0
Veränderung zur Baseline	n	79	75	79	75
	Mittelwert (SD)	-0,4 (0,82)	-0,3 (0,70)	-0,3 (0,63)	0,0 (0,51)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	-2,0; 2,0	-2,0; 1,0	-2,0; 1,0	-1,0; 2,0
Woche 52					
Beobachtete Werte	n	76	72	76	72
	Mittelwert (SD)	0,7 (0,57)	0,8 (0,67)	0,7 (0,57)	0,8 (0,67)
	Median	1,0	1,0	1,0	1,0
	Min; Max	0,0; 2,0	0,0; 3,0	0,0; 2,0	0,0; 3,0
Veränderung zur Baseline	n	76	72	76	72
	Mittelwert (SD)	-0,4 (0,79)	-0,3 (0,73)	-0,3 (0,61)	0,1 (0,53)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	-2,0; 2,0	-2,0; 1,0	-2,0; 1,0	-1,0; 1,0

Visite	Statistik	Subkomponenten des MG-ADL (Open Label Extension Set)			
		RCT Baseline		OLE Baseline	
		Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/ Ravulizumab N = 78	Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/ Ravulizumab N = 78
Woche 60					
Beobachtete Werte	n	58	55	58	55
	Mittelwert (SD)	0,7 (0,66)	0,7 (0,66)	0,7 (0,66)	0,7 (0,66)
	Median	1,0	1,0	1,0	1,0
	Min; Max	0,0; 2,0	0,0; 3,0	0,0; 2,0	0,0; 3,0
Veränderung zur Baseline	n	58	55	58	55
	Mittelwert (SD)	-0,4 (0,89)	-0,4 (0,68)	-0,3 (0,73)	0,0 (0,59)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	-2,0; 1,0	-2,0; 1,0	-2,0; 1,0	-2,0; 1,0
Okulär					
OLE Baseline					
Beobachtete Werte	n	–	–	83	78
	Mittelwert (SD)	–	–	2,4 (1,84)	1,9 (1,80)
	Median	–	–	2,0	2,0
	Min; Max	–	–	0,0; 6,0	0,0; 6,0
Woche 28					
Beobachtete Werte	n	80	75	80	75
	Mittelwert (SD)	1,8 (1,77)	1,9 (1,80)	1,8 (1,77)	1,9 (1,80)
	Median	1,0	2,0	1,0	2,0
	Min; Max	0,0; 6,0	0,0; 6,0	0,0; 6,0	0,0; 6,0

Visite	Statistik	Subkomponenten des MG-ADL (Open Label Extension Set)			
		RCT Baseline		OLE Baseline	
		Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/ Ravulizumab N = 78	Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/ Ravulizumab N = 78
Veränderung zur Baseline	n	80	75	80	75
	Mittelwert (SD)	-0,8 (1,52)	-1,0 (1,33)	-0,6 (1,25)	-0,1 (0,77)
	Median	-1,0	-1,0	0,0	0,0
	Min; Max	-6,0; 2,0	-4,0; 2,0	-6,0; 1,0	-2,0; 2,0
Woche 30					
Beobachtete Werte	n	80	75	80	75
	Mittelwert (SD)	1,6 (1,72)	1,8 (1,84)	1,6 (1,72)	1,8 (1,84)
	Median	1,0	1,0	1,0	1,0
	Min; Max	0,0; 6,0	0,0; 6,0	0,0; 6,0	0,0; 6,0
Veränderung zur Baseline	n	80	75	80	75
	Mittelwert (SD)	-1,0 (1,63)	-1,1 (1,48)	-0,8 (1,42)	-0,2 (0,99)
	Median	-1,0	-1,0	0,0	0,0
	Min; Max	-6,0; 3,0	-5,0; 2,0	-6,0; 2,0	-3,0; 2,0
Woche 36					
Beobachtete Werte	n	82	77	82	77
	Mittelwert (SD)	1,7 (1,75)	1,7 (1,78)	1,7 (1,75)	1,7 (1,78)
	Median	1,0	1,0	1,0	1,0
	Min; Max	0,0; 6,0	0,0; 6,0	0,0; 6,0	0,0; 6,0
Veränderung zur Baseline	n	82	77	82	77
	Mittelwert (SD)	-0,9 (1,68)	-1,2 (1,47)	-0,7 (1,56)	-0,2 (0,99)

Visite	Statistik	Subkomponenten des MG-ADL (Open Label Extension Set)			
		RCT Baseline		OLE Baseline	
		Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/ Ravulizumab N = 78	Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/ Ravulizumab N = 78
	Median	-1,0	-1,0	-1,0	0,0
	Min; Max	-6,0; 5,0	-4,0; 2,0	-6,0; 6,0	-3,0; 2,0
Woche 38					
Beobachtete Werte	n	77	76	77	76
	Mittelwert (SD)	1,6 (1,83)	1,6 (1,90)	1,6 (1,83)	1,6 (1,90)
	Median	1,0	1,0	1,0	1,0
	Min; Max	0,0; 6,0	0,0; 6,0	0,0; 6,0	0,0; 6,0
Veränderung zur Baseline	n	77	76	77	76
	Mittelwert (SD)	-1,0 (1,78)	-1,2 (1,60)	-0,8 (1,50)	-0,3 (1,08)
	Median	-1,0	-1,0	-1,0	0,0
	Min; Max	-6,0; 5,0	-5,0; 3,0	-5,0; 6,0	-3,0; 2,0
Woche 44					
Beobachtete Werte	n	79	75	79	75
	Mittelwert (SD)	1,4 (1,67)	1,9 (1,90)	1,4 (1,67)	1,9 (1,90)
	Median	1,0	1,0	1,0	1,0
	Min; Max	0,0; 6,0	0,0; 6,0	0,0; 6,0	0,0; 6,0
Veränderung zur Baseline	n	79	75	79	75
	Mittelwert (SD)	-1,2 (1,60)	-1,0 (1,48)	-1,0 (1,55)	0,0 (0,88)
	Median	-1,0	-1,0	-1,0	0,0
	Min; Max	-6,0; 2,0	-4,0; 3,0	-6,0; 3,0	-2,0; 2,0

Visite	Statistik	Subkomponenten des MG-ADL (Open Label Extension Set)			
		RCT Baseline		OLE Baseline	
		Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/ Ravulizumab N = 78	Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/ Ravulizumab N = 78
Woche 52					
Beobachtete Werte	n	76	72	76	72
	Mittelwert (SD)	1,6 (1,63)	1,7 (1,91)	1,6 (1,63)	1,7 (1,91)
	Median	1,0	1,0	1,0	1,0
	Min; Max	0,0; 6,0	0,0; 6,0	0,0; 6,0	0,0; 6,0
Veränderung zur Baseline	n	76	72	76	72
	Mittelwert (SD)	-1,1 (1,66)	-1,3 (1,43)	-0,8 (1,54)	-0,3 (1,17)
	Median	-1,0	-1,0	-1,0	0,0
	Min; Max	-6,0; 3,0	-4,0; 2,0	-5,0; 2,0	-3,0; 3,0
Woche 60					
Beobachtete Werte	n	58	55	58	55
	Mittelwert (SD)	1,9 (1,89)	1,7 (1,70)	1,9 (1,89)	1,7 (1,70)
	Median	1,0	1,0	1,0	1,0
	Min; Max	0,0; 6,0	0,0; 6,0	0,0; 6,0	0,0; 6,0
Veränderung zur Baseline	n	58	55	58	55
	Mittelwert (SD)	-0,9 (1,85)	-1,3 (1,46)	-0,7 (1,94)	-0,2 (1,21)
	Median	-1,0	-1,0	0,0	0,0
	Min; Max	-5,0; 5,0	-5,0; 2,0	-5,0; 6,0	-4,0; 3,0

Die Baseline der RCT-Phase war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments. Die Extension-Baseline war definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Infusion des Studienmedikaments in der Extensionsphase.

KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; N: Gesamtanzahl an Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patienten im Analyseset; Max: Maximum; Min: Minimum;

Visite	Statistik	Subkomponenten des MG-ADL (Open Label Extension Set)			
		RCT Baseline		OLE Baseline	
		Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/ Ravulizumab N = 78	Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/ Ravulizumab N = 78

OLE: offene Extensionsphase (engl, open label extension), RCT: randomisierte kontrollierte Studie (engl, randomized controlled trial); SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Die Subkomponenten des MG-ADL bilden Beeinträchtigungen des Bulbus (Summe der Items zu sprechen, kauen und schlucken), der Extremitäten (Summe der Items zu den Beeinträchtigungen der Fähigkeit, Zähne zu putzen oder Haare zu kämmen und, sich von einem Stuhl zu erheben), der Atemwege (Item zur Atmung), der Augen (Summe der Items zu Diplopie und Ptosis) ab. In der Tabelle 4-40 sind die Ergebnisse zu der Ausprägung der Muskelschwäche der einzelnen Subkomponenten zusammengefasst. Diese Ergebnisse zeigen die beobachteten Werte und daraus berechneten Behandlungsdifferenz relativ zur RCT- und Extension-Baseline bis zu Woche 60 der offenen Extensionsphase-Phase im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-MG-306.

Beeinträchtigung des Bulbus

Vergleich zur RCT-Baseline: Ravulizumab/ Ravulizumab

Tabelle 4-40 zeigt die Skalenwerte der Subkomponente zur Beeinträchtigung des Bulbus im zeitlichen Verlauf der Extensionsphase im Vergleich zur RCT-Baseline (FAS). Die RCT-Baseline entspricht der Baseline der Tabelle 4-39. Bei den Patienten, die Ravulizumab weiterhin verabreicht bekommen haben, lag der entsprechende Skalenwert nach Beginn der Extensionsphase in Woche 28 im Mittel bei 1,3 Punkten (SD = 1,61; Median = 1,0). Im Vergleich zur RCT-Baseline veränderte sich der Skalenwert der Subkomponente zur Beeinträchtigung des Bulbus um -1,5 Punkte (SD = 1,45; Median = -2,0). Zu Woche 60 wurde ein Skalenwert von durchschnittlich 1,0 Punkten (SD = 1,63; Median = 0,0) dokumentiert. Im Vergleich zur RCT-Baseline veränderte sich der MG-ADL-Skalenwert um mittlere -1,6 Punkte (SD = 1,40; Median = -2,0). Insgesamt war für die Patienten unter kontinuierlicher Ravulizumab-Therapie über die Extensionsphase hinweg (bis Woche 60) eine numerische Verbesserung im Skalenwert des MG-ADL im Vergleich zur RCT-Baseline zu erkennen.

Vergleich zur RCT-Baseline: Placebo/ Ravulizumab

Nach Beginn der Extensionsphase (Woche 28) lag der Skalenwert der bulbären Subkomponente für Patienten des FAS, die von Placebo auf Ravulizumab wechselten bei mittleren 1,1 Punkten (SD = 1,34; Median = 1,0). Die Veränderung relativ zur RCT-Baseline betrug -1,5 Punkte (SD = 1,39; Median = -1,0). Zu Woche 60 betrug der durchschnittliche Wert 1,2 Punkte (SD = 1,72; Median = 0,5). Die Veränderung relativ zur RCT-Baseline betrug im Mittel -1,3 Punkte (SD = 1,65; Median = -1,0). Somit zeigte sich auch für die Patienten, die von Placebo auf Ravulizumab wechselten über die gesamte Extensionsphase hinweg eine numerische Verbesserung im MG-ADL-Skalenwert im Vergleich zur RCT-Baseline.

Vergleich zur Extension-Baseline: Ravulizumab/ Ravulizumab

Tabelle 4-40 zeigt die Skalenwerte der Subkomponente zur Beeinträchtigung des Bulbus im zeitlichen Verlauf der Extensionsphase im Vergleich zur Extension-Baseline (FAS). Bei den Patienten, die in der Extensionsphase Ravulizumab weiterhin verabreicht bekommen haben, lag der mittlere Skalenwert der Subkomponente zur Beeinträchtigung des Bulbus zur Extension-Baseline bei 1,6 Punkten (SD = 1,77; Median = 1,0). Nach Beginn der Extensionsphase (Woche 28) änderte sich der Skalenwert der Patienten auf durchschnittlich 1,3 Punkte (SD = 1,61; Median = 1,0). Im Vergleich zur Extension-Baseline veränderte sich

der Skalenwert der bulbären Subkomponente im Durchschnitt um -0,3 Punkte (SD = 1,04; Median = 0,0). In Woche 60 wurde ein Skalenwert von 1,0 Punkten (SD = 1,63; Median = 0,0) dokumentiert. Im Vergleich zur Extension-Baseline veränderte sich der MG-ADL-Skalenwert um mittlere -0,4 Punkte (SD = 0,93; Median = 0,0). Für die Patienten, die kontinuierlich mit Ravulizumab behandelt wurden, konnte im Vergleich zur Extension-Baseline ebenfalls eine numerische Verbesserung im Skalenwert der Subkomponenten der Beeinträchtigung des Bulbus des MG-ADL über die Extensionsphase beobachtet werden.

Vergleich zur Extension-Baseline: Placebo/ Ravulizumab

Zur Extension-Baseline betrug der Skalenwert der bulbären Subkomponente für Patienten im FAS, die von Placebo auf Ravulizumab wechselten, im Durchschnitt 1,9 Punkte (SD = 1,76; Median = 2,0). Zu Woche 28 veränderte sich der Skalenwert auf mittlere 1,1 Punkte (SD = 1,34; Median = 1,0). Im Vergleich zur Extension-Baseline veränderte sich der Wert um -0,8 Punkte (SD = 1,18; Median = 0,0). Zu Woche 60 betrug der mittlere Skalenwert durchschnittlich 1,2 Punkte (SD = 1,72; Median = 0,5). Die Veränderung relativ zur Extension-Baseline betrug -0,8 Punkte (SD = 1,96; Median = 0,0). Insgesamt zeigte sich für die Patienten, die zu Beginn der Extensionsphase ihre Therapie von Placebo auf Ravulizumab wechselten, einer Verbesserung der Beeinträchtigung des Bulbus durch eine über die gesamte Extensionsphase bestehende Differenz im Skalenwert der entsprechenden Subkomponente gegenüber der Extension-Baseline.

Beeinträchtigung der Extremitäten

Vergleich zur RCT-Baseline: Ravulizumab/ Ravulizumab

Tabelle 4-40 zeigt die Skalenwerte der Subkomponente zur Beeinträchtigung der Extremitäten im zeitlichen Verlauf der Extensionsphase im Vergleich zur RCT-Baseline für das FAS. Die RCT-Baseline entspricht der Baseline der Tabelle 4-39. Bei den Patienten, die Ravulizumab weiterhin verabreicht bekommen haben, lag der entsprechende Skalenwert der Subkomponente für Extremitäten nach Beginn der Extensionsphase (Woche 28) im Mittel bei 1,6 Punkten (SD = 1,31; Median = 2,0). Im Vergleich zur RCT-Baseline veränderte sich der Skalenwert um -0,9 Punkte (SD = 1,54; Median = -1,0). Zu Woche 60 wurde ein Skalenwert von durchschnittlich 1,3 Punkten (SD = 1,26; Median = 1,0) dokumentiert. Im Vergleich zur RCT-Baseline veränderte sich der Skalenwert um mittlere -1,2 Punkte (SD = 1,46; Median = -1,0). Der Skalenwert der Subkomponente zur Beeinträchtigung der Extremitäten verbesserte sich somit bei den Patienten, die kontinuierlich Ravulizumab erhielten, während der Extensionsphase numerisch gegenüber der RCT-Baseline.

Vergleich zur RCT-Baseline: Placebo/ Ravulizumab

Nach Beginn der Extensionsphase (Woche 28) lag der Skalenwert der Subkomponente zur Beeinträchtigung der Extremitäten für Patienten des FAS, die von Placebo auf Ravulizumab wechselten bei 1,6 Punkten (SD = 1,38; Median = 1,0). Die Veränderung relativ zur RCT-Baseline betrug -0,8 Punkte (SD = 1,13; Median = -1,0). In Woche 60 betrug der mittlere Wert 1,3 Punkte (SD = 1,39; Median = 1,0). Die Veränderung relativ zur RCT-Baseline betrug -1,1 Punkte (SD = 1,56; Median = -1,0). Auch für die Patienten, die zur Extensionsphase

die Therapie wechselten, konnte über die Extensionsphase hinweg konstant eine numerische Differenz zugunsten der Ravulizumab-Behandlung in den erfassten Punkten im Vergleich zur RCT-Baseline verzeichnet werden.

Vergleich zur Extension-Baseline: Ravulizumab/ Ravulizumab

Tabelle 4-40 zeigt die Skalenwerte der Subkomponente zur Beeinträchtigung der Extremitäten im zeitlichen Verlauf der Extensionsphase im Vergleich zur Extension-Baseline (FAS). Bei den Patienten, die in der Extensionsphase Ravulizumab weiterhin verabreicht bekommen haben, lag der entsprechende Skalenwert zur Extension-Baseline bei durchschnittlich 1,6 Punkten (SD = 1,32; Median = 2,0). Nach Beginn der Extensionsphase (Woche 28) betrug der MG-ADL-Skalenwert der Patienten im Durchschnitt 1,6 Punkte (SD = 1,31; Median = 2,0). Im Vergleich zur Extension-Baseline veränderte sich der MG-ADL-Skalenwert im Mittel um -0,1 Punkte (SD = 1,00; Median = 0,0). In Woche 60 wurde ein Skalenwert von mittlere 1,3 Punkten (SD = 1,26; Median = 1,0) dokumentiert. Im Vergleich zur Extension-Baseline veränderte sich der MG-ADL-Skalenwert um -0,2 Punkte (SD = 0,92; Median = 0,0). Somit war auch nach Wochen 60 in der Extensionsphase eine durchgängig numerische Verbesserung im MG-ADL-Skalenwert zu beobachten.

Extension-Baseline Vergleich zur Extension-Baseline: Placebo/ Ravulizumab

Zur Extension-Baseline betrug der Skalenwert der Subkomponente zur Beeinträchtigung der Extremitäten der Patienten im FAS, die von Placebo auf Ravulizumab wechselten, 2,0 Punkte (SD = 1,53; Median = 2,0). Zu Woche 28 veränderte sich der Skalenwert auf 1,6 Punkte (SD = 1,38; Median = 1,0). Im Vergleich zur Extension-Baseline veränderte sich der Wert um -0,4 Punkte (SD = 0,97; Median = 0,0). Zu Woche 60 betrug der mittlere Skalenwert 1,3 Punkte (SD = 1,39; Median = 1,0). Die Veränderung relativ zur Extension-Baseline betrug dabei -0,7 Punkte (SD = 1,40; Median = 0,0). Die zu beobachtende Verbesserung im Skalenwert dieser Subkomponente zeigte im Verlauf der Extensionsphase, dass die Patienten durch den Therapiewechsel von Placebo zu Ravulizumab von einer Verbesserung der Muskelschwäche innerhalb der Subkomponente, der Extremitäten, profitierten.

Beeinträchtigung der Atmung

Vergleich zur RCT-Baseline: Ravulizumab/ Ravulizumab

Tabelle 4-40 zeigt die Skalenwerte der Subkomponente zur Beeinträchtigung der Atmung im zeitlichen Verlauf der Extensionsphase im Vergleich zur RCT-Baseline (FAS). Die RCT-Baseline entspricht der Baseline der Tabelle 4-39. Bei den Patienten, die Ravulizumab weiterhin verabreicht bekommen haben, lag der Skalenwert der Subkomponente Atmung nach Beginn der Extensionsphase (Woche 28) im Mittel bei 0,9 Punkten (SD = 0,65; Median = 1,0). Im Vergleich zur RCT-Baseline veränderte sich der Skalenwert um -0,3 Punkte (SD = 0,70; Median = 0,0). Zu Woche 60 wurde ein Skalenwert der Subkomponente Atmung von durchschnittlich 0,7 Punkten (SD = 0,66; Median = 1,0) dokumentiert. Im Vergleich zur RCT-Baseline veränderte sich der mittlere Skalenwert um -0,4 Punkte (SD = 0,68; Median = 0,0). Insgesamt zeigte sich für die Patienten unter kontinuierlicher Therapie eine numerische Verbesserung der Atmung im Vergleich zur RCT-Baseline im Verlauf der Extensionsphase.

Vergleich zur RCT-Baseline: Placebo/ Ravulizumab

Nach Beginn der Extensionsphase (Woche 28) lag der Skalenwert der Subkomponente Atmung der Patienten des FAS, die von Placebo auf Ravulizumab wechselten bei durchschnittlich 0,8 Punkten (SD = 0,61; Median = 1,0). Die Veränderung relativ zur RCT-Baseline betrug mittlere -0,3 Punkte (SD = 0,76; Median = 0,0). Zu Woche 60 betrug der mittlere Wert 0,7 Punkte (SD = 0,66; Median = 1,0). Die durchschnittliche Veränderung relativ zur RCT-Baseline betrug -0,4 Punkte (SD = 0,89; Median = 0,0). Für die Patienten, die von Placebo auf Ravulizumab wechselten, wurde im Anschluss an den Therapiewechsel über die Extensionsphase eine numerische Verbesserung im beobachten Skalenwert der Subkomponente Atmung zur RCT-Baseline deutlich.

Vergleich zur Extension-Baseline: Ravulizumab/ Ravulizumab

Tabelle 4-40 zeigt die Skalenwerte der Subkomponente zur Beeinträchtigung der Atmung im zeitlichen Verlauf der Extensionsphase im Vergleich zur Extension-Baseline. Bei den Patienten im FAS, die in der Extensionsphase Ravulizumab weiterhin verabreicht bekommen haben, lag der entsprechende Skalenwert zur Extension-Baseline bei durchschnittlich 0,8 Punkten (SD = 0,64; Median = 1,0). Nach Beginn der Extensionsphase (Woche 28) betrug der mittlere Skalenwert der Subkomponente Atmung für Patienten 0,9 Punkte (SD = 0,65; Median = 1,0). Im Vergleich zur Extension-Baseline verschlechterte sich der Skalenwert um geringfügige 0,1 Punkte (SD = 0,46; Median = 0,0). In Woche 60 wurde ein mittlerer Skalenwert von 0,7 Punkten (SD = 0,66; Median = 1,0) dokumentiert. Im Vergleich zur Extension-Baseline blieb der Skalenwert mit einer Veränderung um 0,0 Punkte (SD = 0,59; Median = 0,0) gleich. Für die Patienten, die sowohl in der RCT-Phase als auch in der OLE-Phase Ravulizumab erhielten, veränderte sich der Skalenwert der Subkomponente Atmung im MG-ADL im Vergleich zur Extension-Baseline nicht.

Vergleich zur Extension-Baseline: Placebo/ Ravulizumab

Zur Extension-Baseline betrug der Skalenwert der Subkomponente Atmung im MG-ADL bei Patienten im FAS, die von Placebo auf Ravulizumab wechselten im Durchschnitt 1,0 Punkte (SD = 0,59; Median = 1,0). Zu Woche 28 veränderte sich der mittlere Skalenwert auf 0,8 Punkte (SD = 0,61; Median = 1,0). Im Vergleich zur Extension-Baseline veränderte sich der Wert um durchschnittlich -0,2 Punkte (SD = 0,62; Median = 0,0). In Woche 60 betrug der mittlere Skalenwert 0,7 Punkte (SD = 0,66; Median = 1,0). Die Veränderung relativ zur Extension-Baseline betrug dabei -0,3 Punkte (SD = 0,73; Median = 0,0). Insgesamt verbesserte sich der Skalenwert der Subkomponente Atmung numerisch im Vergleich zur Extension-Baseline für die Patienten, die ab der Extensionsphase mit der Ravulizumab-Behandlung begannen.

Beeinträchtigung der Augen

Vergleich zur RCT-Baseline: Ravulizumab/ Ravulizumab

Tabelle 4-40 zeigt die Skalenwerte der Subkomponente zur Beeinträchtigung der Augen im zeitlichen Verlauf der Extensionsphase im Vergleich zur RCT-Baseline (FAS). Die RCT-Baseline entspricht der Baseline der Tabelle 4-39. Mit Beginn der Extensionsphase, zu

Woche 28, wurde bei der Subkomponente des MG-ADL, die sich mit der Beeinträchtigung der Augen befasst, für die Patienten, die Ravulizumab fortlaufend auch über die RCT-Phase hinaus während der Extensionsphase bekamen, ein durchschnittlicher Skalenwert von 1,9 Punkten (SD = 1,80; Median = 2,0) beobachtet. Im Vergleich zur RCT-Baseline zeigte sich eine durchschnittliche Veränderung im Skalenwert um -1,0 Punkte (SD = 1,33; Median = -1,0). Nach Woche 60 wurde ein Skalenwert von 1,7 Punkten (SD = 1,70; Median = 1,0) erfasst. Die durchschnittliche Veränderung relativ zur RCT-Baseline nach 60 Wochen betrug -1,3 Punkte (SD = 1,46); Median = -1,0). Im Skalenwert dieser Subkomponente war für die Patienten, die sowohl während der RCT-Phase als auch über die Extensionsphase hinweg Ravulizumab erhielten, während der Extensionsphase eine Verbesserung relativ zur RCT-Baseline und somit in der Ausprägung der Beeinträchtigung der Augen zu beobachten.

Vergleich zur RCT-Baseline: Placebo/ Ravulizumab

Für die Patienten des FAS, die zu Beginn der Extensionsphase von Placebo auf Ravulizumab wechselten, wurde zu Woche 28 ein Skalenwert der Subkomponente Augen von durchschnittlich 1,8 Punkten (SD = 1,77; Median = 1,0) angezeigt. Damit veränderte sich der Skalenwert im Mittel um -0,8 Punkte (SD = 1,52; Median = -1,0) gegenüber der RCT-Baseline. Zu Woche 60 wurde ein durchschnittlicher Wert von 1,9 Punkten (SD = 1,89; Median = 1,0) erfasst. Die Differenz zur RCT-Baseline betrug mittlere -0,9 Punkte (SD = 1,85; Median = -1,0). Für die Patienten, die ihre Therapie wechselten, zeigte sich über die gesamte Extensionsphase eine numerische Verbesserung im Skalenwert der Subkomponente Augen gegenüber der RCT-Phase.

Vergleich zur Extension-Baseline: Ravulizumab/ Ravulizumab

Tabelle 4-40 zeigt die Skalenwerte der Subkomponente zur Beeinträchtigung der Augen im zeitlichen Verlauf der Extensionsphase im Vergleich zur Extension-Baseline (FAS). Für die Extension-Baseline für die Patientengruppe, die sowohl in der RCT-Phase als auch in der Extensionsphase Ravulizumab erhielt, ein durchschnittlicher Skalenwert von 1,9 Punkten (SD = 1,80; Median = 2,0) erfasst. Nach Beginn der Extensionsphase (Woche 28) betrug der durchschnittliche Skalenwert der Patienten unter Ravulizumab 1,9 Punkte (SD = 1,80; Median = 2,0) und reduzierte sich damit leicht um durchschnittlich -0,1 Punkte (SD = 0,77; Median = 0,0). Nach Woche 60 wurde für die Patienten unter der kontinuierlichen Behandlung mit Ravulizumab ein durchschnittlicher Skalenwert für diese Subkomponente von 1,7 Punkten (SD = 1,70; Median = 1,0) festgestellt. Damit zeigte sich zu Woche 60 eine durchschnittliche Veränderung im Vergleich zur Extension-Baseline von -0,2 Punkten (SD = 1,21; Median = 0,0) im Skalenwert der Subkomponente Augen.

Vergleich zur Extension-Baseline: Placebo/ Ravulizumab

Für die Patienten im FAS, die von Placebo auf Ravulizumab wechselten, waren zur Extension-Baseline im MG-ADL-Skalenwert, 2,4 Punkte (SD = 1,84; Median = 2,0) angezeigt. Mit Beginn der Extensionsphase (Woche 28) betrug der Wert des MG-ADL-Skalenwerts durchschnittlich 1,8 Punkte (SD = 1,77; Median = 1,0) und zeigte eine relative Verringerung zur Extension-Baseline von mittleren -0,6 Punkten (SD = 1,25; Median = 0,0). Nach 60 Wochen betrug der durchschnittliche okuläre MG-ADL-Skalenwert 1,9 Punkte (SD = 1,89;

Median = 1,0) und die Differenz zur Extension-Baseline vergrößerte sich auf durchschnittlich um -0,7 Punkte (SD = 1,94; Median = 0,0). Insgesamt war für die Patienten, die erst während der Extensionsphase mit Ravulizumab behandelt wurden über die gesamte Extensionsphase eine numerische Verbesserung im MG-ADL-Skalenwert gegenüber der Extension-Baseline und somit eine geringere durchschnittliche Beeinträchtigung der Augen zu erkennen.

Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert des MG-ADL

Tabelle 4-41: Veränderung von Alltagsaktivitäten von gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe und Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe (FAS): Patientenanteil mit einer Verbesserung um mindestens 3 bzw. 4 Punkten im Gesamtskalenwert des MG-ADL relativ zur Baseline bis zum Ende der RCT-Phase im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-MG-306

Statistik	≥ 3 Punkte		≥ 4 Punkte	
	Placebo N = 89	Ravulizumab N = 86	Placebo N = 89	Ravulizumab N = 86
Woche 1				
n/N (%) 95 %-KI [a]	19/85 (22,4) 14,0; 32,7	30/86 (36,1) 25,9; 47,4	12/85 (14,1) 7,5; 23,4	16/83 (19,3) 11,4; 29,4
OR 95 %-KI [b]	2,0 1,0; 3,9		1,4 0,6; 3,2	
RR 95 %-KI [b]	1,6 1,0; 2,6		1,3 0,7; 2,7	
RD 95 %-KI [b]	13,8 -1,0; 28,6		5,2 -7,3; 17,6	
p-Wert [c]	0,0522		0,3909	
Woche 4				
n/N (%) 95 %-KI [a]	26/84 (31,0) 21,3; 42,0	37/84 (44,0) 33,2; 55,3	22/84 (26,2) 17,2; 36,9	27/84 (32,1) 22,4; 43,2
OR 95 %-KI [b]	1,8 0,9; 3,4		1,3 0,7; 2,7	
RR 95 %-KI [b]	1,4 1,0; 2,1		1,2 0,8; 2,0	
RD 95 %-KI [b]	13,1 -2,6; 28,8		6,0 -9,0; 20,9	
p-Wert [c]	0,0751		0,3922	
Woche 12				
n/N (%) 95 %-KI [a]	41/84 (48,8) 37,7; 60,0	46/83 (55,4) 44,1; 66,3	25/84 (29,8) 20,3; 40,7	36/83 (43,4) 32,5; 54,7
OR 95 %-KI [b]	1,3 0,7; 2,4		1,8 1,0; 3,4	
RR 95 %-KI [b]	1,1 0,8; 1,5		1,5 1,0; 2,2	
RD	6,6		13,6	

Statistik	≥ 3 Punkte		≥ 4 Punkte	
	Placebo N = 89	Ravulizumab N = 86	Placebo N = 89	Ravulizumab N = 86
95 %-KI [b]	-9,7; 22,9		-2,1; 29,3	
p-Wert [c]	0,3923		0,0712	
Woche 18				
n/N (%) 95 %-KI [a]	33/82 (40,2) 29,6; 51,7	45/82 (54,9) 43,5; 65,9	24/82 (29,3) 19,7; 40,4	38/82 (46,3) 35,3; 57,7
OR 95 %-KI [b]	1,8 1,0; 3,4		2,1 1,1; 4,0	
RR 95 %-KI [b]	1,4 1,0; 1,9		1,6 1,1; 2,4	
RD 95 %-KI [b]	14,6 -1,7; 31,0		17,1 1,2; 32,9	
p-Wert [c]	0,0610		0,0247	
Woche 26				
n/N (%) 95 %-KI [a]	30/82 (36,6) 26,2; 48,0	47/78 (60,3) 48,5; 71,2	22/82 (26,8) 17,6; 37,8	37/78 (47,4) 36,0; 59,1
OR 95 %-KI [b]	2,7 1,4; 5,1		2,5 1,3; 4,8	
RR 95 %-KI [b]	1,6 1,2; 2,3		1,8 1,2; 2,7	
RD 95 %-KI [b]	23,7 7,4; 40,0		20,6 4,7; 36,5	
p-Wert [c]	0,0029		0,0075	

Die Baseline der RCT-Phase war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments.

n/N: Anteil der Patienten an der Anzahl der Patienten, die zur entsprechenden Visite untersucht wurden.

a: Das 95 %-Konfidenzintervall wurde mittels der Clopper-Pearson-Methode berechnet.

b: Das 95 %-Konfidenzintervall der Differenz der Proportionen wurde auf der Grundlage der Wald-Methode mit Kontinuitätskorrektur berechnet.

c: Der p-Wert der OR wurde mittels des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests berechnet und um den Stratifikationsfaktor Region bereinigt.

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl an Patienten im Analyseset; n: Anzahl an Patienten mit Daten zur Baseline und jeweiligen Visite; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SE: Standardfehler.

In Tabelle 4-41 ist der Patientenanteil mit einer Veränderung von Alltagsaktivitäten basierend auf dem MG-ADL-Gesamtskalenwert relativ zur Baseline (Responderanalysen) bis zum Ende der RCT-Phase Studie ALXN1210-MG-306 dargestellt. Hierfür wurden die Patienten unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe und Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe (FAS) ausgewertet. Dabei wurde der Patientenanteil mit einer Verbesserung um mindestens 3 Punkte bzw. 4 Punkte (universelles Responsekriterium) im Gesamtskalenwert des MG-ADL relativ zur Baseline berücksichtigt.

Eine klinisch relevante Verbesserung des MG-ADL-Gesamtskalenwerts von mindestens 3 Punkten relativ zur Baseline erreichten in Woche 1 36,1 % der Patienten (n/N = 30/86; KI = [25,9; 47,4]) unter Behandlung mit Ravulizumab und 22,4 % der Patienten (n/N = 19/85; KI = [14,0; 32,7]) unter der Behandlung mit Placebo. Die OR für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen lag bei 2,0 (95 %-KI = [1,0; 3,9]; p = 0,0522). Das RR betrug 1,6 (95 %-KI = [1,0; 2,6]; p = 0,0522). Zu Woche 12 wurde eine Verbesserung um mehr als 3 Punkte relativ zu Baseline bei 55,4 % der Patienten (n/N = 46/83; KI = [44,1; 66,3]) der Ravulizumab-Gruppe und bei 48,8 % der Patienten (n/N = 41/84; KI = [37,7; 60,0]) der Placebo-Gruppe dokumentiert. Die OR lag zu diesem Zeitpunkt bei 1,3 (95 %-KI = [0,7; 2,4]; p = 0,3923) und das RR bei 1,1 (95 %-KI = [0,8; 1,5]; p = 0,3923). In Woche 26 verbesserte sich der MG-ADL-Gesamtskalenwert im Vergleich zur Baseline um mehr als 3 Punkte bei 60,3 % der Patienten der Ravulizumab-Gruppe (n/N = 47/78; KI = [48,5; 71,2]) und 36,6 % der Patienten der Placebo-Gruppe (n/N = 30/82; KI = [26,2; 48,0]). Die OR betrug zu diesem Zeitpunkt 2,7 (95 %-KI = [1,4; 5,1]; p = 0,0029). Das RR lag bei 1,6 (95 %-KI = [1,2; 2,3]; p = 0,0029). Es zeigte sich damit ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt. Somit erlebten nach einer Behandlungsdauer von 26 Wochen statistisch signifikant mehr Patienten mit Ravulizumab eine klinisch relevante und spürbare Verbesserung bei der Ausübung von Alltagsaktivitäten als die Patienten unter Placebo.

Eine Verbesserung um mehr als 4 Punkte im Vergleich zur Baseline, was dem vom IQWiG geforderten universellen Schwellenkriterium von 15 % entspricht, erreichten in Woche 1 19,3 % der Patienten (n/N = 16/83; KI = [11,4; 29,4]) der Ravulizumab-Gruppe und 14,1 % der Patienten (n/N = 12/85; KI = [7,5; 23,4]) der Placebo-Gruppe. Die OR betrug zu diesem Zeitpunkt 1,4 (95 %-KI = [0,6; 3,2]; p = 0,3909). Das RR lag bei 1,3 (95 %-KI = [0,7; 2,7]; p = 0,3909). Zu Woche 12 wurde eine Verbesserung um mehr als 4 Punkte im Vergleich zur Baseline bei 43,4 % der Patienten (n/N = 36/83; KI = [32,5; 54,7]) unter Behandlung mit Ravulizumab und bei 29,8 % der Patienten (n/N = 25/84; KI = [20,3; 40,7]) unter Behandlung mit Placebo berichtet. Die OR betrug zu diesem Zeitpunkt 1,8 (95 %-KI = [1,0; 3,4]; p = 0,0712) und das RR 1,5 (95 %-KI = [1,0; 2,2]; p = 0,0712). In Woche 26 wurde bei 47,4 % der Patienten (n/N = 37/78; KI = [36,0; 59,1]) unter Behandlung mit Ravulizumab und bei 26,8 % der Patienten (n/N = 22/82; KI = [17,6; 37,8]) unter Behandlung mit Placebo eine Verbesserung relativ zur Baseline von mehr als 4 Punkte dokumentiert. Die **OR für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen lag für diesen Zeitpunkt bei 2,5 (**95 %-KI = [1,3; 4,8]; **p = 0,0075**) und das **RR lag bei 1,8** (95 %-KI = [1,2; 2,7]; **p = 0,0075**). Die spiegelte somit eine statistisch signifikante Überlegenheit der Therapie mit Ravulizumab gegenüber Placebo wider.

Insgesamt wurde zu Woche 26 eine Verbesserung im MG-ADL-Gesamtskalenwert und somit eine Verbesserung bei der Ausübung von Alltagsaktivitäten um mehr als 3 Punkte bzw. 4 Punkte (universelles Responsekriterium) im Vergleich zur Baseline bei statistisch signifikant mehr Patienten der Ravulizumab-Gruppe als in der Placebo-Gruppe verzeichnet.

4.3.1.3.2 Ausprägung der Muskelschwäche – RCT und Extension

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 der Ausprägung der Muskelschwäche – RCT und Extension

Studie	Operationalisierung
ALXN1210-MG-306	Die Ausprägungen der Muskelschwäche bei MG-Patienten wurden mittels des krankheitsspezifischen Fragebogens Quantitative Myasthenia Gravis (QMG) und anhand des ebenfalls krankheitsspezifischen Fragebogens Myasthenia Gravis Composite (MGC) bestimmt. Bei beiden Fragebögen handelt es sich um Messinstrumente, die zur Messung des klinischen Verlaufs der Muskelschwäche genutzt werden. Im Vergleich unterscheidet sich die Skala des MGC von der des QMG in zwei wesentlichen Aspekten: Zum einen wird beim MGC eine gewichtete Skala angewandt, bei der die Symptome, die den Patienten stärker beeinträchtigen, eine höhere Punktzahl erhalten und zum anderen berücksichtigt sie die eigene Sicht bzw. Meinung des Patienten auf seine Symptome. Der QMG wird hingegen vollständig von klinischem Personal ausgefüllt und alle Symptome auf der gleichen Skala bewertet. Um beide Aspekte der patientenberichten und arztberichteten Anteile zu vereinen, wurden beide Fragebögen in einem patientenrelevanten Endpunkt der Kategorie Morbidität zusammengefasst. **Ausprägung der Muskelschwäche (QMG)** Der Fragebogen wird von ausgebildetem und zertifiziertem klinischem Personal ausgefüllt und umfasst 13 Fragen, welche in folgende funktionelle Komponenten zusammengefasst werden können: Okulär (2 Fragen), fazial (1 Frage), bulbär (2 Fragen), Grobmotorik (6 Fragen), Axialmotorik (1 Frage) und Atmung (1 Frage). Für jede Frage wird die Krankheitsschwere mit einer Abstufung von 0 Punkten bis 3 Punkten erfasst, wobei 3 Punkte der schwersten Ausprägung entspricht. Der zusammenfassende Gesamtskalenwert ergibt sich aus der Summe der einzelnen Fragen und reicht von 0 Punkten bis einschließlich 39 Punkten. **Ausprägung der Muskelschwäche (MGC)** Der MGC umfasst zehn Fragen mit jeweils vier Ausprägungen, die den Schweregrad differenzieren. Die Fragen umfassen unterschiedliche Funktionsbereiche, die am häufigsten von MG betroffen sind: Okulär (3 Fragen), bulbär (3 Fragen), respiratorisch (1 Frage), Muskelfunktion im Hals (1 Frage) und Extremitäten (2 Fragen). Die Fragen der Funktionsbereiche, die Muskelfunktionen betreffen, werden von einem Neurologen oder Versuchsleiter erfasst und die übrigen Fragen werden vom Patienten selbst bewertet. Die vier Ausprägungen sind nach ihrer klinischen Bedeutung gewichtet. Den einzelnen Funktionsbereichen der Fragen wurden demnach individuell gewichtete Punkte zugewiesen, um ihre Relevanz für den Patienten widerzuspiegeln. Zur Gewichtung wurden 42 internationale MG-Experten mit umfangreicher Erfahrung in der Behandlung von MG-Patienten befragt und gebeten die Fragen hinsichtlich ihres Einflusses auf die Lebensqualität, Gesundheitsrisiko, Prognose, geschätzte Validität und Reliabilität und weiteren Faktoren, die sie für wichtig hielten, zu bewerten, um so auch die Patientenrelevanz in die Gewichtung miteinfließen zu lassen. Beispielsweise wurde einer Frage, die den Lidschluss betrifft, geringer gewichtet als eine Frage, die die Fähigkeit zu Sprechen betrifft. Der zusammenfassende Gesamtskalenwert umfasst 0 Punkte bis einschließlich 50 Punkte, wobei ein höherer Wert eine stärkere Einschränkung indiziert. Der QMG und MGC wurde in der Studie ALXN1210-MG-306 zur Baseline und zu den dargestellten Zeitpunkten 1, 4, 12, 18 und 26 Wochen (± 2 Tage), wie auch beim QMG zu den Visiten in der Extensionsphase (Behandlung aller Patienten mit Ravulizumab) nach 28, 30, 36, 38, 44, 52, 60 Wochen erhoben. Die Baseline der RCT-Phase war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments. Die Extension-Baseline war definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Infusion des Studienmedikaments in

der Extensionsphase. Patienten, die einen Cholinesterase-Inhibitor einnahmen, mussten die Dosis für mindestens 10 Stunden vor der Erhebung des QMG aussetzen.

Die Analysen wurden für das FAS (engl. full analysis set) und die Teilpopulation a durchgeführt. Im FAS sind alle randomisierten Patienten enthalten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments oder Placebo erhalten haben. Die Teilpopulation a beinhaltet nicht-refraktäre Patienten mit AChR-Antikörper positiver gMG, operationalisiert anhand der Vortherapie zum Zeitpunkt des Screenings und einer bestehenden Symptomatik (siehe Abschnitt 4.2.1 für die detaillierte Definition). Die Baseline-Charakteristika der Studie sind in Abschnitt 4.2.5.1 zusammengefasst.

Die dargestellten Studiendaten und post-hoc durchgeführten Analysen basieren auf einem a priori geplanten Datenschnitt vom 30.06.2021 sowie auf einem zusätzlichen Datenschnitt vom 04.02.2022 für die Extensionsphase.

Veränderung im Gesamtskalenwert des QMG und MGC

Die Veränderung im Gesamtskalenwert wurde während der RCT-Phase und der Extensionsphase bis Woche 60 ermittelt. Es sind die beobachteten Werte des QMG und MGC-Gesamtskalenwerts an den genannten Visiten sowie die Veränderung der ermittelten Werte im Vergleich zur Baseline deskriptiv dargestellt. Dabei wurde die Veränderung im Gesamtskalenwert relativ zur Baseline unabhängig von der Rescue-Therapie bestimmt. Ein niedrigerer Wert des entsprechenden Schätzwertes deutet auf eine Verbesserung der Ausprägung der Muskelschwäche hin. Die Veränderung relativ zur Baseline ist nur für Patienten dargestellt, von denen zur Baseline und zur jeweiligen Studienvisite Daten vorlagen. Dabei wurden die LS (eng. least squares) Mittelwerte der Veränderung relativ zur Baseline mit dem exakten 95 %-Konfidenzintervall (KI) für den jeweiligen Behandlungsarm ermittelt. Die Behandlungsdifferenz wurde, post-hoc für Teilpopulation a, anhand eines gemischten Modells für wiederholte Messungen (engl. mixed model for repeated measures, MMRM), berechnet. Diese schloss die Behandlungsgruppe, den Stratifizierungsfaktor „Region“, den QMG bzw. MGC-Gesamtskalenwert zu Beginn der Studie, die Visite und die Interaktion zwischen Visite und Behandlungsgruppe ein. Für die Extensionsphase wurde der Stratifizierungsfaktor „Region“, der QMG bzw. MGC-Gesamtskalenwert zu Beginn der Studie und die Visite verwendet. Der p-Wert stammt aus der eingeschränkten maximalen wahrscheinlichkeitsbasierten (engl. restricted maximum likelihood, REML) MMRM Analyse, die prüft, ob die LS Mittelwerte für die beiden Behandlungsgruppen identisch sind. Dabei wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet. Der Behandlungseffekt ist der Vergleich der Behandlungsgruppen und wurde anhand der Differenz der LS Mittelwerte zwischen der Ravulizumab-Gruppe und der Placebo-Gruppe geschätzt. Ein negativer Wert weist auf einen Behandlungsvorteil durch Ravulizumab hin. Die Effektgröße wurde mit Hilfe von standardisierten Mittelwertdifferenzen nach Hedges' g mit exakten 95 %-KI angegeben.

Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert des QMG und MGC

Im Rahmen einer post-hoc durchgeführten Responderanalyse wurde der prozentuale Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung im Gesamtskalenwert des QMG um mindestens 3 Punkte (Verringerung von ≥ 3 Punkten) berechnet. Zudem wurde eine Responderanalyse mit einer Verbesserung um mindestens 6 Punkte (Verringerung von ≥ 6 Punkten) relativ zur Baseline im Gesamtskalenwert des QMG als weiteres, gefordertes universelles 15 %-Responsekriterium durchgeführt. Für den MCG wurde der prozentuale Anteil an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 8 Punkte (Verringerung von ≥ 8 Punkten) relativ zur Baseline im Gesamtskalenwert des MCG als gefordertes universelles 15 %-Responsekriterium berechnet.

Für die Visiten der RCT-Phase bis zu Woche 26 wurde die Anzahl der Patienten (n, %) mit exakten 95 %-KI mittels der Clopper-Pearson-Methode berechnet. Des Weiteren wurden die Odds Ratio (OR), das Relative Risiko (RR) und die Risikodifferenz (RD) berechnet. Für alle Effektschätzer wurde jeweils das exakte 95 %-KI ermittelt, welches durch die Differenz der Proportionen auf der Grundlage der Wald-Methode mit Kontinuitätskorrektur abgeleitet wurde. Der p-Wert der OR wurde mittels des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests berechnet und um den Stratifikationsfaktor Region bereinigt.

Veränderung im Skalenwert der Subkomponenten des QMG

Die Veränderung im Skalenwert der Subkomponenten wurde während der RCT-Phase und der Extensionsphase bis Woche 60 ermittelt. Die Subkomponenten des QMG wurden aus einzelnen Items zusammengeführt. Dabei wurden der Skalenwert Scoring-Verfahren der QMG-Subkomponenten nach dem folgenden Prozedere bewertet:

- Bulbär: Summe der Items zu sprechen, kauen und schlucken
- Extremitäten: Summe der Items, die aus den folgenden Fähigkeiten bestehen: Streckung rechter und linker Arm, Handgriff links und rechts, Kopfheben, Streckung rechtes und linkes Bein
- Atmung: Summe der Items zur forcierten Vitalkapazität
- Augen: Summe der Items zu Diplopie, Ptosis und Gesichtsmuskulatur

Die Behandlungsdifferenz in den Subkomponenten wurde für die RCT-Phase analog zum Abschnitt „Veränderung im Gesamtskalenwert des QMG“ post-hoc anhand eines MMRM Modells berechnet. Für die Extensionsphase sind die deskriptiven Daten 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 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Ausprägung der Muskelschwäche in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ALXN1210-MG-306 (RCT-Phase)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ALXN1210-MG-306 (Extensionsphase)	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der RCT-Phase (bis Woche 26) war die Studie ALXN1210-MG-306 doppelt verblindet, randomisiert und kontrolliert. Auf Studienebene besteht somit ein geringes Verzerrungspotential. Die Ausprägungen der Muskelschwäche von gMG-Patienten wurde anhand des QMG und MGC bei allen Studienteilnehmern valide erhoben. Innerhalb der RCT-Phase der Studie konnten im FAS von mindestens 84,9 % der Patienten im Versuchsarm und für 80,9 % der Patienten im Kontrollarm der QMC und von mindestens 84,9 % der Patienten im Versuchsarm und für 86,5 % der Patienten im Kontrollarm der MGC erhoben werden. In der Teilpopulation a konnten für mindestens 86,5 % der Patienten im Versuchsarm

und für 65,5 % der Patienten im Kontrollarm der QMC und für mindestens 83,8 % der Patienten im Versuchsarm und für 75,9 % der Patienten im Kontrollarm der MGC erhoben werden.

Die Patienten im FAS sowie in der Teilpopulation a wurden unter Beibehaltung der randomisierten Gruppenzugehörigkeit und unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet, sodass das ITT-Prinzip adäquat erfüllt wurde. Sowohl die Studienteilnehmer wie auch die Prüfärzte und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation bzw. der Randomisierung verblindet, was unter anderem durch unabhängige externe Auswertung der Laborwerte möglich war. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Für den Endpunkt „Ausprägung der Muskelschwäche von gMG-Patienten anhand des QMG und MGC“ der Studie ALXN1210-MG-306 wird somit ein geringes Verzerrungspotential angenommen.

Für die offene Extensionsphase wurde das Verzerrungspotenzial aufgrund der fehlenden Randomisierung als „hoch“ bewertet. Durch die fehlende Verblindung in der Extensionsphase besteht grundsätzlich ein Verzerrungspotenzial für die dargestellten Ergebnisse. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

Falls ein Patient eines der Kriterien für einen vorzeitigen Studienaustritt wie bspw. die Early-Escape-Kriterien erfüllte, wurde er entsprechend des Protokolls entblindet und bei fortlaufender Studienteilnahme für den weiteren Verlauf der Studie zensiert.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Ausprägung der Muskelschwäche (QMG & MGC) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Nicht-refraktäre Patienten der Teilpopulation a (ALXN1210-MG-306)

Ausprägung der Muskelschwäche im Gesamtskalenwert des QMG und MGC

Tabelle 4-44: Ausprägung der Muskelschwäche von nicht-refraktären gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (Teilpopulation a): Veränderung im Gesamtskalenwert des QMG relativ zur Baseline bis zum Ende der RCT-Phase im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-MG-306

Visite	Statistik	Gesamtskalenwert des QMG (Teilpopulation a)	
		Placebo N = 29	Ravulizumab N = 37
Baseline			
Beobachtete Werte	n	29	37
	Mittelwert (SD)	15,1 (5,35)	14,9 (6,37)
	Median	15,0	14,0
	Min; Max	7,0; 25,0	6,0; 39,0
Woche 1			

Visite	Statistik	Gesamtskalenwert des QMG (Teilpopulation a)	
		Placebo N = 29	**Ravulizumab N = 37**
Beobachtete Werte	n	26	35
	Mittelwert (SD)	15,0 (6,12)	12,8 (6,96)
	Median	15,5	12,0
	Min; Max	3,0; 28,0	1,0; 39,0
Veränderung zur Baseline	n	26	35
	Mittelwert (SD)	-0,3 (2,46)	-2,2 (2,71)
	Median	0,0	-1,0
	Min; Max	-7,0; 4,0	-8,0; 2,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-0,4 (0,73) -1,8; 1,1	-2,2 (0,70) -3,6; -0,8
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-1,8 (0,69) -3,2; -0,5 0,0101	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,46 -0,97; 0,05	
Woche 4			
Beobachtete Werte	n	24	34
	Mittelwert (SD)	14,2 (6,28)	11,7 (6,94)
	Median	14,0	10,0
	Min; Max	2,0; 27,0	1,0; 39,0
Veränderung zur Baseline	n	24	34
	Mittelwert (SD)	-1,0 (4,14)	-3,6 (3,68)
	Median	-1,0	-3,0
	Min; Max	-11,0; 7,0	-14,0; 2,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-1,3 (0,92) -3,2; 0,5	-3,4 (0,85) -5,1; -1,7
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-2,0 (1,01) -4,0; -0,0 0,0489	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,42 -0,95; 0,11	
Woche 12			
Beobachtete Werte	n	22	32
	Mittelwert (SD)	13,7 (6,10)	11,6 (7,55)
	Median	14,0	9,0
	Min; Max	3,0; 26,0	2,0; 39,0
Veränderung	n	22	32

Visite	Statistik	Gesamtskalenwert des QMG (Teilpopulation a)	
		Placebo N = 29	**Ravulizumab N = 37**
zur Baseline	Mittelwert (SD)	-1,7 (3,70)	-3,3 (4,57)
	Median	-1,0	-2,5
	Min; Max	-13,0; 3,0	-18,0; 3,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-1,8 (1,01) -3,8; 0,2	-3,8 (0,91) -5,6; -2,0
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-2,0 (1,14) -4,3; 0,3 0,0876	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,40 -0,94; 0,15	
Woche 18			
Beobachtete Werte	n	19	35
	Mittelwert (SD)	14,1 (5,05)	11,1 (7,28)
	Median	15,0	9,0
	Min; Max	5,0; 21,0	3,0; 39,0
Veränderung zur Baseline	n	19	35
	Mittelwert (SD)	-0,1 (4,27)	-3,7 (4,22)
	Median	1,0	-2,0
	Min; Max	-9,0; 7,0	-17,0; 3,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-0,1 (1,01) -2,1; 1,9	-3,9 (0,88) -5,6; -2,1
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-3,8 (1,13) -6,1; -1,5 0,0013	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,76 -1,34; -0,18	
Woche 26			
Beobachtete Werte	n	22	34
	Mittelwert (SD)	14,4 (5,81)	11,2 (7,12)
	Median	14,0	9,0
	Min; Max	4,0; 25,0	2,0; 39,0
Veränderung zur Baseline	n	22	34
	Mittelwert (SD)	-0,2 (3,88)	-3,9 (4,33)
	Median	0,5	-3,5
	Min; Max	-8,0; 8,0	-13,0; 3,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-0,4 (0,98) -2,4; 1,5	-3,6 (0,88) -5,4; -1,9

Visite	Statistik	Gesamtskalenwert des QMG (Teilpopulation a)	
		Placebo N = 29	**Ravulizumab N = 37**
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-3,2 (1,09) -5,4; -1,0 0,0044	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,65 -1,20; -0,10	

Die Baseline der RCT-Phase war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments. Patienten, die einen Cholinesterase-Inhibitor einnahmen, mussten die Dosis für mindestens 10 Stunden vor der Erhebung des QMG aussetzen.

a: Die LS Mittelwerte und der Behandlungseffekt wurden anhand eines MMRM berechnet, welches Behandlungsgruppe, den Stratifizierungsfaktor „Region", den QMG-Gesamtskalenwert zu Beginn der Studie, die Visite und die Interaktion zwischen Visite und Behandlungsgruppe berücksichtigte.

b: Der p-Wert stammt aus der eingeschränkten maximalen wahrscheinlichkeitsbasierten (REML) MMRM Analyse, die prüft, ob die LS Mittelwerte für die beiden Behandlungsgruppen identisch sind. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet.

c: Die Effektgröße wurde mit Hilfe von standardisierten Mittelwertdifferenzen nach Hedges' g mit exakten 95 %-KI angegeben.

KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; N: Gesamtanzahl an Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patienten im Analyseset; Max: Maximum; Min: Minimum; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Die Ausprägungen der Muskelschwäche bei nicht-refraktären gMG-Patienten wurde in der Studie ALXN1210-MG-306 mittels der krankheitsspezifischen Fragebögen Quantitative Myasthenia Gravis (QMG) und Myasthenia Gravis Composite (MGC) bestimmt. Der QMG-Fragebogen wird von ausgebildetem und zertifiziertem klinischem Personal ausgefüllt und umfasst 13 Fragen, welche in folgende funktionelle Komponenten zusammengefasst werden können: Beeinträchtigungen des Auges, Beeinträchtigungen des Bulbus, Beeinträchtigungen der Atmung und der Extremitäten. Für jede Frage wird die Krankheitsschwere mit einer Abstufung von 0 bis 3 Punkten erfasst, wobei 3 Punkte der schwersten Ausprägung entspricht. Der zusammenfassende Gesamtskalenwert ergibt sich aus der Summe der einzelnen Fragen und reicht von 0 bis einschließlich 39 Punkten, wobei ein höherer Wert eine stärkere Einschränkung indiziert. In Tabelle 4-44 ist Ausprägung der Muskelschwäche anhand des QMG von nicht-refraktären gMG-Patienten (Teilpopulation a) unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm der Studie ALXN1210-MG-306 dargestellt. Diese Ergebnisse zeigen die beobachteten Werte und daraus berechneten Behandlungseffekte im zeitlichen Verlauf bis zum Ende der RCT-Phase der Studie für Patienten unter Ravulizumab bzw. Placebo jeweils mit Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe.

Zur Baseline (Teilpopulation a) betrug der durchschnittliche QMG-Gesamtskalenwert in der Ravulizumab-Gruppe 14,9 Punkte (SD = 6,37; Median = 14,0). Nach 1 Woche wurde ein mittlerer Gesamtskalenwert von 12,8 Punkten (SD = 6,96; Median = 12,0) beobachtet. Im Versuchsarm zeigte sich damit bereits nach nur einwöchiger Behandlung mit Ravulizumab eine deutliche Verbesserung der Muskelschwäche mit einer Veränderung von

durchschnittlich -2,2 Punkten (SD = 2,71; Median = -1,0) relativ zur Baseline und einem LS Mittelwert für diese Veränderung von -2,2 Punkten (SE = 0,70; 95 %-KI = [-3,6; -0,8]) im Gesamtskalenwert des QMG. In der Placebo-Gruppe lag der QMG-Gesamtskalenwert zur Baseline im Mittel bei 15,1 Punkten (SD = 5,35; Median = 15,0). Zur Woche 1 wurde für die Patienten im Kontrollarm ein durchschnittlicher Wert von 15,0 Punkten (SD = 6,12; Median = 15,5) und eine entsprechende Veränderung relativ zur Baseline von durchschnittlich -0,3 Punkten (SD = 2,46; Median = 0,0) erfasst. Der LS Mittelwert für diese Veränderung zu Woche 1 wurde mit -0,4 Punkten (SE = 0,73; 95 %-KI = [-1,8; 1,1]) bestimmt. Damit erzielte die Therapie mit Ravulizumab gegenüber Placebo nach nur einer Woche bereits einen statistisch signifikanten Behandlungseffekt von -1,8 Punkten (SE = 0,69; 95 %-KI = [-3,2; -0,5]; p = 0,0101). Für die Effektgröße Hedges‘ g wurde ein Wert von -0,46 (95 %-KI = [-0,97; 0,05]) berechnet.

Nach 12 Wochen Behandlungsdauer mit Ravulizumab wurde für die nicht-refraktären Patienten ein QMG-Gesamtskalenwert von durchschnittlich 11,6 Punkten (SD = 7,55; Median = 9,0) erfasst. Relativ zur Baseline ergab dies eine durchschnittliche Veränderung um -3,3 Punkten (SD = 4,57; Median = -2,5) mit einem entsprechenden LS Mittelwert von -3,8 Punkten (SE = 0,91; 95 %-KI = [-5,6; -2,0]) für diese Verbesserung. Die Patienten unter Placebo-Behandlung wiesen einen durchschnittlichen QMG-Gesamtskalenwert von 13,7 Punkten (SD = 6,10; Median = 14,0) auf mit einer Veränderung relativ zur Baseline von im Mittel -1,7 Punkten (SD = 3,70; Median = -1,0). Der LS Mittelwert zu diesem Zeitpunkt lag für die nicht-refraktären Patienten der Placebo-Gruppe bei -1,8 Punkten (SE = 1,01; 95 %-KI = [-3,8; 0,2]). Es konnte für die Ravulizumab-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe nach Woche 12 ein Behandlungseffekt von -2,0 Punkten (SE = 1,14; 95 %-KI = [-4,3; 0,3]; p = 0,0876) gezeigt werden. Die Effektgröße Hedges’ g betrug nach Woche 12 -0,40 (95 %-KI = [-0,94; 0,15]).

Zu Woche 26 lag der mittlere QMG-Gesamtskalenwert der Versuchsgruppe in der Teilpopulation a bei 11,2 Punkten (SD = 7,12; Median = 9,0). Dies entsprach einer Veränderung relativ zur Baseline von durchschnittlich -3,9 Punkten (SD = 4,33; Median = -3,5) und einem korrespondierenden LS Mittelwert für diese Veränderung von -3,6 Punkten (SE = 0,88; 95 %-KI = [-5,4; -1,9]). In der nicht-refraktären Patientengruppe unter Placebo lag der mittlere QMG-Gesamtskalenwert bei 14,4 Punkten (SD = 5,81; Median = 14,0) mit einer Veränderung relativ zur Baseline von im Durchschnitt -0,2 Punkten (SD = 3,88; Median = 0,5). Der LS Mittelwert betrug zu diesem Zeitpunkt -0,4 Punkte (SE = 0,98; 95 %-KI = [-2,4; 1,5]). Der statistisch signifikante Behandlungseffekt zugunsten der Ravulizumab-Therapie betrug nach 26 Wochen -3,2 Punkte (SE = 1,09; 95 %-KI = [-5,4; -1,0]; **p = 0,0044**). Die Effektgröße **Hedges’ g lag zu Woche 26 bei -0,65** (95 %-KI = [-1,2; -0,1]).

Der QMG-Gesamtskalenwert und somit die Ausprägungen der Muskelschwäche innerhalb der Teilpopulation a veränderte sich, abgesehen von Woche 12, im gesamten zeitlichen Verlauf der RCT-Phase statistisch signifikant zugunsten der Ravulizumab-Behandlung im Vergleich zur Placebo-Behandlung.

Ausprägung der Muskelschwäche im Skalenwert der Subkomponenten des QMG

Tabelle 4-45: Ausprägung der Muskelschwäche von nicht-refraktären gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (Teilpopulation a): Veränderung im Skalenwert der Subkomponenten des QMG relativ zur Baseline bis zum Ende der RCT-Phase im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-MG-306

Visite	Statistik	Subkomponenten des QMG (Teilpopulation a)	
		Placebo N = 29	**Ravulizumab N = 37**
Bulbär			
Baseline	n	29	37
	Mittelwert (SD)	1,5 (1,53)	1,3 (1,45)
	Median	1,0	1,0
	Min; Max	0,0; 4,0	0,0; 6,0
Woche 1			
Beobachtete Werte	n	26	35
	Mittelwert (SD)	1,4 (1,50)	1,1 (1,37)
	Median	1,0	1,0
	Min; Max	0,0; 4,0	0,0; 6,0
Veränderung zur Baseline	n	26	35
	Mittelwert (SD)	-0,2 (0,78)	-0,2 (0,97)
	Median	0,0	0,0
	Min; Max	-2,0; 2,0	-3,0; 2,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-0,2 (0,23) -0,7; 0,2	-0,4 (0,22) -0,8; 0,0
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-0,2 (0,22) -0,6; 0,3 0,4270	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,14 -0,65; 0,37	
Woche 4			
Beobachtete Werte	n	24	35
	Mittelwert (SD)	1,1 (1,23)	0,9 (1,38)
	Median	1,0	0,0
	Min; Max	0,0; 3,0	0,0; 6,0
Veränderung zur Baseline	n	24	35
	Mittelwert (SD)	-0,2 (1,27)	-0,4 (1,21)
	Median	0,0	0,0
	Min; Max	-4,0; 3,0	-4,0; 2,0

Visite	Statistik	Subkomponenten des QMG (Teilpopulation a)	
		Placebo N = 29	**Ravulizumab N = 37**
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-0,4 (0,27) -0,9; 0,2	-0,5 (0,25) -1,0; -0,0
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-0,2 (0,28) -0,7; 0,4 0,5903	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,11 -0,63; 0,41	
Woche 12			
Beobachtete Werte	n	23	32
	Mittelwert (SD)	1,2 (1,30)	0,8 (1,38)
	Median	1,0	0,0
	Min; Max	0,0; 4,0	0,0; 6,0
Veränderung zur Baseline	n	23	32
	Mittelwert (SD)	-0,3 (1,34)	-0,5 (1,16)
	Median	0,0	0,0
	Min; Max	-4,0; 2,0	-4,0; 1,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-0,4 (0,26) -1,0; 0,1	-0,7 (0,25) -1,2; -0,2
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-0,2 (0,28) -0,8; 0,3 0,4108	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,17 -0,71; 0,37	
Woche 18			
Beobachtete Werte	n	22	37
	Mittelwert (SD)	1,1 (1,27)	0,7 (1,27)
	Median	1,0	0,0
	Min; Max	0,0; 4,0	0,0; 6,0
Veränderung zur Baseline	n	22	37
	Mittelwert (SD)	-0,2 (1,18)	-0,6 (1,14)
	Median	0,0	0,0
	Min; Max	-4,0; 2,0	-4,0; 1,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-0,4 (0,26) -0,9; 0,2	-0,8 (0,24) -1,3; -0,3
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-0,4 (0,27) -1,0; 0,1 0,0967	

Visite	Statistik	Subkomponenten des QMG (Teilpopulation a)	
		Placebo N = 29	Ravulizumab N = 37
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,33 -0,86; 0,20	
Woche 26			
Beobachtete Werte	n	24	34
	Mittelwert (SD)	1,1 (1,19)	0,6 (1,30)
	Median	1,0	0,0
	Min; Max	0,0; 4,0	0,0; 6,0
Veränderung zur Baseline	n	24	34
	Mittelwert (SD)	-0,2 (1,06)	-0,7 (1,26)
	Median	0,0	0,0
	Min; Max	-3,0; 2,0	-4,0; 1,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-0,4 (0,25) -0,9; 0,2	-0,8 (0,24) -1,3; -0,3
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-0,5 (0,26) -1,0; 0,1 0,0792	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,35 -0,88; 0,18	
Extremitäten			
Baseline	n	29	37
	Mittelwert (SD)	9,1 (3,50)	9,1 (3,43)
	Median	9,0	9,0
	Min; Max	3,0; 18,0	2,0; 21,0
Woche 1			
Beobachtete Werte	n	26	35
	Mittelwert (SD)	9,6 (3,84)	8,2 (3,87)
	Median	10,0	9,0
	Min; Max	1,0; 18,0	1,0; 21,0
Veränderung zur Baseline	n	26	35
	Mittelwert (SD)	0,3 (1,43)	-1,0 (1,78)
	Median	0,0	-1,0
	Min; Max	-2,0; 3,0	-5,0; 3,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-0,0 (0,46) -1,0; 0,9	-1,2 (0,44) -2,1; -0,3
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-1,2 (0,44) -2,1; -0,3 0,0082	

Visite	Statistik	Subkomponenten des QMG (Teilpopulation a)	
		Placebo N = 29	**Ravulizumab N = 37**
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,48 -0,99; 0,04	
Woche 4			
Beobachtete Werte	n	24	35
	Mittelwert (SD)	8,7 (4,33)	7,5 (4,05)
	Median	9,5	7,0
	Min; Max	0,0; 19,0	0,0; 21,0
Veränderung zur Baseline	n	24	35
	Mittelwert (SD)	-0,6 (2,32)	-1,7 (2,37)
	Median	0,0	-1,0
	Min; Max	-8,0; 4,0	-7,0; 4,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-1,0 (0,57) -2,1; 0,1	-1,9 (0,52) -3,0; -0,9
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-0,9 (0,62) -2,1; 0,3 0,1402	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,31 -0,83; 0,22	
Woche 12			
Beobachtete Werte	n	23	32
	Mittelwert (SD)	8,3 (4,56)	7,3 (3,98)
	Median	9,0	7,0
	Min; Max	0,0; 19,0	1,0; 21,0
Veränderung zur Baseline	n	23	32
	Mittelwert (SD)	-1,1 (2,34)	-1,8 (2,32)
	Median	-1,0	-1,0
	Min; Max	-9,0; 2,0	-7,0; 1,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-1,3 (0,57) -2,4; -0,2	-2,3 (0,53) -3,3; -1,2
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-1,0 (0,62) -2,2; 0,3 0,1258	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,33 -0,87; 0,21	
Woche 18			
Beobachtete Werte	n	22	37
	Mittelwert (SD)	9,3 (4,65)	7,2 (4,21)

Visite	Statistik	Subkomponenten des QMG (Teilpopulation a)	
		Placebo N = 29	**Ravulizumab N = 37**
	Median	10,0	7,0
	Min; Max	2,0; 21,0	0,0; 21,0
Veränderung zur Baseline	n	22	37
	Mittelwert (SD)	0,0 (2,60)	-1,9 (2,51)
	Median	0,0	-1,0
	Min; Max	-8,0; 4,0	-7,0; 3,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	0,1 (0,62) -1,2; 1,3	-2,2 (0,55) -3,3; -1,1
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-2,3 (0,69) -3,6; -0,9 0,0016	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,71 -1,25; -0,16	
Woche 26			
Beobachtete Werte	n	23	34
	Mittelwert (SD)	8,7 (4,49)	7,4 (4,05)
	Median	10,0	7,0
	Min; Max	0,0; 19,0	0,0; 21,0
Veränderung zur Baseline	n	23	34
	Mittelwert (SD)	-0,3 (2,70)	-1,8 (2,89)
	Median	0,0	-1,5
	Min; Max	-8,0; 6,0	-9,0; 4,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-0,4 (0,64) -1,7; 0,8	-2,0 (0,58) -3,2; -0,9
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-1,6 (0,72) -3,0; -0,1 0,0311	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,49 -1,02; 0,05	
Atmung			
Baseline	n	29	37
	Mittelwert (SD)	1,0 (0,94)	0,6 (0,86)
	Median	1,0	0,0
	Min; Max	0,0; 3,0	0,0; 3,0
Woche 1			
Beobachtete Werte	n	26	35
	Mittelwert (SD)	1,0 (1,00)	0,6 (0,74)

Visite	Statistik	Subkomponenten des QMG (Teilpopulation a)	
		Placebo N = 29	**Ravulizumab N = 37**
	Median	1,0	0,0
	Min; Max	0,0; 3,0	0,0; 3,0
Veränderung zur Baseline	n	26	35
	Mittelwert (SD)	0,1 (0,65)	-0,1 (0,48)
	Median	0,0	0,0
	Min; Max	-1,0; 2,0	-2,0; 1,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	0,1 (0,13) -0,1; 0,4	-0,1 (0,12) -0,3; 0,1
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-0,2 (0,14) -0,5; 0,0 0,0829	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,36 -0,87; 0,15	
Woche 4			
Beobachtete Werte	n	24	34
	Mittelwert (SD)	1,2 (1,02)	0,6 (0,78)
	Median	1,0	0,0
	Min; Max	0,0; 3,0	0,0; 3,0
Veränderung zur Baseline	n	24	34
	Mittelwert (SD)	0,2 (0,66)	0,0 (0,52)
	Median	0,0	0,0
	Min; Max	-1,0; 1,0	-1,0; 1,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	0,2 (0,13) -0,0; 0,5	-0,1 (0,12) -0,3; 0,2
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-0,3 (0,14) -0,6; -0,0 0,0320	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,47 -1,00; 0,06	
Woche 12			
Beobachtete Werte	n	22	32
	Mittelwert (SD)	1,1 (1,02)	0,7 (0,87)
	Median	1,0	0,0
	Min; Max	0,0; 3,0	0,0; 3,0
Veränderung zur Baseline	n	22	32
	Mittelwert (SD)	0,1 (0,61)	0,0 (0,69)
	Median	0,0	0,0

Visite	Statistik	Subkomponenten des QMG (Teilpopulation a)	
		Placebo N = 29	**Ravulizumab N = 37**
	Min; Max	-1,0; 1,0	-1,0; 2,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	0,2 (0,15) -0,1; 0,4	-0,0 (0,13) -0,3; 0,2
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-0,2 (0,17) -0,5; 0,1 0,2538	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,27 -0,81; 0,28	
Woche 18			
Beobachtete Werte	n	19	35
	Mittelwert (SD)	1,2 (1,12)	0,7 (0,90)
	Median	1,0	0,0
	Min; Max	0,0; 3,0	0,0; 3,0
Veränderung zur Baseline	n	19	35
	Mittelwert (SD)	0,4 (0,60)	0,0 (0,75)
	Median	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 2,0	-1,0; 2,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	0,5 (0,16) 0,1; 0,8	0,0 (0,14) -0,3; 0,3
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-0,4 (0,19) -0,8; -0,1 0,0196	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,58 -1,15; -0,01	
Woche 26			
Beobachtete Werte	n	23	34
	Mittelwert (SD)	1,0 (1,04)	0,8 (0,92)
	Median	1,0	1,0
	Min; Max	0,0; 3,0	0,0; 3,0
Veränderung zur Baseline	n	23	34
	Mittelwert (SD)	0,1 (0,73)	0,2 (0,63)
	Median	0,0	0,0
	Min; Max	-2,0; 1,0	-1,0; 2,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	0,1 (0,15) -0,2; 0,4	0,2 (0,14) -0,1; 0,4
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	0,0 (0,18) -0,3; 0,4 0,8452	

Visite	Statistik	Subkomponenten des QMG (Teilpopulation a)	
		Placebo N = 29	Ravulizumab N = 37
	Hedges' g [c] 95 %-KI	0,05 -0,48; 0,57	
Okulär			
Baseline	n	29	37
	Mittelwert (SD)	3,5 (1,86)	3,8 (2,23)
	Median	4,0	4,0
	Min; Max	0,0; 7,0	1,0; 9,0
Woche 1			
Beobachtete Werte	n	26	35
	Mittelwert (SD)	3,0 (1,97)	3,0 (2,39)
	Median	3,0	3,0
	Min; Max	0,0; 7,0	0,0; 9,0
Veränderung zur Baseline	n	26	35
	Mittelwert (SD)	-0,5 (1,07)	-0,9 (1,27)
	Median	0,0	-1,0
	Min; Max	-4,0; 1,0	-5,0; 1,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-0,4 (0,32) -1,0; 0,3	-0,6 (0,30) -1,2; 0,0
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-0,2 (0,30) -0,8; 0,4 0,4603	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,13 -0,64; 0,38	
Woche 4			
Beobachtete Werte	n	24	35
	Mittelwert (SD)	3,2 (2,06)	2,6 (2,28)
	Median	3,0	2,0
	Min; Max	0,0; 6,0	0,0; 9,0
Veränderung zur Baseline	n	24	35
	Mittelwert (SD)	-0,5 (1,69)	-1,3 (1,63)
	Median	0,0	-1,0
	Min; Max	-5,0; 2,0	-5,0; 2,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-0,3 (0,39) -1,1; 0,4	-0,9 (0,35) -1,6; -0,2
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-0,6 (0,41) -1,4; 0,3 0,1740	

Visite	Statistik	Subkomponenten des QMG (Teilpopulation a)	
		Placebo N = 29	Ravulizumab N = 37
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,28 -0,80; 0,24	
Woche 12			
Beobachtete Werte	n	23	32
	Mittelwert (SD)	3,3 (1,87)	2,8 (2,43)
	Median	3,0	2,0
	Min; Max	1,0; 7,0	0,0; 9,0
Veränderung zur Baseline	n	23	32
	Mittelwert (SD)	-0,3 (1,61)	-1,0 (1,93)
	Median	0,0	0,0
	Min; Max	-4,0; 2,0	-7,0; 1,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-0,2 (0,40) -1,0; 0,6	-0,8 (0,36) -1,6; -0,1
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-0,6 (0,44) -1,5; 0,3 0,1714	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,30 -0,84; 0,24	
Woche 18			
Beobachtete Werte	n	22	37
	Mittelwert (SD)	3,2 (2,00)	2,4 (2,47)
	Median	3,0	2,0
	Min; Max	0,0; 7,0	0,0; 9,0
Veränderung zur Baseline	n	22	37
	Mittelwert (SD)	-0,4 (1,87)	-1,4 (2,05)
	Median	0,0	-1,0
	Min; Max	-5,0; 3,0	-6,0; 3,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-0,3 (0,44) -1,2; 0,5	-1,1 (0,38) -1,9; -0,3
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-0,8 (0,49) -1,8; 0,2 0,1153	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,35 -0,88; 0,18	
Woche 26			
Beobachtete Werte	n	24	34
	Mittelwert (SD)	3,5 (2,38)	2,4 (2,64)

Visite	Statistik	Subkomponenten des QMG (Teilpopulation a)	
		Placebo N = 29	Ravulizumab N = 37
	Median	3,0	1,0
	Min; Max	0,0; 8,0	0,0; 9,0
Veränderung zur Baseline	n	24	34
	Mittelwert (SD)	0,1 (1,83)	-1,5 (1,89)
	Median	0,0	-1,0
	Min; Max	-4,0; 3,0	-6,0; 2,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	0,3 (0,43) -0,5; 1,2	-1,1 (0,38) -1,9; -0,3
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-1,4 (0,48) -2,4; -0,5 0,0041	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,65 -1,19; -0,11	

Die Baseline der RCT-Phase war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments. Patienten, die einen Cholinesterase-Inhibitor einnahmen, mussten die Dosis für mindestens 10 Stunden vor der Erhebung des QMG aussetzen.

a: Die LS Mittelwerte und der Behandlungseffekt wurden anhand eines MMRM berechnet, welches Behandlungsgruppe, den Stratifizierungsfaktor „Region", den QMG-Skalenwert zu Beginn der Studie, die Visite und die Interaktion zwischen Visite und Behandlungsgruppe berücksichtigte.

b: Der p-Wert stammt aus der eingeschränkten maximalen wahrscheinlichkeitsbasierten (REML) MMRM Analyse, die prüft, ob die LS Mittelwerte für die beiden Behandlungsgruppen identisch sind. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet.

c: Die Effektgröße wurde mit Hilfe von standardisierten Mittelwertdifferenzen nach Hedges' g mit exakten 95 %-KI angegeben.

KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; N: Gesamtanzahl an Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patienten im Analyseset; Max: Maximum; Min: Minimum; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Die Subkomponenten des QMG bilden Beeinträchtigungen des Bulbus (Summe der Items zu sprechen, kauen und schlucken), der Extremitäten (Summe der Items, die aus den folgenden Fähigkeiten bestehen: Streckung rechter und linker Arm, Handgriff links und rechts, Kopfheben, Hebung rechtes und linkes Bein), der Atemwege (Summe der Items zur forcierten Vitalkapazität) und der Augen (Summe der Items zu Diplopie, Ptosis und Gesichtsmuskulatur) ab. In der Tabelle 4-45 sind die Ergebnisse zu der Ausprägung der Muskelschwäche innerhalb der einzelnen Subkomponenten für Teilpopulation a dargestellt. Diese Ergebnisse zeigen die beobachteten Werte und daraus berechneten Behandlungseffekte im zeitlichen Verlauf bis zum Ende der RCT-Phase der Studie ALXN1210-MG-306 für nicht-refraktäre gMG-Patienten unter Ravulizumab bzw. Placebo jeweils mit Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe.

Beeinträchtigung des Bulbus

Bei der Subkomponente der Beeinträchtigung des Bulbus umfasste der durchschnittliche Skalenwert in der mit Ravulizumab behandelten Gruppe in der Teilpopulation a zur Baseline

1,3 Punkte (SD = 1,45; Median = 1,0). Nach der ersten Behandlungswoche wurde ein mittlerer Skalenwert von 1,1 Punkten (SD = 1,37; Median = 1,0) beobachtet. Dies bedeutete eine durchschnittliche Verbesserung im Skalenwert der entsprechenden Subkomponente im Versuchsarm von -0,2 Punkten (SD = 0,97; Median = 0,0) relativ zur Baseline mit einem entsprechenden LS Mittelwert für diese Veränderung von -0,4 Punkten (SE = 0,22; 95 %-KI = [-0,8; 0,0]). Für die nicht-refraktären Patienten in der Placebo-Gruppe lag der Skalenwert bezüglich der Beeinträchtigung des Bulbus zur Baseline im Mittel bei 1,5 Punkten (SD = 1,53; Median = 1,0). Zu Woche 1 zeigte sich im Kontrollarm ein mittlerer Wert von 1,4 Punkten (SD = 1,50; Median = 1,0) und eine entsprechende Veränderung relativ zur Baseline von im Durchschnitt -0,2 Punkten (SD = 0,78; Median = 0,0). Der LS Mittelwert für diese Veränderung zu Woche 1 wurde mit -0,2 Punkten (SE = 0,23; 95 %-KI = [-0,7; 0,2]) bestimmt. Der Behandlungseffekt lag zu diesem Zeitpunkt bei -0,2 Punkten (SE = 0,22; 95 %-KI = [-0,6; 0,3]; p = 0,4270). Für die Effektgröße Hedges‘ g wurde ein Wert von -0,14 (95 %-KI = [-0,65; 0,37]) berechnet.

Nach 12 Wochen unter der Behandlung mit Ravulizumab erreichten die nicht-refraktären Patienten Teilpopulation a einen Skalenwert der Subkomponente zur Beeinträchtigung des Bulbus von durchschnittlich 0,8 Punkten (SD = 1,38; Median = 0,0) mit einer mittleren Veränderung relativ zur Baseline von -0,5 Punkten (SD = 1,16; Median = 0,0) und einem entsprechenden LS Mittelwert von -0,7 Punkten (SE = 0,25; 95 %-KI = [-1,2; -0,2]) für diese Veränderung. Für die Vergleichsgruppe unter Placebo-Behandlung wurde nach Woche 12 mit durchschnittlich 1,2 Punkten (SD = 1,30; Median = 0,0) im Skalenwert dieser Subkomponente eine Veränderung relativ zur Baseline von im Mittel -0,3 Punkten (SD = 1,34; Median = 0,0) beobachtet. Der LS Mittelwert betrug zu diesem Zeitpunkt -0,4 Punkte (SE = 0,26; 95 %-KI = [-1,0; 0,1]). Zu Woche 12 wurde der Behandlungseffekt von Ravulizumab im Vergleich zu Placebo mit -0,2 Punkten (SE = 0,28; 95 %-KI = [-0,8; 0,3]; p = 0,4108) und das Hedges’ g bei -0,17 (95 %-KI = [-0,71; 0,37]) bemessen.

Zum Ende der RCT-Phase nach 26 Wochen (Teilpopulation a) wurde der mittlere Skalenwert der Subkomponente zur Beeinträchtigung des Bulbus der Ravulizumab-Gruppe bei durchschnittlich 0,6 Punkten (SD = 1,30; Median = 0,0) mit einer mittleren Veränderung relativ zur Baseline von -0,7 Punkten (SD = 1,26; Median = 0,0) festgestellt. Der korrespondierende LS Mittelwert für diese Veränderung lag bei -0,8 Punkten (SE = 0,24; 95 %-KI = [-1,3; -0,3]). Für die nicht-refraktären Patienten der Placebo-Gruppe wurde der mittlere bulbäre Skalenwert bei 1,1 Punkten (SD = 1,19; Median = 1,0) mit einer durchschnittlichen Veränderung relativ zur Baseline von -0,2 Punkten (SD = 1,06; Median = 0,0) dokumentiert. Der LS Mittelwert für diese Veränderung betrug -0,4 Punkte (SE = 0,25; 95 %-KI = [-0,9; 0,2]). Im Vergleich zur Kontrollgruppe lag der Behandlungseffekt bei -0,5 Punkten (SE = 0,26; 95 %-KI = [-1,0; 0,1]; **p = 0,0792**) und zeigte somit einen statistischen Trend zugunsten der Ravulizumab-Behandlung. Die Effektgröße **Hedges’ g betrug zu Woche 26 -0,35** (95 %-KI = [-0,88; 0,18]). Die nicht-refraktären Patienten der Ravulizumab-Gruppe verspürten somit eine leichte numerische Verbesserung z.B. des Sprechens oder Schluckens gegenüber den nicht-refraktären Patienten der Placebo-Gruppe.

Insgesamt konnte für den bulbären Skalenwert des QMG zu keinem der dargestellten Zeitpunkte ein statistisch signifikanter Effekt der Behandlung mit Ravulizumab im Vergleich zu Placebo identifiziert werden. Zu Woche 26 konnte ein numerischer Vorteil der Ravulizumab-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe festgestellt werden.

Beeinträchtigung der Extremitäten

Bei der Subkomponente des QMG, die die Beeinträchtigung der Extremitäten erfasst, wurde im Versuchsarm mit Ravulizumab in der Teilpopulation a zur Baseline ein durchschnittlicher Skalenwert von 9,1 Punkten (SD = 3,43; Median = 9,0) berichtet. Nach einer Woche lag der mittlere Skalenwert bei 8,2 Punkten (SD = 3,87; Median = 9,0). Im Vergleich zur Baseline betrug der Skalenwert nach der ersten Woche im Versuchsarm durchschnittlich -1,0 Punkte (SD = 1,78; Median = -1,0). Für diese Veränderung wurde der LS Mittelwert mit -1,2 Punkten (SE = 0,44; 95 %-KI = [-2,1; -0,3]) berechnet. In der Placebo-Gruppe lag der Skalenwert in der Subkomponente der Extremitäten zur Baseline im Mittel bei 9,1 Punkten (SD = 3,50; Median = 9,0). Nach Woche 1 erhöhte sich dieser Wert auf durchschnittlich 9,6 Punkte (SD = 3,84; Median = 10,0) und die Veränderung im Skalenwert in Relation zur Baseline lag bei 0,3 Punkten (SD = 1,43; Median = 0,0). Der LS Mittelwert für diese Veränderung wurde mit 0,0 Punkten (SE = 0,46; 95 %-KI = [-1,0; 0,9]) berechnet. Der Behandlungseffekt nach der ersten Woche der Studie betrug -1,2 Punkte (SE = 0,44; 95 %-KI = [-2,1; -0,3]; p = 0,0082) und war somit statistisch signifikant zugunsten der Behandlung mit Ravulizumab gegenüber der Placebo-Behandlung. Der Hedges‘ g lag zu diesem Zeitpunkt bei -0,48 (95 %-KI = [-0,99; 0,04]).

Nach einer Behandlungsdauer von 12 Wochen erreichten die nicht-refraktären Patienten der Ravulizumab-Gruppe (Teilpopulation a) einen Skalenwert in der Subkomponente Extremitäten von durchschnittlich 7,3 Punkten (SD = 3,98; Median = 7,0) mit einer Veränderung relativ zur Baseline von im Mittel -1,8 Punkten (SD = 2,32; Median = -1,0) und einem der Veränderung entsprechenden LS Mittelwert von -2,3 Punkten (SE = 0,53; 95 %-KI = [-3,3; -1,2]). Bei den nicht-refraktären Patienten der Placebo-Gruppe wurde zu Woche 12 im Schnitt ein Skalenwert von 8,3 Punkten (SD = 4,56; Median = 9,0) mit einer mittleren Veränderung relativ zur Baseline von -1,1 Punkten (SD = 2,34; Median = -1,0) erfasst. Der entsprechende LS Mittelwert lag bei -1,3 Punkten (SE = 0,57; 95 %-KI = [-2,4; -0,2]). Der Behandlungseffekt in der Subkomponente des QMG zur Beeinträchtigung des Bulbus zu Woche 12 wurde mit -1,0 Punkten (SE = 0,62; 95 %-KI = [-2,2; 0,3]; p = 0,1258) berechnet. Der Hedges’ g betrug zu Woche 12 -0,33 (95 %-KI = [-0,87; 0,21]).

Zu Woche 26 betrug der QMG-Subkomponentenwert der Extremitäten im Versuchsarm der Teilpopulation a 7,4 Punkte (SD = 4,05; Median = 7,0). Die durchschnittliche Veränderung relativ zur Baseline nach 26 Wochen unter Ravulizumab-Behandlung lag bei -1,8 Punkten (SD = 2,89; Median = -1,5) und der korrespondierenden LS Mittelwert für diese Veränderung bei -2,0 Punkten (SE = 0,58; 95 %-KI = [-3,2; -0,9]). In der Placebo-Gruppe wurde der mittlere Skalenwert zu Woche 26 mit 8,7 Punkten (SD = 4,49; Median = 10,0) ermittelt mit einer Veränderung relativ zur Baseline von durchschnittlich -0,3 Punkten (SD = 2,70; Median = 0,0). Der LS Mittelwert für diese Veränderung betrug -0,4 Punkte (SE = 0,64; 95 %-KI = [-1,7;

0,8]). Im Vergleich der Versuchsarme wurde ein Behandlungseffekt von -1,6 Punkten (SE = 0,72; 95 %-KI = [-3,0; -0,1]; **p = 0,0311**) berechnet. Bezüglich der Beeinträchtigung von Extremitäten zeigte die Behandlung im Skalenwert der entsprechenden Subkomponente somit einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von Ravulizumab im Vergleich zu Placebo. Die Effektgröße **Hedges' g betrug zu Woche 26 -0,49** (95 %-KI = [-1,02; 0,05]).

Insgesamt veränderte sich der Skalenwert der Subkomponente Extremitäten des QMG bereits nach einer Woche Behandlung statistisch signifikant zugunsten Ravulizumabs im Vergleich zu Placebo. Im weiteren Verlauf der Studie wurde dieser statistisch signifikante Vorteil zu Woche 26 erneut deutlich was eine Verringerung der Muskelschwäche und dadurch bessere Ausführung des Händedrucks oder der Arm- und Bein-Hebung bedeutete.

Beeinträchtigung der Atmung

Bei der Subkomponente des QMG, der die Beeinträchtigung der Atmung abbildet, wurde im Versuchsarm der Teilpopulation a unter Ravulizumab-Behandlung zur Baseline ein durchschnittlicher Skalenwert von 0,6 Punkten (SD = 0,86; Median = 0,0) dokumentiert. Nach Woche 1 lag der mittlere Skalenwert ebenso bei 0,6 Punkten (SD = 0,74; Median = 0,0) mit einer Veränderung relativ zur Baseline von durchschnittlich -0,1 Punkten (SD = 0,48; Median = 0,0). Der entsprechende LS Mittelwert betrug -0,1 Punkte (SE = 0,12; 95 %-KI = [-0,3; 0,1]). In der Placebo-Gruppe betrug der Skalenwert der Subkomponente zur Baseline durchschnittlich 1,0 Punkte (SD = 1,00; Median = 1,0). Nach der ersten Woche blieb der mittlere Skalenwert im Kontrollarm konstant bei 1,0 Punkten (SD = 0,65; Median = 0,0). Dabei ergab sich für die Veränderung relativ zur Baseline im Skalenwert eine durchschnittliche Differenz von 0,1 Punkten (SD = 0,65; Median = 0,0). Der LS Mittelwert für diese Veränderung zu Woche 1 wurde mit 0,1 Punkten (SE = 0,13; 95 %-KI = [-0,1; 0,4]) berechnet. Der Behandlungseffekt zu Woche 1 der Studie betrug -0,2 Punkte (SE = 0,14; 95 %-KI = [-0,5; 0,0]; p = 0,0829) und zeigte somit nach einer Behandlungswoche einen statistischen Trend zugunsten der Ravulizumab-Gruppe gegenüber des Kontrollarms in der Teilpopulation a. Der Hedges' g lag zu diesem Zeitpunkt bei -0,36 (95 %-KI = [-0,87; 0,15]).

Nach einer Behandlungsdauer von 12 Wochen mit Ravulizumab erreichten die nicht-refraktären Patienten der Teilpopulation a einen Skalenwert in der Subkomponente Atmung von durchschnittlich 0,7 Punkten (SD = 0,87; Median = 0,0). Die Veränderung relativ zur Baseline betrug zu diesem Zeitpunkt im Mittel 0,0 Punkte (SD = 0,69; Median = 0,0) und der für diese Veränderung berechnete LS Mittelwert ebenso 0,0 Punkte (SE = 0,13; 95 %-KI = [-0,3; 0,2]). In der Placebo-Gruppe wurde unter den nicht-refraktären Patienten zu Woche 12 im Durchschnitt ein Skalenwert von 1,1 Punkten (SD = 1,02; Median = 1,0) mit einer Veränderung relativ zur Baseline von 0,1 Punkten (SD = 0,61; Median = 0,0) und einem LS Mittelwert von 0,2 Punkten (SE = 0,15; 95 %-KI = [-0,1; 0,4]) erreicht. Der Behandlungseffekt von Ravulizumab gegenüber Placebo betrug zu Woche 12 -0,2 Punkte (SE = 0,17; 95 %-KI = [-0,5; 0,1]; p = 0,2538). Der Hedges' g lag zu Woche 12 bei -0,27 (95 %-KI = [-0,81; 0,28]).

Zu Woche 26 (Teilpopulation a) betrug der durchschnittliche Skalenwert der QMG-Subkomponente der Atmung im Versuchsarm 0,8 Punkte (SD = 0,92; Median = 1,0). Die Veränderung relativ zur Baseline lag bei durchschnittlich 0,2 Punkten (SD = 0,63; Median = 0,0) mit einem LS Mittelwert für diese Veränderung von 0,2 Punkten (SE = 0,14; 95 %-KI = [-0,1; 0,4]). In der Placebo-Gruppe betrug der Skalenwert der Subkomponente Atmung im Durchschnitt 1,0 Punkte (SD = 1,04; Median = 1,0). Für diese nicht-refraktäre Patientengruppe ergab sich nach 26 Wochen eine durchschnittliche Veränderung relativ zur Baseline von 0,1 Punkten (SD = 0,73; Median = 0,0) bei einem LS Mittelwert von 0,1 Punkten (SE = 0,15; 95 %-KI = [-0,2; 0,4]). Im Vergleich der Studienarme wurde ein Behandlungseffekt von 0,0 Punkten (SE = 0,18; 95 %-KI = [-0,3; 0,4]; **p = 0,8452**) berechnet. Die Effektgröße **Hedges' g betrug zu Woche 26 0,05** (95 %-KI = [-0,48; 0,57]).

Insgesamt konnte für den Skalenwert im Bereich der Subkomponente Beeinträchtigung der Atmung zu keinem der beschriebenen Zeitpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen identifiziert werden.

Beeinträchtigung der Augen

Für die Subkomponente des QMG-Skalenwerts der Beeinträchtigung der Augen wurden in der Ravulizumab-Gruppe der Teilpopulation a zur Baseline durchschnittlich 3,8 Punkte (SD = 2,23; Median = 4,0) angegeben. Nach 1 Woche Behandlung mit Ravulizumab wurde ein mittlerer Skalenwert von 3,0 Punkten (SD = 2,39; Median = 3,0) beobachtet. So veränderte sich der Skalenwert im Versuchsarm um durchschnittlich -0,9 Punkte (SD = 1,27; Median = -1,0) relativ zur Baseline. Der LS Mittelwert für diese Veränderung ergab -0,6 Punkte (SE = 0,30; 95 %-KI = [-1,2; 0,0]). In der Placebo-Gruppe lag der Skalenwert der Subkomponente Augen zur Baseline im Mittel bei 3,5 Punkten (SD = 1,86; Median = 4,0). Nach der einwöchigen Behandlung betrug der Wert im Kontrollarm 3,0 Punkte (SD = 1,97; Median = 3,0) bei einer entsprechenden Veränderung relativ zur Baseline von -0,5 Punkten (SD = 1,07; Median = 0,0). Der LS Mittelwert zur Woche 1 wurde mit -0,4 Punkten (SE = 0,32; 95 %-KI = [-1,0; 0,3]) bestimmt. Der Behandlungseffekt nach der ersten Studienwoche betrug -0,2 Punkte (SE = 0,30; 95 %-KI = [-0,8; 0,4]; p = 0,4603). Für die Effektgröße Hedges' g wurde ein Wert von -0,13 (95 %-KI = [-0,64; 0,38]) berechnet.

Nach 12 Wochen Behandlung mit Ravulizumab erreichten die nicht-refraktären Patienten der Teilpopulation a einen durchschnittlichen Skalenwert der Subkomponente zur Beeinträchtigung der Augen von 2,8 Punkten (SD = 2,43; Median = 2,0). Bei den nicht-refraktären Patienten der Ravulizumab-Gruppe wurde eine durchschnittliche Veränderung relativ zur Baseline von -1,0 Punkten (SD = 1,93; Median = 0,0) beobachtet. Der entsprechende LS Mittelwert betrug -0,8 Punkte (SE = 0,36; 95 %-KI = [-1,6; -0,1]). Nach der 12-wöchigen Behandlung mit Placebo lag der Skalenwert bei 3,3 Punkten (SD = 1,87; Median = 3,0) mit einer Veränderung relativ zur Baseline um -0,3 Punkte (SD = 1,61; Median = 0,0) und einem LS Mittelwert von -0,2 Punkten (SE = 0,40; 95 %-KI = [-1,0; 0,6]). Im Vergleich der Behandlungsgruppen betrug der Behandlungseffekt -0,6 Punkte (SE = 0,44; 95 %-KI = [-1,5; 0,3]; p = 0,1714). Der berechnete Hedges' g lag bei -0,30 (95 %-KI = [-0,84; 0,24]).

Zu Woche 26 (Teilpopulation a) betrug der mittlere Skalenwert der Subkomponente Augen im QMG für die Ravulizumab-Gruppe 2,4 Punkte (SD = 2,64; Median = 1,0). Somit zeigte sich zum Ende der RCT-Phase eine durchschnittliche Veränderung im Skalenwert im Vergleich zur Baseline von -1,5 Punkten (SD = 1,89; Median = -1,0). Der LS Mittelwert dieser Veränderung ergab -1,1 Punkte (SE = 0,38; 95 %-KI = [-1,9; -0,3]). In der Placebo-Gruppe lag der mittlere Skalenwert nach Woche 26 bei 3,5 Punkten (SD = 2,38; Median = 3,0). Dies bedeutete eine Veränderung relativ zur Baseline von 0,1 Punkten (SD = 1,83; Median = 0,0). Der LS Mittelwert für diese Veränderung betrug 0,3 Punkte (SE = 0,43; 95 %-KI = [-0,5; 1,2]). Im Vergleich der Versuchsarme lag der Behandlungseffekt bei -1,4 Punkten (SE = 0,48; 95 %-KI = [-2,4; -0,5]; **p = 0,0041**) und war damit statistisch signifikant zugunsten der Ravulizumab-Behandlung. Die Effektgröße **Hedges' g betrug zu Woche 26 -0,65** (95 %-KI = [-1,19; -0,11]).

Anhand des Skalenwertes der okulären Subkomponente verbesserte sich die Beeinträchtigung der Augen statistisch signifikant zu Woche 26 durch die Behandlung mit Ravulizumab gegenüber Placebo. Die Patienten litten somit in der Ravulizumab-Gruppe statistisch signifikant weniger an hängenden Augenlidern oder sahen weniger Doppelbilder.

Ausprägung der Muskelschwäche im Gesamtskalenwert des MGC

Tabelle 4-46: Ausprägung der Muskelschwäche von nicht-refraktären gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (Teilpopulation a): Veränderung im Gesamtskalenwert des MGC relativ zur Baseline bis zum Ende der RCT-Phase im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-MG-306

Visite	Statistik	Gesamtskalenwert des MGC (Teilpopulation a)	
		Placebo N = 29	Ravulizumab N = 37
Baseline			
Beobachtete Werte	n	29	37
	Mittelwert (SD)	17,1 (5,99)	17,2 (7,28)
	Median	17,0	17,0
	Min; Max	6,0; 31,0	5,0; 50,0
Woche 1			
Beobachtete Werte	n	26	34
	Mittelwert (SD)	14,0 (6,33)	13,6 (8,69)
	Median	13,0	12,5
	Min; Max	0,0; 27,0	0,0; 50,0
Veränderung zur Baseline	n	26	34
	Mittelwert (SD)	-2,8 (4,68)	-3,9 (4,35)
	Median	-1,5	-3,0
	Min; Max	-14,0; 3,0	-14,0; 2,0

Visite	Statistik	Gesamtskalenwert des MGC (Teilpopulation a)	
		Placebo N = 29	**Ravulizumab N = 37**
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-1,9 (1,19) -4,3; 0,5	-2,6 (1,14) -4,8; -0,3
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-0,7 (1,16) -3,0; 1,7 0,5662	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,10 -0,62; 0,41	
Woche 4			
Beobachtete Werte	n	24	35
	Mittelwert (SD)	12,4 (6,26)	11,0 (8,48)
	Median	13,0	9,0
	Min; Max	2,0; 24,0	2,0; 50,0
Veränderung zur Baseline	n	24	35
	Mittelwert (SD)	-4,6 (5,39)	-6,3 (5,02)
	Median	-4,5	-7,0
	Min; Max	-19,0; 2,0	-16,0; 3,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-3,9 (1,28) -6,4; -1,3	-5,2 (1,20) -7,6; -2,8
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-1,3 (1,30) -3,9; 1,3 0,3165	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,19 -0,71; 0,33	
Woche 12			
Beobachtete Werte	n	23	31
	Mittelwert (SD)	11,6 (6,49)	9,9 (9,47)
	Median	10,0	8,0
	Min; Max	2,0; 24,0	0,0; 50,0
Veränderung zur Baseline	n	23	31
	Mittelwert (SD)	-5,7 (6,57)	-7,6 (5,49)
	Median	-4,0	-8,0
	Min; Max	-20,0; 2,0	-20,0; 1,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-4,9 (1,40) -7,7; -2,1	-6,5 (1,30) -9,1; -3,9
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-1,7 (1,51) -4,7; 1,4 0,2777	

Visite	Statistik	Gesamtskalenwert des MGC (Teilpopulation a)	
		Placebo N = 29	**Ravulizumab N = 37**
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,24 -0,78; 0,31	
Woche 18			
Beobachtete Werte	n	22	36
	Mittelwert (SD)	12,5 (6,56)	9,8 (8,70)
	Median	12,0	11,0
	Min; Max	3,0; 26,0	0,0; 50,0
Veränderung zur Baseline	n	22	36
	Mittelwert (SD)	-4,4 (6,33)	-7,4 (5,57)
	Median	-4,0	-6,0
	Min; Max	-20,0; 6,0	-18,0; 3,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-3,5 (1,43) -6,3; -0,7	-6,3 (1,28) -8,9; -3,8
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-2,8 (1,52) -5,9; 0,2 0,0665	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,39 -0,92; 0,15	
Woche 26			
Beobachtete Werte	n	24	34
	Mittelwert (SD)	13,1 (6,56)	9,4 (8,98)
	Median	15,0	8,0
	Min; Max	2,0; 24,0	0,0; 50,0
Veränderung zur Baseline	n	24	34
	Mittelwert (SD)	-3,4 (4,94)	-7,9 (6,61)
	Median	-2,5	-8,5
	Min; Max	-15,0; 4,0	-21,0; 2,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-2,3 (1,43) -5,1; 0,6	-6,7 (1,31) -9,3; -4,1
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-4,4 (1,55) -7,5; -1,3 0,0057	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,60 -1,13; -0,06	

Visite	Statistik	Gesamtskalenwert des MGC (Teilpopulation a)	
		Placebo N = 29	Ravulizumab N = 37
Die Baseline der RCT-Phase war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments. Patienten, die einen Cholinesterase-Inhibitor einnahmen, mussten die Dosis für mindestens 10 Stunden vor der Erhebung des MGC aussetzen. a: Die LS Mittelwerte und der Behandlungseffekt wurden anhand eines MMRM berechnet, welches Behandlungsgruppe, den Stratifizierungsfaktor „Region“, den MGC-Gesamtskalenwert zu Beginn der Studie, die Visite und die Interaktion zwischen Visite und Behandlungsgruppe berücksichtigte. b: Der p-Wert stammt aus der eingeschränkten maximalen wahrscheinlichkeitsbasierten (REML) MMRM Analyse, die prüft, ob die LS Mittelwerte für die beiden Behandlungsgruppen identisch sind. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet. c: Die Effektgröße wurde mit Hilfe von standardisierten Mittelwertdifferenzen nach Hedges' g mit exakten 95 %-KI angegeben. KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; N: Gesamtanzahl an Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patienten im Analyseset; Max: Maximum; Min: Minimum; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.			

Der MGC umfasst zehn Fragen mit jeweils vier Ausprägungen, die den Schweregrad differenzieren. Die Fragen umfassen unterschiedliche Funktionsbereiche, die am häufigsten von MG betroffen sind: Okulär (3 Fragen), bulbär (3 Fragen), respiratorisch (1 Frage), Muskelfunktion im Hals (1 Frage) und Extremitäten (2 Fragen). Alle Fragen, die die Muskelfunktionen betreffen, wurden von einem Neurologen oder Studienleiter erfasst und die übrigen Fragen wurden vom Patienten selbst bewertet. Die vier Ausprägungen sind nach ihrer klinischen Bedeutung gewichtet. Den einzelnen Funktionsbereichen der Fragen wurden demnach individuell gewichtete Punkte zugewiesen, um ihre Relevanz für den Patienten widerzuspiegeln. Der zusammenfassende Gesamtskalenwert umfasst 0 bis einschließlich 50 Punkte, wobei ein höherer Wert eine stärkere Ausprägung der Muskelschwäche widerspiegelt. In Tabelle 4-46 sind die Ergebnisse der Ausprägung der Muskelschwäche anhand des MGC von nicht-refraktären gMG-Patienten (Teilpopulation a) unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm der Studie ALXN1210-MG-306 dargestellt. Diese Ergebnisse zeigen die beobachteten Werte und daraus berechneten Behandlungseffekte im zeitlichen Verlauf bis zum Ende der RCT-Phase der Studie für nicht-refraktäre gMG-Patienten unter Ravulizumab bzw. Placebo jeweils mit Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe.

Zur Baseline wurde für die nicht-refraktären Patienten der Ravulizumab-Gruppe ein durchschnittlicher Gesamtskalenwert des MGC von 17,2 Punkte (SD = 7,28; Median = 17,0) beobachtet. Nach Woche 1 reduzierte sich der beobachtete Wert auf einen Gesamtskalenwert von durchschnittlich 13,6 Punkten (SD = 8,69; Median = 12,5). Dies entsprach einer durchschnittlichen Veränderung relativ zur Baseline von --3,9 Punkten (SD = 4,35; Median = -3,0). Der entsprechende LS Mittelwert für diese Verbesserung zu Woche 1 betrug -2,6 Punkte (SE = 1,14; 95 %-KI = [-4,8; -0,3]). Für die Patienten der Placebo-Gruppe betrug der MGC-Gesamtskalenwert zur Baseline im Mittel 17,1 Punkte (SD = 5,99; Median = 17,0). Nach der ersten Woche der Studie zeigte sich im Kontrollarm ein Wert von

durchschnittlich 14,0 Punkten (SD = 6,33; Median = 13,0). Im Vergleich relativ zur Baseline zeigte sich dadurch eine mittlere Verringerung von -2,8 Punkten (SD = 4,68; Median = -1,5). Der entsprechende LS Mittelwert dieser Veränderung lag bei -1,9 Punkten (SE = 1,19; 95 %-KI = [-4,3; 0,5]). Im Vergleich der Behandlungsgruppen wurde der Behandlungseffekt zur 1 Woche mit -0,7 Punkten (SE = 1,16; 95 %-KI = [-3,0; 1,7]; p = 0,5662) und deutete zu Gunsten der Ravulizumab-Behandlung. Die Effektgröße Hedges‘ g lag bei einem Wert von -0,10 (95 %-KI = [-0,62; 0,41]).

Nach 12 Wochen wurde im Gesamtskalenwert des MGC für die der Patienten der Teilpopulation a unter Behandlung mit Ravulizumab einen durchschnittlicher Wert von 9,9 Punkten (SD = 9,47; Median = 8,0) mit einer ausgeprägten Veränderung relativ zur Baseline von -7,6 Punkten (SD = 5,49; Median = -8,0) und einem entsprechenden LS Mittelwert von -6,5 Punkten (SE = 1,30; 95 %-KI = [-9,1; -3,9]) erfasst. Auch für die mit Placebo behandelten Patienten wurde nach 12 Wochen ein im Durchschnitt verringerter MGC-Gesamtskalenwert von 11,6 Punkten (SD = 6,49; Median = 10,0) mit einer Veränderung relativ zur Baseline um durchschnittlich -5,7 Punkte (SD = 6,57; Median = -4,0) beobachtet. Der LS Mittelwert dieser Veränderung betrug -4,9 Punkte (SE = 1,40; 95 %-KI = [-7,7; -2,1]). Auch nach 12 Wochen zeigte sich ein Behandlungseffekt zugunsten von Ravulizumab gegenüber Placebo mit einer Ausprägung von -1,7 Punkten (SE = 1,51; 95 %-KI = [-4,7; 1,4]; p = 0,2777). Die Effektgröße Hedges’ g betrug -0,24 (95 %-KI = [-0,78; 0,31]).

Zum Ende der RCT-Phase nach 26 Wochen (Teilpopulation a) konnte für die mit Ravulizumab behandelten Patienten weiterhin eine Reduktion im Gesamtskalenwert des MGC beobachtet werden. Der durchschnittliche Gesamtskalenwert umfasste 9,4 Punkte (SD = 8,98; Median = 8,0) mit einer Veränderung relativ zur Baseline von durchschnittlich -7,9 Punkten (SD = 6,61; Median = -8,5). Der korrespondierende LS Mittelwert wurde bei -6,7 Punkten (SE = 1,31; 95 %-KI = [-9,3; -4,1]) berechnet. In der Vergleichsgruppe lag der mittlere MGC-Gesamtskalenwert hingegen bei 13,1 Punkten (SD = 6,56; Median = 15,0) und im Vergleich zur Baseline zeigte sich eine Veränderung von durchschnittlich -3,4 Punkten (SD = 4,94; Median = -2,5). Der LS Mittelwert nach Woche 26 betrug für die Placebo-Gruppe -2,3 Punkte (SE = 1,43; 95 %-KI = [-5,1; 0,6]). Im Vergleich der Behandlungsgruppen zeigte der Behandlungseffekt mit einer Ausprägung von -4,4 Punkten (SE = 1,55; 95 %-KI = [-7,5; -1,3]; **p = 0,0057**) einen statistisch signifikanten Vorteil der Behandlung mit Ravulizumab. Die Effektgröße **Hedges’ g betrug zu Woche 26 -0,60** (95 %-KI = [-1,13; -0,06]).

Zusammenfassend konnte durch die Behandlung mit Ravulizumab ein statistisch signifikanter Unterschied gegenüber Placebo-Behandlung der Ausprägung der Muskelschwäche gemessen am Gesamtskalenwert des MGC zu Woche 26 beobachtet werden. Dadurch konnten Bewegungen, wie die Flexion der Hüfte oder des Nackens oder die Abduktion der Schultern durch die verringerte Muskelschwäche unter der Ravulizumab-Behandlung besser ausgeführt werden.

Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert des QMG und MGC

Verbesserung im Gesamtskalenwert des QMG

Tabelle 4-47: Ausprägung der Muskelschwäche von nicht-refraktären gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (Teilpopulation a): Patientenanteil mit einer Verbesserung um mindestens 3 bzw. 6 Punkten im Gesamtskalenwert des QMG relativ zur Baseline bis zum Ende der RCT-Phase im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-MG-306

Statistik	Teilpopulation a			
	≥ 3 Punkte		≥ 6 Punkte	
	Placebo N = 29	Ravulizumab N = 37	Placebo N = 29	Ravulizumab N = 37
Woche 1				
n/N (%) 95 %-KI [a]	4/26 (15,4) 4,4; 34,9	14/35 (40,0) 23,9; 57,9	1/26 (3,8) 0,1; 19,6	4/35 (11,4) 3,2; 26,7
OR 95 %-KI [b]	4,3 1,1; 16,9		3,2 0,3; 33,0	
RR 95 %-KI [b]	2,8 1,0; 7,6		3,0 0,3; 29,2	
RD 95 %-KI [b]	24,6 -0,1; 49,3		7,6 -8,6; 23,8	
p-Wert [c]	0,0310		0,3204	
Woche 4				
n/N (%) 95 %-KI [a]	8/24 (33,3) 15,6; 55,3	19/34 (55,9) 37,9; 72,8	3/24 (12,5) 2,7; 32,4	10/34 (29,4) 15,1; 47,5
OR 95 %-KI [b]	2,5 0,8; 7,8		3,1 0,7; 13,4	
RR 95 %-KI [b]	1,7 0,9; 3,3		2,4 0,7; 8,3	
RD 95 %-KI [b]	22,5 -6,2; 51,3		16,9 -6,9; 40,7	
p-Wert [c]	0,0955		0,1378	
Woche 12				
n/N (%) 95 %-KI [a]	7/22 (31,8) 13,9; 54,9	16/32 (50,0) 31,9; 68,1	3/22 (13,6) 2,9; 34,9	8/32 (25,0) 11,5; 43,4
OR 95 %-KI [b]	2,2 0,6; 7,2		2,6 0,5; 12,2	
RR 95 %-KI [b]	1,5 0,8; 3,1		2,0 0,6; 6,7	
RD 95 %-KI [b]	18,2 -11,7; 48,1		11,4 -13,2; 36,0	
p-Wert [c]	0,2129		0,2453	

Statistik	Teilpopulation a			
	≥ 3 Punkte		≥ 6 Punkte	
	Placebo N = 29	Ravulizumab N = 37	Placebo N = 29	Ravulizumab N = 37
Woche 18				
n/N (%) 95 %-KI [a]	6/19 (31,6) 12,6; 56,6	17/35 (48,6) 31,4; 66,0	2/19 (10,5) 1,3; 33,1	12/35 (34,3) 19,1; 52,2
OR 95 %-KI [b]	1,9 0,6; 6,4		4,9 0,9; 27,6	
RR 95 %-KI [b]	1,5 0,7; 3,2		3,3 0,8; 13,8	
RD 95 %-KI [b]	17,0 -13,7; 47,7		23,8 -1,2; 48,7	
p-Wert [c]	0,2795		0,0633	
Woche 26				
n/N (%) 95 %-KI [a]	7/22 (31,8) 13,9; 54,9	20/34 (58,8) 40,7; 75,4	1/22 (4,5) 0,1; 22,8	11/34 (32,4) 17,4; 50,5
OR 95 %-KI [b]	3,3 1,0; 10,7		11,6 1,2; 110,1	
RR 95 %-KI [b]	1,9 0,9; 3,8		7,6 0,9; 62,0	
RD 95 %-KI [b]	27,0 -2,3; 56,3		27,8 6,1; 49,5	
p-Wert [c]	0,0522		0,0158	

Die Baseline der RCT-Phase war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments. Patienten, die einen Cholinesterase-Inhibitor einnahmen, mussten die Dosis für mindestens 10 Stunden vor der Erhebung des MGC aussetzen.

n/N: Anteil der Patienten an der Anzahl der Patienten, die zur entsprechenden Visite untersucht wurden.

a: Das 95 %-Konfidenzintervall wurde mittels der Clopper-Pearson-Methode berechnet.

b: Das 95 %-Konfidenzintervall der Differenz der Proportionen wurde auf der Grundlage der Wald-Methode mit Kontinuitätskorrektur berechnet.

c: Der p-Wert der OR wurde mittels des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests berechnet und um den Stratifikationsfaktor Region bereinigt.

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl an Patienten im Analyseset; n: Anzahl an Patienten mit Daten zur Baseline und jeweiligen Visite; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SE: Standardfehler.

In der Tabelle 4-47 ist der Patientenanteil von nicht-refraktären gMG-Patienten mit einer Verbesserung der Muskelschwäche basierend auf dem QMG-Gesamtskalenwert relativ zur Baseline (Responderanalysen) bis zum Ende der RCT-Phase der Studie ALXN1210-MG-306 dargestellt. Hierfür wurden gMG-Patienten der Teilpopulation a unter Therapie mit Ravulizumab und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm ausgewertet. Dabei wurde der Patientenanteil mit einer Verbesserung um mindestens 3 Punkte (klinisch relevantes

Responsekriterium) bzw. 6 Punkte (universelles Responsekriterium) im Gesamtskalenwert des QMG relativ zur Baseline berücksichtigt.

Eine klinisch relevante Verbesserung relativ zur Baseline von mindestens 3 Punkten im QMG-Gesamtskalenwert erreichten innerhalb der Ravulizumab-Gruppe (Teilpopulation a) in Woche 1 40,0 % der nicht-refraktären Patienten (n/N = 14/35; 95 %-KI = [23,9; 57,9]). Bei den Patienten mit Placebo behandelten Patienten wurde diese Verbesserung bei 15,4 % der Patienten (n/N = 4/26; 95 %-KI = [4,4; 34,9]) erfasst. Die OR für den Vergleich dieser beiden Behandlungsgruppen der Studie betrug 4,3 (95 %-KI = [1,1; 16,9]; p = 0,0310) und das RR 2,8 (95 %-KI = [1,0; 7,6]; p = 0,0310). Somit verdeutlichte sich bereits nach der ersten Behandlungswoche, dass unter Therapie mit Ravulizumab signifikant mehr Patienten zu einer klinisch relevanten Verbesserung der Muskelschwäche verholfen werden konnte als mit Placebo. Zu Woche 12 wurde die klinisch relevante Verbesserung von mindestens 3 Punkten im Vergleich zur Baseline bei 50,0 % der Patienten (n/N = 16/32; 95 %-KI = [31,9; 68,1]) der Ravulizumab-Gruppe und bei 31,8% der Patienten (n/N = 7/22; 95 %-KI = [13,9; 54,9]) der Placebo-Gruppe erfasst. Die OR lag zu diesem Zeitpunkt bei 2,2 (95 %-KI = [0,6; 7,2]; p = 0,2129) und das RR für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen lag bei 1,5 (95 %-KI = [0,8; 3,1]; p = 0,2129). Nach 26 Wochen stieg der Patientenanteil mit einer Verbesserung im QMG-Gesamtskalenwert im Vergleich zur Baseline von mindestens 3 Punkte auf 58,8 % der Patienten (n/N = 20/34; 95 %-KI = [40,7; 75,4]) der Ravulizumab-Gruppe. Für die Patienten der Placebo-Gruppe wurde eine solche Verbesserung im Vergleich zur Baseline bei 31,8% der Patienten (n/N = 7/22; 95 %-KI = [13,9; 54,9]) erfasst. **Die OR betrug zu Woche 26 3,3** (95 %-KI = [1,0; 10,7]; **p = 0,0522**), **das RR lag bei 1,9** (95 %-KI = [0,9; 3,8]; **p = 0,0522**) und es zeigte sich damit einen statistischen Trend zum Vorteil von Ravulizumab im Vergleich zu Placebo. Somit erlebten nach einer Behandlungsdauer von 26 Wochen mehr Patienten unter Ravulizumab-Behandlung eine klinisch relevante und spürbare Verbesserung innerhalb Ausprägung der Muskelschwäche als die Patienten unter Placebo-Behandlung.

Eine Verbesserung um mindestens 6 Punkte im Vergleich zur Baseline im QMG-Gesamtskalenwert wurde in Woche 1 für die Teilpopulation a bei 11,4 % der Patienten (n/N = 4/35; 95 %-KI = [3,2; 26,7]) der Ravulizumab-Gruppe und bei 3,8 % der Patienten (n/N = 1/26; 95 %-KI = [0,1; 19,6]) der Placebo-Gruppe beobachtet. Die OR betrug dabei 3,2 (95 %-KI = [0,3; 33,0]; p = 0,3204) und das RR lag bei 3,0 (95 %-KI = [0,3; 29,2]; p = 0,3204). Es zeigte sich somit vorerst kein statistisch signifikanter Effekt. Zu Woche 12 wurde für die Ravulizumab-Patienten eine Verbesserung von mindestens 6 Punkten im Vergleich zur Baseline bei 25,0 % der Patienten (n/N = 8/32; 95 %-KI = [11,5; 43,4]) erfasst. In der Placebo-Gruppe wiesen 13,6 % der Patienten (n/N = 3/22; 95 %-KI = [2,9; 34,9]) eine solche Verbesserung auf. Die OR für den Vergleich der beiden Patientengruppen betrug 2,6 (95 %-KI = [0,5; 12,2]; p = 0,2453) und das RR 2,0 (95 %-KI = [0,6; 6,7]; p = 0,2453). Auch nach 12 Wochen zeigte sich kein statistisch signifikanter Vorteil von Ravulizumab gegenüber Placebo. Nach 26 Wochen konnte hingegen bei 32,4 % der Patienten (n/N = 11/34; 95 %-KI = [17,4; 50,5]) unter Behandlung mit Ravulizumab und bei 4,5 % der Patienten (n/N = 1/22; 95 %-KI = [0,1; 22,8]) unter Behandlung mit Placebo eine Verbesserung relativ zur Baseline von mindestens 6 Punkten dokumentiert werden. Für den Vergleich der beiden

Behandlungsgruppen lag **die OR zu Woche 26 bei 11,6** (95 %-KI = [1,2; 110,1]; **p = 0,0158**) und **das RR betrug 7,6** (95 %-KI = [0,9; 62,0]; **p = 0,0158**). Damit zeigte sich zu diesem Zeitpunkt eine statistisch signifikante Überlegenheit der Therapie mit Ravulizumab gegenüber der Placebo-Therapie.

Insgesamt zeigte sich zum Ende der RCT-Phase (Woche 26) ein Trend für einen Vorteil von Ravulizumab gegenüber Placebo anhand des Patientenanteils mit einer Verbesserung der Muskelschwäche gemessen am QMG-Gesamtskalenwert um mindestens 3 Punkte im Vergleich zur Baseline. Für eine Verbesserung um mindestens 6 Punkte im Vergleich zur Baseline zeigte sich zwischen den Behandlungsgruppen, dass statistisch signifikant mehr Patienten der Ravulizumab-Gruppe als in der Placebo-Gruppe diese Verbesserung aufzeigten und die Therapie mit Ravulizumab der mit Placebo überlegen war.

Verbesserung im Gesamtskalenwert des MGC

Tabelle 4-48: Ausprägung der Muskelschwäche von nicht-refraktären gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (Teilpopulation a): Patientenanteil mit einer Verbesserung um mindestens 8 Punkte im Gesamtskalenwert des MGC relativ zur Baseline bis zum Ende der RCT-Phase im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-MG-306

Statistik	**Teilpopulation a**	
	≥ 8 Punkte	
	Placebo N = 29	**Ravulizumab N = 37**
Woche 1		
n/N (%) 95 %-KI [a]	6/26 (23,1) 9,0; 43,6	7/34 (20,6) 8,7; 37,9
OR 95 %-KI [b]	0,8 0,2; 2,8	
RR 95 %-KI [b]	0,8 0,3; 2,3	
RD 95 %-KI [b]	-2,5 -27,0; 22,0	
p-Wert [c]	0,7224	
Woche 4		
n/N (%) 95 %-KI [a]	6/24 (25,0) 9,8; 46,7	16/35 (45,7) 28,8; 63,4
OR 95 %-KI [b]	2,4 0,8; 7,6	
RR 95 %-KI [b]	1,8 0,8; 4,0	
RD 95 %-KI [b]	20,7 -6,7; 48,2	

Statistik	Teilpopulation a	
	≥ 8 Punkte	
	Placebo N = 29	Ravulizumab N = 37
p-Wert [c]	0,1412	
Woche 12		
n/N (%) 95 %-KI [a]	8/23 (34,8) 16,4; 57,3	16/31 (51,6) 33,1; 69,8
OR 95 %-KI [b]	2,0 0,6; 6,3	
RR 95 %-KI [b]	1,5 0,7; 3,0	
RD 95 %-KI [b]	16,8 -13,2; 46,9	
p-Wert [c]	0,2367	
Woche 18		
n/N (%) 95 %-KI [a]	5/22 (22,7) 7,8; 45,4	16/36 (44,4) 27,9; 61,9
OR 95 %-KI [b]	2,5 0,7; 8,3	
RR 95 %-KI [b]	1,8 0,8; 4,1	
RD 95 %-KI [b]	21,7 -5,8; 49,3	
p-Wert [c]	0,1430	
Woche 26		
n/N (%) 95 %-KI [a]	5/24 (20,8) 7,1; 42,2	19/34 (55,9) 37,9; 72,8
OR 95 %-KI [b]	4,6 1,4; 15,1	
RR 95 %-KI [b]	2,6 1,2; 5,9	
RD 95 %-KI [b]	35,0 8,2; 61,9	
p-Wert [c]	0,0099	

Statistik	Teilpopulation a	
	≥ 8 Punkte	
	Placebo N = 29	Ravulizumab N = 37
Die Baseline der RCT-Phase war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments. Patienten, die einen Cholinesterase-Inhibitor einnahmen, mussten die Dosis für mindestens 10 Stunden vor der Erhebung des MGC aussetzen.		
n/N: Anteil der Patienten an der Anzahl der Patienten, die zur entsprechenden Visite untersucht wurden.		
a: Das 95 %-Konfidenzintervall wurde mittels der Clopper-Pearson-Methode berechnet.		
b: Das 95 %-Konfidenzintervall der Differenz der Proportionen wurde auf der Grundlage der Wald-Methode mit Kontinuitätskorrektur berechnet.		
c: Der p-Wert der OR wurde mittels des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests berechnet und um den Stratifikationsfaktor Region bereinigt.		
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl an Patienten im Analyseset; n: Anzahl an Patienten mit Daten zur Baseline und jeweiligen Visite; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SE: Standardfehler.		

In Tabelle 4-48 ist der Patientenanteil der Teilpopulation a mit einer Verbesserung der Muskelschwäche basierend auf dem Gesamtskalenwert des MGC relativ zur Baseline (Responderanalysen) bis zum Ende der RCT-Phase der Studie ALXN1210-MG-306 dargestellt. Hierfür wurden nicht-refraktäre gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm ausgewertet. Dabei wurde der Patientenanteil mit einer Verbesserung um mindestens 8 Punkte (universelles Responsekriterium) im Gesamtskalenwert des MGC relativ zur Baseline berücksichtigt.

Eine Verbesserung um mindestens 8 Punkte relativ zur Baseline im MGC-Gesamtskalenwert erreichten nach Woche 1 20,6 % der Patienten (n/N = 7/34; 95 %-KI = [8,7; 37,9]) der Ravulizumab-Gruppe von Teilpopulation a. Für die Patienten der Placebo-Gruppe wurde diese Verbesserung bei 23,1 % der Patienten (n/N = 6/26; 95 %-KI = [9,0; 43,6]) erfasst. Die OR für den Vergleich dieser beiden Behandlungsgruppen der Studie lag bei 0,8 (95 %-KI = [0,2; 2,8]; p = 0,7224). Das RR betrug 0,8 (95 %-KI = [0,3; 2,3]; p = 0,7224). Nach einer Studiendauer von 12 Wochen stiegen die jeweiligen Patientenanteile der Versuchsgruppe mit einer Verbesserung relativ zur Baseline um mindestens 8 Punkte auf 51,6 % der Patienten (n/N = 16/31; 95 %-KI = [33,1; 69,8]) innerhalb der Ravulizumab-Gruppe und 34,8% der Patienten (n/N = 8/23; 95 %-KI = [16,4; 57,3]) innerhalb der Placebo-Gruppe. Die OR für den Vergleich der beiden Gruppen betrug 2,0 (95 %-KI = [0,6; 6,3]; p = 0,2367) und das RR wurde mit 1,5 (95 %-KI = [0,7; 3,0]; p = 0,2367) berechnet. Auch nach 26 Wochen stieg für die Verbesserung relativ zur Baseline um mindestens 8 Punkte im MGC-Gesamtskalenwert der Patientenanteil mit Ravulizumab auf 55,9 % der Patienten der Ravulizumab-Gruppe (n/N = 19/34; 95 %-KI = [37,9; 72,8]). Für die Placebo-Patienten wurde eine solche Verbesserung nach 26 Wochen hingegen bei 20,8% der Patienten (n/N = 5/24; 95 %-KI = [7,1; 42,2]) beobachtet. Die **OR lag bei 4,6** (95 %-KI = [1,4; 15,1]; **p = 0,0099**) und **das RR bei 2,6** (95 %-KI = [1,2; 5,9]; **p = 0,0099**). Damit zeigte sich eine statistisch signifikante Überlegenheit der Therapie mit Ravulizumab gegenüber der Placebo-Therapie. Nach einer

Behandlungsdauer von 26 Wochen erlebten statistisch signifikant mehr Patienten unter der Ravulizumab-Behandlung eine Verbesserung der Ausprägung der Muskelschwäche als die Patienten unter Placebo-Behandlung.

Insgesamt wurde für die nicht-refraktären gMG-Patienten zu Woche 26 im MGC-Gesamtskalenwert mit einer Verbesserung der Muskelschwäche um mindestens 8 Punkte im Vergleich relativ zur Baseline bei statistisch signifikant mehr Patienten der Ravulizumab-Gruppe als in der Placebo-Gruppe verzeichnet.

Gesamtschau

Ausprägung der Muskelschwäche im QMG

Die Ausprägung der Muskelschwäche gemessen anhand des QMG-Gesamtskalenwerts verbesserte sich zum Ende der RCT-Phase (Woche 26) statistisch signifikant zugunsten der Ravulizumab-Behandlung. Die Patienten verspürten somit unter Ravulizumab-Behandlung z.B. weniger Ermüdung beim Sprechen und Schlucken, hatten einen stärkeren Handgriff oder konnten einen ausgestreckten Arm oder ein ausgestrecktes Bein länger halten. Für die nicht-refraktären Patienten zeigten sich im QMG-Gesamtskalenwert bei der Ravulizumab-Gruppe nach 26 Wochen durchschnittlich 11,2 Punkte (SD = 7,12; Median = 9,0). Die Veränderung relativ zur Baseline lag im Mittel bei -3,9 Punkten (SD = 4,33; Median = -3,5) mit einem entsprechenden LS Mittelwert für diese Veränderung von -3,6 Punkten (SE = 0,88; 95 %-KI = [-5,4; -1,9]). In der Placebo-Gruppe betrug der durchschnittliche QMG-Gesamtskalenwert zu diesem Zeitpunkt 14,4 Punkte (SD = 5,81; Median = 14,0) bei einer Veränderung relativ zur Baseline von im Durchschnitt -0,2 Punkten (SD = 3,88; Median = 0,5). Der LS Mittelwert dieser Veränderung betrug -0,4 Punkte (SE = 0,98; 95 %-KI = [-2,4; 1,5]). Im Vergleich der nicht-refraktären Patienten der Ravulizumab- und der Placebo-Gruppe lag der Behandlungseffekt bei -3,2 Punkten und war statistisch hoch-signifikant (SE = 1,09; 95 %-KI = [-5,4; -1,0]; **p = 0,0044**). Die Effektgröße **Hedges' g betrug zu Woche 26 -0,65** (95 %-KI = [-1,20; -0,10]).

Mit Blick auf die einzelnen Subkomponenten des QMG-Gesamtskalenwerts, zeigte sich zu Woche 26 im bulbären Skalenwert des QMG ein statistischer Trend zum Vorteil der Ravulizumab-Gruppe gegenüber zur Placebo-Gruppe. Die Patienten der Ravulizumab-Gruppe verspürten somit eine leichte Verbesserung der Muskelschwäche beim Sprechen und Schlucken gegenüber den Patienten der Placebo-Gruppe. Nach 26 Wochen, zum Ende der RCT-Phase, betrug der mittlere bulbäre QMG-Skalenwert der Ravulizumab-Gruppe 0,6 Punkte (SD = 1,30; Median = 0,0) und im Vergleich zeigte sich eine Veränderung relativ zur Baseline von -0,7 Punkten (SD = 1,26; Median = 0,0). Der LS Mittelwert für diese Veränderung betrug -0,8 Punkte (SE = 0,24; 95 %-KI = [-1,3; -0,3]). Für die Patienten der Placebo-Gruppe wurde der mittlere bulbäre QMG-Skalenwert bei 1,1 Punkten (SD = 1,19; Median = 1,0) mit einer Veränderung zur Baseline von -0,2 Punkten (SD = 1,06; Median = 0,0) dokumentiert. Der LS Mittelwert für diese Veränderung betrug -0,4 Punkte (SE = 0,25; 95 %-KI = [-0,9; 0,2]). Im Vergleich zur Kontrollgruppe lag der Behandlungseffekt bei -0,5 Punkten (SE = 0,26; 95 %-KI = [-1,0; 0,1]; **p = 0,0792**) zugunsten der Ravulizumab-Behandlung. Die Effektgröße **Hedges' g betrug zu Woche 26 -0,35** (95 %-KI = [-0,88; 0,18]).

Innerhalb der Subkomponente der Extremitäten konnte ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt der Ravulizumab-Behandlung gegenüber der Placebo-Behandlung im QMG-Skalenwert gezeigt werden. Somit hatten sich die Patienten unter der Behandlung mit Ravulizumab beispielsweise einen stärkeren Händedruck oder konnten einen ausgestreckten Arm oder ein ausgestrecktes Bein länger halten. Für diese Subkomponente betrug zu Woche 26 der QMG im Versuchsarm der Teilpopulation a durchschnittlich 7,4 Punkte (SD = 4,05; Median = 7,0). Die durchschnittliche Veränderung relativ zur Baseline nach 26 Wochen betrug -1,8 Punkte (SD = 2,89; Median = -1,5) und der korrespondierenden LS Mittelwert dieser Veränderung -2,0 Punkte (SE = 0,58; 95 %-KI = [-3,2; -0,9]). Für die Patienten der Placebo-Gruppe wurde der mittlere Skalenwert zu Woche 26 bei 8,7 Punkten (SD = 4,49; Median = 10,0) mit einer Veränderung relativ zur Baseline von durchschnittlich -0,3 Punkten (SD = 2,70; Median = 0,0) ermittelt. Der LS Mittelwert für diese Veränderung betrug -0,4 Punkte (SE = 0,64; 95 %-KI = [-1,7; 0,8]). Im Vergleich der Studienarme wurde ein Behandlungseffekt von -1,6 Punkten (SE = 0,72; 95 %-KI = [-3,0; -0,1]; **p = 0,0311**) berechnet. Damit zeigte sich bezüglich der Beeinträchtigung von Extremitäten für die Behandlung mit Ravulizumab im Skalenwert des QMG ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Placebo. Die Effektgröße **Hedges' g betrug -0,49** (95 %-KI = [-1,02; 0,05]).

Für die Subkomponente der Atmung konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen berechnet werden. Nach einer Behandlungsdauer von 26 Wochen betrug der durchschnittliche Skalenwert im Versuchsarm 0,8 Punkte (SD = 0,92; Median = 1,0). Die Veränderung relativ zur Baseline betrug durchschnittlich 0,2 Punkte (SD = 0,63; Median = 0,0) mit einem LS Mittelwert für diese Veränderung von 0,2 Punkten (SE = 0,14; 95 %-KI = [-0,1; 0,4]). In der Placebo-Gruppe umfasste der Skalenwert der Subkomponente Atmung im Durchschnitt 1,0 Punkt (SD = 1,04; Median = 1,0) und es ergab sich eine durchschnittliche Veränderung relativ zur Baseline von 0,1 Punkten (SD = 0,73; Median = 0,0) bei einem LS Mittelwert von 0,1 Punkten (SE = 0,15; 95 %-KI = [-0,2; 0,4]). Im Vergleich der Studienarme wurde ein Behandlungseffekt von 0,0 Punkten (SE = 0,18; 95 %-KI = [-0,3; 0,4]; **p = 0,8452**) berechnet. Die Effektgröße **Hedges' g zu Woche 26 betrug 0,05** (95 %-KI = [-0,48; 0,57]).

Im okulären QMG-Skalenwert zeigte sich nach einer Behandlungsdauer von 26 Wochen ein statistisch signifikanter Vorteil der Ravulizumab-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe. Somit sahen die Patienten der Ravulizumab-Gruppe weniger oder keine Doppelbilder und litten unter Ravulizumab-Behandlung weniger unter hängenden Augenlidern. Für die Patienten der Ravulizumab-Gruppe betrug der mittlere Skalenwert der Subkomponente Augen im QMG durchschnittlich 2,4 Punkte (SD = 2,64; Median = 1,0). Es zeigte sich eine durchschnittliche Veränderung im Skalenwert im Vergleich relativ zur Baseline von -1,5 Punkten (SD = 1,89; Median = -1,0) und der LS Mittelwert ergab -1,1 Punkte (SE = 0,38; 95 %-KI = [-1,9; -0,3]). Für die Patienten mit Placebo lag der mittlere Skalenwert nach Woche 26 bei 3,5 Punkten (SD = 2,38; Median = 3,0). Relativ zur Baseline zeigte sich damit eine Veränderung von durchschnittlich 0,1 Punkten (SD = 1,83; Median = 0,0) bei einem LS Mittelwert von 0,3 Punkten (SE = 0,43; 95 %-KI = [-0,5; 1,2]). Im Vergleich der Versuchsarme lag der Behandlungseffekt bei -1,4 Punkten (SE = 0,48; 95 %-KI = [-2,4; -0,5]; **p = 0,0041**) und war

damit statistisch hoch-signifikant zugunsten der Ravulizumab-Behandlung. Die Effektgröße **Hedges' g betrug zu Woche 26 -0,65** (95 %-KI = [-1,19; -0,11]).

Zudem wurde der Patientenanteil mit einer Verbesserung um mindestens 3 Punkte (klinisch relevantes Responsekriterium) bzw. 6 Punkte (universelles Responsekriterium) im Gesamtskalenwert des QMG relativ zur Baseline bestimmt. Insgesamt erlebten numerisch mehr gMG-Patienten unter Ravulizumab als unter Placebo eine klinisch relevante Verbesserung um mindestens 3 Punkte, während eine Verbesserung um mindestens 4 Punkte unter Ravulizumab statistisch signifikant mehr Patienten erreichten als unter Placebo erlebten. Somit konnten mehr gMG-Patienten der Teilpopulation a unter Ravulizumab-Behandlung z.B. besser sprechen und schlucken, hatten einen stärkeren Handgriff oder konnten einen ausgestreckten Arm oder ein ausgestrecktes Bein länger halten. Eine klinisch relevante Verbesserung im Vergleich zur Baseline im QMG-Gesamtskalenwert wurde nach 26 Wochen bei 58,8 % der Patienten (n/N = 20/34; 95 %-KI = [40,7; 75,4]) der Ravulizumab-Gruppe erfasst, bei den Patienten der Placebo-Gruppe gaben 31,8% der Patienten (n/N = 7/22; 95 %-KI = [13,9; 54,9]) eine solche Verbesserung an. **Die OR betrug 3,3** (95 %-KI = [1,0; 10,7]; **p = 0,0522**) und **das RR lag bei 1,9** (95 %-KI = [0,9; 3,8]; **p = 0,0522**). Eine Verbesserung um mindestens 6 Punkte relativ zur Baseline erlebten nach 26 Wochen der Behandlung mit Ravulizumab 32,4 % der nicht-refraktären Patienten (n/N = 11/34; 95 %-KI = [17,4; 50,5]). Bei der Placebo-Gruppe wurde diese Verbesserung bei 4,5 % der Patienten (n/N = 1/22; 95 %-KI = [0,1; 22,8]) beobachtet. Für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen lag **die OR bei 11,6** (95 %-KI = [1,2; 110,1]) und **das RR betrug 7,6** (95 %-KI = [0,9; 62,0]). Der p-Wert betrug **p = 0,0158.**

Ausprägung der Muskelschwäche im MGC

Für die nicht-refraktären gMG-Patienten zeigt sich in der Ausprägung der Muskelschwäche, gemessen anhand des QMG-Gesamtskalenwerts, zu Beginn der Studie ALXN1210-MG-306 ein statistischer Trend, welcher sich im zeitlichen Verlauf zu einem statistisch signifikanten Effekt zugunsten der Ravulizumab-Behandlung gegenüber Placebo entwickelte. Die Patienten unter Ravulizumab-Therapie konnten z.B. besser sprechen, kauen und schlucken oder hatten eine geringere Ermüdung der Flexion der Hüfte oder des Nackens oder Abduktion der Schultern. Zu Woche 26 konnte für die Ravulizumab-Gruppe ein durchschnittlicher Gesamtskalenwert von 9,4 Punkten (SD = 8,98; Median = 8,0) mit einer Veränderung relativ zur Baseline von durchschnittlich -7,9 Punkten (SD = 6,61; Median = -8,5) beobachtet werden. Der korrespondierende LS Mittelwert lag bei -6,7 Punkten (SE = 1,31; 95 %-KI = [-9,3; -4,1]). In der Placebo-Gruppe wurde der mittlere MGC-Gesamtskalenwert hingegen bei 13,1 Punkten (SD = 6,56; Median = 15,0) beobachtet und im Vergleich zur Baseline zeigte sich eine Veränderung von durchschnittlich -3,4 Punkten (SD = 4,94; Median = -2,5). Der LS Mittelwert nach Woche 26 betrug für die Placebo-Gruppe -2,3 Punkte (SE = 1,43; 95 %-KI = [-5,1; 0,6]). Im Vergleich der Behandlungsgruppen zeigte sich ein Behandlungseffekt von -4,4 Punkten (SE = 1,55; 95 %-KI = [-7,5; -1,3]; **p = 0,0057**). Die Effektgröße **Hedges' g betrug zu Woche 26 -0,60** (95 %-KI = [-1,13; -0,06]).

Auch der Patientenanteil mit einer Verbesserung um mindestens 8 Punkte (universelles Responsekriterium) im Gesamtskalenwert des MGC relativ zur Baseline wurde berechnet. Für

diese Verbesserung zeigte sich zum Ende der RCT-Phase (nach 26 Wochen) eine statistisch signifikante Überlegenheit der Therapie mit Ravulizumab gegenüber der Placebo-Therapie. Somit erlebten nach einer Behandlungsdauer von 26 Wochen statistisch signifikant mehr Patienten unter der Ravulizumab-Behandlung eine Verbesserung der Ausprägung der Muskelschwäche als die Patienten unter Placebo-Behandlung. Unter Ravulizumab zeigte diese Verbesserung nach 26 Wochen ein Patientenanteil von 55,9 % der Patienten (n/N = 19/34; 95 %-KI = [37,9; 72,8]). Für die Placebo-Patienten wurde eine solche Verbesserung nach 26 Wochen hingegen bei 20,8% der Patienten (n/N = 5/24; 95 %-KI = [7,1; 42,2]) beobachtet. **Die OR lag bei 4,6** (95 %-KI = [1,4; 15,1]) und **das RR bei 2,6** (95 %-KI = [1,2; 5,9]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war zugunsten der Ravulizumab-Therapie mit einem p-Wert von **p = 0,0099** statistisch signifikant.

Fazit zur Ausprägung der Muskelschwäche im QMG und MGC

Es handelt sich um konsistente Ergebnisse, welche sowohl bei der Veränderung zur Baseline als auch bei den Responderanalysen eine Verbesserung der Muskelschwäche im Studienverlauf zeigen. Die Ausprägung der Muskelschwäche gemessen am QMG und MGC-Gesamtskalenwert innerhalb der Teilpopulation a zeigt nach einer Behandlungsdauer von 26 Wochen, dem Ende der RCT-Phase, in beiden Behandlungsarmen eine Verbesserung im Gesamtskalenwert relativ zur Baseline. Der Behandlungseffekt zeigte zu diesem Zeitpunkt in beiden Fragebögen einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der nicht-refraktären gMG-Patienten, die mit Ravulizumab behandelt wurden, im Vergleich zu den nicht-refraktären Patienten, die Placebo erhielten. Bei Betrachtung der einzelnen Subkomponenten des QMG konnte bei den Skalenwerten der Subkomponenten „bulbär“ und „Atmung“ ein numerischer Vorteil für nicht-refraktäre Patienten der Ravulizumab-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe gezeigt werden. Im Skalenwert der Subkomponente „okulär“ und „Extremitäten“ des QMG konnte darüber hinaus ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der mit Ravulizumab behandelten nicht-refraktären Patienten im Vergleich zu den mit Placebo behandelten nicht-refraktären Patienten gezeigt werden – gleichbedeutend mit einer deutlichen Verringerung der Beeinträchtigung der Augen, sodass die Patienten z.B. weniger an hängenden Augenlidern oder Doppelbildern litten und eine geringere Muskelschwäche beim Händedruck oder halten eines ausgestreckten Arms oder Beins. Die Responderanalysen zeigten ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil der Behandlung von Ravulizumab gegenüber dem Kontrollarm bezüglich einer Verbesserung um mindestens 6 Punkte im QMG bzw. 8 Punkte im MGC-Gesamtskalenwert. Somit konnten der QMG- sowie MCG-Fragebogen konsistent eine klinisch relevante und bedeutsame Verbesserung der Muskelschwäche durch statistisch signifikante Effekte der Behandlung mit Ravulizumab gegenüber dem Kontrollarm zeigen.

Gesamtpopulation der Studie ALXN1210-MG-306 (FAS)

Ausprägung der Muskelschwäche im Gesamtskalenwert des QMG

Tabelle 4-49: Ausprägung der Muskelschwäche von gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (FAS): Veränderung im

Gesamtskalenwert des QMG relativ zur Baseline bis zum Ende der RCT-Phase im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-MG-306

Visite	Statistik	Gesamtskalenwert des QMG (FAS)	
		Placebo N = 89	**Ravulizumab N = 86**
Baseline			
Beobachtete Werte	n	89	86
	Mittelwert (SD)	14,5 (5,26)	14,8 (5,21)
	Median	14,0	15,0
	Min; Max	2,0; 27,0	6,0; 39,0
Woche 1			
Beobachtete Werte	n	81	81
	Mittelwert (SD)	13,8 (6,06)	13,1 (5,47)
	Median	13,0	13,0
	Min; Max	1,0; 28,0	1,0; 39,0
Veränderung zur Baseline	n	81	81
	Mittelwert (SD)	-0,7 (2,57)	-2,0 (2,96)
	Median	0,0	-1,0
	Min; Max	-9,0; 7,0	-10,0; 5,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-0,5 (0,35) -1,2; 0,2	-1,6 (0,35) -2,3; -1,0
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-1,2 (0,43) -2,0; -0,3 0,0084	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,37 -0,68; -0,06	
Woche 4			
Beobachtete Werte	n	76	79
	Mittelwert (SD)	13,7 (6,31)	12,2 (5,85)
	Median	14,0	11,0
	Min; Max	1,0; 30,0	1,0; 39,0
Veränderung zur Baseline	n	76	79
	Mittelwert (SD)	-0,9 (3,22)	-3,1 (3,73)
	Median	-1,0	-2,0
	Min; Max	-11,0; 7,0	-14,0; 4,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-0,8 (0,42) -1,6; 0,0	-2,6 (0,42) -3,4; -1,7
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-1,8 (0,54) -2,9; -0,7 0,0012	

Visite	Statistik	Gesamtskalenwert des QMG (FAS)	
		Placebo N = 89	**Ravulizumab N = 86**
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,48 -0,80; -0,16	
Woche 12			
Beobachtete Werte	n	72	73
	Mittelwert (SD)	12,9 (5,99)	11,9 (6,50)
	Median	13,0	10,0
	Min; Max	1,0; 26,0	2,0; 39,0
Veränderung zur Baseline	n	72	73
	Mittelwert (SD)	-1,7 (3,01)	-3,0 (4,21)
	Median	-2,0	-3,0
	Min; Max	-13,0; 4,0	-18,0; 5,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-1,5 (0,44) -2,4; -0,7	-2,8 (0,45) -3,7; -1,9
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-1,3 (0,58) -2,4; -0,1 0,0292	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,34 -0,66; -0,01	
Woche 18			
Beobachtete Werte	n	72	79
	Mittelwert (SD)	12,8 (5,35)	11,4 (6,15)
	Median	14,0	11,0
	Min; Max	2,0; 21,0	2,0; 39,0
Veränderung zur Baseline	n	72	79
	Mittelwert (SD)	-1,3 (3,66)	-3,4 (4,00)
	Median	-1,0	-3,0
	Min; Max	-11,0; 7,0	-17,0; 4,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-1,1 (0,46) -2,1; -0,2	-3,2 (0,45) -4,1; -2,3
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-2,0 (0,59) -3,2; -0,9 0,0008	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,52 -0,84; -0,19	
Woche 26			
Beobachtete Werte	n	78	76
	Mittelwert (SD)	13,3 (5,63)	11,6 (6,16)

Visite	Statistik	Gesamtskalenwert des QMG (FAS)	
		Placebo N = 89	**Ravulizumab N = 86**
	Median	14,0	11,0
	Min; Max	1,0; 29,0	2,0; 39,0
Veränderung zur Baseline	n	78	76
	Mittelwert (SD)	-0,8 (3,48)	-3,2 (4,15)
	Median	-1,0	-3,0
	Min; Max	-8,0; 9,0	-13,0; 6,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-0,8 (0,45) -1,7; 0,1	-2,8 (0,46) -3,7; -1,9
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-2,0 (0,59) -3,2; -0,8 0,0009	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,50 -0,82; -0,18	

Die Baseline der RCT-Phase war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments. Patienten, die einen Cholinesterase-Inhibitor einnahmen, mussten die Dosis für mindestens 10 Stunden vor der Erhebung des QMG aussetzen.

a: Die LS Mittelwerte und der Behandlungseffekt wurden anhand eines MMRM berechnet, welches Behandlungsgruppe, den Stratifizierungsfaktor „Region", den QMG-Gesamtskalenwert zu Beginn der Studie, die Visite und die Interaktion zwischen Visite und Behandlungsgruppe berücksichtigte.

b: Der p-Wert stammt aus der eingeschränkten maximalen wahrscheinlichkeitsbasierten (REML) MMRM Analyse, die prüft, ob die LS Mittelwerte für die beiden Behandlungsgruppen identisch sind. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet.

c: Die Effektgröße wurde mit Hilfe von standardisierten Mittelwertdifferenzen nach Hedges' g mit exakten 95 %-KI angegeben.

KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; N: Gesamtanzahl an Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patienten im Analyseset; Max: Maximum; Min: Minimum; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

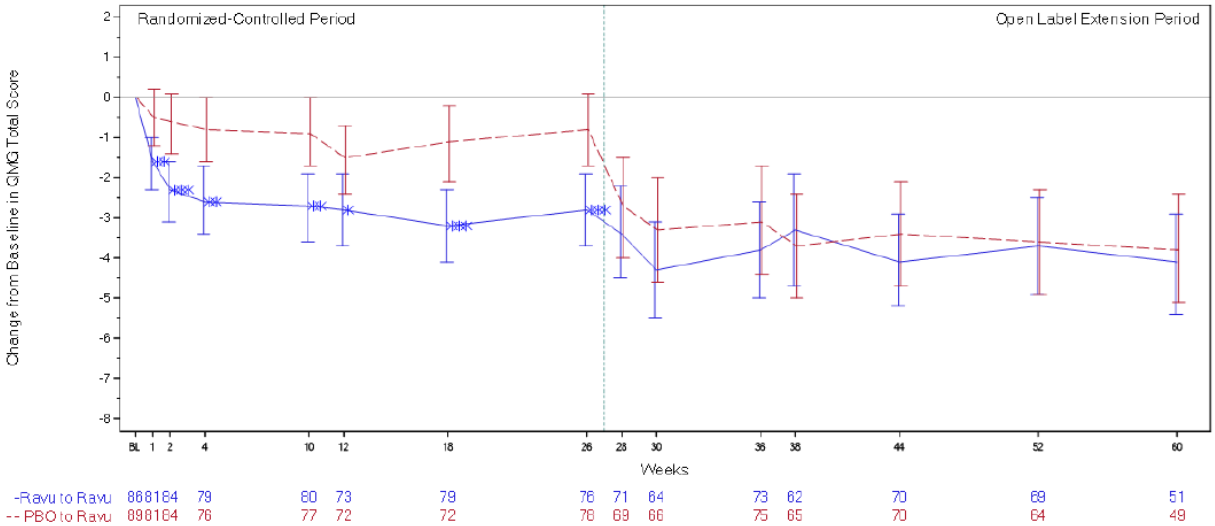

Abbildung 4-5: Ausprägung der Muskelschwäche von MG-Patienten im Gesamtskalenwert des QMG unter Therapie mit Ravulizumab und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm (in blau) bzw. Placebo und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (in rot): Veränderung relativ zur Baseline der RCT-Phase bis zu Woche 60 der offenen Extensionsphase im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-MG-306. PBO: Placebo; Ravu: Ravulizumab.

Die Ausprägungen der Muskelschwäche bei MG-Patienten wurde in der Studie ALXN1210-MG-306 mittels der krankheitsspezifischen Fragebögen Quantitative Myasthenia Gravis (QMG) und Myasthenia Gravis Composite (MGC) bestimmt. Der QMG-Fragebogen wird von ausgebildetem und zertifiziertem klinischem Personal ausgefüllt und umfasst 13 Fragen, welche in folgende funktionelle Komponenten zusammengefasst werden können: Okulär (2 Fragen), fazial (1 Frage), bulbär (2 Fragen), Grobmotorik (6 Fragen), Axialmotorik (1 Frage) und Atmung (1 Frage). Für jede Frage wird die Krankheitsschwere mit einer Abstufung von 0 bis 3 Punkten erfasst, wobei 3 Punkte der schwersten Ausprägung entspricht. Der zusammenfassende Gesamtskalenwert ergibt sich aus der Summe der einzelnen Fragen und reicht von 0 bis einschließlich 39 Punkten, wobei ein höherer Wert eine stärkere Einschränkung indiziert. In Tabelle 4-49 und Abbildung 4-5 ist Ausprägung der Muskelschwäche anhand des QMG von Patienten unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (FAS) der Studie ALXN1210-MG-306 dargestellt. Diese Ergebnisse zeigen die beobachteten Werte und daraus berechneten Behandlungseffekte im zeitlichen Verlauf bis zum Ende der RCT-Phase der Studie für Patienten unter Ravulizumab bzw. Placebo jeweils mit Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe.

Zur Baseline (FAS) betrug der durchschnittliche QMG-Gesamtskalenwert in der Ravulizumab-Gruppe 14,8 Punkte (SD = 5,21; Median = 15,0). Nach 1 Woche wurde ein mittlerer Gesamtskalenwert von 13,1 Punkten (SD = 5,47; Median = 13,0) beobachtet. Im Versuchsarm zeigte sich damit bereits nach nur einwöchiger Behandlung mit Ravulizumab eine deutliche Verbesserung der Muskelschwäche von durchschnittlich -2,0 Punkten (SD = 2,96; Median = -1,0) relativ zur Baseline und ein LS Mittelwert für diese Veränderung von -1,6 Punkten (SE = 0,35; 95 %-KI = [-2,3; -1,0]) im Gesamtskalenwert des QMG. In der Placebo-Gruppe lag der QMG-Gesamtskalenwert zur Baseline im Mittel bei 14,5 Punkten (SD = 5,26; Median = 14,0). Zur Woche 1 wurde für die Patienten im Kontrollarm ein durchschnittlicher Wert von 13,8 Punkten (SD = 6,06; Median = 13,0) und eine entsprechende Veränderung relativ zur Baseline von durchschnittlich -0,7 Punkten (SD = 2,57; Median = 0,0) erfasst. Der LS Mittelwert für diese Veränderung zu Woche 1 wurde mit -0,5 Punkten (SE = 0,35; 95 %-KI = [-1,2; 0,2]) bestimmt. Damit erzielte die Therapie mit Ravulizumab gegenüber Placebo nach nur einer Woche bereits einen statistisch signifikanten Behandlungseffekt von -1,2 Punkten (SE = 0,43; 95 %-KI = [-2,0; -0,3]; p = 0,0084). Für die Effektgröße Hedges‘ g wurde ein Wert von -0,37 (95 %-KI = [-0,68; -0,06]) berechnet.

Nach 12 Wochen Behandlungsdauer mit Ravulizumab wurde für die Patienten ein QMG Wert von durchschnittlich 11,9 Punkten (SD = 6,50; Median = 10,0) erfasst. Relativ zur Baseline ergab dies eine durchschnittliche Veränderung um -3,0 Punkten (SD = 4,21; Median = -3,0) mit einem entsprechenden LS Mittelwert von -2,8 Punkten (SE = 0,45; 95 %-KI = [-3,7; -1,9]) für diese Veränderung. Die Patienten unter Placebo-Behandlung wiesen einen durchschnittlichen QMG-Gesamtskalenwert von 12,9 Punkten (SD = 5,99; Median = 13,0) auf mit einer Veränderung relativ zur Baseline von im Mittel -1,7 Punkten (SD = 3,01; Median = -2,0). Der LS Mittelwert zu diesem Zeitpunkt lag für die Patienten der Placebo-Gruppe bei -1,5 Punkten (SE = 0,44; 95 %-KI = [-2,4; -0,7]). Auch zu diesem Zeitpunkt konnte für die Ravulizumab-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt von -1,3 Punkten (SE = 0,58; 95 %-KI = [-2,4; -0,1]; p = 0,0292) gezeigt werden. Die Effektgröße Hedges' g betrug nach Woche 12 -0,34 (95 %-KI = [-0,66; -0,01]).

Zu Woche 26 lag der mittlere QMG-Gesamtskalenwert der Behandlungsgruppe im FAS bei 11,6 Punkten (SD = 6,16; Median = 11,0). Dies entsprach einer Veränderung relativ zur Baseline von durchschnittlich -3,2 Punkten (SD = 4,15; Median = -3,0) und einem korrespondierenden LS Mittelwert zu dieser Veränderung von -2,8 Punkten (SE = 0,46; 95 %-KI = [-3,7; -1,9]). In der Patientengruppe unter Placebo lag der mittlere QMG-Gesamtskalenwert bei 13,3 Punkten (SD = 5,63; Median = 14,0) mit einer Veränderung relativ zur Baseline von im Durchschnitt -0,8 Punkten (SD = 3,48; Median = -1,0). Der LS Mittelwert zu diesem Zeitpunkt betrug -0,8 Punkte (SE = 0,45; 95 %-KI = [-1,7; 0,1]). Der statistisch signifikante Behandlungseffekt zugunsten der Ravulizumab-Therapie betrug nach 26 Wochen -2,0 Punkte (SE = 0,59; 95 %-KI = [-3,2; -0,8]; **p = 0,0009**). Die Effektgröße **Hedges' g lag zu Woche 26 bei -0,50** (95 %-KI = [-0,82; -0,18]).

Der QMG-Gesamtskalenwert und somit die Ausprägungen der Muskelschwäche innerhalb der Gesamtpopulation (FAS) verbesserte sich im gesamten zeitlichen Verlauf der Studie statistisch signifikant zugunsten der Ravulizumab-Behandlung.

Tabelle 4-50: Ausprägung der Muskelschwäche von gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (FAS): Veränderung im Gesamtskalenwert des QMG relativ zur Baseline bis zu Woche 60 der offenen Extensionsphase-Phase im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-MG-306

Visite	Statistik	Gesamtskalenwert im QMG (FAS)			
		RCT Baseline		OLE Baseline	
		Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/ Ravulizumab N = 78	Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/ Ravulizumab N = 78
OLE Baseline					
Beobachtete Werte	n	–	–	83	78
	Mittelwert (SD)	–	–	13,3 (5,48)	11,7 (6,12)
	Median	–	–	14,0	11,0
	Min; Max	–	–	1,0; 26,0	2,0; 39,0
Woche 28					
Beobachtete Werte	n	69	71	69	71
	Mittelwert (SD)	10,6 (5,31)	11,0 (6,30)	10,6 (5,31)	11,0 (6,30)
	Median	11,0	11,0	11,0	11,0
	Min; Max	0,0; 22,0	1,0; 39,0	0,0; 22,0	1,0; 39,0
Veränderung zur Baseline	n	69	71	69	71
	Mittelwert (SD)	-3,4 (4,19)	-3,7 (4,35)	-2,5 (3,42)	-0,5 (2,67)
	Median	-3,0	-3,0	-2,0	-1,0
	Min; Max	-15,0; 7,0	-18,0; 5,0	-13,0; 3,0	-12,0; 5,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-2,7 (0,63) -4,0; -1,5	-3,4 (0,58) -4,5; -2,2	-2,1 (0,49) -3,0; -1,1	-0,0 (0,40) -0,8; 0,8
	p-Wert [b]	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,9239

Visite	Statistik	Gesamtskalenwert im QMG (FAS)			
		RCT Baseline		OLE Baseline	
		Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/ Ravulizumab N = 78	Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/ Ravulizumab N = 78
Woche 30					
Beobachtete Werte	n	66	64	66	64
	Mittelwert (SD)	10,3 (5,38)	10,4 (6,64)	10,3 (5,38)	10,4 (6,64)
	Median	9,5	10,0	9,5	10,0
	Min; Max	0,0; 22,0	0,0; 39,0	0,0; 22,0	0,0; 39,0
Veränderung zur Baseline	n	66	64	66	64
	Mittelwert (SD)	-3,5 (4,73)	-4,6 (4,41)	-2,7 (3,54)	-1,5 (2,83)
	Median	-4,0	-4,5	-2,0	-1,0
	Min; Max	-18,0; 10,0	-20,0; 3,0	-13; 0; 8; 0	-9; 0; 3; 0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-3,3 (0,65) -4,6; -2,0	-4,3 (0,60) -5,5; -3,1	-2,6 (0,50) -3,6; -1,6	-1,0 (0,42) -1,9; -0,2
	p-Wert [b]	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,0135
Woche 36					
Beobachtete Werte	n	75	73	75	73
	Mittelwert (SD)	10,5 (5,80)	10,8 (6,73)	10,5 (5,80)	10,8 (6,73)
	Median	10,0	11,0	10,0	11,0
	Min; Max	0,0; 23,0	0,0; 39,0	0,0; 23,0	0,0; 39,0
Veränderung zur Baseline	n	75	73	75	73
	Mittelwert (SD)	-3,5 (5,18)	-4,0 (4,58)	-2,6 (4,15)	-1,1 (2,94)
	Median	-3,0	-4,0	-2,0	-1,0
	Min; Max	-21,0; 10,0	-20,0; 5,0	-14,0; 8,0	-9,0; 4,0

Visite	Statistik	Gesamtskalenwert im QMG (FAS)			
		RCT Baseline		OLE Baseline	
		Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/ Ravulizumab N = 78	Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/ Ravulizumab N = 78
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-3,1 (0,69) -4,4; -1,7	-3,8 (0,62) -5,0; -2,6	-2,4 (0,55) -3,5; -1,3	-0,6 (0,42) -1,4; 0,3
	p-Wert [b]	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,1829
Woche 38					
Beobachtete Werte	n	65	62	65	62
	Mittelwert (SD)	9,8 (5,09)	11,7 (7,46)	9,8 (5,09)	11,7 (7,46)
	Median	9,0	11,0	9,0	11,0
	Min; Max	1,0; 21,0	0,0; 39,0	1,0; 21,0	0,0; 39,0
Veränderung zur Baseline	n	65	62	65	62
	Mittelwert (SD)	-4,0 (4,69)	-3,3 (5,17)	-2,9 (3,25)	-0,4 (3,43)
	Median	-4,0	-3,0	-3,0	-1,0
	Min; Max	-20,0; 7,0	-19,0; 10,0	-15,0; 3,0	-8,0; 9,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-3,7 (0,64) -5,0; -2,4	-3,3 (0,70) -4,7; -1,9	-3,0 (0,50) -3,9; -2,0	-0,0 (0,49) -1,0; 1,0
	p-Wert [b]	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,9953
Woche 44					
Beobachtete Werte	n	70	70	70	70
	Mittelwert (SD)	10,1 (5,43)	10,6 (6,63)	10,1 (5,43)	10,6 (6,63)
	Median	10,0	10,0	10,0	10,0
	Min; Max	0,0; 23,0	0,0; 39,0	0,0; 23,0	0,0; 39,0
Veränderung	n	70	70	70	70

Visite	Statistik	Gesamtskalenwert im QMG (FAS)			
		RCT Baseline		OLE Baseline	
		Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/ Ravulizumab N = 78	Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/ Ravulizumab N = 78
zur Baseline	Mittelwert (SD)	-4,1 (4,77)	-4,3 (4,35)	-3,0 (3,43)	-1,3 (2,97)
	Median	-4,5	-4,0	-3,0	-1,0
	Min; Max	-19,0; 8,0	-18,0; 4,0	-14,0; 6,0	-8,0; 5,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-3,4 (0,66) -4,7; -2,1	-4,1 (0,59) -5,2; -2,9	-2,7 (0,50) -3,7; -1,7	-0,8 (0,43) -1,7; 0,0
	p-Wert [b]	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,0556
Woche 52					
Beobachtete Werte	n	64	69	64	69
	Mittelwert (SD)	9,9 (5,54)	10,7 (6,58)	9,9 (5,54)	10,7 (6,58)
	Median	9,5	10,0	9,5	10,0
	Min; Max	0,0; 22,0	0,0; 39,0	0,0; 22,0	0,0; 39,0
Veränderung zur Baseline	n	64	69	64	69
	Mittelwert (SD)	-4,0 (4,42)	-4,2 (4,40)	-2,9 (3,89)	-1,0 (2,95)
	Median	-3,5	-3,0	-2,0	-1,0
	Min; Max	-16,0; 5,0	-19,0; 6,0	-14,0; 4,0	-8,0; 7,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-3,6 (0,66) -4,9; -2,3)	-3,7 (0,61) -4,9; -2,5	-2,9 (0,54) -3,9; -1,8	-0,5 (0,43) -1,3; 0,4
	p-Wert [b]	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,2880
Woche 60					
Beobachtete Werte	n	49	51	49	51
	Mittelwert (SD)	9,2 (5,57)	9,5 (6,22)	9,2 (5,57)	9,5 (6,22)

Visite	Statistik	Gesamtskalenwert im QMG (FAS)			
		RCT Baseline		OLE Baseline	
		Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/ Ravulizumab N = 78	Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/ Ravulizumab N = 78
	Median	8,0	9,0	8,0	9,0
	Min; Max	0,0; 22,0	0,0; 39,0	0,0; 22,0	0,0; 39,0
Veränderung zur Baseline	n	49	51	49	51
	Mittelwert (SD)	-4,8 (4,57)	-4,7 (4,89)	-3,5 (4,10)	-1,4 (3,25)
	Median	-5,0	-4,0	-3,0	-1,0
	Min; Max	-18,0; 5,0	-22,0; 3,0	-14,0; 6,0	-11,0; 4,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-3,8 (0,69) -5,1; -2,4	-4,1 (0,63) -5,4; -2,9	-3,1 (0,57) -4,2; -1,9	-0,9 (0,48) -1,9; 0,0
	p-Wert [b]	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,0555

Die Baseline der RCT-Phase war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments. Die Extension-Baseline war definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Infusion des Studienmedikaments in der Extensionsphase. Patienten, die einen Cholinesterase-Inhibitor einnahmen, mussten die Dosis für mindestens 10 Stunden vor der Erhebung des QMG aussetzen.

a: Die LS Mittelwerte wurden anhand eines MMRM berechnet, welches Behandlungsgruppe, den Stratifizierungsfaktor „Region“, den QMG-Gesamtskalenwert zu Beginn der Studie und die Visite berücksichtigte.

b: Der p-Wert stammt aus der eingeschränkten maximalen wahrscheinlichkeitsbasierten (REML) MMRM Analyse, die prüft, ob die LS Mittelwerte für die beiden Behandlungsgruppen identisch sind. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet.

KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; N: Gesamtanzahl an Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patienten im Analyseset, Max: Maximum; Min: Minimum; OLE: offene Extensionsphase (engl, open label extension); RCT: randomisierte kontrollierte Studie (engl, randomized controlled trial); SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Die Tabelle 4-50 zeigt die Ausprägung der Muskelschwäche von MG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (FAS). Dabei ist die Veränderung im Gesamtskalenwert des QMG relativ zur RCT- und Extension-Baseline im zeitlichen Verlauf bis zu Woche 60 der offenen Extensionsphase der Studie ALXN1210-MG-306 berichtet.

Vergleich zur RCT-Baseline: Ravulizumab/ Ravulizumab

Die RCT-Baseline entspricht der Baseline der Tabelle 4-49. Für die Patienten des FAS, die Ravulizumab über die RCT-Phase hinaus verabreicht bekommen haben, lag der QMG-Gesamtskalenwert nach Beginn der Extensionsphase (Woche 28) durchschnittlich bei 11,0 Punkten (SD = 6,30; Median = 11,0). Die mittlere Veränderung relativ zur RCT-Baseline im QMG-Gesamtskalenwert der Patienten unter Ravulizumab lag bei -3,7 Punkten (SD = 4,35; Median = -3,0) mit einem entsprechenden LS Mittelwert von -3,4 Punkten (SE = 0,58; 95 %-KI = [-4,5; -2,2]; p < 0,0001). Nach Woche 60, zu Woche 60 der Extensionsphase, wurde für die Patienten unter der kontinuierlichen Behandlung ein QMG-Gesamtskalenwert von im Durchschnitt 9,5 Punkten (SD = 6,22; Median = 9,0) dokumentiert. Zur RCT-Baseline ergab sich dadurch im Mittel eine Verbesserung im QMG-Gesamtskalenwert von -4,7 Punkten (SD = 4,89; Median = -4,0) mit einem LS Mittelwert von -4,1 Punkten (SE = 0,63; 95 %-KI = [-5,4; -2,9]; p < 0,0001). Über den zeitlichen Verlauf der Extensionsphase war für die Patienten unter der durchgängigen Ravulizumab Therapie der Unterschied zwischen den beobachteten Werten und der RCT-Baseline demnach statistisch hoch signifikant, was einen langanhaltenden Therapieerfolg anzeigen konnte.

Vergleich zur RCT-Baseline: Placebo/ Ravulizumab

Nach Beginn der Extensionsphase (Woche 28) lag der QMG-Gesamtskalenwert der Patienten im FAS, die von Placebo auf Ravulizumab wechselten bei durchschnittlich 10,6 Punkten (SD = 5,31; Median = 11,0). Im Vergleich zu der RCT-Baseline verbesserte sich der Wert im Mittel um -3,4 Punkte (SD = 4,19; Median = -3,0). Der LS Mittelwert dieser Veränderung wurde mit -2,7 Punkten (SE = 0,63; 95 %-KI = [-4,0; -1,5]; p < 0,0001) berechnet. Zu Woche 60 wurde ein durchschnittlicher Wert von 9,2 Punkten (SD = 5,57; Median = 8,0) erfasst. Die Veränderung relativ zur RCT-Baseline betrug zu diesem Zeitpunkt durchschnittlich -4,8 Punkte (SD = 4,57; Median = -5,0) und der LS Mittelwert dieser Veränderung lag bei -3,8 Punkten (SE = 0,69; 95 %-KI = [-5,1; -2,4]; p < 0,0001). Auch für die Patienten, die von der Placebo-Therapie auf eine Ravulizumab-Therapie wechselten, konnte über die Extensionsphase hinweg ein statistisch hoch signifikanter Unterschied im Vergleich zur RCT-Baseline gezeigt werden, was einen Erfolg der Behandlungsumstellung von Placebo auf Ravulizumab bedeutet.

Vergleich zur Extension-Baseline: Ravulizumab/ Ravulizumab

Die Patienten im Versuchsarm des FAS, die sowohl in der RCT-Phase als auch in der Extensionsphase Ravulizumab erhielten, lag der QMG-Gesamtskalenwert zur Extension-Baseline im Mittel bei 11,7 Punkten (SD = 6,12; Median = 11,0). Zu diesem Zeitpunkt erhielten diese Patienten bereits Ravulizumab, sodass der QMG-Gesamtskalenwert gegenüber Baseline der RCT-Phase reduziert wurde. Mit Beginn der Extensionsphase (Woche 28) betrug

der QMG-Gesamtskalenwert dieser Patienten durchschnittlich 11,0 Punkte (SD = 6,30; Median = 11,0) und reduzierte sich damit durchschnittlich um weitere -0,5 Punkte (SD = 2,67; Median = -1,0) gegenüber der Extension-Baseline. Der LS Mittelwert dieser Veränderung wurde mit -0,0 Punkten (SE = 0,40; 95 %-KI = [-0,8; 0,8]; p = 0,9239) berechnet. Zu Woche 60 wurde ein QMG-Gesamtskalenwert von 9,5 Punkten (SD = 6,22; Median = 9,0) erfasst und es zeigte sich eine Verbesserung im Vergleich zur Extension-Baseline im Gesamtskalenwert von durchschnittlich -1,4 Punkte (SD = 3,25; Median = -1,0) mit einem LS Mittelwert von -0,9 Punkten (SE = 0,48; 95 %-KI = [-1,9; 0,0]; p = 0,0555). Somit verbesserte sich der QMG-Gesamtskalenwert zur Woche 60 im Vergleich zur Extension-Baseline mit einem numerischen Vorteil unter der Ravulizumab-Behandlung.

Vergleich zur Extension-Baseline: Placebo/ Ravulizumab

Zur Extension-Baseline betrug der QMG-Gesamtskalenwert der Patienten (FAS), die von Placebo auf Ravulizumab wechselten, durchschnittlich 13,3 Punkte (SD = 5,48; Median = 14,0). Zum Beginn der Extensionsphase, der Woche 28, wurde für die Patienten, die die Therapie wechselten, ein Gesamtskalenwert von durchschnittlich 10,6 Punkten (SD = 5,31; Median = 11,0) erfasst. Es zeigte sich zu diesem Zeitpunkt eine durchschnittliche Veränderung im Gesamtskalenwert im Vergleich zur Extension-Baseline von -2,5 Punkten (SD = 3,42; Median = -2,0). Der LS Mittelwert zu dieser Veränderung lag bei -2,1 Punkten (SE = 0,49; 95 %-KI = [-3,0; -1,1]; p < 0,0001). Zu Woche 60 betrug der mittlere QMG-Gesamtskalenwert 9,2 Punkte (SD = 5,57; Median = 8,0). Es wurde eine Verringerung im Gesamtskalenwert relativ zur Extension-Baseline von durchschnittlich -3,5 Punkten (SD = 4,10; Median = -3,0) dokumentiert. Der korrespondierenden LS Mittelwert lag bei -3,1 Punkten (SE = 0,57; 95 %-KI = [-4,2; -1,9]; p < 0,0001). Somit profitierten die Patienten durch den Therapiewechsel von Placebo zu Ravulizumab von einer statistisch hoch signifikanten Verbesserung der Ausprägung der Muskelschwäche.

Ausprägung der Muskelschwäche im Skalenwert der Subkomponenten des QMG

Tabelle 4-51: Ausprägung der Muskelschwäche von gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (FAS): Veränderung im Skalenwert der Subkomponenten des QMG relativ zur Baseline bis zum Ende der RCT-Phase im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-MG-306

Visite	Statistik	Subkomponenten des QMG (FAS)	
		Placebo N = 89	Ravulizumab N = 86
Bulbär			
Baseline	n	89	86
	Mittelwert (SD)	1,1 (1,36)	1,3 (1,45)
	Median	1,0	1,0
	Min; Max	0,0; 5,0	0,0; 6,0
Woche 1			

Visite	Statistik	Subkomponenten des QMG (FAS)	
		Placebo N = 89	Ravulizumab N = 86
Beobachtete Werte	n	82	82
	Mittelwert (SD)	0,9 (1,33)	1,0 (1,33)
	Median	0,0	1,0
	Min; Max	0,0; 5,0	0,0; 6,0
Veränderung zur Baseline	n	82	82
	Mittelwert (SD)	-0,2 (0,88)	-0,3 (0,90)
	Median	0,0	0,0
	Min; Max	-3,0; 3,0	-3,0; 2,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-0,3 (0,10) -0,5; -0,1	-0,2 (0,10) -0,4; -0,0
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	0,0 (0,13) -0,2; 0,3 0,8690	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	0,02 -0,28; 0,33	
Woche 4			
Beobachtete Werte	n	79	80
	Mittelwert (SD)	0,8 (1,26)	0,9 (1,33)
	Median	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 5,0	0,0; 6,0
Veränderung zur Baseline	n	79	80
	Mittelwert (SD)	-0,2 (1,00)	-0,4 (1,24)
	Median	0,0	0,0
	Min; Max	-4,0; 3,0	-4,0; 2,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-0,3 (0,12) -0,5; -0,0	-0,4 (0,12) -0,6; -0,1
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-0,1 (0,15) -0,4; 0,2 0,5312	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,09 -0,40; 0,22	
Woche 12			
Beobachtete Werte	n	77	74
	Mittelwert (SD)	0,8 (1,25)	0,9 (1,33)
	Median	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 5,0	0,0; 6,0
Veränderung zur	n	77	74

Visite	Statistik	Subkomponenten des QMG (FAS)	
		Placebo N = 89	Ravulizumab N = 86
Baseline	Mittelwert (SD)	-0,3 (1,08)	-0,5 (1,22)
	Median	0,0	0,0
	Min; Max	-4,0; 3,0	-4,0; 2,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-0,4 (0,12) -0,6; -0,1	-0,4 (0,12) -0,7; -0,2
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-0,1 (0,15) -0,4; 0,2 0,5961	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,08 -0,40; 0,24	
Woche 18			
Beobachtete Werte	n	77	82
	Mittelwert (SD)	0,7 (1,11)	0,8 (1,24)
	Median	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 4,0	0,0; 6,0
Veränderung zur Baseline	n	77	82
	Mittelwert (SD)	-0,3 (1,07)	-0,6 (1,26)
	Median	0,0	0,0
	Min; Max	-4,0; 2,0	-4,0; 2,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-0,3 (0,12) -0,6; -0,1	-0,5 (0,12) -0,8; -0,3
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-0,2 (0,15) -0,5; 0,1 0,2296	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,17 -0,49; 0,14	
Woche 26			
Beobachtete Werte	n	81	77
	Mittelwert (SD)	0,7 (1,10)	0,8 (1,30)
	Median	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 4,0	0,0; 6,0
Veränderung zur Baseline	n	81	77
	Mittelwert (SD)	-0,3 (1,13)	-0,6 (1,27)
	Median	0,0	0,0
	Min; Max	-4,0; 3,0	-4,0; 3,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-0,3 (0,12) -0,6; -0,1	-0,5 (0,13) -0,8; -0,3
	Behandlungseffekt (SE) [a]	-0,2 (0,16)	

Visite	Statistik	Subkomponenten des QMG (FAS)	
		Placebo N = 89	Ravulizumab N = 86
	95 %-KI p-Wert [b]	-0,5; 0,1 0,2171	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,18 -0,49; 0,13	
Extremitäten			
Baseline	n	89	86
	Mittelwert (SD)	8,7 (3,68)	9,0 (3,10)
	Median	9,0	9,0
	Min; Max	0,0; 19,0	2,0; 21,0
Woche 1			
Beobachtete Werte	n	82	81
	Mittelwert (SD)	8,7 (4,03)	8,4 (3,31)
	Median	9,0	9,0
	Min; Max	0,0; 19,0	1,0; 21,0
Veränderung zur Baseline	n	82	81
	Mittelwert (SD)	0,0 (1,52)	-0,7 (1,78)
	Median	0,0	0,0
	Min; Max	-3,0; 4,0	-7,0; 3,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	0,1 (0,21) -0,4; 0,5	-0,6 (0,21) -1,0; -0,2
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-0,7 (0,26) -1,2; -0,2 0,0103	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,36 -0,67; -0,05	
Woche 4			
Beobachtete Werte	n	79	80
	Mittelwert (SD)	8,4 (4,13)	7,7 (3,66)
	Median	9,0	7,0
	Min; Max	0,0; 20,0	0,0; 21,0
Veränderung zur Baseline	n	79	80
	Mittelwert (SD)	-0,3 (1,84)	-1,5 (2,18)
	Median	0,0	-1,0
	Min; Max	-8,0; 5,0	-7,0; 4,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-0,2 (0,25) -0,7; 0,3	-1,3 (0,25) -1,8; -0,8
	Behandlungseffekt (SE) [a]	-1,1 (0,32)	

Visite	Statistik	Subkomponenten des QMG (FAS)	
		Placebo N = 89	Ravulizumab N = 86
	95 %-KI p-Wert [b]	-1,7; -0,4 0,0010	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,49 -0,80; -0,17	
Woche 12			
Beobachtete Werte	n	77	74
	Mittelwert (SD)	8,1 (4,29)	7,6 (3,76)
	Median	9,0	7,0
	Min; Max	0,0; 19,0	1,0; 21,0
Veränderung zur Baseline	n	77	74
	Mittelwert (SD)	-0,7 (2,09)	-1,5 (2,32)
	Median	-1,0	-1,0
	Min; Max	-9,0; 4,0	-7,0; 4,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-0,6 (0,26) -1,2; -0,1	-1,4 (0,27) -2,0; -0,9
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-0,8 (0,35) -1,5; -0,1 0,0201	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,35 -0,67; -0,03	
Woche 18			
Beobachtete Werte	n	77	82
	Mittelwert (SD)	8,2 (4,18)	7,4 (4,05)
	Median	9,0	7,0
	Min; Max	0,0; 21,0	0,0; 21,0
Veränderung zur Baseline	n	77	82
	Mittelwert (SD)	-0,5 (2,39)	-1,6 (2,62)
	Median	0,0	-1,0
	Min; Max	-9,0; 4,0	-7,0; 4,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-0,4 (0,30) -1,0; 0,2	-1,5 (0,29) -2,1; -0,9
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-1,1 (0,39) -1,9; -0,3 0,0058	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,42 -0,73; -0,10	
Woche 26			
Beobachtete Werte	n	80	76

Visite	Statistik	Subkomponenten des QMG (FAS)	
		Placebo N = 89	Ravulizumab N = 86
	Mittelwert (SD)	8,3 (4,01)	7,6 (3,74)
	Median	9,0	7,0
	Min; Max	0,0; 19,0	0,0; 21,0
Veränderung zur Baseline	n	80	76
	Mittelwert (SD)	-0,3 (2,23)	-1,4 (2,67)
	Median	0,0	-1,0
	Min; Max	-8,0; 6,0	-9,0; 4,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-0,3 (0,28) -0,9; 0,2	-1,2 (0,29) -1,8; -0,7
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-0,9 (0,37) -1,7; -0,2 0,0134	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,37 -0,69; -0,06	
Atmung			
Baseline	n	89	86
	Mittelwert (SD)	0,9 (1,00)	0,8 (0,94)
	Median	1,0	0,0
	Min; Max	0,0; 3,0	0,0; 3,0
Woche 1			
Beobachtete Werte	n	81	82
	Mittelwert (SD)	0,9 (1,02)	0,7 (0,85)
	Median	1,0	1,0
	Min; Max	0,0; 3,0	0,0; 3,0
Veränderung zur Baseline	n	81	82
	Mittelwert (SD)	0,0 (0,58)	-0,1 (0,55)
	Median	0,0	0,0
	Min; Max	-1,0; 2,0	-2,0; 1,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	0,1 (0,06) -0,1; 0,2	-0,0 (0,06) -0,2; 0,1
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-0,1 (0,08) -0,3; 0,1 0,2836	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,15 -0,46; 0,16	
Woche 4			
Beobachtete Werte	n	76	79

Visite	Statistik	Subkomponenten des QMG (FAS)	
		Placebo N = 89	Ravulizumab N = 86
	Mittelwert (SD)	1,0 (1,06)	0,8 (0,93)
	Median	1,0	1,0
	Min; Max	0,0; 3,0	0,0; 3,0
Veränderung zur Baseline	n	76	79
	Mittelwert (SD)	0,1 (0,68)	0,0 (0,55)
	Median	0,0	0,0
	Min; Max	-2,0; 2,0	-1,0; 1,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	0,1 (0,07) -0,0; 0,3	0,1 (0,07) -0,1; 0,2
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-0,1 (0,09) -0,2; 0,1 0,4830	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,10 -0,42; 0,21	
Woche 12			
Beobachtete Werte	n	72	73
	Mittelwert (SD)	0,8 (0,90)	0,7 (0,90)
	Median	1,0	1,0
	Min; Max	0,0; 3,0	0,0; 3,0
Veränderung zur Baseline	n	72	73
	Mittelwert (SD)	0,0 (0,74)	0,0 (0,67)
	Median	0,0	0,0
	Min; Max	-2,0; 2,0	-1,0; 2,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	0,0 (0,08) -0,1; 0,2	0,0 (0,08) -0,1; 0,2
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	0,0 (0,10) -0,2; 0,2 0,7760	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	0,04 -0,28; 0,37	
Woche 18			
Beobachtete Werte	n	72	79
	Mittelwert (SD)	0,9 (0,98)	0,8 (0,94)
	Median	1,0	0,0
	Min; Max	0,0; 3,0	0,0; 3,0
Veränderung zur Baseline	n	72	79
	Mittelwert (SD)	0,1 (0,65)	0,0 (0,68)

Visite	Statistik	Subkomponenten des QMG (FAS)	
		Placebo N = 89	Ravulizumab N = 86
	Median	0,0	0,0
	Min; Max	-1,0; 2,0	-2,0; 2,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	0,1 (0,08) -0,0; 0,3	0,0 (0,08) -0,1; 0,2
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-0,1 (0,10) -0,3; 0,1 0,3976	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,13 -0,45; 0,19	
Woche 26			
Beobachtete Werte	n	79	77
	Mittelwert (SD)	0,8 (1,00)	0,9 (0,99)
	Median	1,0	1,0
	Min; Max	0,0; 3,0	0,0; 3,0
Veränderung zur Baseline	n	79	77
	Mittelwert (SD)	0,0 (0,66)	0,1 (0,61)
	Median	0,0	0,0
	Min; Max	-2,0; 2,0	-1,0; 2,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	0,1 (0,07) -0,1; 0,2	0,2 (0,08) 0,0; 0,3
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	0,1 (0,10) -0,1; 0,3 0,3415	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	0,14 -0,17; 0,46	
Okulär			
Baseline	n	89	86
	Mittelwert (SD)	3,8 (1,86)	3,7 (2,07)
	Median	4,0	4,0
	Min; Max	0,0; 8,0	0,0; 9,0
Woche 1			
Beobachtete Werte	n	82	82
	Mittelwert (SD)	3,3 (1,90)	2,9 (1,95)
	Median	3,0	3,0
	Min; Max	0,0; 9,0	0,0; 9,0
Veränderung zur Baseline	n	82	82
	Mittelwert (SD)	-0,5 (1,02)	-0,9 (1,38)

Visite	Statistik	Subkomponenten des QMG (FAS)	
		Placebo N = 89	Ravulizumab N = 86
	Median	0,0	-0,5
	Min; Max	-4,0; 1,0	-5,0; 1,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-0,4 (0,15) -0,7; -0,1	-0,8 (0,15) -1,1; -0,5
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-0,4 (0,18) -0,7; -0,0 0,0358	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,29 -0,59; 0,02	
Woche 4			
Beobachtete Werte	n	79	80
	Mittelwert (SD)	3,3 (2,10)	2,7 (2,11)
	Median	3,0	2,0
	Min; Max	0,0; 7,0	0,0; 9,0
Veränderung zur Baseline	n	79	80
	Mittelwert (SD)	-0,5 (1,49)	-1,1 (1,58)
	Median	0,0	-1,0
	Min; Max	-5,0; 2,0	-6,0; 2,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-0,4 (0,18) -0,8; -0,1	-1,0 (0,18) -1,3; -0,6
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-0,5 (0,23) -1,0; -0,1 0,0169	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,35 -0,66; -0,03	
Woche 12			
Beobachtete Werte	n	77	74
	Mittelwert (SD)	3,2 (1,92)	2,7 (2,22)
	Median	3,0	2,0
	Min; Max	0,0; 7,0	0,0; 9,0

Visite	Statistik	Subkomponenten des QMG (FAS)	
		Placebo N = 89	Ravulizumab N = 86
Veränderung zur Baseline	n	77	74
	Mittelwert (SD)	-0,7 (1,50)	-1,0 (1,84)
	Median	0,0	0,0
	Min; Max	-4,0; 2,0	-7,0; 3,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-0,7 (0,19) -1,1; -0,3	-1,0 (0,19) -1,4; -0,6
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-0,3 (0,25) -0,8; 0,2 0,2054	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,19 -0,51; 0,13	
Woche 18			
Beobachtete Werte	n	77	82
	Mittelwert (SD)	3,2 (1,96)	2,3 (2,19)
	Median	3,0	2,0
	Min; Max	0,0; 7,0	0,0; 9,0
Veränderung zur Baseline	n	77	82
	Mittelwert (SD)	-0,6 (1,74)	-1,4 (2,10)
	Median	0,0	-1,0
	Min; Max	-5,0; 3,0	-7,0; 3,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-0,6 (0,21) -1,0; -0,2	-1,3 (0,21) -1,7; -0,9
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-0,7 (0,27) -1,3; -0,2 0,0094	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,39 -0,70; -0,07	
Woche 26			
Beobachtete Werte	n	81	77
	Mittelwert (SD)	3,4 (2,15)	2,5 (2,31)
	Median	3,0	2,0
	Min; Max	0,0; 8,0	0,0; 9,0
Veränderung zur Baseline	n	81	77
	Mittelwert (SD)	-0,3 (1,90)	-1,3 (1,97)
	Median	0,0	-1,0
	Min; Max	-6,0; 4,0	-7,0; 3,0
	LS Mittelwert (SE) [a]	-0,3 (0,21)	-1,2 (0,22)

Visite	Statistik	Subkomponenten des QMG (FAS)	
		Placebo N = 89	Ravulizumab N = 86
	95 %-KI	-0,7; 0,1	-1,6; -0,7
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-0,9 (0,28) -1,4; -0,3 0,0020	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,47 -0,78; -0,15	

Die Baseline der RCT-Phase war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments. Patienten, die einen Cholinesterase-Inhibitor einnahmen, mussten die Dosis für mindestens 10 Stunden vor der Erhebung des QMG aussetzen.

a: Die LS Mittelwerte und der Behandlungseffekt wurden anhand eines MMRM berechnet, welches Behandlungsgruppe, den Stratifizierungsfaktor „Region", den QMG-Skalenwert zu Beginn der Studie, die Visite und die Interaktion zwischen Visite und Behandlungsgruppe berücksichtigte.

b: Der p-Wert stammt aus der eingeschränkten maximalen wahrscheinlichkeitsbasierten (REML) MMRM Analyse, die prüft, ob die LS Mittelwerte für die beiden Behandlungsgruppen identisch sind. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet.

c: Die Effektgröße wurde mit Hilfe von standardisierten Mittelwertdifferenzen nach Hedges' g mit exakten 95 %-KI angegeben.

KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; N: Gesamtanzahl an Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patienten im Analyseset; Max: Maximum; Min: Minimum; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Die Subkomponenten des QMG bilden Beeinträchtigungen des Bulbus (Summe der Items zu sprechen, kauen und schlucken), der Extremitäten (Summe der Items, die aus den folgenden Fähigkeiten bestehen: Streckung rechter und linker Arm, Handgriff links und rechts, Kopfheben, Streckung rechtes und linkes Bein), der Atemwege (Summe der Items zur forcierten Vitalkapazität), der Augen (Summe der Items zu Diplopie, Ptosis und Gesichtsmuskulatur) ab. In der Tabelle 4-51 sind die Ergebnisse zu der Ausprägung der Muskelschwäche der einzelnen Subkomponenten dargestellt (FAS). Diese Ergebnisse zeigen die beobachteten Werte und daraus berechneten Behandlungseffekte im zeitlichen Verlauf bis zum Ende der RCT-Phase der Studie ALXN1210-MG-306 für gMG-Patienten unter Ravulizumab bzw. Placebo jeweils mit Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe.

Beeinträchtigung des Bulbus

Bei der Subkomponente der Beeinträchtigung des Bulbus umfasste der durchschnittliche Skalenwert in der mit Ravulizumab behandelten Gruppe im FAS zur Baseline 1,3 Punkte (SD = 1,45; Median = 1,0). Nach der ersten Behandlungswoche wurde ein mittlerer Skalenwert von 1,0 Punkten (SD = 1,33; Median = 1,0) beobachtet. Dies bedeutete eine durchschnittliche Verbesserung im Skalenwert der entsprechenden Subkomponente im Versuchsarm von durchschnittlich -0,3 Punkten (SD = 0,90; Median = 0,0) relativ zur Baseline mit einem entsprechenden LS Mittelwert für diese Veränderung von -0,2 Punkten (SE = 0,10; 95 %-KI = [-0,4; -0,0]). Für die Patienten in der Placebo-Gruppe lag der Skalenwert bezüglich der Beeinträchtigung des Bulbus zur Baseline im Mittel bei vergleichbaren 1,1 Punkten (SD = 1,36; Median = 1,0). Zu Woche 1 zeigte sich im Kontrollarm ein mittlerer Wert von

0,9 Punkten (SD = 1,33; Median = 0,0) und eine entsprechend geringe Veränderung relativ zur Baseline von im Durchschnitt -0,2 Punkten (SD = 0,88; Median = 0,0). Der LS Mittelwert für diese Veränderung zu Woche 1 wurde mit -0,3 Punkten (SE = 0,10; 95 %-KI = [-0,5; -0,1]) bestimmt. Insgesamt wurde nach einer Woche Behandlung innerhalb des Skalenwerts der Subkomponente zur Beeinträchtigung des Bulbus kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt. Für den Behandlungseffekt zu diesem Zeitpunkt wurden 0,0 Punkte (SE = 0,13; 95 %-KI = [-0,2; 0,3]; p = 0,8690) ermittelt. Für die Effektgröße Hedges‘ g wurde ein Wert von 0,02 (95 %-KI = [-0,28; 0,33]) berechnet.

Nach 12 Wochen unter der Behandlung mit Ravulizumab erreichten die Patienten des FAS einen Skalenwert der Subkomponente zur Beeinträchtigung des Bulbus von durchschnittlich 0,9 Punkten (SD = 1,33; Median = 0,0) mit einer mittleren Veränderung relativ zur Baseline von -0,5 Punkten (SD = 1,22; Median = 0,0) und einem entsprechenden LS Mittelwert von -0,4 Punkten (SE = 0,12; 95 %-KI = [-0,7; -0,2]) für diese Veränderung. Für die Vergleichsgruppe unter Placebo-Behandlung wurde nach Woche 12 mit durchschnittlich 0,8 Punkten (SD = 1,25; Median = 0,0) im Skalenwert dieser Subkomponente eine Veränderung relativ zur Baseline von im Mittel -0,3 Punkten (SD = 1,08; Median = 0,0) beobachtet. Der LS Mittelwert betrug zu diesem Zeitpunkt -0,4 Punkte (SE = 0,12; 95 %-KI = [-0,6; -0,1]). Zu Woche 12 wurde der Behandlungseffekt von Ravulizumab im Vergleich zu Placebo mit -0,1 Punkten (SE = 0,15; 95 %-KI = [-0,4; 0,2]; p = 0,5961) und das Hedges’ g bei -0,08 (95 %-KI = [-0,40; 0,24]) bemessen.

Zum Ende der RCT-Phase nach 26 Wochen (FAS) wurde der mittlere Skalenwert der Subkomponente zur Beeinträchtigung des Bulbus der Ravulizumab-Gruppe bei durchschnittlich 0,8 Punkten (SD = 1,30; Median = 0,0) mit einer mittleren Veränderung relativ zur Baseline von -0,6 Punkten (SD = 1,27; Median = 0,0) festgestellt. Der korrespondierende LS Mittelwert zu dieser Veränderung lag bei -0,5 Punkten (SE = 0,13; 95 %-KI = [-0,8; -0,3]). Für die Patienten der Placebo-Gruppe wurde der mittlere bulbäre Skalenwert bei 0,7 Punkten (SD = 1,10; Median = 0,0) mit einer durchschnittlichen Veränderung relativ zur Baseline von -0,3 Punkten (SD = 1,13; Median = 0,0) dokumentiert. Der LS Mittelwert zu dieser Veränderung betrug -0,3 Punkte (SE = 0,12; 95 %-KI = [-0,6; -0,1]). Im Vergleich zur Kontrollgruppe lag der Behandlungseffekt bei -0,2 Punkten (SE = 0,16; 95 %-KI = [-0,5; 0,1]; **p = 0,2171**) zugunsten der Ravulizumab-Behandlung. Die Effektgröße **Hedges’ g betrug zur Studienwoche 26 -0,18** (95 %-KI = [-0,49; 0,13]). Die Patienten der Ravulizumab-Gruppe verspürten somit potenziell eine leichte Verbesserung des Sprechens, Kauens und Schluckens gegenüber den Patienten der Placebo-Gruppe. Insgesamt wurde jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied im Skalenwert der Subkomponente des QMG zur Beeinträchtigung des Bulbus zwischen dem Versuchsarm und Kontrollarm identifiziert.

Beeinträchtigung der Extremitäten

Bei der Subkomponente des QMG, die sich mit der Beeinträchtigung der Extremitäten befasst, wurde im Versuchsarm mit Ravulizumab im FAS zur Baseline ein durchschnittlicher Skalenwert von 9,0 Punkten (SD = 3,10; Median = 9,0) berichtet. Nach einer Woche lag der

mittlere Skalenwert bei 8,4 Punkten (SD = 3,31; Median = 9,0). Im Vergleich zur Baseline betrug der Wert nach dem der ersten Woche im Versuchsarm durchschnittlich -0,7 Punkte (SD = 1,78; Median = 0,0). Für diese Veränderung wurde der LS Mittelwert mit -0,7 Punkten (SE = 0,21; 95 %-KI = [-1,0; -0,2]) berechnet. In der Placebo-Gruppe lag der Skalenwert in der Subkomponente der Extremitäten zur Baseline im Mittel bei 8,7 Punkten (SD = 3,68; Median = 9,0). Nach Woche 1 blieb dieser Wert auf durchschnittlich 8,7 Punkten (SD = 4,03; Median = 9,0) und die Veränderung im Skalenwert in Relation zur Baseline lag bei 0,0 Punkten (SD = 1,52; Median = 0,0). Der LS Mittelwert für diese Veränderung wurde mit 0,1 Punkten (SE = 0,21; 95 %-KI = [-0,4; 0,5]) berechnet. Der Behandlungseffekt nach der ersten Woche der Studie betrug -0,7 Punkte (SE = 0,26; 95 %-KI = [-1,2; -0,2]; p = 0,0103) und war somit statistisch signifikant zugunsten der Behandlung mit Ravulizumab gegenüber der Placebo-Behandlung. Der Hedges‘ g lag zu diesem Zeitpunkt bei -0,36 (95 %-KI = [-0,67; -0,05]).

Nach einer Behandlungsdauer von 12 Wochen erreichten die Patienten der Ravulizumab-Gruppe (FAS) einen Skalenwert in der Subkomponente Extremitäten von durchschnittlich 7,6 Punkten (SD = 3,76; Median = 7,0) mit einer Veränderung relativ zur Baseline von im Mittel -1,5 Punkten (SD = 2,32; Median = -1,0) und einem der Veränderung entsprechenden LS Mittelwert von -1,4 Punkten (SE = 0,27; 95 %-KI = [-2,0; -0,9]). Bei den Patienten der Placebo-Gruppe wurde zu Woche 12 im Schnitt ein Skalenwert von 8,1 Punkten (SD = 4,29; Median = 9,0) mit einer mittleren Veränderung relativ zur Baseline von -0,7 Punkten (SD = 2,09; Median = -1,0) erfasst. Der entsprechende LS Mittelwert lag bei -0,6 Punkten (SE = 0,26; 95 %-KI = [-1,2; -0,1]). Der Behandlungseffekt in der Subkomponente des QMG zur Beeinträchtigung des Bulbus zu Woche 12 wurde mit -0,8 Punkten (SE = 0,35; 95 %-KI = [-1,5; -0,1]; p = 0,0201) berechnet und war folglich statistisch signifikant zugunsten der Behandlung mit Ravulizumab. Der Hedges’ g betrug zu Woche 12 -0,35 (95 %-KI = [-0,67; -0,03]).

Zu Woche 26 betrug der QMG-Subkomponentenwert der Extremitäten im Versuchsarm des FAS 7,6 Punkte (SD = 3,74; Median = 7,0). Die durchschnittliche Veränderung relativ zur Baseline nach 26 Wochen unter Ravulizumab-Behandlung lag bei -1,4 Punkten (SD = 2,67; Median = -1,0) und der korrespondierenden LS Mittelwert zu dieser Veränderung bei -1,2 Punkte (SE = 0,29; 95 %-KI = [-1,8; -0,7]). In der Placebo-Gruppe wurde der mittlere Skalenwert zu Woche 26 mit 8,3 Punkten (SD = 4,01; Median = 9,0) ermittelt mit einer Veränderung relativ zur Baseline von durchschnittlich -0,3 Punkten (SD = 2,23; Median = 0,0). Der LS Mittelwert zu dieser Veränderung betrug -0,3 Punkte (SE = 0,28; 95 %-KI = [-0,9; 0,2]). Im Vergleich der Versuchsarme wurde ein Behandlungseffekt von -0,9 Punkten (SE = 0,37; 95 %-KI = [-1,7; -0,2]; **p = 0,0134**) berechnet. Bezüglich der Beeinträchtigung von Extremitäten zeigte die Behandlung im Skalenwert der entsprechenden Subkomponente somit einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von Ravulizumab im Vergleich zu Placebo. Die Effektgröße **Hedges’ g betrug zu Woche 26 -0,37** (95 %-KI = [-0,69; -0,06]). Insgesamt verbesserte sich der Skalenwert der Subkomponente Extremitäten des QMG in Relation zur Baseline über die gesamte Behandlungszeit statistisch signifikant.

Beeinträchtigung der Atmung

Bei der Subkomponente des QMG, der die Beeinträchtigung der Atmung abbildet, wurde im Versuchsarm des FAS unter Ravulizumab-Behandlung zur Baseline ein durchschnittlicher Skalenwert von 0,8 Punkten (SD = 0,94; Median = 0,0) dokumentiert. Nach Woche 1 lag der mittlere Skalenwert bei 0,7 Punkten (SD = 0,85; Median = 1,0) bei einer Veränderung relativ zur Baseline von durchschnittlich -0,1 Punkten (SD = 0,55; Median = 0,0). Der entsprechende LS Mittelwert betrug -0,0 Punkte (SE = 0,06; 95 %-KI = [-0,2; 0,1]). In der Placebo-Gruppe betrug der Skalenwert der Subkomponente zur Baseline durchschnittlich 0,9 Punkten (SD = 1,00; Median = 1,0). Nach der ersten Woche blieb der mittlere Wert im Kontrollarm weitestgehend konstant bei 0,9 Punkte (SD = 1,02; Median = 1,0). Damit ergab sich für die Veränderung relativ zur Baseline im Skalenwert eine durchschnittliche Differenz von 0,0 Punkte (SD = 0,58; Median = 0,0). Der LS Mittelwert für diese Veränderung zu Woche 1 wurde mit 0,1 Punkten (SE = 0,06; 95 %-KI = [-0,1; 0,2]) berechnet. Der Behandlungseffekt zu Woche 1 der Studie betrug -0,1 Punkte (SE = 0,08; 95 %-KI = [-0,3; 0,1]; p = 0,2836). Der Hedges‘ g lag zu diesem Zeitpunkt bei -0,15 (95 %-KI = [-0,46; 0,16]).

Nach einer Behandlungsdauer von 12 Wochen mit Ravulizumab erreichten die Patienten im FAS einen Skalenwert in der Subkomponente Atmung von durchschnittlich 0,7 Punkten (SD = 0,90; Median = 1,0). Die Veränderung relativ zur Baseline betrug zu diesem Zeitpunkt im Mittel 0,0 Punkte (SD = 0,67; Median = 0,0) und der für diese Veränderung berechnete LS Mittelwert 0,0 Punkte (SE = 0,08; 95 %-KI = [-0,1; 0,2]). In der Placebo-Gruppe wurde unter den Patienten zu Woche 12 im Durchschnitt ein Skalenwert von 0,8 Punkten (SD = 0,90; Median = 1,0) mit einer Veränderung relativ zur Baseline von 0,0 Punkten (SD = 0,74; Median = 0,0) und einem LS Mittelwert von 0,0 Punkten (SE = 0,08; 95 %-KI = [-0,1; 0,2]) erreicht. Der Behandlungseffekt von Ravulizumab gegenüber Placebo betrug zu Woche 12 0,0 Punkte (SE = 0,10; 95 %-KI = [-0,2; 0,2]; p = 0,7760). Der Hedges’ g lag zu Woche 12 bei 0,04 (95 %-KI = [-0,28; 0,37]).

Zu Woche 26 (FAS) betrug der durchschnittliche Skalenwert der QMG-Subkomponente der Atmung im Versuchsarm 0,9 Punkte (SD = 0,99; Median = 1,0). Die Veränderung relativ zur Baseline lag bei durchschnittlich 0,1 Punkten (SD = 0,61; Median = 0,0) mit einem LS Mittelwert für diese Veränderung von 0,2 Punkten (SE = 0,08; 95 %-KI = [0,0; 0,3]). In der Placebo-Gruppe betrug der Skalenwert der Subkomponente Atmung im Durchschnitt 0,8 Punkte (SD = 1,00; Median = 1,0). Für diese Patientengruppe ergab sich nach 26 Wochen eine durchschnittliche Veränderung relativ zur Baseline von 0,0 Punkten (SD = 0,66; Median = 0,0) bei einem LS Mittelwert von 0,1 Punkten (SE = 0,07; 95 %-KI = [-0,1; 0,2]). Im Vergleich der Studienarme wurde ein Behandlungseffekt von 0,1 Punkten (SE = 0,10; 95 %-KI = [-0,1; 0,3]; **p = 0,3415**) berechnet. Die Effektgröße **Hedges’ g betrug zu Woche 26 0,14** (95 %-KI = [-0,17; 0,46]). Insgesamt konnte für den Skalenwert im Bereich der Subkomponente Beeinträchtigung der Atmung kein statistisch signifikanter Effekt der Behandlung mit Ravulizumab identifiziert werden.

Beeinträchtigung der Augen

Für die Subkomponente des QMG-Skalenwerts der Beeinträchtigung der Augen wurden in der Ravulizumab-Gruppe des FAS zur Baseline durchschnittlich 3,7 Punkte (SD = 2,07; Median = 4,0) angegeben. Nach 1 Woche Behandlung mit Ravulizumab wurde ein mittlerer Skalenwert von 2,9 Punkten (SD = 1,95; Median = 3,0) beobachtet. So verbesserte sich der Skalenwert im Versuchsarm um durchschnittlich -0,9 Punkte (SD = 1,38; Median = -0,5) relativ zur Baseline. Der LS Mittelwert für diese Veränderung ergab -0,8 Punkte (SE = 0,15; 95 %-KI = [-1,1; -0,5]). In der Placebo-Gruppe lag der Skalenwert der Subkomponente Augen zur Baseline im Mittel bei 3,8 Punkten (SD = 1,86; Median = 4,0). Nach der einwöchigen Behandlung betrug der Wert im Kontrollarm 3,3 Punkte (SD = 1,90; Median = 3,0) bei einer entsprechenden Veränderung relativ zur Baseline von -0,5 Punkten (SD = 1,02; Median = 0,0). Der LS Mittelwert zur Woche 1 wurde mit -0,4 Punkten (SE = 0,15; 95 %-KI = [-0,7; -0,1]) bestimmt. Der Behandlungseffekt nach der ersten Studienwoche betrug -0,4 Punkte (SE = 0,18; 95 %-KI = [-0,7; -0,0]; p = 0,0358). Insgesamt wurde nach einer Woche Behandlung anhand des Skalenwerts der Subkomponente Augen ein statistisch signifikanter Vorteil der Behandlung mit Ravulizumab im Vergleich zur Placebo-Behandlung festgestellt. Für die Effektgröße Hedges‘ g wurde ein Wert von -0,29 (95 %-KI = [-0,59; 0,02]) berechnet.

Nach 12 Wochen Behandlung mit Ravulizumab erreichten die Patienten im FAS einen durchschnittlichen Skalenwert der Subkomponente zur Beeinträchtigung der Augen von 2,7 Punkten (SD = 2,22; Median = 2,0). Bei den Patienten der Ravulizumab-Gruppe wurde eine durchschnittliche Verbesserung zur Baseline von -1,0 Punkten (SD = 1,84; Median = 0,0) beobachtet. Der entsprechende LS Mittelwert betrug -1,0 Punkte (SE = 0,19; 95 %-KI = [-1,4; -0,6]). Nach der 12-wöchigen Behandlung mit Placebo lag der Skalenwert bei 3,2 Punkten (SD = 1,92; Median = 3,0) mit einer Veränderung relativ zur Baseline um -0,7 Punkte (SD = 1,50; Median = 0,0) und einem LS Mittelwert von -0,7 Punkten (SE = 0,19; 95 %-KI = [-1,1; -0,3]). Im Vergleich der Behandlungsgruppen betrug der Behandlungseffekt -0,3 Punkte (SE = 0,25; 95 %-KI = [-0,8; 0,2]; p = 0,2054). Der berechnete Hedges’ g lag bei -0,19 (95 %-KI = [-0,51; 0,13]).

Zu Woche 26 (FAS) betrug der mittlere Skalenwert der Subkomponente Augen im QMG für die Ravulizumab-Gruppe 2,5 Punkte (SD = 2,31; Median = 2,0). Somit zeigte sich zum Ende der RCT-Phase eine durchschnittliche Veränderung im Skalenwert im Vergleich zur Baseline von -1,3 Punkten (SD = 1,97; Median = -1,0). Der LS Mittelwert dieser Veränderung ergab -1,2 Punkte (SE = 0,22; 95 %-KI = [-1,6; -0,7]). In der Placebo-Gruppe lag der mittlere Skalenwert nach Woche 26 bei 3,4 Punkten (SD = 2,15; Median = 3,0). Dies bedeutete eine Veränderung relativ zur Baseline von -0,3 Punkten (SD = 1,90; Median = 0,0). Der LS Mittelwert zu dieser Veränderung betrug -0,3 Punkte (SE = 0,21; 95 %-KI = [-0,7; 0,1]). Im Vergleich der Versuchsarme lag der Behandlungseffekt bei -0,9 Punkten (SE = 0,28; 95 %-KI = [-1,4; -0,3]; **p = 0,0020**) und war damit statistisch signifikant zugunsten der Ravulizumab-Behandlung. Die Effektgröße **Hedges’ g betrug zur Studienwoche 26 -0,47** (95 %-KI = [-0,78; -0,15]).

Anhand des Skalenwertes der entsprechenden Subkomponente verbesserte sich die Beeinträchtigung der Augen statistisch signifikant durch die Behandlung mit Ravulizumab.

Tabelle 4-52: Ausprägung der Muskelschwäche von gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe und Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe (FAS): Veränderung Skalenwert der Subkomponenten des QMG relativ zur Baseline bis zu Woche 60 der offenen Extensionsphase-Phase im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-MG-306

Visite	Statistik	Subkomponenten des QMG (Open Label Extension Set)			
		RCT Baseline		OLE Baseline	
		Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/ Ravulizumab N = 78	Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/ Ravulizumab N = 78
Bulbär					
OLE Baseline					
Beobachtete Werte	n	–	–	83	78
	Mittelwert (SD)	–	–	0,7 (1,14)	0,7 (1,29)
	Median	–	–	0,0	0,0
	Min; Max	–	–	0,0; 5,0	0,0; 6,0
Woche 28					
Beobachtete Werte	n	78	75	78	75
	Mittelwert (SD)	0,5 (0,80)	0,7 (1,29)	0,5 (0,80)	0,7 (1,29)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 3,0	0,0; 6,0	0,0; 3,0	0,0; 6,0
Veränderung zur Baseline	n	78	75	78	75
	Mittelwert (SD)	-0,6 (1,20)	-0,6 (1,21)	-0,3 (0,87)	-0,1 (0,68)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	-4,0; 2,0	-4,0; 2,0	-3,0; 2,0	-2,0; 2,0
Woche 30					
Beobachtete Werte	n	74	67	74	67
	Mittelwert (SD)	0,4 (0,85)	0,6 (1,24)	0,4 (0,85)	0,6 (1,24)

Visite	Statistik	Subkomponenten des QMG (Open Label Extension Set)			
		RCT Baseline		OLE Baseline	
		Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/ Ravulizumab N = 78	Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/ Ravulizumab N = 78
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 3,0	0,0; 6,0	0,0; 3,0	0,0; 6,0
Veränderung zur Baseline	n	74	67	74	67
	Mittelwert (SD)	-0,6 (1,09)	-0,8 (1,26)	-0,3 (0,76)	-0,2 (0,78)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	-4,0; 1,0	-4,0; 2,0	-3,0; 1,0	-2,0; 2,0
Woche 36					
Beobachtete Werte	n	80	76	80	76
	Mittelwert (SD)	0,5 (0,98)	0,8 (1,34)	0,5 (0,98)	0,8 (1,34)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 5,0	0,0; 6,0	0,0; 5,0	0,0; 6,0
Veränderung zur Baseline	n	80	76	80	76
	Mittelwert (SD)	-0,6 (1,30)	-0,6 (1,17)	-0,3 (0,79)	0,0 (0,69)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	-4,0; 2,0	-4,0; 3,0	-3,0; 1,0	-2,0; 2,0
Woche 38					
Beobachtete Werte	n	70	66	70	66
	Mittelwert (SD)	0,4 (0,79)	0,9 (1,60)	0,4 (0,79)	0,9 (1,60)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 3,0	0,0; 6,0	0,0; 3,0	0,0; 6,0

Visite	Statistik	Subkomponenten des QMG (Open Label Extension Set)			
		RCT Baseline		OLE Baseline	
		Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/ Ravulizumab N = 78	Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/ Ravulizumab N = 78
Veränderung zur Baseline	n	70	66	70	66
	Mittelwert (SD)	-0,6 (1,07)	-0,5 (1,18)	-0,2 (0,55)	0,1 (1,02)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	-4,0; 1,0	-4,0; 4,0	-2,0; 1,0	-2,0; 6,0
Woche 44					
Beobachtete Werte	n	76	74	76	74
	Mittelwert (SD)	0,3 (0,72)	0,7 (1,24)	0,3 (0,72)	0,7 (1,24)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 3,0	0,0; 6,0	0,0; 3,0	0,0; 6,0
Veränderung zur Baseline	n	76	74	76	74
	Mittelwert (SD)	-0,6 (1,23)	-0,6 (1,16)	-0,3 (0,84)	0,0 (0,91)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	-5,0; 1,0	-4,0; 2,0	-5,0; 1,0	-3,0; 4,0
Woche 52					
Beobachtete Werte	n	73	72	73	72
	Mittelwert (SD)	0,4 (0,87)	0,7 (1,21)	0,4 (0,87)	0,7 (1,21)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 4,0	0,0; 6,0	0,0; 4,0	0,0; 6,0
Veränderung zur Baseline	n	73	72	73	72
	Mittelwert (SD)	-0,6 (1,28)	-0,5 (1,27)	-0,2 (0,91)	0,0 (0,92)

Visite	Statistik	Subkomponenten des QMG (Open Label Extension Set)			
		RCT Baseline		OLE Baseline	
		Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/ Ravulizumab N = 78	Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/ Ravulizumab N = 78
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	-5,0; 2,0	-4,0; 3,0	-5,0; 2,0	-3,0; 3,0
Woche 60					
Beobachtete Werte	n	57	55	57	55
	Mittelwert (SD)	0,4 (0,88)	0,5 (1,14)	0,4 (0,88)	0,5 (1,14)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 4,0	0,0; 6,0	0,0; 4,0	0,0; 6,0
Veränderung zur Baseline	n	57	55	57	55
	Mittelwert (SD)	-0,7 (1,38)	-0,6 (1,17)	-0,3 (1,05)	-0,1 (0,80)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	-5,0; 1,0	-4,0; 2,0	-5,0; 2,0	-2,0; 2,0
Extremitäten					
OLE Baseline					
Beobachtete Werte	n	–	–	83	78
	Mittelwert (SD)	–	–	8,3 (3,93)	7,6 (3,76)
	Median	–	–	9,0	7,0
	Min; Max	–	–	0,0; 19,0	0,0; 21,0
Woche 28					
Beobachtete Werte	n	78	73	78	73
	Mittelwert (SD)	7,1 (4,00)	7,2 (3,95)	7,1 (4,00)	7,2 (3,95)

Visite	Statistik	Subkomponenten des QMG (Open Label Extension Set)			
		RCT Baseline		OLE Baseline	
		Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/ Ravulizumab N = 78	Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/ Ravulizumab N = 78
	Median	7,0	7,0	7,0	7,0
	Min; Max	0,0; 19,0	0,0; 21,0	0,0; 19,0	0,0; 21,0
Veränderung zur Baseline	n	78	73	78	73
	Mittelwert (SD)	-1,5 (2,56)	-1,9 (2,91)	-1,0 (1,84)	-0,4 (1,70)
	Median	-1,0	-2,0	-0,5	0,0
	Min; Max	-9,0; 4,0	-8,0; 4,0	-7,0; 3,0	-6,0; 4,0
Woche 30					
Beobachtete Werte	n	73	65	73	65
	Mittelwert (SD)	7,1 (4,10)	6,7 (4,08)	7,1 (4,10)	6,7 (4,08)
	Median	7,0	6,0	7,0	6,0
	Min; Max	0,0; 19,0	0,0; 21,0	0,0; 19,0	0,0; 21,0
Veränderung zur Baseline	n	73	65	73	65
	Mittelwert (SD)	-1,5 (2,94)	-2,4 (2,84)	-1,1 (2,04)	-1,0 (1,85)
	Median	-2,0	-2,0	-1,0	-1,0
	Min; Max	-11,0; 6,0	-10,0; 3,0	-7,0; 5,0	-7,0; 3,0
Woche 36					
Beobachtete Werte	n	80	75	80	75
	Mittelwert (SD)	7,0 (4,16)	6,9 (4,07)	7,0 (4,16)	6,9 (4,07)
	Median	7,0	7,0	7,0	7,0
	Min; Max	0,0; 19,0	0,0; 21,0	0,0; 19,0	0,0; 21,0

Visite	Statistik	Subkomponenten des QMG (Open Label Extension Set)			
		RCT Baseline		OLE Baseline	
		Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/ Ravulizumab N = 78	Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/ Ravulizumab N = 78
Veränderung zur Baseline	n	80	75	80	75
	Mittelwert (SD)	-1,6 (3,04)	-2,2 (3,00)	-1,2 (2,43)	-0,8 (1,82)
	Median	-1,5	-2,0	-1,0	0,0
	Min; Max	-14,0; 6,0	-10,0; 3,0	-9,0; 5,0	-6,0; 3,0
Woche 38					
Beobachtete Werte	n	70	64	70	64
	Mittelwert (SD)	6,7 (4,09)	7,3 (4,41)	6,7 (4,09)	7,3 (4,41)
	Median	7,0	8,0	7,0	8,0
	Min; Max	0,0; 19,0	0,0; 21,0	0,0; 19,0	0,0; 21,0
Veränderung zur Baseline	n	70	64	70	64
	Mittelwert (SD)	-1,8 (2,77)	-1,9 (3,28)	-1,2 (1,93)	-0,5 (1,86)
	Median	-2,0	-2,0	-1,0	0,0
	Min; Max	-12,0; 5,0	-10,0; 5,0	-8,0; 3,0	-4,0; 4,0
Woche 44					
Beobachtete Werte	n	75	73	75	73
	Mittelwert (SD)	7,0 (4,17)	6,7 (4,11)	7,0 (4,17)	6,7 (4,11)
	Median	7,0	7,0	7,0	7,0
	Min; Max	0,0; 18,0	0,0; 21,0	0,0; 18,0	0,0; 21,0
Veränderung zur Baseline	n	75	73	75	73
	Mittelwert (SD)	-1,7 (2,81)	-2,4 (3,13)	-1,1 (2,08)	-1,0 (1,99)

Visite	Statistik	Subkomponenten des QMG (Open Label Extension Set)			
		RCT Baseline		OLE Baseline	
		Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/ Ravulizumab N = 78	Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/ Ravulizumab N = 78
	Median	-2,0	-2,0	-1,0	-1,0
	Min; Max	-12,0; 5,0	-10,0; 4,0	-8,0; 3,0	-7,0; 3,0
Woche 52					
Beobachtete Werte	n	73	70	73	70
	Mittelwert (SD)	7,1 (4,30)	6,8 (4,07)	7,1 (4,30)	6,8 (4,07)
	Median	7,0	7,0	7,0	7,0
	Min; Max	0,0; 20,0	0,0; 21,0	0,0; 20,0	0,0; 21,0
Veränderung zur Baseline	n	73	70	73	70
	Mittelwert (SD)	-1,6 (3,03)	-2,2 (3,03)	-1,2 (2,56)	-0,7 (1,91)
	Median	-2,0	-2,0	-1,0	-0,5
	Min; Max	-9,0; 6,0	-11,0; 4,0	-9,0; 5,0	-7,0; 3,0
Woche 60					
Beobachtete Werte	n	57	54	57	54
	Mittelwert (SD)	6,7 (4,22)	6,3 (3,89)	6,7 (4,22)	6,3 (3,89)
	Median	6,0	6,0	6,0	6,0
	Min; Max	0,0; 19,0	0,0; 21,0	0,0; 19,0	0,0; 21,0
Veränderung zur Baseline	n	57	54	57	54
	Mittelwert (SD)	-2,1 (2,99)	-2,4 (2,84)	-1,5 (2,40)	-0,7 (1,92)
	Median	-2,0	-2,0	-1,0	0,0
	Min; Max	-10,0; 6,0	-10,0; 3,0	-8,0; 4,0	-6,0; 3,0

Visite	Statistik	Subkomponenten des QMG (Open Label Extension Set)			
		RCT Baseline		OLE Baseline	
		Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/ Ravulizumab N = 78	Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/ Ravulizumab N = 78
Atmung					
OLE Baseline					
Beobachtete Werte	n	–	–	83	78
	Mittelwert (SD)	–	–	0,9 (1,04)	0,9 (1,01)
	Median	–	–	1,0	1,0
	Min; Max	–	–	0,0; 3,0	0,0; 3,0
Woche 28					
Beobachtete Werte	n	69	73	69	73
	Mittelwert (SD)	0,7 (0,94)	0,8 (1,02)	0,7 (0,94)	0,8 (1,02)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 3,0	0,0; 3,0	0,0; 3,0	0,0; 3,0
Veränderung zur Baseline	n	69	73	69	73
	Mittelwert (SD)	-0,1 (0,67)	0,1 (0,64)	-0,2 (0,51)	-0,1 (0,55)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	-2,0; 2,0	-1,0; 3,0	-2,0; 1,0	-2,0; 2,0
Woche 30					
Beobachtete Werte	n	67	65	67	65
	Mittelwert (SD)	0,8 (0,94)	0,7 (0,96)	0,8 (0,94)	0,7 (0,96)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 3,0	0,0; 3,0	0,0; 3,0	0,0; 3,0

Visite	Statistik	Subkomponenten des QMG (Open Label Extension Set)			
		RCT Baseline		OLE Baseline	
		Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/ Ravulizumab N = 78	Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/ Ravulizumab N = 78
Veränderung zur Baseline	n	67	65	67	65
	Mittelwert (SD)	-0,1 (0,81)	0,1 (0,53)	-0,1 (0,75)	-0,1 (0,47)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	-3,0; 2,0	-1,0; 1,0	-3,0; 2,0	-1,0; 1,0
Woche 36					
Beobachtete Werte	n	75	73	75	73
	Mittelwert (SD)	0,7 (0,93)	0,8 (0,99)	0,7 (0,93)	0,8 (0,99)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 3,0	0,0; 3,0	0,0; 3,0	0,0; 3,0
Veränderung zur Baseline	n	75	73	75	73
	Mittelwert (SD)	-0,1 (0,83)	0,0 (0,65)	-0,1 (0,72)	-0,1 (0,53)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	-3,0; 2,0	-1,0; 2,0	-3,0; 1,0	-2,0; 1,0
Woche 38					
Beobachtete Werte	n	65	63	65	63
	Mittelwert (SD)	0,7 (0,92)	0,8 (1,01)	0,7 (0,92)	0,8 (1,01)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 3,0	0,0; 3,0	0,0; 3,0	0,0; 3,0
Veränderung zur Baseline	n	65	63	65	63
	Mittelwert (SD)	-0,1 (0,89)	0,1 (0,57)	-0,1 (0,81)	-0,1 (0,59)

Visite	Statistik	Subkomponenten des QMG (Open Label Extension Set)			
		RCT Baseline		OLE Baseline	
		Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/ Ravulizumab N = 78	Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/ Ravulizumab N = 78
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	-2,0; 3,0	-1,0; 2,0	-3,0; 3,0	-2,0; 2,0
Woche 44					
Beobachtete Werte	n	71	71	71	71
	Mittelwert (SD)	0,7 (0,96)	0,7 (0,89)	0,7 (0,96)	0,7 (0,89)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 3,0	0,0; 3,0	0,0; 3,0	0,0; 3,0
Veränderung zur Baseline	n	71	71	71	71
	Mittelwert (SD)	-0,2 (0,77)	0,0 (0,52)	-0,2 (0,64)	-0,2 (0,67)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	-2,0; 2,0	-1,0; 1,0	-3,0; 1,0	-3,0; 2,0
Woche 52					
Beobachtete Werte	n	64	70	64	70
	Mittelwert (SD)	0,6 (0,84)	0,7 (0,89)	0,6 (0,84)	0,7 (0,89)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 3,0	0,0; 3,0	0,0; 3,0	0,0; 3,0
Veränderung zur Baseline	n	64	70	64	70
	Mittelwert (SD)	-0,1 (0,73)	0,0 (0,58)	-0,1 (0,69)	-0,1 (0,59)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	-2,0; 2,0	-1,0; 2,0	-3,0; 1,0	-2,0; 1,0

Visite	Statistik	Subkomponenten des QMG (Open Label Extension Set)			
		RCT Baseline		OLE Baseline	
		Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/ Ravulizumab N = 78	Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/ Ravulizumab N = 78
Woche 60					
Beobachtete Werte	n	49	52	49	52
	Mittelwert (SD)	0,5 (0,87)	0,7 (0,86)	0,5 (0,87)	0,7 (0,86)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 3,0	0,0; 3,0	0,0; 3,0	0,0; 3,0
Veränderung zur Baseline	n	49	52	49	52
	Mittelwert (SD)	-0,2 (0,73)	-0,1 (0,65)	-0,2 (0,74)	-0,3 (0,74)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	-3,0; 1,0	-2,0; 1,0	-3,0; 1,0	-3,0; 1,0
Okulär					
OLE Baseline					
Beobachtete Werte	n	–	–	83	78
	Mittelwert (SD)	–	–	3,4 (2,14)	2,4 (2,27)
	Median	–	–	3,0	2,0
	Min; Max	–	–	0,0; 8,0	0,0; 9,0
Woche 28					
Beobachtete Werte	n	78	75	78	75
	Mittelwert (SD)	2,5 (1,99)	2,5 (2,28)	2,5 (1,99)	2,5 (2,28)
	Median	2,0	2,0	2,0	2,0
	Min; Max	0,0; 7,0	0,0; 9,0	0,0; 7,0	0,0; 9,0

Visite	Statistik	Subkomponenten des QMG (Open Label Extension Set)			
		RCT Baseline		OLE Baseline	
		Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/ Ravulizumab N = 78	Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/ Ravulizumab N = 78
Veränderung zur Baseline	n	78	75	78	75
	Mittelwert (SD)	-1,3 (1,99)	-1,3 (2,00)	-1,0 (1,63)	0,0 (1,20)
	Median	-1,0	-1,0	-1,0	0,0
	Min; Max	-7,0; 4,0	-7,0; 4,0	-7,0; 3,0	-6,0; 4,0
Woche 30					
Beobachtete Werte	n	74	66	74	66
	Mittelwert (SD)	2,3 (2,07)	2,3 (2,34)	2,3 (2,07)	2,3 (2,34)
	Median	2,0	1,0	2,0	1,0
	Min; Max	0,0; 7,0	0,0; 9,0	0,0; 7,0	0,0; 9,0
Veränderung zur Baseline	n	74	66	74	66
	Mittelwert (SD)	-1,4 (2,10)	-1,5 (2,16)	-1,1 (1,79)	-0,2 (1,44)
	Median	-1,0	-1,0	-1,0	0,0
	Min; Max	-7,0; 4,0	-8,0; 3,0	-7,0; 3,0	-7,0; 3,0
Woche 36					
Beobachtete Werte	n	80	76	80	76
	Mittelwert (SD)	2,4 (2,15)	2,3 (2,30)	2,4 (2,15)	2,3 (2,30)
	Median	2,0	1,0	2,0	1,0
	Min; Max	0,0; 7,0	0,0; 9,0	0,0; 7,0	0,0; 9,0
Veränderung zur Baseline	n	80	76	80	76
	Mittelwert (SD)	-1,4 (2,16)	-1,5 (2,19)	-1,1 (1,88)	-0,2 (1,33)

Visite	Statistik	Subkomponenten des QMG (Open Label Extension Set)			
		RCT Baseline		OLE Baseline	
		Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/ Ravulizumab N = 78	Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/ Ravulizumab N = 78
	Median	-1,0	-1,0	-1,0	0,0
	Min; Max	-7,0; 5,0	-7,0; 4,0	-6,0; 2,0	-6,0; 3,0
Woche 38					
Beobachtete Werte	n	70	65	70	65
	Mittelwert (SD)	2,2 (1,97)	2,5 (2,43)	2,2 (1,97)	2,5 (2,43)
	Median	2,0	2,0	2,0	2,0
	Min; Max	0,0; 7,0	0,0; 9,0	0,0; 7,0	0,0; 9,0
Veränderung zur Baseline	n	70	65	70	65
	Mittelwert (SD)	-1,5 (1,97)	-1,2 (2,19)	-1,2 (1,74)	0,0 (1,55)
	Median	-1,0	-1,0	-1,0	0,0
	Min; Max	-6,0; 2,0	-7,0; 4,0	-7,0; 2,0	-5,0; 5,0
Woche 44					
Beobachtete Werte	n	76	74	76	74
	Mittelwert (SD)	2,2 (1,94)	2,3 (2,21)	2,2 (1,94)	2,3 (2,21)
	Median	2,0	2,0	2,0	2,0
	Min; Max	0,0; 7,0	0,0; 9,0	0,0; 7,0	0,0; 9,0
Veränderung zur Baseline	n	76	74	76	74
	Mittelwert (SD)	-1,6 (2,21)	-1,4 (2,10)	-1,3 (1,89)	-0,2 (1,20)
	Median	-2,0	-1,0	-1,0	0,0
	Min; Max	-7,0; 5,0	-7,0; 3,0	-6,0; 6,0	-4,0; 3,0

Visite	Statistik	Subkomponenten des QMG (Open Label Extension Set)			
		RCT Baseline		OLE Baseline	
		Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/ Ravulizumab N = 78	Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/ Ravulizumab N = 78
Woche 52					
Beobachtete Werte	n	73	72	73	72
	Mittelwert (SD)	2,0 (1,76)	2,3 (2,35)	2,0 (1,76)	2,3 (2,35)
	Median	2,0	1,0	2,0	1,0
	Min; Max	0,0; 7,0	0,0; 9,0	0,0; 7,0	0,0; 9,0
Veränderung zur Baseline	n	73	72	73	72
	Mittelwert (SD)	-1,8 (1,92)	-1,6 (2,26)	-1,4 (1,72)	-0,3 (1,20)
	Median	-1,0	-1,0	-1,0	0,0
	Min; Max	-7,0; 2,0	-7,0; 3,0	-6,0; 2,0	-5,0; 3,0
Woche 60					
Beobachtete Werte	n	57	55	57	55
	Mittelwert (SD)	2,2 (2,00)	2,1 (2,16)	2,2 (2,00)	2,1 (2,16)
	Median	2,0	1,0	2,0	1,0
	Min; Max	0,0; 7,0	0,0; 9,0	0,0; 7,0	0,0; 9,0
Veränderung zur Baseline	n	57	55	57	55
	Mittelwert (SD)	-1,8 (1,94)	-1,8 (2,28)	-1,4 (1,94)	-0,3 (1,72)
	Median	-2,0	-1,0	-1,0	0,0
	Min; Max	-7,0; 2,0	-8,0; 3,0	-7,0; 2,0	-7,0; 4,0

Die Baseline der RCT-Phase war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments, Die Extension-Baseline war definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Infusion des Studienmedikaments in der Extensionsphase. Patienten, die einen Cholinesterase-Inhibitor einnahmen, mussten die Dosis für mindestens 10 Stunden vor der Erhebung des QMG aussetzen.

Visite	Statistik	Subkomponenten des QMG (Open Label Extension Set)			
		RCT Baseline		OLE Baseline	
		Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/ Ravulizumab N = 78	Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/ Ravulizumab N = 78
KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; N: Gesamtanzahl an Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patienten im Analyseset; Max: Maximum; Min: Minimum; OLE: offene Extensionsphase (engl; open label extension); RCT: randomisierte kontrollierte Studie (engl; randomized controlled trial); SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler					

Die Subkomponenten des QMG bilden Beeinträchtigungen des Bulbus (Summe der Items zu sprechen, kauen und schlucken), der Extremitäten (Summe der Items, die aus den folgenden Fähigkeiten bestehen: Streckung rechter und linker Arm, Handgriff links und rechts, Kopfheben, Streckung rechtes und linkes Bein), der Atemwege (Summe der Items zur forcierten Vitalkapazität), der Augen (Summe der Items zu Diplopie, Ptosis und Gesichtsmuskulatur) ab. In der Tabelle 4-52 sind die Ergebnisse zu der Ausprägung der Muskelschwäche der einzelnen Subkomponenten zusammengefasst. Diese Ergebnisse zeigen die beobachteten Werte und daraus berechneten Behandlungsdifferenz relativ zur RCT- und Extension-Baseline bis zu Woche 60 der offenen Extensionsphase-Phase im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-MG-306 für das FAS.

Beeinträchtigung des Bulbus

Vergleich zur RCT-Baseline: Ravulizumab/Ravulizumab

Tabelle 4-52 zeigt die Skalenwerte der Subkomponente der Beeinträchtigung des Bulbus im zeitlichen Verlauf der Extensionsphase im Vergleich zur RCT-Baseline (FAS). Die RCT-Baseline entspricht der Baseline der Tabelle 4-51. Für die Patienten, die Ravulizumab über die RCT-Phase hinaus auch während der Extensionsphase bekamen, lag der Skalenwert nach Beginn der Extensionsphase (Woche 28) durchschnittlich bei 0,7 Punkten (SD = 1,29; Median = 0,0). Damit reduzierte sich der durchschnittliche Skalenwert im Vergleich zur RCT-Baseline der Patienten unter Ravulizumab um -0,6 Punkte (SD = 1,21; Median = 0,0). Nach Woche 60, zu Woche 60, wurde für die Patienten unter der kontinuierlichen Behandlung ein Skalenwert von durchschnittlich 0,5 Punkten (SD = 1,14; Median = 9,0) beobachtet. Dadurch ergab sich zur RCT-Baseline eine durchschnittliche Verbesserung im Skalenwert um -0,6 Punkte (SD = 1,17; Median = 0,0). Für die Patienten unter der durchgängigen Ravulizumab Therapie blieb die Veränderung im Skalenwert zur RCT-Baseline für die Subkomponente der Beeinträchtigung des Bulbus über den zeitlichen Verlauf der Extensionsphase konstant bei einer Verbesserung.

Vergleich zur RCT-Baseline: Placebo/ Ravulizumab

Nach Beginn der Extensionsphase, der Woche 28, lag der Skalenwert der Patienten des FAS, die von der Behandlung mit Placebo auf eine Behandlung mit Ravulizumab wechselten bei durchschnittlich 0,5 Punkten (SD = 0,80; Median = 0,0). Im Vergleich zu der RCT-Baseline zeigte sich damit im Durchschnitt eine Verbesserung von -0,6 Punkten (SD = 1,20; Median = 0,0). Zu Woche 60 wurde ein durchschnittlicher Wert von 0,4 Punkten (SD = 0,88; Median = 0,0) erfasst. Dadurch ergab sich zur RCT-Baseline eine Verbesserung von -0,7 Punkte (SD = 1,38; Median = 0,0). Auch für die Patienten, die zur Extensionsphase die Therapie wechselten, konnte über die Extensionsphase hinweg eine konstante Differenz zugunsten der Ravulizumab-Behandlung in den beobachteten Punkten im Vergleich zur RCT-Baseline erfasst werden.

Vergleich zur Extension-Baseline: Ravulizumab/Ravulizumab

Tabelle 4-52 zeigt die Skalenwerte der Subkomponente der Beeinträchtigung des Bulbus im zeitlichen Verlauf der Extensionsphase im Vergleich zur Extension-Baseline (FAS). Für die

Patienten, die sowohl in der RCT-Phase als auch in der Extensionsphase Ravulizumab erhielten, umfasste der Skalenwert zur Extension-Baseline im Mittel 0,7 Punkte (SD = 1,29; Median = 0,0). Zu diesem Zeitpunkt erhielten diese Patienten bereits Ravulizumab, sodass der Skalenwert gegenüber Baseline der RCT-Phase reduziert wurde. Mit Beginn der Extensionsphase (Woche 28) betrug der Skalenwert für diese Patienten im Durchschnitt 0,7 Punkte (SD = 1,29; Median = 0,0) und reduzierte sich damit um durchschnittlich -0,1 Punkte (SD = 0,68; Median = 0,0). Nach 60 Wochen Ravulizumab-Behandlung, zu Woche 60, wurde für diese Patientengruppe im Skalenwert ein durchschnittlicher Wert von 0,5 Punkten (SD = 1,14; Median = 0,0) erfasst. Im Vergleich zur Extension-Baseline zeigte sich damit eine Verbesserung im Skalenwert von durchschnittlich -0,1 Punkte (SD = 0,80; Median = 0,0). Somit war auch nach der weiterschreitenden Behandlungszeit und über die gesamte Extensionsphase im Unterschied zur Extension-Baseline eine leichte Verbesserung im Skalenwert der Subkomponente Bulbus zu erkennen, was auf einen stabilen Effekt durch die Behandlung mit Ravulizumab hindeutet.

Vergleich zur Extension-Baseline: Placebo/ Ravulizumab

Zur Extension-Baseline betrug der Skalenwert der Patienten des FAS, die von Placebo auf Ravulizumab wechselten, im Durchschnitt ebenfalls 0,7 Punkte (SD = 1,14; Median = 0,0). Zur Woche 28 und somit zum Beginn der Extensionsphase wurde für die Patienten, die ihre Therapie wechselten, ein Skalenwert von durchschnittlich 0,5 Punkten (SD = 0,80; Median = 0,0) erfasst. Damit reduzierte sich der mittlere Punktewert des der Skala im Vergleich zur Extension-Baseline um -0,3 Punkte (SD = 0,87; Median = 0,0). Zu Woche 60 lag der durchschnittliche Skalenwert weiterhin unterhalb der Extension-Baseline und umfasste im Mittel 0,4 Punkte (SD = 0,88; Median = 0,0). Die entsprechende Verringerung des Skalenwertes relativ zur Extension-Baseline betrug durchschnittlich -0,3 Punkte (SD = 1,05; Median = 0,0). Die zu beobachtende Verbesserung im entsprechenden Skalenwert im Verlauf der Extensionsphase deutet darauf hin, dass die Patienten durch den Therapiewechsel von Placebo zu Ravulizumab durcheiner geringeren Beeinträchtigung des Bulbus profitierten.

Beeinträchtigung der Extremitäten

Vergleich zur RCT-Baseline: Ravulizumab/Ravulizumab

Tabelle 4-52 zeigt die Skalenwerte der Subkomponente zur Beeinträchtigung der Extremitäten im zeitlichen Verlauf der Extensionsphase im Vergleich zur RCT-Baseline (FAS). Die RCT-Baseline entspricht der Baseline der Tabelle 4-51. Mit Beginn der Extensionsphase, zur Woche 28, wurde bei der Subkomponente des QMG, die sich mit der Beeinträchtigung der Extremitäten befasst, für die Patienten, die Ravulizumab kontinuierlich auch über die RCT-Phase hinaus bekamen, ein durchschnittlicher QMG-Skalenwert von 7,2 Punkten (SD = 3,95; Median = 7,0) beobachtet. Damit verbesserte sich zu diesem Zeitpunkt die durch den Skalenwert erfasste Beeinträchtigung im Vergleich zur RCT-Baseline im Mittel um -1,9 Punkte (SD = 2,91; Median = -2,0). Nach Woche 60 wurde ein mittlerer Skalenwert von 6,3 Punkten (SD = 3,89; Median = 6,0) erfasst. Die durchschnittliche Veränderung relativ zur RCT-Baseline nach 60 Wochen betrug -2,4 Punkte (SD = 2,84; Median = -2,0). Im Skalenwert war für die Patienten, die sowohl während der RCT-Phase als auch über die

Extensionsphase hinweg Ravulizumab erhielten, zu Woche 60 eine leichte Verbesserung in der Ausprägung der Beeinträchtigung der Extremitäten zu beobachten.

Vergleich zur RCT-Baseline: Placebo/ Ravulizumab

Für die Patienten im FAS, die ihre Therapie zu Beginn der Extensionsphase von Placebo auf Ravulizumab wechselten, wurde zu Woche 28 ein Skalenwert von durchschnittlich 7,1 Punkten (SD = 4,00; Median = 7,0) angezeigt. Damit verbesserte sich der Skalenwert im Mittel um -1,5 Punkte (SD = 2,56; Median = -1,0) gegenüber der RCT-Baseline. Zu Woche 60 wurde ein durchschnittlicher Wert von 6,7 Punkten (SD = 4,22; Median = 6,0) erfasst. Die Differenz relativ zur RCT-Baseline betrug -2,1 Punkte (SD = 2,99; Median = -2,0). Für die Patienten, die ihre Therapie wechselten, zeigte sich über die gesamte Extensionsphase eine Verbesserung im Skalenwert zur Erfassung der Beeinträchtigung der Extremitäten gegenüber der RCT-Phase.

Vergleich zur Extension-Baseline: Ravulizumab/Ravulizumab

Tabelle 4-52 zeigt die Skalenwerte der Subkomponente zur Beeinträchtigung der Extremitäten im zeitlichen Verlauf der Extensionsphase im Vergleich zur Extension-Baseline (FAS). Für die Extension-Baseline wurde für die Patienten, die sowohl in der RCT-Phase als auch in der Extensionsphase Ravulizumab erhielten, ein durchschnittlicher Skalenwert von 7,6 Punkten (SD = 3,76; Median = 7,0) erfasst. Nach Beginn der Extensionsphase (Woche 28) betrug der Skalenwert der Patienten im Mittel 7,2 Punkte (SD = 3,95; Median = 7,0) und reduzierte sich damit um durchschnittlich -0,4 Punkte (SD = 1,70; Median = 0,0). Nach Woche 60 wurde für die Patienten unter der kontinuierlichen Behandlung ein durchschnittlicher Skalenwert von 6,3 Punkten (SD = 3,89; Median = 6,0) festgestellt. Im Skalenwert zeigte sich zu Woche 60 somit eine durchschnittliche Veränderung im Vergleich zur Extension-Baseline von -0,7 Punkten (SD = 1,92; Median = 0,0). Somit verbesserte sich der Skalenwert, der die Beeinträchtigung der Extremitäten darstellt, unter fortlaufender Ravulizumab Therapie relativ zur Extension-Baseline über die Extensionsphase hinweg.

Vergleich zur Extension-Baseline: Placebo/ Ravulizumab

Zur Extension-Baseline betrug der Skalenwert dieser Subkomponente für die Patienten des FAS, die von Placebo auf Ravulizumab wechselten, 8,3 Punkte (SD = 3,93; Median = 9,0). Mit Beginn der Extensionsphase (Woche 28) betrug der Skalenwert für diese Patientengruppe durchschnittlich 7,1 Punkte (SD = 4,00; Median = 7,0) und zeigte eine durchschnittliche Verringerung im Vergleich zur Extension-Baseline von -1,0 Punkten (SD = 1,84; Median = -0,5). Nach 60 Wochen betrug der durchschnittliche Skalenwert 6,7 Punkte (SD = 4,22; Median = 6,0) und die Differenz zur Extension-Baseline vergrößerte sich auf durchschnittlich -1,5 Punkte (SD = 2,40; Median = -1,0). Insgesamt war für die Patienten, die von Placebo zu Ravulizumab wechselten über die gesamte Extensionsphase eine geringere durchschnittliche Beeinträchtigung der Extremitäten in der entsprechenden Subkomponente gegenüber der Extension-Baseline zu erkennen.

Beeinträchtigung der Atmung

Vergleich zur RCT-Baseline: Ravulizumab/Ravulizumab

Tabelle 4-52 zeigt die Skalenwerte der Subkomponente zur Beeinträchtigung der Atmung im zeitlichen Verlauf der Extensionsphase im Vergleich zur RCT-Baseline (FAS). Die RCT-Baseline entspricht der Baseline der Tabelle 4-51. Für die Patienten, die Ravulizumab über die RCT-Phase hinaus verabreicht bekommen haben lag der Skalenwert nach Beginn der Extensionsphase (Woche 28) durchschnittlich bei 0,8 Punkten (SD = 1,02; Median = 0,0). Im Vergleich zu der RCT-Baseline zeigte sich zunächst eine leichte Zunahme im Skalenwert um 0,1 Punkte (SD = 0,64; Median = 0,0). Zu Woche 60 betrug der angezeigte Skalenwert im Durchschnitt 0,7 Punkte (SD = 0,86; Median = 0,0) und es ergab sich eine Differenz zur RCT-Baseline von -0,1 Punkten (SD = 0,65; Median = 0,0). Zu Woche 60 war für die Patienten unter der durchgängigen Ravulizumab Therapie im Skalenwert somit eine Verbesserung der Atmung im Vergleich zur RCT-Baseline zu erkennen.

Vergleich zur RCT-Baseline: Placebo/ Ravulizumab

Nach Beginn der Extensionsphase (Woche 28) lag der Skalenwert für die Patienten im FAS, die ihre Therapie zu Beginn der Extensionsphase von Placebo auf Ravulizumab wechselten bei durchschnittlich 0,7 Punkten (SD = 0,94; Median = 0,0) und verbesserte relativ zur RCT-Baseline im Mittel um -0,1 Punkte (SD = 0,67; Median = 0,0). Nach 60 Wochenwurde für die Patienten, die ihre Behandlung wechselten, ein durchschnittlicher Skalenwert von 0,5 Punkten (SD = 0,87; Median = 0,0) festgestellt und es zeigte sich eine mittlere Differenz zur RCT-Baseline von -0,2 Punkten (SD = 0,73; Median = 0,0). Auch für die Patienten, die von der Placebo-Therapie auf eine Ravulizumab-Therapie wechselten, konnte über die Extensionsphase hinweg ein leichter Unterschied im Vergleich zur RCT-Baseline zu Gunsten der Ravulizumab-Therapie für die Subkomponente Atmung gezeigt werden.

Vergleich zur Extension-Baseline: Ravulizumab/Ravulizumab

Tabelle 4-52 zeigt die Skalenwerte der Subkomponente zur Beeinträchtigung der Atmung im zeitlichen Verlauf der Extensionsphase im Vergleich zur Extension-Baseline (FAS). Für die Extension-Baseline wurde bei den Patienten, die kontinuierlich über die RCT-Phase und die Extensionsphase mit Ravulizumab behandelt wurden, ein durchschnittlicher Skalenwert von 0,9 Punkten (SD = 1,01; Median = 1,0) beobachtet. Nach Beginn der Extensionsphase (Woche 28) lag der Skalenwert bei 0,8 Punkten (SD = 1,02; Median = 0,0) und zeigte eine durchschnittliche Veränderung relativ zur Extension-Baseline von -0,1 Punkten (SD = 0,55; Median = 0,0). Zu Woche 60 betrug der angezeigte Skalenwert für die Patienten unter der kontinuierlichen Behandlung im Durchschnitt 0,7 Punkte (SD = 0,86; Median = 0,0). Zu Woche 60 zeigte sich im Skalenwert eine entsprechende durchschnittliche Veränderung im Vergleich zur Extension-Baseline von -0,3 Punkten (SD = 0,74; Median = 0,0). Insgesamt verbesserte sich der Skalenwert, der die Beeinträchtigung der Atmung darstellt, für die Patienten unter der kontinuierlichen Ravulizumab Therapie über die Extensionsphase hinweg.

Vergleich zur Extension-Baseline: Placebo/ Ravulizumab

Zur Extension-Baseline wurde der Skalenwert für die Patienten im FAS, die von Placebo auf Ravulizumab wechselten, ebenfalls bei 0,9 Punkten (SD = 1,04; Median = 1,0) beobachtet. Nach Beginn der Extensionsphase (Woche 28) lag der Skalenwert bei durchschnittlich 0,7 Punkten (SD = 0,94; Median = 0,0). Dies entsprach einer durchschnittlichen Verringerung zur Extension-Baseline um -0,2 Punkte (SD = 0,51; Median = 0,0). Zu Woche 60 wurde der durchschnittliche Skalenwert mit 0,5 Punkten (SD = 0,87; Median = 0,0) beobachtet und die Differenz zur Extension-Baseline blieb konstant bei -0,2 Punkten (SD = 0,74; Median = 0,0). Für die Patienten, die von Placebo zu Ravulizumab wechselten, zeigte sich über die gesamte Extensionsphase eine Verbesserung im Skalenwert gegenüber der Extension-Baseline. Insgesamt ist nach dem Therapiewechsel eine geringere durchschnittliche Beeinträchtigung der Atmung in dieser Subkomponente zu erkennen.

Beeinträchtigung der Augen

Vergleich zur RCT-Baseline: Ravulizumab/Ravulizumab

Tabelle 4-52 zeigt die Skalenwerte der Subkomponente zur Beeinträchtigung der Augen im zeitlichen Verlauf der Extensionsphase im Vergleich zur RCT-Baseline (FAS). Die RCT-Baseline entspricht der Baseline der Tabelle 4-51. Nach Beginn der Extensionsphase (Woche 28) wurde für die Subkomponente des QMG-Skalenwerts der Beeinträchtigung der Augen für die Patienten, die Ravulizumab kontinuierlich über die RCT-Phase hinaus verabreicht bekamen, ein Skalenwert von durchschnittlich 2,5 Punkten (SD = 2,28; Median = 2,0) beobachtet. Der Skalenwert verbesserte sich damit relativ zur RCT-Baseline um -1,3 Punkte (SD = 2,00; Median = -1,0). Nach 60 Wochen betrug der Wert im Durchschnitt 2,1 Punkte (SD = 2,16; Median = 1,0), bei einer entsprechenden Veränderung relativ zur RCT-Baseline von -1,8 Punkten (SD = 2,28; Median = -1,0). Über den zeitlichen Verlauf der Extensionsphase war für die Patienten unter der durchgängigen Ravulizumab Therapie eine Verbesserung des beobachteten Skalenwertes gegenüber der RCT-Baseline zu erkennen.

Vergleich zur RCT-Baseline: Placebo/ Ravulizumab

Nach Beginn der Extensionsphase (Woche 28) wurde für die Patienten im FAS, die ihre Therapie wechselten, ein Skalenwert von durchschnittlich 2,5 Punkten (SD = 1,99; Median = 2,0) und eine entsprechende mittlere Differenz zur RCT-Baseline von -1,3 Punkten (SD = 1,99; Median = -1,0) beobachtet. Zu Woche 60 der Extensionsphase wurde ein Skalenwert von 2,2 Punkten (SD = 2,00; Median = 2,0) erfasst. Im Vergleich zur RCT-Baseline zeigte sich eine Verbesserung des Skalenwerts von -1,8 Punkten (SD = 1,94; Median = -2,0). Insgesamt konnte für die Patienten, die von Placebo auf Ravulizumab wechselten, während der Extensionsphase eine Verbesserung zur RCT-Baseline der Beeinträchtigung der Augen im Skalenwert der entsprechenden Subkomponente des QMG gezeigt werden.

Vergleich zur Extension-Baseline: Ravulizumab/Ravulizumab

Tabelle 4-52 zeigt die Skalenwerte der Subkomponente zur Beeinträchtigung der Augen im zeitlichen Verlauf der Extensionsphase im Vergleich zur Extension-Baseline (FAS). Zur Extension-Baseline lag der Skalenwert für Patienten, die sowohl in der RCT-Phase als auch in

der Extensionsphase Ravulizumab erhielten, bei 2,4 Punkten (SD = 2,27; Median = 2,0). Nach Beginn der Extensionsphase (Woche 28) betrug der Skalenwert 2,5 Punkte (SD = 2,28; Median = 2,0) und es wurde eine durchschnittliche Veränderung relativ zur Extension-Baseline von 0,0 Punkten (SD = 1,20; Median = 0,0) erfasst. Zu Woche 60 wurde ein Skalenwert von durchschnittlich 2,1 Punkte (SD = 2,16; Median = 1,0) beobachtet. Es zeigte sich damit zu Woche 60 eine durchschnittliche Verbesserung des Skalenwerts in Relation zu Extension-Baseline von -0,3 Punkten (SD = 1,72; Median = 0,0). Die Patienten, die bereits in der RCT-Phase eine Behandlung mit Ravulizumab erfuhren, zeigten während der Extensionsphase auch zur Extension-Baseline eine Verbesserung im Skalenwert. Somit konnte für die Beeinträchtigung der Augen im Durchschnitt eine kontinuierliche Verbesserung beobachtet werden.

Vergleich zur Extension-Baseline: Placebo/ Ravulizumab

Bei den Patienten des FAS, die von einer Placebo-Behandlung in der RCT-Phase zu Ravulizumab wechselten, lag der Skalenwert zur Extension-Baseline bei 3,4 Punkten (SD = 2,14; Median = 3,0). Mit Beginn der Extensionsphase (Woche 28) wurden durchschnittlich 2,5 Punkte (SD = 1,99; Median = 2,0) im Skalenwert erfasst und es wurde eine Differenz zur Extension-Baseline von -1,0 Punkten (SD = 1,63; Median = -1,0) beobachtet. Zu Woche 60 betrug der mittlere Skalenwert 2,2 Punkte (SD = 2,00; Median = 2,0). Zu diesem Zeitpunkt zeigte sich eine durchschnittliche Veränderung im Skalenwert im Vergleich zur Extension-Baseline von -1,4 Punkten (SD = 1,94; Median = -1,0). Für die Patienten, die von Placebo zu Ravulizumab wechselten, zeigte sich über die gesamte Extensionsphase eine Verbesserung im Skalenwert gegenüber der Extension-Baseline. Insgesamt ist nach dem Therapiewechsel im Durchschnitt eine geringere Beeinträchtigung der Augen zu erkennen.

Ausprägung der Muskelschwäche im Gesamtskalenwert des MGC

Tabelle 4-53: Ausprägung der Muskelschwäche von Patienten unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (FAS): Veränderung im Gesamtskalenwert des MGC relativ zur Baseline bis zum Ende der RCT-Phase im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-MG-306

Visite	Statistik	Gesamtskalenwert des MGC (FAS)	
		Placebo N = 89	**Ravulizumab N = 86**
Baseline			
Beobachtete Werte	n	89	86
	Mittelwert (SD)	16,7 (5,28)	16,6 (6,50)
	Median	16,0	16,0
	Min; Max	6,0; 31,0	4,0; 50,0
Woche 1			
Beobachtete Werte	n	82	81
	Mittelwert (SD)	13,8 (6,50)	13,2 (6,65)

Visite	Statistik	Gesamtskalenwert des MGC (FAS)	
		Placebo N = 89	**Ravulizumab N = 86**
	Median	13,0	13,0
	Min; Max	0,0; 30,0	0,0; 50,0
Veränderung zur Baseline	n	82	81
	Mittelwert (SD)	-3,1 (4,70)	-3,7 (4,36)
	Median	-2,5	-3,0
	Min; Max	-16,0; 7,0	-15,0; 4,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-2,6 (0,56) -3,7; -1,5	-3,1 (0,56) -4,2; -2,0
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-0,5 (0,69) -1,8; 0,9 0,4962	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,09 (-0,40; 0,21)	
Woche 4			
Beobachtete Werte	n	79	79
	Mittelwert (SD)	13,0 (7,13)	11,3 (7,11)
	Median	13,0	10,0
	Min; Max	1,0; 33,0	1,0; 50,0
Veränderung zur Baseline	n	79	79
	Mittelwert (SD)	-3,8 (6,12)	-5,6 (5,69)
	Median	-4,0	-5,0
	Min; Max	-22,0; 9,0	-19,0; 6,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-3,5 (0,67) -4,8; -2,2	-5,0 (0,68) -6,3; -3,7
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-1,5 (0,86) -3,2; 0,2 0,0885	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,25 -0,56; 0,07	
Woche 12			
Beobachtete Werte	n	77	73
	Mittelwert (SD)	11,4 (6,87)	10,2 (7,85)
	Median	11,0	9,0
	Min; Max	0,0; 32,0	0,0; 50,0
Veränderung zur Baseline	n	77	73
	Mittelwert (SD)	-5,5 (5,96)	-6,6 (6,21)
	Median	-5,0	-5,0

Visite	Statistik	Gesamtskalenwert des MGC (FAS)	
		Placebo N = 89	**Ravulizumab N = 86**
	Min; Max	-20,0; 6,0	-23,0; 6,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-5,2 (0,68) -6,5; -3,8	-6,0 (0,69) -7,3; -4,6
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-0,8 (0,89) -2,5; 1,0 0,3818	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,13 -0,45; 0,19	
Woche 18			
Beobachtete Werte	n	77	81
	Mittelwert (SD)	11,7 (6,76)	9,6 (7,24)
	Median	12,0	8,0
	Min; Max	0,0; 35,0	0,0; 50,0
Veränderung zur Baseline	n	77	81
	Mittelwert (SD)	-4,8 (6,06)	-6,9 (6,10)
	Median	-5,0	-6,0
	Min; Max	-20,0; 8,0	-24,0; 6,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-4,4 (0,69) -5,7; -3,0	-6,4 (0,69) -7,7; -5,0
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-2,0 (0,89) -3,8; -0,2 0,0262	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,33 -0,64; -0,01	
Woche 26			
Beobachtete Werte	n	81	77
	Mittelwert (SD)	12,7 (7,14)	9,7 (7,41)
	Median	13,0	9,0
	Min; Max	0,0; 37,0	0,0; 50,0
Veränderung zur Baseline	n	81	77
	Mittelwert (SD)	-3,7 (5,93)	-6,8 (6,68)
	Median	-4,0	-6,0
	Min; Max	-16,0; 18,0	-23,0; 4,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-3,2 (0,71) -4,6; -1,8	-6,1 (0,73) -7,6; -4,7
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-2,9 (0,93) -4,8; -1,1 0,0019	

Visite	Statistik	Gesamtskalenwert des MGC (FAS)	
		Placebo N = 89	Ravulizumab N = 86
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,46 -0,78; -0,14	

Die Baseline der RCT-Phase war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments. Patienten, die einen Cholinesterase-Inhibitor einnahmen, mussten die Dosis für mindestens 10 Stunden vor der Erhebung des MGC aussetzen.

a: Die LS Mittelwerte und der Behandlungseffekt wurden anhand eines MMRM berechnet, welches Behandlungsgruppe, den Stratifizierungsfaktor „Region", den MGC-Gesamtskalenwert zu Beginn der Studie, die Visite und die Interaktion zwischen Visite und Behandlungsgruppe berücksichtigte.

b: Der p-Wert stammt aus der eingeschränkten maximalen wahrscheinlichkeitsbasierten (REML) MMRM Analyse, die prüft, ob die LS Mittelwerte für die beiden Behandlungsgruppen identisch sind. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet.

c: Die Effektgröße wurde mit Hilfe von standardisierten Mittelwertdifferenzen nach Hedges' g mit exakten 95 %-KI angegeben.

KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; N: Gesamtanzahl an Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patienten im Analyseset; Max: Maximum; Min: Minimum; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Der MGC umfasst zehn Fragen mit jeweils vier Ausprägungen, die den Schweregrad differenzieren. Die Fragen umfassen unterschiedliche Funktionsbereiche, die am häufigsten von MG betroffen sind: Okulär (3 Fragen), bulbär (3 Fragen), respiratorisch (1 Frage), Muskelfunktion im Hals (1 Frage) und Extremitäten (2 Fragen). Dabei wird durch einige Fragen die Krankengeschichte der Patienten selbst erhoben, während weitere Fragen anhand von Untersuchungen durch einen Neurologen oder Prüfarzt den Einfluss der gMG auf die Muskelfunktionen einschätzen. Die vier Ausprägungen sind nach ihrer klinischen Bedeutung gewichtet. Den einzelnen Funktionsbereichen der Fragen wurden demnach individuell gewichtete Punkte zugewiesen, um ihre Relevanz für den Patienten widerzuspiegeln. Der zusammenfassende Gesamtskalenwert umfasst 0 bis einschließlich 50 Punkte, wobei ein höherer Wert eine stärkere Ausprägung der Muskelschwäche widerspiegelt. In Tabelle 4-53 sind die Ergebnisse der Ausprägung der Muskelschwäche anhand des MGC von Patienten unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (FAS) der Studie ALXN1210-MG-306 dargestellt. Diese Ergebnisse zeigen die beobachteten Werte und daraus berechneten Behandlungseffekte im zeitlichen Verlauf bis zum Ende der RCT-Phase der Studie für Patienten unter Ravulizumab bzw. Placebo jeweils mit Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe.

Zur Baseline wurde im FAS ein durchschnittlicher Gesamtskalenwert des MGC in der Ravulizumab-Gruppe von 16,6 Punkte (SD = 6,50; Median = 16,0) erfasst. Nach Woche 1 in der Studie wurde ein Gesamtskalenwert von durchschnittlich 13,2 Punkten (SD = 6,65; Median = 13,0) beobachtet. Unter der Behandlung mit Ravulizumab ergab sich somit nach nur einwöchiger Behandlung eine deutliche Verbesserung in der Ausprägung der Muskelschwäche von durchschnittlich -3,7 Punkten (SD = 4,36; Median = -3,0) im Vergleich zur Baseline. Der entsprechende LS Mittelwert für diese Veränderung konnte mit -3,1 Punkten

(SE = 0,56; 95 %-KI = [-4,2; -2,0]) berechnet werden. Für die Patienten der Placebo-Gruppe betrug der MGC-Gesamtskalenwert zur Baseline im Mittel 16,7 Punkte (SD = 5,28; Median = 16,0). Zu Woche 1 zeigte sich im Kontrollarm ein Wert von durchschnittlich 13,8 Punkten (SD = 6,50; Median = 13,0). Auch dies bedeutete eine mittlere Verringerung relativ zur Baseline von -3,1 Punkten (SD = 4,70; Median = -2,5). Der LS Mittelwert für diese Veränderung zu Woche 1 wurde mit -2,6 Punkten (SE = 0,56; 95 %-KI = [-3,7; -1,5]) bestimmt. Der Behandlungseffekt zur 1 Woche betrug -0,5 Punkte (SE = 0,69; 95 %-KI = [-1,8; 0,9]; p = 0,4962) zugunsten des Versuchsarms. Die Effektgröße Hedges‘ g lag bei einem Wert von -0,09 (95 %-KI = [-0,40; 0,21]).

Nach 12 Wochen Behandlungsdauer befand sich der Gesamtskalenwert des MGC der Patienten im FAS unter Behandlung mit Ravulizumab bei einem durchschnittlichen Wert von 10,2 Punkten (SD = 7,85; Median = 9,0) mit einer ausgeprägten Veränderung relativ zur Baseline von -6,6 Punkten (SD = 6,21; Median = -5,0) und einem entsprechenden LS Mittelwert von -6,0 Punkten (SE = 0,69; 95 %-KI = [-7,3; -4,6]). Auch für die mit Placebo behandelten Patienten wurde nach 12 Wochen ein im Durchschnitt verringerter MGC-Gesamtskalenwert von 11,4 Punkten (SD = 6,87; Median = 11,0) mit einer Veränderung relativ zur Baseline um durchschnittlich -5,5 Punkte (SD = 5,96; Median = -5,0) beobachtet. Dazu wurde ein LS Mittelwert von -5,2 Punkten (SE = 0,68; 95 %-KI = [-6,5; -3,8]) berechnet. Auch zu diesem Zeitpunkt zeigte sich ein Behandlungseffekt zugunsten der Ravulizumab-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe mit einer Ausprägung von -0,8 Punkten (SE = 0,89; 95 %-KI = [-2,5; 1,0]; p = 0,3818). Die Effektgröße Hedges’ g betrug zu Woche 12 -0,13 (95 %-KI = [-0,45; 0,19]).

Zum Ende der RCT-Phase nach 26 Wochen (FAS) wurde der mittlere MGC-Gesamtskalenwert der Ravulizumab-Gruppe bei 9,7 Punkten (SD = 7,41; Median = 9,0) mit einer eindeutigen Veränderung relativ zur Baseline von -6,8 Punkten (SD = 6,68; Median = -6,0) beobachtet. Der korrespondierende LS Mittelwert zu dieser Veränderung betrug -6,1 Punkte (SE = 0,73; 95 %-KI = [-7,6; -4,7]). In der Vergleichs-Gruppe lag der mittlere MGC-Gesamtskalenwert bei 12,7 Punkten (SD = 7,14; Median = 13,0) mit einer durchschnittlichen Veränderung relativ zur Baseline von -3,7 Punkten (SD = 5,93; Median = -4,0). Der LS Mittelwert im Placebo-Arm betrug zu 26 Woche -3,2 Punkte (SE = 0,71; 95 %-KI = [-4,6; -1,8]). Im Vergleich zum Versuchsarm lag der Behandlungseffekt bei -2,9 Punkten (SE = 0,93; 95 %-KI = [-4,8; -1,1]; **p = 0,0019**). Damit verbesserte sich Ausprägung der Muskelschwäche im MGC-Gesamtskalenwert statistisch signifikant zugunsten der Ravulizumab-Gruppe. Die Effektgröße **Hedges’ g betrug zu Woche 26 -0,46** (95 %-KI = [-0,78; -0,14]). Somit konnte im Gesamtskalenwert des MGC eine statistisch signifikante Verbesserung der Ausprägung der Muskelschwäche unter der Behandlung mit Ravulizumab gegenüber Placebo beobachtet werden.

Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert des QMG und des MGC

Tabelle 4-54: Ausprägung der Muskelschwäche von gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (FAS): Patientenanteil mit einer

Verbesserung um mindestens 3 bzw. 6 Punkten im Gesamtskalenwert des QMG relativ zur Baseline bis zum Ende der RCT-Phase im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-MG-306

Statistik	FAS			
	≥ 3 Punkte		≥ 6 Punkte	
	Placebo N = 89	Ravulizumab N = 86	Placebo N = 89	Ravulizumab N = 86
Woche 1				
n/N (%) 95 %-KI [a]	17/81 (21,0) 12,7; 31,5	30/81 (37,0) 26,6; 48,5	2/81 (2,5) 0,3; 8,6	10/81 (12,3) 6,1; 21,5
OR 95 %-KI [b]	2,2 1,1; 4,4		5,6 1,2; 26,5	
RR 95 %-KI [b]	1,8 1,1; 2,9		4,9 1,1; 21,7	
RD 95 %-KI [b]	16,0 1,1; 31,0		9,9 0,7; 19,0	
p-Wert [c]	0,0264		0,0178	
Woche 4				
n/N (%) 95 %-KI [a]	21/76 (27,6) 18,0; 39,1	39/79 (49,4) 37,9; 60,9	7/76 (9,2) 3,8; 18,1	20/79 (25,3) 16,2; 36,4
OR 95 %-KI [b]	2,4 1,3; 4,7		3,3 1,3; 8,2	
RR 95 %-KI [b]	1,8 1,1; 2,8		2,7 1,2; 6,1	
RD 95 %-KI [b]	21,7 5,5; 37,9		16,1 3,2; 29,0	
p-Wert [c]	0,0064		0,0097	
Woche 12				
n/N (%) 95 %-KI [a]	24/72 (33,3) 22,7; 45,4	37/73 (50,7) 38,7; 62,6	6/72 (8,3) 3,1; 17,3	18/73 (24,7) 15,3; 36,1
OR 95 %-KI [b]	2,1 1,1; 4,2		3,7 1,4; 10,0	
RR 95 %-KI [b]	1,5 1,0; 2,3		3,0 1,3; 7,0	
RD 95 %-KI [b]	17,4 0,2; 34,5		16,3 3,2; 29,5	
p-Wert [c]	0,0305		0,0076	
Woche 18				
n/N (%) 95 %-KI [a]	27/72 (37,5) 26,4; 49,7	41/79 (51,9) 40,4; 63,3	7/72 (9,7) 4,0; 19,0	26/79 (32,9) 22,7; 44,4
OR 95 %-KI [b]	1,8 0,9; 3,5		4,6 1,9; 11,3	
RR 95 %-KI [b]	1,4 1,0; 2,0		3,4 1,6; 7,2	

Statistik	FAS			
	≥ 3 Punkte		≥ 6 Punkte	
	Placebo N = 89	Ravulizumab N = 86	Placebo N = 89	Ravulizumab N = 86
RD 95 %-KI [b]	14,4 -2,6; 31,4		23,2 9,4; 36,9	
p-Wert [c]	0,0804		0,0005	
Woche 26				
n/N (%) 95 %-KI [a]	22/78 (28,2) 18,6; 39,5	41/76 (53,9) 42,1; 65,5	6/78 (7,7) 2,9; 16,0	21/76 (27,6) 18,0; 39,1
OR 95 %-KI [b]	3,0 1,5; 6,0		4,5 1,7; 11,8	
RR 95 %-KI [b]	1,9 1,3; 2,9		3,6 1,5; 8,5	
RD 95 %-KI [b]	25,7 9,4; 42,1		19,9 7,0; 32,9	
p-Wert [c]	0,0011		0,0012	

Die Baseline der RCT-Phase war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments. Patienten, die einen Cholinesterase-Inhibitor einnahmen, mussten die Dosis für mindestens 10 Stunden vor der Erhebung des MGC aussetzen.

n/N: Anteil der Patienten an der Anzahl der Patienten, die zur entsprechenden Visite untersucht wurden.

a: Das 95 %-Konfidenzintervall wurde mittels der Clopper-Pearson-Methode berechnet.

b: Das 95 %-Konfidenzintervall der Differenz der Proportionen wurde auf der Grundlage der Wald-Methode mit Kontinuitätskorrektur berechnet.

c: Der p-Wert der OR wurde mittels des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests berechnet und um den Stratifikationsfaktor Region bereinigt.

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl an Patienten im Analyseset; n: Anzahl an Patienten mit Daten zur Baseline und jeweiligen Visite; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SE: Standardfehler.

In Tabelle 4-54 ist der Patientenanteil mit einer Verbesserung der Ausprägung der Muskelschwäche basierend auf dem QMG-Gesamtskalenwert relativ zur Baseline (Responderanalysen) bis zum Ende der RCT-Phase der Studie ALXN1210-MG-306 dargestellt. Hierfür wurden die gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe und Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe (FAS) ausgewertet. Dabei wurde der Patientenanteil mit einer Verbesserung um mindestens 3 Punkte (klinisch relevantes Responsekriterium) bzw. 6 Punkte (universelles Responsekriterium) im Gesamtskalenwert des QMG relativ zur Baseline berücksichtigt.

Eine klinisch relevante Verbesserung relativ zur Baseline von mindestens 3 Punkten im QMG-Gesamtskalenwert erreichten in Woche 1 37,0 % der Patienten (n/N = 30/81; KI = [26,6; 48,5]) der Ravulizumab-Gruppe (FAS). Bei den Patienten unter der Behandlung mit Placebo erreichten diese Verbesserung 21,0 % der Patienten (n/N = 17/81; KI = [12,7; 31,5]). Die OR für den Vergleich dieser beiden Behandlungsgruppen der Studie lag bei 2,2 (95 %-KI = [1,1; 4,4]; p = 0,0264). Das RR betrug 1,8 (95 %-KI = [1,1; 2,9]; p = 0,0264). Somit

konnte bereits nach 1 Woche Behandlung mit Ravulizumab signifikant mehr Patienten zu einer klinisch relevanten Verbesserung der Muskelschwäche verholfen werden als mit Placebo. Zu Woche 12 wurde eine Verbesserung um mehr als 3 Punkte relativ zu Baseline bei 50,7 % der Patienten (n/N = 37/73; KI = [38,7; 62,6]) der Ravulizumab-Gruppe und bei 33,3% der Patienten (n/N = 24/72; KI = [22,7; 45,4]) der Placebo-Gruppe erfasst. Die OR lag zu diesem Zeitpunkt bei 2,1 (95 %-KI = [1,1; 4,2]; p = 0,0305) und das RR bei 1,5 (95 %-KI = [1,0; 2,3]; p = 0,0305). Auch nach 12 Wochen manifestierte sich somit der statistisch signifikante Vorteil der Ravulizumab-Behandlung. Nach 26 Wochen verbesserte sich der QMG-Gesamtskalenwert im Vergleich zur Baseline um mehr als 3 Punkte bei 53,9 % der Patienten der Ravulizumab-Gruppe (n/N = 41/76; KI = [42,1; 65,5]) und 28,2% der Patienten der Placebo-Gruppe (n/N = 22/78; KI = [18,6; 39,5]). Die **OR betrug 3,0** (95 %-KI = 1,5; 6,0]; **p = 0,0011**), das **RR lag bei 1,9** (95 %-KI = 1,3; 2,9]; **p = 0,0011**). Damit zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil der Ravulizumab-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Somit erlebten nach einer Behandlungsdauer von 26 Wochen statistisch signifikant mehr Patienten unter Ravulizumab-Behandlung eine klinisch relevante und spürbare Verbesserung innerhalb Ausprägung der Muskelschwäche als die Patienten unter Placebo-Behandlung.

Eine Verbesserung um mehr als 6 Punkte im Vergleich zur Baseline im QMG-Gesamtskalenwert, die dem vom IQWiG geforderten universellen Schwellenkriterium von 15 % entspricht, wurde in Woche 1 für das FAS bei 12,3 % der Patienten (n/N = 10/81; KI = [6,1; 21,5]) der Ravulizumab-Gruppe und innerhalb der Placebo-Gruppe bei 2,5 % der Patienten (n/N = 2/81; KI = [0,3; 8,6]) beobachtet. Die OR betrug dabei 5,6 (95 %-KI = [1,2; 26,5]; p = 0,0178) und das RR lag bei 4,9 (95 %-KI = [1,1; 21,7]; p = 0,0178). Bereits nach der ersten Woche zeigte sich damit ein statistisch signifikanter Vorteil der Behandlung mit Ravulizumab. Zu Woche 12 wurde eine Verbesserung von mindestens 6 Punkten im Vergleich zur Baseline bei 24,7 % der Patienten (n/N = 18/73; KI = [15,3; 36,1]) unter Behandlung mit Ravulizumab und bei 8,3 % der Patienten (n/N = 6/72; KI = [3,1; 17,3]) unter Behandlung mit Placebo erfasst. Die OR betrug 3,7 (95 %-KI = [1,4; 10,0]; p = 0,0076). Das RR lag bei 3,0 (95 %-KI = [1,3; 7,0]; p = 0,0076). Somit manifestierte sich auch nach 12 Wochen ein statistisch signifikanter Vorteil unter Ravulizumab gegenüber Placebo, bezüglich einer Verbesserung um mehr als 6 Punkte im Vergleich zur Baseline im QMG-Gesamtskalenwert. Nach 26 Wochen konnte bei 27,6 % der Patienten (n/N = 21/76; KI = [18,0; 39,1]) unter Behandlung mit Ravulizumab und bei 7,7 % der Patienten (n/N = 6/78; KI = [2,9; 16,0]) unter Behandlung mit Placebo eine Verbesserung relativ zur Baseline von mehr als 6 Punkten dokumentiert werden. Für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen lag die **OR zu Woche 26 bei 4,5** (95 %-KI = [1,7; 11,8]; **p = 0,0012**), das **RR lag bei 3,6** (95 %-KI = [1,5; 8,5]; **p = 0,0012**) und zeigte somit bis zum Ende der RCT-Phase eine statistisch signifikante Überlegenheit der Therapie mit Ravulizumab gegenüber der Placebo Therapie.

Insgesamt wurde über beinahe die gesamte abgebildete Zeitspanne bis zum Ende der RCT-Phase (Woche 1 bis Woche 26) eine Verbesserung der Muskelschwäche im QMG-Gesamtskalenwert um mehr als 3 Punkte und 6 Punkte im Vergleich zur Baseline bei statistisch signifikant mehr Patienten der Ravulizumab-Gruppe als in der Placebo-Gruppe verzeichnet.

Tabelle 4-55: Ausprägung der Muskelschwäche von MG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (FAS): Patientenanteil mit einer Verbesserung um mindestens 8 Punkte im Gesamtskalenwert des MGC relativ zur Baseline bis zum Ende der RCT-Phase im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-MG-306

Statistik	**FAS**	
	≥ 8 Punkte	
	Placebo N = 89	**Ravulizumab N = 86**
Woche 1		
n/N (%) 95 %-KI [a]	13/82 (15,9) 8,7; 25,6	16/81 (19,8) 11,7; 30,1
OR 95 %-KI [b]	1,3 0,6; 2,9	
RR 95 %-KI [b]	1,2 0,6; 2,4	
RD 95 %-KI [b]	3,9 -9,1; 16,9	
p-Wert [c]	0,5352	
Woche 4		
n/N (%) 95 %-KI [a]	17/79 (21,5) 13,1; 32,2	29/79 (36,7) 26,1; 48,3
OR 95 %-KI [b]	2,1 1,0; 4,3	
RR 95 %-KI [b]	1,7 1,0; 2,9	
RD 95 %-KI [b]	15,2 0,0; 30,4	
p-Wert [c]	0,0376	
Woche 12		
n/N (%) 95 %-KI [a]	26/77 (33,8) 23,4; 45,4	29/73 (39,7) 28,5; 51,9
OR 95 %-KI [b]	1,3 0,7; 2,6	
RR 95 %-KI [b]	1,2 0,8; 1,8	
RD 95 %-KI [b]	6,0 -10,8; 22,7	
p-Wert [c]	0,4086	
Woche 18		
n/N (%) 95 %-KI [a]	23/77 (29,9) 20,0; 41,4	34/81 (42,0) 31,1; 53,5
OR	1,7	

Statistik	FAS	
	≥ 8 Punkte	
	Placebo N = 89	Ravulizumab N = 86
95 %-KI [b]	0,9; 3,3	
RR 95 %-KI [b]	1,4 0,9; 2,1	
RD 95 %-KI [b]	12,1 -4,0; 28,2	
p-Wert [c]	0,1144	
Woche 26		
n/N (%) 95 %-KI [a]	23/81 (28,4) 18,9; 39,5	35/77 (45,5) 34,1; 57,2
OR 95 %-KI [b]	2,1 1,1; 4,1	
RR 95 %-KI [b]	1,6 1,0; 2,4	
RD 95 %-KI [b]	17,1 1,0; 33,2	
p-Wert [c]	0,0272	

Die Baseline der RCT-Phase war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments. Patienten, die einen Cholinesterase-Inhibitor einnahmen, mussten die Dosis für mindestens 10 Stunden vor der Erhebung des MGC aussetzen.

n/N: Anteil der Patienten an der Anzahl der Patienten, die zur entsprechenden Visite untersucht wurden.

a: Das 95 %-Konfidenzintervall wurde mittels der Clopper-Pearson-Methode berechnet.

b: Das 95 %-Konfidenzintervall der Differenz der Proportionen wurde auf der Grundlage der Wald-Methode mit Kontinuitätskorrektur berechnet.

c: Der p-Wert der OR wurde mittels des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests berechnet und um den Stratifikationsfaktor Region bereinigt.

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl an Patienten im Analyseset; n: Anzahl an Patienten mit Daten zur Baseline und jeweiligen Visite; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SE: Standardfehler.

In Tabelle 4-55 ist der Patientenanteil mit einer Verbesserung der Ausprägung der Muskelschwäche basierend auf dem MGC-Gesamtskalenwert relativ zur Baseline (Responderanalysen) bis zum Ende der RCT-Phase Studie ALXN1210-MG-306 dargestellt. Hierfür wurden die Patienten unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe und Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe (FAS) ausgewertet. Dabei wurde der Patientenanteil mit einer Verbesserung um mindestens 8 Punkte (universelles Responsekriterium) im Gesamtskalenwert des MGC relativ zur Baseline berücksichtigt.

Eine Verbesserung um mindestens 8 Punkten relativ zur Baseline im MGC-Gesamtskalenwert erreichten in Woche 1 im FAS innerhalb der Ravulizumab-Gruppe 19,8 % der Patienten (n/N = 16/81; KI = [11,7; 30,1]). Bei den Patienten unter der Placebo-Gruppe erreichten diese

Verbesserung hingegen 15,9 % der Patienten (n/N = 13/82; KI = [8,7; 25,6]). Die OR für den Vergleich dieser beiden Behandlungsgruppen der Studie lag bei 1,3 (95 %-KI = [0,6; 2,9]; p = 0,5352), das RR lag bei 1,2 (95 %-KI = [0,6; 2,4]; p = 0,5352). Nach 12 Wochen stiegen die Patientenanteile je Behandlungsgruppe an und es konnte für die Patienten unter Ravulizumab-Behandlung eine Verbesserung um mehr als 8 Punkte relativ zur Baseline bei 39,7 % der Patienten (n/N = 29/73; KI = [28,5; 51,9]) beobachtet werden. Unter den Patienten der Vergleichsgruppe wurde diese Verbesserung bei 33,8% der Patienten (n/N = 26/77; KI = [23,4; 45,4]) gezeigt. Die OR betrug zu diesem Zeitpunkt 1,3 (95 %-KI = [0,7; 2,6]; p = 0,4086) und das RR betrug 1,2 (95 %-KI = [0,8; 1,8]; p = 0,4086). Nach 26 Wochen verbesserte sich der MGC-Gesamtskalenwert im Vergleich zur Baseline um mehr als 8 Punkte bei 45,5 % der Patienten der Ravulizumab-Gruppe (n/N = 35/77; KI = [34,1; 57,2]) und 28,4% der Patienten der Placebo-Gruppe (n/N = 23/81; KI = [18,9; 39,5]). Die **OR lag zu Woche bei 2,1** (95 %-KI = [1,1; 4,1]; **p = 0,0272**) und das **RR betrug 1,6** (95 %-KI = [1,0; 2,4]; **p = 0,0272**). Somit zeigte sich eine statistisch signifikante Überlegenheit der Therapie mit Ravulizumab gegenüber der Placebo-Therapie. Nach einer Behandlungsdauer von 26 Wochen erlebten statistisch signifikant mehr Patienten unter der Ravulizumab-Behandlung eine Verbesserung der Ausprägung der Muskelschwäche als die Patienten unter Placebo-Behandlung.

Insgesamt wurde zu Woche 26 auch im MGC-Gesamtskalenwert eine Verbesserung der Muskelschwäche um mehr als 8 Punkte im Vergleich zur Baseline bei statistisch signifikant mehr Patienten der Ravulizumab-Gruppe als in der Placebo-Gruppe verzeichnet.

4.3.1.3.3 Therapieansprechen – 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 des Therapieansprechens – RCT

Studie	Operationalisierung
ALXN1210-MG-306	Der Myasthenia Gravis Foundation of America Post-Intervention Status (MGFA-PIS) dient zur Beurteilung des klinischen Zustandes von MG-Patienten nach einer Behandlung. Die Beurteilung erfolgt von einem Facharzt und liefert Angaben über Verbesserungen, Verschlechterungen oder Manifestationen der klinischen Symptome gegenüber der Vorbehandlung. Die Veränderung der Statuskategorien "verbessert", "unverändert" oder "verschlechtert" sowie die minimale Manifestation (MM) wurden während der gesamten Studie vom MG-erfahrenen Prüfarzt oder Neurologen bewertet. Die Unterkategorien von MM, d.h. MM-0, MM-1 und MM-3, wurden nicht verwendet. Der MGFA-PIS wurde in der Studie ALXN1210-MG-306 zur Baseline und zu den dargestellten Zeitpunkten 4, 12, 18 und 26 Wochen (± 2 Tage) erhoben. Die Baseline der RCT-Phase war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments. Die Analysen wurden für das FAS (engl. full analysis set) und die Teilpopulation a durchgeführt. Im FAS sind alle randomisierten Patienten enthalten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments oder Placebo erhalten haben. Die Teilpopulation a beinhaltet nicht-refraktäre Patienten mit AChR-Antikörper positiver gMG, operationalisiert anhand der Vortherapie zum Zeitpunkt des Screenings und einer bestehenden Symptomatik (siehe

Studie	Operationalisierung
	Abschnitt 4.2.1 für die detaillierte Definition). Die Baseline-Charakteristika der Studie sind in Abschnitt 4.2.5.1 zusammengefasst. Die dargestellten Studiendaten und post-hoc durchgeführten Analysen basieren auf einem a priori geplanten Datenschnitt vom 30.06.2021. **MGFA PIS-Kategorie** Im Rahmen einer post-hoc durchgeführten Responderanalyse wurde der prozentuale Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der MGFA PIS-Kategorie relativ zur Baseline bestimmt Für die Visiten der RCT-Phase bis zu Woche 26 wurde die Anzahl der Patienten (n, %) mit exakten 95 %-KI mittels der Clopper-Pearson-Methode berechnet. Des Weiteren wurden die Odds Ratio (OR), das Relative Risiko (RR) und die Risikodifferenz (RD) berechnet. Für alle Effektschätzer wurde jeweils das exakte 95 %-KI ermittelt, welches durch die Differenz der Proportionen auf der Grundlage der Wald-Methode mit Kontinuitätskorrektur abgeleitet wurde. Der p-Wert der OR wurde mittels des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests berechnet und um den Stratifikationsfaktor Region bereinigt. Ein p-Wert <0,05 für die Annahme der „Proportional Odds Assumption“ kann auf Nichtproportionalität hindeuten.

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 das Therapieansprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ALXN1210-MG-306	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ECU-MG-301	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der RCT-Phase (bis Woche 26) war die Studie ALXN1210-MG-306 doppelt verblindet, randomisiert und kontrolliert. Auf Studienebene besteht somit ein geringes Verzerrungspotential. Das Therapieansprechen von gMG-Patienten wurde anhand des MGFA-PIS bei allen Studienteilnehmern valide erhoben. Innerhalb der RCT-Phase der Studie konnten im FAS von mindestens 90,7 % der Patienten im Versuchsarm und für 86,5 % der Patienten im Kontrollarm der MGFA-PIS erhoben werden. In der Teilpopulation a konnten für

mindestens 91,9 % der Patienten im Versuchsarm und für 75,9 % der Patienten im Kontrollarm des MGFA-PIS erhoben werden.

Die Patienten im FAS sowie in der Teilpopulation a wurden unter Beibehaltung der randomisierten Gruppenzugehörigkeit und unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet, sodass das ITT-Prinzip adäquat erfüllt wurde. Sowohl die Studienteilnehmer wie auch die Prüfärzte und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation bzw. der Randomisierung verblindet, was unter anderem durch unabhängige externe Auswertung der Laborwerte möglich war. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Für den Endpunkt „Therapieansprechen von gMG-Patienten anhand des MGFA-PIS" wird somit ein geringes Verzerrungspotential angenommen.

Falls ein Patient eines der Kriterien für einen vorzeitigen Studienaustritt wie bspw. die Early-Escape-Kriterien erfüllte, wurde er entsprechend des Protokolls entblindet und bei fortlaufender Studienteilnahme für den weiteren Verlauf der Studie zensiert.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Therapieansprechen (MGFA PIS-Kategorie) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend

Nicht-refraktäre Patienten der Teilpopulation a (ALXN1210-MG-306)

Therapieansprechen – MGFA-PIS-Kategorie

Tabelle 4-58: Das Therapieansprechen von nicht-refraktären gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (Teilpopulation a): Patientenanteil mit jeweiliger MGFA-PIS-Kategorie bis zum Ende der RCT-Phase im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-MG-306

Visite	Placebo N = 29	Ravulizumab N = 37
	n/N (%)	n/N (%)
Woche 4		
verbessert und MM erreicht	2/24 (8,3)	7/34 (20,6)
verbessert und MM nicht erreicht	4/24 (16,7)	7/34 (20,6)
unverändert	18/24 (75,0)	19/34 (55,9)
verschlechtert	0	1/34 (2,9)
OR 95 %-KI [a]	2,359 0,755; 7,371	
p-Wert [b]	0,1397	
Woche 12		
verbessert und MM erreicht	1/24 (4,2)	7/35 (20,0)
verbessert und MM nicht erreicht	7/24 (29,2)	9/35 (25,7)
unverändert	16/24 (66,7)	17/35 (48,6)

verschlechtert	0	2/35 (5,7)
OR 95 %-KI [a]	1,734 0,615; 4,886	
p-Wert [b]	0,2979	
Woche 18		
verbessert und MM erreicht	1/22 (4,5)	11/37 (29,7)
verbessert und MM nicht erreicht	6/22 (27,3)	8/37 (21,6)
unverändert	15/22 (68,2)	17/37 (45,9)
verschlechtert	0	1/37 (2,7)
OR 95 %-KI [a]	2,749 0,925; 8,165	
p-Wert [b]	0,0687	
Woche 26		
verbessert und MM erreicht	1/24 (4,2)	10/35 (28,6)
verbessert und MM nicht erreicht	3/24 (12,5)	7/35 (20,0)
unverändert	18/24 (75,0)	16/35 (45,7)
verschlechtert	2/24 (8,3)	2/35 (5,7)
OR 95 %-KI [a]	4,234 1,349; 13,289	
p-Wert [b]	0,0134	

Die Baseline der RCT-Phase war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments.

n/N: Anteil der Patienten an der Anzahl der Patienten, die zur entsprechenden Visite untersucht wurden.

a: Das 95 %-Konfidenzintervall der Differenz der Proportionen wurde auf der Grundlage der Wald-Methode mit Kontinuitätskorrektur berechnet.

b: Der p-Wert der OR wurde mittels des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests berechnet und um den Stratifikationsfaktor Region bereinigt.

KI: Konfidenzintervall; MM: Minimale Manifestation; N: Anzahl an Patienten im Analyseset; n: Anzahl an Patienten mit Daten zur Baseline und jeweiligen Visite; OR: Odds Ratio.

Der Myasthenia Gravis Foundation of America – Post-Intervention Status (MGFA-PIS) dient der Beurteilung des klinischen Zustandes von MG-Patienten nach einer Behandlung. Die Beurteilung erfolgt von einem Facharzt und liefert Angaben über Verbesserungen, Verschlechterungen oder Manifestationen der klinischen Symptome gegenüber der Vorbehandlung. Die Ergebnisse des Therapieansprechens der Studie ALXN1210-MG-306 von nicht-refraktären gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (Teilpopulation a) ist in Tabelle 4-58 dargestellt. Dabei wurde der Patientenanteil mit jeweiliger MGFA-PIS-Kategorie bis zum Ende der RCT-Phase im zeitlichen Verlauf berücksichtigt.

Nach 4 Wochen unter Therapie mit Ravulizumab verbesserte sich der MGFA-PIS Status mit 20,6 % (n/N = 7/34) der nicht-refraktären Patienten deutlicher als unter Therapie mit Placebo mit 8,3 % (n/N = 2/24) der nicht-refraktären Patienten und diese Patienten beider Behandlungsgruppen erreichten die minimale Manifestation (MM). Bei 20,6 % (n/N = 7/34) der Patienten unter der Behandlung mit Ravulizumab und bei 16,7 % (n/N = 4/24) der Patienten unter der Behandlung mit Placebo verbesserte sich der MGFA-PIS ebenfalls, jedoch wurde die MM nicht erreicht. Unverändert blieb der MGFA-PIS bei 55,9 % (n/N = 19/34) der Patienten der Ravulizumab-Gruppe und bei 75,0 % (n/N = 18/24) der Patienten der Placebo-Gruppe. Eine Verschlechterung des Status wurde bei 2,9 % (n/N = 1/34) der nicht-refraktären Patienten unter Ravulizumab und bei keinem nicht-refraktären Patienten unter Placebo gemeldet. Die OR für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen lag bei 2,36 (95 %-KI = [0,755; 7,371]; p = 0,1397). Nach 4-wöchiger Behandlung war der numerische Vorteil von Ravulizumab gegenüber Placebo für eine Veränderung des MGFA-PIS somit nicht statistisch signifikant.

Nach 12-wöchiger Behandlung verbesserte sich der MGFA-PIS unter Erreichen der MM bei 20,0 % (n/N = 7/35) der Patienten der Teilpopulation a unter Ravulizumab, während eine solche Verbesserung nur bei 4,2 % (n/N = 1/24) der Patienten der Teilpopulation a unter Placebo beobachtet wurde. Bei 25,7 % (n/N = 9/35) der nicht-refraktären Patienten unter der Behandlung mit Ravulizumab und bei 29,2 % (n/N = 7/24) der nicht-refraktären Patienten unter der Behandlung mit Placebo verbesserte sich der MGFA-PIS ebenfalls, jedoch ohne Erreichen der MM. Der Status blieb darüber hinaus bei 48,6 % (n/N = 17/35) der Patienten der Ravulizumab-Gruppe und bei 66,7 % (n/N = 16/24) der Patienten der Placebo-Gruppe unverändert. Bei 5,7 % (n/N = 2/35) der nicht-refraktären Patienten unter Ravulizumab und bei keinem der nicht-refraktären Patienten unter Placebo verschlechterte sich der MGFA-PIS. Die OR für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen lag bei 1,734 (95 %-KI = [0,615; 4,886]; p = 0,2927). Somit konnte auch nach 12-wöchiger Behandlung der nicht-refraktären Patienten kein statistisch signifikanter Unterschied im Therapieansprechen zwischen den Behandlungsgruppen gezeigt werden. Dennoch konnte eine numerische Überlegenheit der Ravulizumab behandelten nicht-refraktären Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe gezeigt werden. Auch zu diesem Zeitpunkt hatten mehr Patienten in der Versuchsgruppe eine Verbesserung des MGFA-PIS als in der Kontrollgruppe.

Nach 26 Wochen, dem Ende der RCT-Phase, verbesserte sich der MGFA-PIS unter Erreichen einer MM in der Teilpopulation a mit 28,6 % (n/N = 10/35) der Patienten deutlich häufiger unter Ravulizumab als bei Patienten unter Placebo, von denen nur 4,2 % (n/N = 1/24) eine Verbesserung ihres Status erreichten. Bei 20,0 % (n/N = 7/35) der Patienten unter der Behandlung mit Ravulizumab und bei 12,5 % (n/N = 3/24) der Patienten unter der Behandlung mit Placebo verbesserte sich der MGFA-PIS ebenfalls, jedoch erreichten die Patienten nicht die MM. Ein unveränderter Status wurde bei 45,7 % (n/N = 16/35) der nicht-refraktären Patienten der Ravulizumab-Gruppe und bei 75,0 % (n/N = 18/24) der nicht-refraktären Patienten der Placebo-Gruppe beschrieben. Bei insgesamt 5,7 % (n/N = 2/35) der Patienten unter Ravulizumab und bei 8,3 % (n/N = 2/24) der Patienten unter Placebo verschlechterte sich der MGFA-PIS Status. Die **OR** für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen **lag bei 4,234** (95 %-KI = [1,349; 13,289]; **p = 0,0134**).

Insgesamt veränderte sich der MGFA-PIS nach 26 Wochen statistisch signifikant zugunsten der Ravulizumab-Behandlung im Vergleich zur Placebo-Behandlung. Die nicht-refraktären Patienten sprachen somit insgesamt deutlich besser auf die Therapie mit Ravulizumab als mit Placebo an.

Gesamtschau für Teilpopulation a

Insgesamt verbesserte sich der MGFA-PIS der nicht-refraktären Patienten der Teilpopulation a nach 26 Wochen statistisch signifikant zugunsten der Behandlung mit Ravulizumab im Vergleich zur Behandlung mit Placebo. In der Ravulizumab-Gruppe (28,6 %, n/N = 10/35, MM wurde erreicht; 20,0 %, n/N = 7/35, MM wurde nicht erreicht) verbesserten sich beispielweise die Symptome bei deutlich mehr nicht-refraktären Patienten als in der Placebo-Gruppe (4,2 %, n/N = 1/24; 12,5 % n/N = 3/24, MM wurde nicht erreicht). Unverändert blieb der MGFA-PIS bei weniger Patienten der Teilpopulation a unter Ravulizumab-Behandlung (45,7 %, n/N = 16/35) als unter Placebo-Behandlung (75,0 %, n/N = 18/24). Die Anzahl der Verschlechterungen des Status blieben zwischen den Behandlungsgruppen (Ravulizumab: 5,7 %, n/N = 2/35; Placebo: 8,3 %, n/N = 2/24) vergleichbar. Die **OR** für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen **lag am Ende der RCT-Phase (Woche 26) bei 4,234** (95 %-KI = [1,349; 13,289]; **p = 0,0134**).

Es handelt sich um konsistente Ergebnisse, welche eine Verbesserung des Therapieansprechens im Studienverlauf zeigen. Zusammenfassend sprachen die nicht-refraktären Patienten somit insgesamt statistisch signifikant besser auf die Therapie mit Ravulizumab als mit Placebo an. Dies spiegelt auch die positiven Ergebnisse der dargestellten krankheitsspezifischen Fragebögen wider.

Gesamtpopulation der Studie ALXN1210-MG-306 (FAS)

Therapieansprechen mittels MGFA PIS-Kategorie

Tabelle 4-59: Das Therapieansprechen von gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (FAS): Patientenanteil mit jeweiliger MGFA-PIS-Kategorie bis zum Ende der RCT-Phase im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-MG-306

Visite	FAS	
	Placebo N = 89	Ravulizumab N = 86
	n/N (%)	n/N (%)
Woche 4		
verbessert und MM erreicht	4/79 (5,1)	11/79 (13,9)
verbessert und MM nicht erreicht	16/79 (20,3)	22/79 (27,8)
unverändert	55/79 (69,6)	45/79 (57,0)
verschlechtert	4/79 (5,1)	1/79 (1,3)

OR 95 %-KI [a]	2,354 1,222; 4,534	
p-Wert [b]	0,0105	
Woche 12		
verbessert und MM erreicht	7/79 (8,9)	15/80 (18,8)
verbessert und MM nicht erreicht	19/79 (24,1)	20/80 (25,0)
unverändert	50/79 (63,3)	42/80 (52,5)
verschlechtert	3/79 (3,8)	3/80 (3,8)
OR 95 %-KI [a]	1,612 0,873; 2,979	
p-Wert [b]	0,1271	
Woche 18		
verbessert und MM erreicht	7/77 (9,1)	20/82 (24,4)
verbessert und MM nicht erreicht	20/77 (26,0)	21/82 (25,6)
unverändert	48/77 (62,3)	40/82 (48,8)
verschlechtert	2/77 (2,6)	1/82 (1,2)
OR 95 %-KI [a]	2,072 1,123; 3,823	
p-Wert [b]	0,0197	
Woche 26		
verbessert und MM erreicht	8/81 (9,9)	20/78 (25,6)
verbessert und MM nicht erreicht	18/81 (22,2)	17/78 (21,8)
unverändert	49/81 (60,5)	39/78 (50,0)
verschlechtert	6/81 (7,4)	2/78 (2,6)
OR 95 %-KI [a]	2,236 1,210; 4,130	
p-Wert [b]	0,0102	

Die Baseline der RCT-Phase war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments.

n/N: Anteil der Patienten an der Anzahl der Patienten, die zur entsprechenden Visite untersucht wurden.

a: Das 95 %-Konfidenzintervall der Differenz der Proportionen wurde auf der Grundlage der Wald-Methode mit Kontinuitätskorrektur berechnet.

b: Der p-Wert der OR wurde mittels des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests berechnet und um den Stratifikationsfaktor Region bereinigt.

KI: Konfidenzintervall; MM: Minimale Manifestation; N: Anzahl an Patienten im Analyseset; n: Anzahl an Patienten mit Daten zur Baseline und jeweiligen Visite; OR: Odds Ratio.

Der Myasthenia Gravis Foundation of America - Post-Intervention Status (MGFA-PIS) dient zur Beurteilung des klinischen Zustandes von MG-Patienten nach einer Behandlung. Die Beurteilung erfolgt von einem Facharzt und liefert Angaben über Verbesserungen,

Verschlechterungen oder Manifestationen der klinischen Symptome gegenüber der Vorbehandlung. Die Ergebnisse des Therapieansprechens der Studie ALXN1210-MG-306 von Patienten unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (FAS) ist in Tabelle 4-59 dargestellt. Dabei wurde der Patientenanteil mit jeweiliger MGFA-PIS-Kategorie bis zum Ende der RCT-Phase im zeitlichen Verlauf berücksichtigt.

Nach 4 Wochen unter Therapie mit Ravulizumab verbesserte sich der MGFA-PIS bei 13,9 % (n/N = 11/79) der Patienten und unter Therapie mit Placebo bei 5,1 % (n/N = 4/79) der Patienten und die Patienten beider Behandlungsgruppenerreichten die minimale Manifestation (MM). Bei 27,8 % (n/N = 22/79) der Patienten unter der Behandlung mit Ravulizumab und bei 20,3 % (n/N = 16/79) der Patienten unter der Behandlung mit Placebo verbesserte sich der MGFA-PIS ebenfalls aber die Patienten erreichten nicht die MM. Der Status blieb des Weiteren bei 57,0 % (n/N = 45/79) der Patienten der Ravulizumab-Gruppe und bei 69,6 % (n/N = 55/79) der Patienten der Placebo-Gruppe unverändert. Bei 1,3 % (n/N = 1/79) der Patienten unter Ravulizumab und bei 5,1 % (n/N = 4/79) der Patienten unter Placebo verschlechterte sich der MGFA-PIS. Die OR für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen lag bei 2,35 (95 %-KI = [1,222; 4,534]; p = 0,0105). Somit sprachen die Patienten bereits nach 4-wöchiger Therapie statistisch signifikant besser auf die Therapie mit Ravulizumab an als auf das Placebo.

Nach 12-wöchiger Behandlung verbesserte sich der MGFA-PIS bei 18,8 % (n/N = 15/80) der Patienten unter Ravulizumab und bei 8,9 % (n/N = 7/79) der Patienten unter Placebo und die MM wurde erreicht. Bei 25,0 % (n/N = 20/80) der Patienten unter der Behandlung mit Ravulizumab und bei 24,1 % (n/N = 19/79) der Patienten unter der Behandlung mit Placebo verbesserte sich der MGFA-PIS ebenfalls aber die Patienten erreichten nicht die MM. Der Status blieb darüber hinaus bei 52,5 % (n/N = 42/80) der Patienten der Ravulizumab-Gruppe und bei 63,3 % (n/N = 50/79) der Patienten der Placebo-Gruppe unverändert. Bei 3,8 % (n/N = 3/80) der Patienten unter Ravulizumab und bei 3,8 % (n/N = 3/79) der Patienten unter Placebo verschlechterte sich der MGFA-PIS. Die OR für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen lag bei 1,61 (95 %-KI = [0,873; 2,979]; p = 0,1271).

Nach 26 Wochen, dem Ende der RCT-Phase verbesserte sich der MGFA-PIS bei 25,6 % (n/N = 20/78) der Patienten unter Ravulizumab und bei 9,9 % (n/N = 8/81) der Patienten unter Placebo und die MM wurde erreicht. Bei 21,8 % (n/N = 17/78) der Patienten unter der Behandlung mit Ravulizumab und bei 22,2 % (n/N = 18/81) der Patienten unter der Behandlung mit Placebo verbesserte sich der MGFA-PIS ebenfalls aber die Patienten erreichten nicht die MM. Ein unveränderter Status wurde bei 50,0 % (n/N = 39/78) der Patienten der Ravulizumab-Gruppe und bei 60,5 % (n/N = 49/81) der Patienten der Placebo-Gruppe beschrieben. Bei insgesamt 2,6 % (n/N = 2/78) der Patienten unter Ravulizumab und bei 7,4 % (n/N = 6/81) der Patienten unter Placebo verschlechterte sich der MGFA-PIS. Die **OR für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen lag bei 2,24** (95 %-KI = [1,210; 4,130]; **p = 0,0102**). Insgesamt verbesserte sich der MGFA-PIS statistisch signifikant zugunsten der Ravulizumab-Behandlung im Vergleich zur Placebo-Behandlung. Die Patienten sprachen somit insgesamt besser auf die Therapie mit Ravulizumab als mit Placebo an.

4.3.1.3.4 Allgemeiner Gesundheitszustand – RCT

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

Tabelle 4-60: Operationalisierung des allgemeinen Gesundheitszustands – RCT

Studie	Operationalisierung
ALXN1210-MG-306	Der allgemeine Gesundheitszustand von gMG-Patienten wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life 5 Dimensions (EQ-5D) ermittelt. Das Instrument EQ-5D wurde als standardisierter, generischer, nicht-krankheitsspezifischer Fragebogen zur Selbsteinschätzung und Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität entwickelt. Die Auswertung des Fragebogens erfolgt mittels der VAS. Diese Komponente besteht aus einer vertikalen 20 cm langen Skala mit einem Wertebereich von 0 bis 100, wobei 0 den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 den besten vorstellbaren Gesundheitszustand anzeigen. Zur Ermittlung des VAS-Wertes schätzen die Patienten ihren eigenen aktuellen Gesundheitszustand auf der Skala selbst ein. Somit gehört dieses Instrument in die Kategorie der patientenberichteten Endpunkte (engl. patient reported outcome, PRO). Der EQ-5D VAS wurde in der Studie ALXN1210-MG-306 zur Baseline und zu den dargestellten Zeitpunkten 4, 12, 18 und 26 Wochen (± 2 Tage) erhoben. Die Baseline der RCT-Phase war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments. Die Analysen wurden für das FAS (engl. full analysis set) und die Teilpopulation a durchgeführt. Im FAS sind alle randomisierten Patienten enthalten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments oder Placebo erhalten haben. Die Teilpopulation a beinhaltet nicht-refraktäre Patienten mit AChR-Antikörper positiver gMG, operationalisiert anhand der Vortherapie zum Zeitpunkt des Screenings und einer bestehenden Symptomatik (siehe Abschnitt 4.2.1 für die detaillierte Definition). Die Baseline-Charakteristika der Studie sind in Abschnitt 4.2.5.1 zusammengefasst. Die dargestellten Studiendaten und post-hoc durchgeführten Analysen basieren auf einem a priori geplanten Datenschnitt vom 30.06.2021. **Veränderung im Skalenwert der EQ-5D VAS** Die Veränderung im Skalenwert wurde während der RCT-Phase und der Extensionsphase bis Woche 60 ermittelt. Es sind die beobachteten Werte des EQ-5D VAS-Skalenwerts an den genannten Visiten sowie die Veränderung der ermittelten Werte im Vergleich zur Baseline deskriptiv dargestellt. Dabei wurde die Veränderung im Skalenwert relativ zur Baseline unabhängig von der Rescue-Therapie bestimmt. Ein höherer Wert des entsprechenden Schätzwertes deutet auf eine Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands hin. Die Veränderung relativ zur Baseline ist nur für Patienten dargestellt, von denen zur Baseline und zur jeweiligen Studienvisite Daten vorlagen. Dabei wurden die LS (eng. least squares) Mittelwerte der Veränderung relativ zur Baseline mit dem exakten 95 %-Konfidenzintervall (KI) für den jeweiligen Behandlungsarm ermittelt. Die Behandlungsdifferenz wurde, post-hoc für Teilpopulation a, anhand eines gemischten Modells für wiederholte Messungen (engl. mixed model for repeated measures, MMRM), berechnet. Diese schloss die Behandlungsgruppe, den Stratifizierungsfaktor „Region“, den EQ-5D VAS-Skalenwert zu Beginn der Studie, die Visite und die Interaktion zwischen Visite und Behandlungsgruppe ein. Für die Extensionsphase wurde der Stratifizierungsfaktor „Region“, der EQ-5D VAS-Skalenwert zu Beginn der Studie und die Visite verwendet. Der p-Wert stammt aus der eingeschränkten maximalen wahrscheinlichkeitsbasierten (engl. restricted maximum likelihood, REML) MMRM Analyse, die prüft, ob die LS Mittelwerte für die beiden Behandlungsgruppen identisch sind. Dabei wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet. Der Behandlungseffekt ist der Vergleich der Behandlungsgruppen und wurde anhand der Differenz der LS Mittelwerte zwischen der Ravulizumab-Gruppe und der Placebo-Gruppe geschätzt. Ein negativer Wert weist auf einen Behandlungsvorteil durch Ravulizumab

Studie	Operationalisierung
	hin. Die Effektgröße wurde mit Hilfe von standardisierten Mittelwertdifferenzen nach Hedges' g mit exakten 95 %-KI angegeben. **Patientenanteil mit einer Verbesserung im Skalenwert der EQ-5D VAS** Im Rahmen einer post-hoc durchgeführten Responderanalyse wurde der prozentuale Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung im Skalenwert des EQ-5D VAS um mindestens 10 Punkte (Verringerung von ≥ 10 Punkten) berechnet. Zudem wurde eine Responderanalyse mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte (Verringerung von ≥ 15 Punkten) relativ zur Baseline im Skalenwert des EQ-5D VAS als weiteres, gefordertes universelles 15 %-Responsekriterium durchgeführt. Für die Visiten der RCT-Phase bis zu Woche 26 wurde die Anzahl der Patienten (n, %) mit exakten 95 %-KI mittels der Clopper-Pearson-Methode berechnet. Des Weiteren wurden die Odds Ratio (OR), das Relative Risiko (RR) und die Risikodifferenz (RD) berechnet. Für alle Effektschätzer wurde jeweils das exakte 95 %-KI ermittelt, welches durch die Differenz der Proportionen auf der Grundlage der Wald-Methode mit Kontinuitätskorrektur abgeleitet wurde. Der p-Wert der OR wurde mittels des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests berechnet und um den Stratifikationsfaktor Region bereinigt.

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

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

Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den allgemeinen Gesundheitszustand in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ALXN1210-MG-306	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der RCT-Phase (bis Woche 26) war die Studie ALXN1210-MG-306 doppelt verblindet, randomisiert und kontrolliert. Auf Studienebene besteht somit ein geringes Verzerrungspotential. Der allgemeine Gesundheitszustand von gMG-Patienten wurde anhand des EQ-5D VAS bei allen Studienteilnehmern valide erhoben. Innerhalb der RCT-Phase der Studie konnten im FAS von mindestens 89,5 % der Patienten im Versuchsarm und für 92,1 % der Patienten im Kontrollarm der EQ-5D VAS erhoben werden. In der Teilpopulation a konnten für mindestens 94,6 % der Patienten im Versuchsarm und für 82,8 % der Patienten im Kontrollarm der EQ-5D VAS erhoben werden.

Die Patienten im FAS sowie in der Teilpopulation a wurden unter Beibehaltung der randomisierten Gruppenzugehörigkeit und unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet, sodass das ITT-Prinzip adäquat erfüllt wurde. Sowohl die Studienteilnehmer wie auch die Prüfärzte und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation bzw. der Randomisierung verblindet, was unter anderem durch unabhängige externe Auswertung der Laborwerte möglich war. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Für den Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand von gMG-Patienten anhand des EQ-5D VAS" der Studie ALXN1210-MG-306 wird somit ein geringes Verzerrungspotential angenommen.

Falls ein Patient eines der Kriterien für einen vorzeitigen Studienaustritt wie bspw. die Early-Escape-Kriterien erfüllte, wurde er entsprechend des Protokolls entblindet und bei fortlaufender Studienteilnahme für den weiteren Verlauf der Studie zensiert.

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

Nicht-refraktäre Patienten der Teilpopulation a (ALXN1210-MG-306)

Allgemeiner Gesundheitszustand – Veränderung im EQ-5D VAS-Skalenwert

Tabelle 4-62: Der allgemeine Gesundheitszustand von nicht-refraktären gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (Teilpopulation a): Veränderung im EQ-5D VAS-Skalenwert relativ zur Baseline bis zum Ende der RCT-Phase im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-MG-306

Visite	Statistik	Skalenwert des EQ-5D VAS (Teilpopulation a)	
		Placebo N = 29	Ravulizumab N = 37
Baseline			
Beobachtete Werte	n	29	37
	Mittelwert (SD)	62,6 (20,60)	60,2 (19,76)
	Median	55,0	60,0
	Min; Max	30,0; 100,0	18,0; 100,0
Woche 4			
Beobachtete Werte	n	26	36
	Mittelwert (SD)	65,4 (21,36)	65,4 (19,51)
	Median	67,5	65,0
	Min; Max	25,0; 100,0	20,0; 95,0
Veränderung zur Baseline	n	26	36
	Mittelwert (SD)	1,3 (11,81)	5,0 (17,58)
	Median	0,0	2,0

Visite	Statistik	Skalenwert des EQ-5D VAS (Teilpopulation a)	
		Placebo N = 29	**Ravulizumab N = 37**
	Min; Max	-25,0; 25,0	-55,0; 50,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-3,5 (3,48) -10,4; 3,5	-1,2 (3,27) -7,7, 5,3
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	2,3 (3,43) -4,6; 9,1 0,5117	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	0,12 -0,39; 0,62	
Woche 12			
Beobachtete Werte	n	27	37
	Mittelwert (SD)	64,0 (24,22)	67,6 (22,46)
	Median	69,0	70,0
	Min; Max	30,0; 100,0	20,0; 98,0
Veränderung zur Baseline	n	27	37
	Mittelwert (SD)	1,5 (20,32)	7,3 (16,06)
	Median	0,0	8,0
	Min; Max	-40,0; 50,0	-20,0; 50,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-4,0 (4,09) -12,1; 4,1	1,2 (3,76) -6,3; 8,7
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	5,2 (4,44) -3,7; 14,1 0,2446	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	0,23 -0,26; 0,73	
Woche 18			
Beobachtete Werte	n	24	37
	Mittelwert (SD)	66,0 (23,16)	68,0 (22,12)
	Median	67,5	70,0
	Min; Max	20,0; 99,0	10,0; 97,0
Veränderung zur Baseline	n	24	37
	Mittelwert (SD)	2,4 (18,83)	7,8 (15,35)
	Median	2,0	7,0
	Min; Max	-35,0; 50,0	-25,0; 50,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-4,7 (4,05) (-12,8; 3,3)	1,7 (3,68) (-5,7; 9,0)
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	6,4 (4,35) -2,3; 15,1 0,1482	

Visite	Statistik	Skalenwert des EQ-5D VAS (Teilpopulation a)	
		Placebo N = 29	**Ravulizumab N = 37**
	Hedges' g [c] 95 %-KI	0,30 -0,22; 0,81	
Woche 26			
Beobachtete Werte	n	25	35
	Mittelwert (SD)	65,5 (22,45)	64,3 (24,18)
	Median	65,0	65,0
	Min; Max	30,0; 100,0	15,0; 100,0
Veränderung zur Baseline	n	25	35
	Mittelwert (SD)	1,7 (15,74)	4,5 (18,07)
	Median	0,0	0,0
	Min; Max	-35,0; 38,0	-25,0; 50,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-3,8 (4,07) -11,9; 4,3	-1,4 (3,72) -8,8; 6,0
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	2,4 (4,41) -6,5; 11,2 0,5939	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	0,11 -0,40; 0,62	

Die Baseline der RCT-Phase war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments.

a: Die LS Mittelwerte und der Behandlungseffekt wurden anhand eines MMRM berechnet, welches Behandlungsgruppe, den Stratifizierungsfaktor „Region", den EQ-5D VAS-Skalenwert zu Beginn der Studie, die Visite und die Interaktion zwischen Visite und Behandlungsgruppe berücksichtigte.

b: Der p-Wert stammt aus der eingeschränkten maximalen wahrscheinlichkeitsbasierten (REML) MMRM Analyse, die prüft, ob die LS Mittelwerte für die beiden Behandlungsgruppen identisch sind. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet.

c: Die Effektgröße wurde mit Hilfe von standardisierten Mittelwertdifferenzen nach Hedges' g mit exakten 95 %-KI angegeben.

KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; N: Gesamtanzahl an Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patienten im Analyseset; Max: Maximum; Min: Minimum; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Der allgemeine Gesundheitszustand wurde in der Studie ALXN1210 MG 306 mittels der visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level (EQ-5D) ermittelt. Die VAS Komponente besteht aus einer Skala mit einem Wertebereich von 0 bis 100, wobei 0 den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 den besten vorstellbaren Gesundheitszustand anzeigen. In Tabelle 4-62 ist der allgemeine Gesundheitszustand von Patienten unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (Teilpopulation a) dargestellt. Gezeigt werden die beobachteten Werte und daraus berechneten Behandlungseffekte im zeitlichen Verlauf bis zum Ende der RCT-Phase der Studie.

Zur Baseline betrug der VAS-Skalenwert in der Ravulizumab-Gruppe der Teilpopulation a mittlere 60,2 Punkte (SD = 19,76; Median = 60,0). Nach einer 4-wöchigen Behandlung mit Ravulizumab wurde ein durchschnittlicher Skalenwert von 65,4 Punkten (SD = 19,51; Median = 65,0) berichtet. So verbesserte sich der allgemeine Gesundheitszustand der nicht-refraktären Patienten unter Ravulizumab relativ zur Baseline um 5,0 Punkte (SD = 17,58; Median = 2,0) mit einem für diese Veränderung entsprechenden LS Mittelwert von -1,2 Punkten (SE = 3,27; 95 %-KI = [-7,7; 5,3]) im Skalenwert der EQ-5D VAS. In der Placebo-Gruppe lag der VAS-Skalenwert zur Baseline im Mittel bei 62,6 Punkten (SD = 20,60; Median = 55,0). Zu Woche 4 erreichten die nicht-refraktären Patienten im Kontrollarm einen Wert von 65,4 Punkten (SD = 21,36; Median = 67,5) und eine entsprechende Veränderung relativ zur Baseline von 1,3 Punkten (SD = 11,81; Median = 0,0). Der LS Mittelwert für diese Veränderung lag zu Woche 4 in der Kontrollgruppe bei -3,5 Punkten (SE = 3,48; 95 %-KI = [-10,4; 3,5]). Im Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen lag der Behandlungseffekt bei 2,3 Punkten (SE = 3,43; 95 %-KI = [-4,6; 9,1]; p = 0,5117) und für die Effektgröße Hedges‘ g wurde ein Wert von 0,12 (95 %-KI = [-0,39; 0,62]) berechnet. Somit war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu Woche 4 statistisch nicht signifikant und der allgemeine Gesundheitszustand gemessen am EQ-5D VAS-Skalenwert zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar.

Nach 12 Wochen Behandlung mit Ravulizumab lag der VAS-Skalenwert der nicht-refraktären Patienten im Schnitt bei 67,6 Punkten (SD = 22,46; Median = 70,0). Relativ zur Baseline verbesserte sich der allgemeine Gesundheitszustand im EQ-5D VAS deutlich um 7,3 Punkte (SD = 16,06; Median = 8,0). Der LS Mittelwert für diese Veränderung befand sich bei 1,2 Punkten (SE = 3,76; 95 %-KI = [-6,3; 8,7]) im Skalenwert der EQ-5D VAS. Zu Woche 12 zeigte sich im Kontrollarm ein Wert von 64,0 Punkten (SD = 24,22; Median = 69,0) und damit eine entsprechende Veränderung relativ zur Baseline von durchschnittlich lediglich 1,5 Punkten (SD = 20,32; Median = 0,0). Der LS Mittelwert für diese Veränderung zu Woche 12 wurde mit -4,0 Punkten (SE = 4,09; 95 %-KI = [-12,1; 4,1) bestimmt. Im Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen lag der Behandlungseffekt bei 5,2 Punkten (SE = 4,44; 95 %-KI = [-3,7; 14,1]; p = 0,2446) und für die Effektgröße Hedges‘ g wurde ein Wert von 0,23 (95 %-KI = [-0,26; 0,73]) berechnet. Numerisch verbesserte sich der allgemeine Gesundheitszustand gemessen am EQ-5D VAS-Skalenwert deutlicher in der Ravulizumab-Gruppe als in der Placebo-Gruppe. Eine statistische Signifikanz des Behandlungseffekts konnte im Vergleich nicht gezeigt werden.

Nach einer Behandlungsdauer von 26 Wochen lag der Skalenwert des EQ-5D VAS bei nicht-refraktären Patienten der Teilpopulation a, die Ravulizumab erhielten, im Schnitt bei 64,3 Punkten (SD = 24,18; Median = 65,0). Im Vergleich zur Baseline verbesserte sich der allgemeine Gesundheitszustand im EQ-5D VAS in der Ravulizumab-Gruppe um 4,5 Punkte (SD = 18,07; Median = 0,0). Der LS Mittelwert für diese Veränderung betrug -1,4 Punkte (SE = 3,72; 95 %-KI = [-8,8; 6,0]). Zu Woche 26 lag der VAS-Skalenwert der mit Placebo behandelten nicht-refraktären Patienten bei durchschnittlich 65,5 Punkten (SD = 22,45; Median = 65,0) und die entsprechende mittlere Veränderung relativ zur Baseline betrug 1,7 Punkte (SD = 15,74; Median = 0,0). Der LS Mittelwert für diese Veränderung wurde zu

Woche 26 mit -3,8 Punkten (SE = 4,07; 95 %-KI = [-11,9; 4,3]) berechnet. Im Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen lag der Behandlungseffekt bei 2,4 Punkten (SE = 4,41; 95 %-KI = [-6,5; 11,2]; **p = 0,5939**) und für die Effektgröße **Hedges' g wurde ein Wert von 0,11** (95 %-KI = [-0,40; 0,62]) berechnet. Somit verbesserte sich der EQ-5D VAS-Skalenwert numerisch zum Vorteil der Ravulizumab-Behandlung gegenüber der Placebo-Behandlung. Eine statistische Signifikanz des Behandlungseffekts konnte im Vergleich der Behandlungsgruppen nicht gezeigt werden.

Insgesamt verbesserte sich der allgemeine Gesundheitszustand der nicht-refraktären Patienten der Teilpopulation a gemessen am Skalenwert der EQ-5D VAS in beiden Behandlungsarmen im gesamten Verlauf der Studie. Zu Woche 12 und Woche 26 verbesserte sich der allgemeine Gesundheitszustand anhand der VAS numerisch deutlicher in der Ravulizumab-Gruppe als in der Placebo-Gruppe. Ein statistisch signifikanter Unterschied konnte nicht identifiziert werden.

Allgemeiner Gesundheitszustand – Patientenanteil mit einer Verbesserung im EQ-5D VAS-Skalenwert

Tabelle 4-63: Verbesserung vom allgemeinen Gesundheitszustand von nicht-refraktären gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (Teilpopulation a): Patientenanteil mit einer Verbesserung im EQ-5D VAS-Skalenwert relativ zur Baseline bis zum Ende der RCT-Phase im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-MG-306

Visite	Statistik	Teilpopulation a			
		≥10 Punkte		≥15 Punkte	
		Placebo N = 29	Ravulizumab N = 37	Placebo N = 29	Ravulizumab N = 37
Woche 4					
	n/N (%) 95 %-KI [a]	5/26 (19,2) 6,6; 39,4	11/36 (30,6) 16,3; 48,1	5/26 (19,2) 6,6; 39,4	9/36 (25,0) 12,1; 42,2
	OR 95 %-KI [b]	1,8 0,5; 6,1		1,4 0,4; 5,0	
	RR 95 %-KI [b]	1,5 0,6; 4,0		1,3 0,5; 3,5	
	RD 95 %-KI [b]	11,3 -13,3; 36,0		5,8 -18,3; 29,8	
	p-Wert [c]	0,3807		0,6068	
Woche 12					
	n/N (%) 95 %-KI [a]	7/27 (25,9) 11,1; 46,3	17/37 (45,9) 29,5; 63,1	5/27 (18,5) 6,3; 38,1	13/37 (35,1) 20,2; 52,5
	OR 95 %-KI [b]	2,4 0,8; 7,1		2,6 0,8; 8,7	
	RR 95 %-KI [b]	1,7 0,8; 3,6		2,0 0,8; 4,9	

Visite	Statistik	Teilpopulation a			
		≥10 Punkte		≥15 Punkte	
		Placebo N = 29	Ravulizumab N = 37	Placebo N = 29	Ravulizumab N = 37
	RD 95 %-KI [b]	20,0 -6,2; 46,3		16,6 -7,8; 41,1	
	p-Wert [c]	0,1346		0,1219	
Woche 18					
	n/N (%) 95 %-KI [a]	8/24 (33,3) 15,6; 55,3	17/37 (45,9) 29,5; 63,1	6/24 (25,0) 9,8; 46,7	11/37 (29,7) 15,9; 47,0
	OR 95 %-KI [b]	1,7 0,6; 5,1		1,3 0,4; 4,3	
	RR 95 %-KI [b]	1,4 0,7; 2,7		1,2 0,5; 2,9	
	RD 95 %-KI [b]	12,6 -15,6; 40,8		4,7 -21,4; 30,9	
	p-Wert [c]	0,3520		0,6495	
Woche 26					
	n/N (%) 95 %-KI [a]	8/25 (32,0) 14,9; 53,5	15/35 (42,9) 26,3; 60,6	5/25 (20,0) 6,8; 40,7	10/35 (28,6) 14,6; 46,3
	OR 95 %-KI [b]	1,6 0,5; 5,0		1,8 0,5; 6,6	
	RR 95 %-KI [b]	1,4 0,7; 2,7		1,5 0,6; 3,8	
	RD 95 %-KI [b]	10,9 -17,1; 38,8		8,6 -16,5; 33,7	
	p-Wert [c]	0,3906		0,3583	

Die Baseline der RCT-Phase war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments.

n/N: Anteil der Patienten an der Anzahl der Patienten, die zur entsprechenden Visite untersucht wurden.

a: Das 95 %-Konfidenzintervall wurde mittels der Clopper-Pearson-Methode berechnet.

b: Das 95 %-Konfidenzintervall der Differenz der Proportionen wurde auf der Grundlage der Wald-Methode mit Kontinuitätskorrektur berechnet.

c: Der p-Wert der OR wurde mittels des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests berechnet und um den Stratifikationsfaktor Region bereinigt.

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl an Patienten im Analyseset; n: Anzahl an Patienten mit Daten zur Baseline und jeweiligen Visite; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SE: Standardfehler.

In Tabelle 4-63 ist der Patientenanteil der nicht-refraktären gMG-Patienten mit einer Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands basierend auf dem EQ-5D VAS-Skalenwert relativ zur Baseline (Responderanalysen) bis zum Ende der RCT-Phase der Studie ALXN1210-MG-306 dargestellt. Hierfür wurden nicht-refraktäre MG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo

und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (Teilpopulation a) ausgewertet. Dabei wurde der Patientenanteil der nicht-refraktären Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 10 Punkte (klinisch relevantes Responsekriterium) bzw. 15 Punkte (universelles Responsekriterium) im Skalenwert des EQ-5D VAS relativ zur Baseline berücksichtigt.

Eine klinisch relevante Verbesserung des EQ-5D VAS-Skalenwerts von mindestens 10 Punkten relativ zur Baseline erreichten in Woche 4 in der Teilpopulation a 30,6 % der nicht-refraktären Patienten (n/N = 11/36; 95 %-KI = [16,3; 48,1]) unter Behandlung mit Ravulizumab und 19,2 % der nicht-refraktären Patienten (n/N = 5/26; 95 %-KI = [6,6; 39,4]) unter der Behandlung mit Placebo. Die OR für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen lag bei 1,8 (95 %-KI = [0,5; 6,1]; p = 0,3807). Das RR wurde mit 1,5 (95 %-KI = [0,6; 4,0]; p = 0,3807) berechnet. Zu Woche 12 wurde eine Verbesserung um mindestens 10 Punkte relativ zu Baseline bei 45,9 % der Patienten (n/N = 17/37; 95 %-KI = [29,5; 63,1]) der Ravulizumab-Gruppe und bei 25,9 % der Patienten (n/N = 7/27; 95 %-KI = [11,1; 46,3]) der Placebo-Gruppe in der Teilpopulation a dokumentiert. Die entsprechende OR lag bei 2,4 (95 %-KI = [0,8; 7,1]; p = 0,1346). Das RR betrug 1,7 (95 %-KI = [0,8; 3,6]; p = 0,1346) berechnet. In Woche 26 verbesserte sich der EQ-5D VAS-Skalenwert im Vergleich zur Baseline um mindestens 10 Punkte bei 42,9 % der nicht-refraktären Patienten, die Ravulizumab erhielten (n/N = 15/35; 95 %-KI = [26,3; 60,6]) und bei 32,0 % der nicht-refraktären Patienten, die Placebo bekamen (n/N = 8/25; 95 %-KI = [14,9; 53,5]). Die **OR betrug dabei 1,6** (95 %-KI = [0,5; 5,0]; **p = 0,3906**) und das **RR lag bei 1,4** (95 %-KI = [0,7; 2,7]; **p = 0,3906**).

Insgesamt wurde bei mehr nicht-refraktären Patienten unter Ravulizumab als unter Placebo eine Verbesserung um mindestens 10 Punkte relativ zur Baseline im Skalenwert des EQ-5D VAS beobachtet. Dieser in der Teilpopulation a beobachtete Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war jedoch nicht statistisch signifikant.

Eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte im EQ-5D VAS-Skalenwert im Vergleich zur Baseline, was dem vom IQWiG geforderten universellen Schwellenkriterium von 15 % entspricht, erreichten in der Teilpopulation a nach einer vierwöchigen Behandlung 25,0 % der nicht-refraktären Patienten (n/N = 9/36; 95 %-KI = [12,1; 42,2]) unter Behandlung mit Ravulizumab und 19,2 % der nicht-refraktären Patienten (n/N = 5/26; 95 %-KI = [6,6; 39,4]) unter der Behandlung mit Placebo. Die OR für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen lag bei 1,4 (95 %-KI = [0,4; 5,0]; p = 0,6068) und das RR bei 1,3 (95 %-KI = [0,5; 3,5]; p = 0,6068). Nach 12 Wochen wurde eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte relativ zu Baseline bei 35,1 % der Patienten (n/N = 13/37; 95 %-KI = [20,2; 52,5]) der Ravulizumab-Gruppe und bei 18,5 % der Patienten (n/N = 5/27; 95 %-KI = [6,3; 38,1]) der Placebo-Gruppe dokumentiert. Die entsprechende OR lag bei 2,6 (95 %-KI = [0,8; 8,7]; p = 0,1219). Das RR betrug 2,0 (95 %-KI = [0,8; 4,9]; p = 0,1219) In Woche 26 verbesserte sich der EQ-5D VAS-Skalenwert im Vergleich zur Baseline um mindestens 15 Punkte bei 28,6 % der nicht-refraktären Patienten die Ravulizumab (n/N = 10/35; 95 %-KI = [14,6; 46,3]) und 20,0 % der nicht-refraktären Patienten, die Placebo erhielten (n/N = 5/25; 95 %-KI = [6,8; 40,7]). Die **OR lag bei 1,8** (95 %-KI = [0,5; 6,6]; **p = 0,3583**) und das **RR bei 1,5** (95 %-KI = [0,6; 3,8]; **p = 0,3583**).

Zusammenfassend wurde eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte relativ zur Baseline im Skalenwert des EQ-5D VAS bei mehr nicht-refraktären Patienten unter Ravulizumab als unter Placebo beobachtet. Dieser in der Teilpopulation a erfasste Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war jedoch nicht statistisch signifikant.

Gesamtschau

Insgesamt konnte ein leicht numerischer Vorteil der Ravulizumab Gruppe in Bezug auf die Verbesserung im Skalenwert des EQ-5D VAS der nicht-refraktären Patienten der Teilpopulation a nach 26 Wochen gezeigt werden. Statistisch signifikant war dieser Vorteil der Ravulizumab-Gruppe dagegen nicht. Am Ende der RCT-Phase (Woche 26) lag der Skalenwert bei nicht-refraktären Patienten der Teilpopulation a, die Ravulizumab erhielten im Schnitt bei 64,3 Punkten (SD = 24,18; Median = 65,0). Im Vergleich zur Baseline verbesserte sich der allgemeine Gesundheitszustand in der Ravulizumab-Gruppe um 4,5 Punkte (SD = 18,07; Median = 0,0). Der LS Mittelwert für diese Veränderung betrug -1,4 Punkte (SE = 3,72; 95 %-KI = [-8,8; 6,0]). Zu Woche 26 lag der VAS-Skalenwert der mit Placebo behandelten nicht-refraktären Patienten bei durchschnittlich 65,5 Punkten (SD = 22,45; Median = 65,0) und die entsprechende mittlere Veränderung relativ zur Baseline betrug 1,7 Punkte (SD = 15,74; Median = 0,0). Der LS Mittelwert für diese Veränderung wurde zu Woche 26 mit -3,8 Punkten (SE = 4,07; 95 %-KI = [-11,9; 4,3]) berechnet. Im Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen lag der Behandlungseffekt bei 2,4 Punkten (SE = 4,41; 95 %-KI = [-6,5; 11,2]; **p = 0,5939**) und für die Effektgröße **Hedges' g wurde ein Wert von 0,11** (95 %-KI = [-0,40; 0,62]) berechnet.

Für die Verbesserung um mindestens10 Punkte und 15 Punkte relativ zur Baseline im Skalenwert des EQ-5D VAS im Vergleich zur Baseline (Responderanalysen) konnte jeweils in der Teilpopulation a ein numerischer Vorteil der Ravulizumab-Behandlung gegenüber der Placebo-Behandlung identifiziert werden. In Woche 26 verbesserte sich der EQ-5D VAS-Skalenwert im Vergleich zur Baseline um mindestens 10 Punkte bei 42,9 % der nicht-refraktären Patienten die Ravulizumab erhielten (n/N = 15/35; 95 %-KI = [26,3; 60,6]) und bei 32,0 % der nicht-refraktären Patienten, die Placebo bekamen (n/N = 8/25; 95 %-KI = [14,9; 53,5]). Die **OR betrug dabei 1,6** (95 %-KI = [0,5; 5,0]; **p = 0,3906**) und das **Das RR lag bei 1,4** (95 %-KI = [0,7; 2,7]; **p = 0,3906**). Um mindestens 15 Punkte verbesserte sich der EQ-5D VAS-Skalenwert in Woche 26 im Vergleich zur Baseline bei 28,6 % der nicht-refraktären Patienten die Ravulizumab (n/N = 10/35; 95 %-KI = [14,6; 46,3]) und 20,0 % der nicht-refraktären Patienten, die Placebo erhielten (n/N = 5/25; 95 %-KI = [6,8; 40,7]). Die **OR lag bei 1,8** (95 %-KI = [0,5; 6,6]; **p = 0,3583**) und das **RR bei 1,5** (95 %-KI = [0,6; 3,8]; **p = 0,3583**).

Es handelt sich um konsistente Ergebnisse, welche sowohl bei der Veränderung zur Baseline als auch bei den Responderanalysen eine Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands im Studienverlauf zeigen. Dabei wurde ein statistisch nicht signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ravulizumab im Versuchsarm gegenüber Placebo im Kontrollarm beobachtetet. gMG-Patienten konnten unter der Therapie mit Ravulizumab somit eine Verbesserung ihres

allgemeinen Gesundheitszustands und somit auch einer verbesserten körperlichen Leistungsfähigkeit erfahren, welcher stärker ausgeprägt war als bei Patienten im Kontrollarm.

Gesamtpopulation der Studie ALXN1210-MG-306 (FAS)

Allgemeiner Gesundheitszustand – Veränderung im EQ-5D VAS-Skalenwert

Tabelle 4-64: Allgemeiner Gesundheitszustand von gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (FAS): Veränderung im EQ-5D VAS-Skalenwert relativ zur Baseline bis zum Ende der RCT-Phase im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-MG-306

Visite	Statistik	Skalenwert des EQ-5D VAS (FAS)	
		Placebo N = 89	Ravulizumab N = 86
Baseline			
Beobachtete Werte	n	89	86
	Mittelwert (SD)	60,1 (18,13)	60,3 (19,01)
	Median	60,0	60,0
	Min; Max	20,0; 100,0	10,0; 100,0
Woche 4			
Beobachtete Werte	n	84	85
	Mittelwert (SD)	62,7 (18,16)	65,8 (18,75)
	Median	62,5	70,0
	Min; Max	20,0; 100,0	10,0; 95,0
Veränderung zur Baseline	n	84	85
	Mittelwert (SD)	2,5 (12,56)	5,4 (18,52)
	Median	0,0	2,0
	Min; Max	-30,0; 40,0	-55,0; 60,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	2,3 (1,74) -1,1; 5,8	5,0 (1,76) 1,6; 8,5
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	2,7 (2,16) -1,6; 7,0 0,2129	
	Hedges‘ g [c] 95 %-KI	0,17 -0,13; 0,47	
Woche 12			
Beobachtete Werte	n	87	84
	Mittelwert (SD)	62,4 (20,28)	64,7 (21,37)
	Median	65,0	65,0
	Min; Max	20,0; 100,0	15,0; 98,0
Veränderung	n	87	84

Visite	Statistik	Skalenwert des EQ-5D VAS (FAS)	
		Placebo N = 89	**Ravulizumab N = 86**
zur Baseline	Mittelwert (SD)	2,5 (16,53)	4,4 (19,55)
	Median	3,0	4,5
	Min; Max	-40,0; 50,0	-50,0; 65,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	2,1 (1,99) -1,8; 6,1	3,8 (2,03) -0,2; 7,8
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	1,7 (2,58) -3,4; 6,7 0,5207	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	0,09 -0,21; 0,39	
Woche 18			
Beobachtete Werte	n	82	82
	Mittelwert (SD)	65,1 (19,46)	68,2 (19,89)
	Median	68,0	70,0
	Min; Max	20,0; 99,0	5,0; 97,0
Veränderung zur Baseline	n	82	82
	Mittelwert (SD)	4,9 (16,98)	7,8 (17,08)
	Median	4,5	5,0
	Min; Max	-35,0; 50,0	-30,0; 65,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	3,8 (1,90) 0,1; 7,6	7,0 (1,92) 3,2; 10,8
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	3,2 (2,41) -1,6; 7,9 0,1889	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	0,18 -0,12; 0,49	
Woche 26			
Beobachtete Werte	n	82	77
	Mittelwert (SD)	63,8 (19,43)	65,0 (21,83)
	Median	65,0	70,0
	Min; Max	20,0; 100,0	10,0; 100,0
Veränderung zur Baseline	n	82	77
	Mittelwert (SD)	3,2 (16,08)	4,9 (21,98)
	Median	1,5	5,0
	Min; Max	-40,0; 40,0	-50,0; 65,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	2,7 (2,07) -1,3; 6,8	4,0 (2,12) -0,2; 8,2
	Behandlungseffekt (SE) [a]	1,3 (2,69)	

Visite	Statistik	Skalenwert des EQ-5D VAS (FAS)	
		Placebo N = 89	Ravulizumab N = 86
	95 %-KI p-Wert [b]	-4,0; 6,6 0,6374	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	0,07 -0,24; 0,38	

Die Baseline der RCT-Phase war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments.

a: Die LS Mittelwerte und der Behandlungseffekt wurden anhand eines MMRM berechnet, welches Behandlungsgruppe, den Stratifizierungsfaktor „Region", den EQ-5D VAS-Skalenwert zu Beginn der Studie, die Visite und die Interaktion zwischen Visite und Behandlungsgruppe berücksichtigte.

b: Der p-Wert stammt aus der eingeschränkten maximalen wahrscheinlichkeitsbasierten (REML) MMRM Analyse, die prüft, ob die LS Mittelwerte für die beiden Behandlungsgruppen identisch sind. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet.

c: Die Effektgröße wurde mit Hilfe von standardisierten Mittelwertdifferenzen nach Hedges' g mit exakten 95 %-KI angegeben.

KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; N: Gesamtanzahl an Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patienten im Analyseset; Max: Maximum; Min: Minimum; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Der allgemeine Gesundheitszustand wurde in der Studie ALXN1210 MG 306 mittels der visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level (EQ-5D) ermittelt. Die VAS Komponente besteht aus einer Skala mit einem Wertebereich von 0 bis 100, wobei 0 den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 den besten vorstellbaren Gesundheitszustand anzeigen. In Tabelle 4-64 ist der allgemeine Gesundheitszustand von gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (FAS) dargestellt. Gezeigt werden die beobachteten Werte und daraus berechneten Behandlungseffekte im zeitlichen Verlauf bis zum Ende der RCT-Phase der Studie.

Zur Baseline betrug der durchschnittliche VAS-Skalenwert in der Ravulizumab-Gruppe 60,3 Punkte (SD = 19,01; Median = 60,0). Nach 4 Wochen unter Behandlung mit Ravulizumab wurde ein mittlerer Skalenwert von 65,8 Punkten (SD = 18,75; Median = 70,0) beobachtet. So verbesserte sich der allgemeine Gesundheitszustand um 5,4 Punkte (SD = 18,52; Median = 2,0) relativ zur Baseline und ein entsprechender LS Mittelwert für diese Veränderung von 5,0 Punkten (SE = 1,76; 95 %-KI = [1,6; 8,5]) im Skalenwert des EQ-5D VAS wurde berechnet. In der Placebo-Gruppe lag der VAS-Skalenwert zur Baseline im Mittel bei 60,1 Punkten (SD = 18,13; Median = 60,0). Zu Woche 4 erreichten die Patienten im Kontrollarm einen Wert von 62,7 Punkten (SD = 18,16; Median = 62,5) und eine entsprechende Veränderung relativ zur Baseline von 2,5 Punkten (SD = 12,56; Median = 0,0). Der LS Mittelwert für diese Veränderung zu Woche 4 wurde mit 2,3 Punkten (SE = 1,74; 95 %-KI = [-1,1; 5,8]) berechnet. Im Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen lag der Behandlungseffekt bei 2,7 Punkten (SE = 2,16; 95 %-KI = [-1,6; 7,0]; p = 0,2129) und für die Effektgröße Hedges' g wurde ein Wert von 0,17 (95 %-KI = [-0,13; 0,47]) berechnet.

Nach 12 Wochen Behandlung lag der VAS-Skalenwert der mit Ravulizumab behandelten Patienten des FAS im Schnitt bei 64,7 Punkten (SD = 21,37; Median = 65,0). Relativ zur Baseline verbesserte sich der allgemeine Gesundheitszustand um 4,4 Punkte (SD = 19,55; Median = 4,5). Der LS Mittelwert für diese Veränderung befand sich bei 3,8 Punkten (SE = 2,03; 95 %-KI = [-0,2; 7,8]) im Skalenwert des EQ-5D VAS. Zu Woche 12 zeigte sich im Kontrollarm ein Wert von 62,4 Punkten (SD = 20,28; Median = 65,0) und damit eine entsprechende Veränderung relativ zur Baseline von durchschnittlich 2,5 Punkten (SD = 16,53; Median = 3,0). Der LS Mittelwert für diese Veränderung zu Woche 12 wurde mit 2,1 Punkten (SE = 1,99; 95 %-KI = [-1,8; 6,1) bestimmt. Im Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen lag der Behandlungseffekt bei 1,7 Punkten (SE = 2,58; 95 %-KI = [-3,4; 6,7]; p = 0,5207) und für die Effektgröße Hedges‘ g wurde ein Wert von 0,09 (95 %-KI = [-0,21; 0,39]) berechnet.

Nach einer Behandlungsdauer von 26 Wochen lag der Skalenwert des EQ-5D VAS bei Patienten des FAS, die Ravulizumab erhielten im Schnitt bei 65,0 Punkten (SD = 21,83; Median = 70,0). Im Vergleich zur Baseline verbesserte sich der allgemeine Gesundheitszustand in der Ravulizumab-Gruppe um 4,9 Punkte (SD = 21,98; Median = 5,0). Der LS Mittelwert für diese Veränderung betrug 4,0 Punkte (SE = 2, 12; 95 %-KI = [-0,2; 8,2]). Zu Woche 26 lag der VAS-Skalenwert der mit Placebo behandelten Patienten bei durchschnittlich 63,8 Punkten (SD = 19,43; Median = 65,0) und die entsprechende mittlere Veränderung relativ zur Baseline betrug 3,2 Punkte (SD = 16,08; Median = 1,5). Der LS Mittelwert für diese Veränderung wurde zu Woche 26 mit 2,7 Punkten (SE = 2,07; 95 %-KI = [-1,3; 6,8]) berechnet. Im Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen lag der Behandlungseffekt bei 1,3 Punkten (SE = 2,69; 95 %-KI = [-4,0; 6,6]; **p = 0,6374**) und für die Effektgröße **Hedges‘ g wurde ein Wert von 0,07** (95 %-KI = [-0,24; 0,38]) berechnet.

Insgesamt verbesserte sich der allgemeine Gesundheitszustand der Patienten im FAS gemessen am Skalenwert des EQ-5D VAS in beiden Behandlungsarmen. Ein statistisch signifikanter Unterschied konnte nicht identifiziert werden.

Allgemeiner Gesundheitszustand – Patientenanteil mit einer Verbesserung im EQ-5D VAS-Skalenwert

Tabelle 4-65: Allgemeiner Gesundheitszustand von gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (FAS): Patientenanteil mit einer Verbesserung im EQ-5D VAS-Skalenwert relativ zur Baseline bis zum Ende der RCT-Phase im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-MG-306

Visite	Statistik	FAS			
		≥10 Punkte		≥15 Punkte	
		Placebo N =89	Ravulizumab N =86	Placebo N =89	Ravulizumab N =86
Woche 4					
	n/N (%) 95 %-KI [a]	21/84 (25,0) 16,2; 35,6	28/85 (32,9) 23,1; 44,0	16/84 (19,0) 11,3; 29,1	23/85 (27,1) 18,0; 37,8

Visite	Statistik	FAS			
		≥10 Punkte		≥15 Punkte	
		Placebo N =89	Ravulizumab N =86	Placebo N =89	Ravulizumab N =86
	OR 95 %-KI [b]	1,5 0,8; 2,9		1,6 0,8; 3,2	
	RR 95 %-KI [b]	1,3 0,8; 2,1		1,4 0,8; 2,5	
	RD 95 %-KI [b]	7,9 -6,9; 22,7		8,0 -5,8; 21,8	
	p-Wert [c]	0,2610		0,2226	
Woche 12					
	n/N (%) 95 %-KI [a]	27/87 (31,0) 21,5; 41,9	32/84 (38,1) 27,7; 49,3	14/87 (16,1) 9,1; 25,5	22/84 (26,2) 17,2; 36,9
	OR 95 %-KI [b]	1,4 0,7; 2,6		1,8 0,9; 3,8	
	RR 95 %-KI [b]	1,2 0,8; 1,9		1,6 0,9; 3,0	
	RD 95 %-KI [b]	7,1 -8,3; 22,5		10,1 -3,2; 23,4	
	p-Wert [c]	0,3342		0,1118	
Woche 18					
	n/N (%) 95 %-KI [a]	31/82 (37,8) 27,3; 49,2	34/82 (41,5) 30,7; 52,9	21/82 (25,6) 16,6, 36,4	24/82 (29,3) 19,7; 40,4
	OR 95 %-KI [b]	1,2 0,6; 2,3		1,2 0,6; 2,4	
	RR 95 %-KI [b]	1,1 0,8; 1,6		1,2 0,7; 1,9	
	RD 95 %-KI [b]	3,7 -12,5; 19,8		3,7 -11,2; 18,5	
	p-Wert [c]	0,5710		0,5557	
Woche 26					
	n/N (%) 95 %-KI [a]	27/82 (32,9) 22,9; 44,2	34/77 (44,2) 32,8; 55,9	18/82 (22,0) 13,6; 32,5	23/77 (29,9) 20,0; 41,4
	OR 95 %-KI [b]	1,6 0,9; 3,1		1,5 0,7; 3,1	
	RR 95 %-KI [b]	1,3 0,9; 2,0		1,4 0,8; 2,3	
	RD 95 %-KI [b]	11,2 -5,1; 27,5		7,9 -6,9; 22,8	
	p-Wert [c]	0,1439		0,2497	

Visite	Statistik	FAS			
		≥10 Punkte		≥15 Punkte	
		Placebo N =89	Ravulizumab N =86	Placebo N =89	Ravulizumab N =86
Die Baseline der RCT-Phase war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments. n/N: Anteil der Patienten an der Anzahl der Patienten, die zur entsprechenden Visite untersucht wurden. a: Das 95 %-Konfidenzintervall wurde mittels der Clopper-Pearson-Methode berechnet. b: Das 95 %-Konfidenzintervall der Differenz der Proportionen wurde auf der Grundlage der Wald-Methode mit Kontinuitätskorrektur berechnet. c: Der p-Wert der OR wurde mittels des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests berechnet und um den Stratifikationsfaktor Region bereinigt. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl an Patienten im Analyseset; n: Anzahl an Patienten mit Daten zur Baseline und jeweiligen Visite; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SE: Standardfehler.					

In Tabelle 4-65 ist der Patientenanteil mit einer Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands basierend auf dem EQ-5D VAS-Skalenwert relativ zur Baseline (Responderanalysen) bis zum Ende der RCT-Phase Studie ALXN1210-MG-306 dargestellt. Hierfür wurden gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (FAS) ausgewertet. Dabei wurde der Patientenanteil mit einer Verbesserung um mindestens 10 Punkte (klinisch relevantes Responsekriterium) bzw. 15 Punkte (universelles Responsekriterium) im Skalenwert des EQ-5D VAS-Skalenwerts relativ zur Baseline berücksichtigt.

Eine klinisch relevante Verbesserung des EQ-5D VAS-Skalenwerts von mindestens 10 Punkten relativ zur Baseline erreichten in Woche 4 im FAS 32,9 % der Patienten (n/N = 28/85; KI = [23,1; 44,0]) unter Behandlung mit Ravulizumab und 25 % der Patienten (n/N = 21/84; KI = [16,2; 35,6]) unter der Behandlung mit Placebo. Die OR für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen lag bei 1,5 (95 %-KI = [0,8; 2,9]; p = 0,2610). Das RR betrug 1,3 (95 %-KI = [0,8; 2,1]; p = 0,2610). Zu Woche 12 wurde eine Verbesserung um mindestens 10 Punkte relativ zu Baseline bei 38,1 % der Patienten (n/N = 32/84; KI = [27,7; 49,3]) der Ravulizumab-Gruppe und bei 31,0 % der Patienten (n/N = 27/87; KI = [21,5; 41,9]) der Placebo-Gruppe dokumentiert. Die entsprechende OR lag bei 1,4 (95 %-KI = [0,7; 2,6]; p = 0,3342) und das RR bei 1,2 (95 %-KI = [0,8; 1,9]; p = 0,3342). In Woche 26 verbesserte sich der EQ-5D VAS-Skalenwert im Vergleich zur Baseline um mindestens 10 Punkte bei 44,2 % der Patienten die Ravulizumab erhielten (n/N = 34/77; KI = [32,8; 55,9]) und bei 32,9 % der Patienten, die Placebo bekamen (n/N = 27/82; KI = [22,9; 44,2]). Die **OR betrug dabei 1,6** (95 %-KI = [0,9; 3,1]; **p = 0,1439**) und das **RR lag bei 1,3** (95 %-KI = [0,9; 2,0]; **p = 0,1439**).

Eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte im EQ-5D VAS-Skalenwert im Vergleich zur Baseline, was dem vom IQWiG geforderten universellen Schwellenkriterium von 15 % entspricht, erreichten im FAS nach einer vierwöchigen Behandlung 27,1 % der Patienten

(n/N = 23/85; KI = [18,0; 37,8]) unter Behandlung mit Ravulizumab und 19,0 % der Patienten (n/N = 16/84; KI = [11,3; 29,1]) unter der Behandlung mit Placebo. Die OR für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen lag bei 1,6 (95 %-KI = [0,8; 3,2]; p = 0,2226). Das RR betrug 1,4 (95 %-KI = [0,8; 2,5]; p = 0,2226). Nach 12 Wochen wurde eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte relativ zu Baseline bei 26,2 % der Patienten (n/N = 22/84; KI = [17,2; 36,9]) der Ravulizumab-Gruppe und bei 16,1 % der Patienten (n/N = 14/87; KI = [9,1; 25,5]) der Placebo-Gruppe dokumentiert. Die entsprechende OR lag bei 1,8 (95 %-KI = [0,9; 3,8]; p = 0,1118) und das RR bei 1,6 (95 %-KI = [0,9; 3,0]; p = 0,1118). In Woche 26 verbesserte sich der EQ-5D VAS-Skalenwert im Vergleich zur Baseline um mindestens 15 Punkte bei 29,9 % der Patienten die Ravulizumab (n/N = 23/77; KI = [20,0; 41,4]) und 22,0 % der Patienten, die Placebo erhielten (n/N = 18/82; KI = [13,6; 32,5]). Die **OR lag in diesem Fall bei 1,5** (95 %-KI = [0,7; 3,1]; **p = 0,2497**). Das **RR betrug 1,4** (95 %-KI = [0,8; 2,3]; **p = 0,2497**).

Insgesamt konnte für das FAS kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen im Patientenanteil mit einer Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands basierend auf dem EQ-5D VAS-Skalenwert festgestellt werden.

4.3.1.3.5 Hospitalisierung – 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 der Hospitalisierung

Studie	Operationalisierung
ALXN1210-MG-306	Der Endpunkt der Hospitalisierung wurde in der Studie ALXN1210-MG-306 erfasst und umfasst gMG bedingte Besuche in der Notaufnahme (mit oder ohne stationäre Aufnahme unabhängig von der Dauer) und ungeplante Einweisung in eine Gesundheitseinrichtung (unabhängig von der Beziehung zur gMG) sowie stationäre Verabreichung einer gMG-bedingte Infusion oder anderen Behandlungen (z.B. IVIg, Plasmapherese/Plasmaaustausch, Beatmungsunterstützung zur Behandlung einer myasthenen Krise) in einer Krankenhauseinrichtung. Folgendes wurde <u>nicht</u> in die Hospitalisierungsdaten berücksichtigt: Routinemäßige Verabreichung von Studienmedikamenten, Aufenthalt in Rehabilitationseinrichtung, Hospizeinrichtung, Pflegeeinrichtung/betreutes Wohnen/erweiterte Pflegeeinrichtung und ambulante Pflegeeinrichtungen, geplante Einweisung zur Behandlung einer bereits bestehenden Erkrankung (d.h. einer Erkrankung, die vor der Einholung der informierten Zustimmung bestand), geplante/ungeplante ambulante Operationen, MG-unabhängiger Besuch der Notaufnahme ohne nachfolgender Einweisung, ambulante Verabreichung von Infusionen oder anderen Behandlungen in einer Krankenhauseinrichtung (z.B. intravenös verabreichte Immunglobuline, Plasmapherese). Eine myasthene Krise wurde definiert als Exazerbation aufgrund von MG, die eine Intubation oder die Extubation nach einer Operation verzögern. Die Hospitalisierung wurde über den Verlauf der gesamten Studie erfasst. Die Analysen wurden für das FAS (engl. full analysis set) und die Teilpopulation a durchgeführt. Im FAS sind alle randomisierten Patienten enthalten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments oder Placebo erhalten haben. Die Teilpopulation a beinhaltet nicht-refraktäre Patienten mit AChR-Antikörper positiver gMG, operationalisiert anhand der Vortherapie zum Zeitpunkt des Screenings und einer bestehenden Symptomatik (siehe

Studie	Operationalisierung
	Abschnitt 4.2.1 für die detaillierte Definition). Die Baseline-Charakteristika der Studie sind in Abschnitt 4.2.5.1 zusammengefasst. Die dargestellten Studiendaten und post-hoc durchgeführten Analysen basieren auf einem a priori geplanten Datenschnitt vom 30.06.2021. **Inzidenz von Hospitalisierungen/ Hospitalisierungen im Zusammenhang mit MG** Die Inzidenz von Hospitalisierungen/ Hospitalisierungen im Zusammenhang mit MG wurde während der gesamten RCT-Phase erhoben. Dabei wurde die Dauer des Krankenhausaufenthalts (Gesamttage oder Aufenthaltsdauer, einschließlich der Dauer nach Abteilungen (z.B. Intensivstation) erfasst. Der Behandlungseffekt wurde anhand des OR (engl. odds ratio) in der Ravulizumab-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe geschätzt. Die Schätzung basiert auf einem logistischen Regressionsmodell, das die Behandlungsgruppe und den Stratifikationsfaktor Region berücksichtigt. Für die OR wurde jeweils das exakte 95 %-KI ermittelt und der p-Wert berechnet. Zusätzlich wurde die Anzahl der Hospitalisierungen/ Hospitalisierungen im Zusammenhang mit MG (0, 1, 2 und ≥ 3 Hospitalisierungen) unabhängig von der Rescue-Therapie zusammengefasst. Die Dauer der Hospitalisierung wurde wie folgt berechnet: das Datum der Aufnahme ins Krankenhaus wurde vom Datum der Entlassung aus dem Krankenhaus subtrahiert. MG-bedingte Hospitalisierungen für die Verabreichung von Studienmedikamenten wurden ausgeschlossen. **Inzidenz von klinischer Verschlechterung oder myasthenen Krisen** Die Inzidenz von klinischer Verschlechterung oder myasthenen Krisen wurde unabhängig von der Rescue-Therapie nach Behandlungsgruppen zusammengefasst. Für die klinische Verschlechterung/ myasthene Krise wurden die gleichen Ansätze wie für die Hospitalisierungen/ Hospitalisierungen im Zusammenhang mit MG beschrieben, angewendet. Die Anzahl der Patienten, die während der RCT-Phase in ein Rehabilitationszentrum oder ein Hospiz eingewiesen wurden, und die Dauer der Einweisung wurden nach Behandlungsgruppen zusammengefasst.

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 die Hospitalisierung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ALXN1210-MG-306	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ECU-MG-301	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der RCT-Phase (bis Woche 26) war die Studie ALXN1210-MG-306 doppelt verblindet, randomisiert und kontrolliert. Auf Studienebene besteht somit ein geringes Verzerrungspotential. Die Hospitalisierung von gMG-Patienten wurde bei allen Studienteilnehmern valide erhoben. Innerhalb der RCT-Phase der Studie konnten im FAS und der Teilpopulation a von allen der Patienten im Versuchsarm und Kontrollarm die Hospitalisierung erhoben werden.

Die Patienten im FAS sowie in der Teilpopulation a wurden unter Beibehaltung der randomisierten Gruppenzugehörigkeit und unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet, sodass das ITT-Prinzip adäquat erfüllt wurde. Sowohl die Studienteilnehmer wie auch die Prüfärzte und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation bzw. der Randomisierung verblindet, was unter anderem durch unabhängige externe Auswertung der Laborwerte möglich war. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Für den Endpunkt „Hospitalisierung von gMG-Patienten" wird somit ein geringes Verzerrungspotential angenommen.

Falls ein Patient eines der Kriterien für einen vorzeitigen Studienaustritt wie bspw. die Early-Escape-Kriterien erfüllte, wurde er entsprechend des Protokolls entblindet und bei fortlaufender Studienteilnahme für den weiteren Verlauf der Studie zensiert.

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

Nicht-refraktäre Patienten der Teilpopulation a (ALXN1210-MG-306)

Hospitalisierungen – Inzidenz von Hospitalisierungen und Hospitalisierungen im Zusammenhang mit MG

Tabelle 4-68: Hospitalisierungen (Inzidenz von Hospitalisierungen und Hospitalisierungen im Zusammenhang mit MG) von nicht-refraktären gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (Teilpopulation a) bis zum Ende der RCT-Phase im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-MG-306

Statistik	**Teilpopulation a**	
	Placebo N = 29	**Ravulizumab N = 37**
Anzahl der hospitalisierten Patienten während der RCT-Phase, n (%)	**6 (20,7)**	**3 (8,1)**
Adjustierte Prozentzahl 95 %-KI	22,44 6,59; 54,26	8,31 1,78; 31,20
OR 95 %-KI	0,313 0,076; 1,298	
p-Wert	0,1096	

Statistik	Teilpopulation a	
	Placebo N = 29	**Ravulizumab N = 37**
Im Zusammenhang mit MG, n (%)	3 (10,3)	0
Adjustierte Prozentzahl 95 %-KI	n.b.	n.b.
OR 95 %-KI	n.b.	
p-Wert	n.b.	
Im Zusammenhang mit der Gabe der Studienmedikation, n (%)	1 (3,4)	0
Nicht im Zusammenhang mit MG, n (%)	3 (10,3)	3 (8,1)
Gesamtzahl der Hospitalisierungen aufgrund aller Ursachen, n	**6**	**3**
Hospitalisierungen im Zusammenhang mit MG, n	3	0
Gesamtzahl der Hospitalisierungen im Zusammenhang mit der Gabe der Studienmedikation, n	1	0
Hospitalisierungen ohne Zusammenhang mit MG, n	3	3
Gesamtzahl der Hospitalisierungen aufgrund aller Ursachen, n (%)		
0 Hospitalisierungen, n (%)	23 (79,3)	34 (91,9)
1 Hospitalisierung, n (%)	6 (20,7)	3 (8,1)
2 Hospitalisierungen, n (%)	0	0
≥ 3 Hospitalisierungen, n (%)	0	0
Gesamtzahl der Hospitalisierungen im Zusammenhang mit MG, n (%)		
0 Hospitalisierungen, n (%)	26 (89,7)	37 (100)
1 Hospitalisierung, n (%)	3 (10,3)	0
2 Hospitalisierungen, n (%)	0	0
≥ 3 Hospitalisierungen, n (%)	0	0
Dauer der Hospitalisierungen aufgrund aller Ursachen (Tage)		
Mittelwert (SD)	6,5 (5,01)	9,7 (4,51)
Median	5,0	10,0
Min; Max	1,0; 14,0	5,0; 14,0
Total	39	29
Dauer der Hospitalisierungen im Zusammenhang mit MG (Tage)		
Mittelwert (SD)	7,7 (5,69)	0
Median	6,0	0

Statistik	Teilpopulation a	
	Placebo N = 29	Ravulizumab N = 37
Min; Max	3,0; 14,0	0
Total	23	0
Dauer der Hospitalisierungen im Zusammenhang mit der Verabreichung der Studienmedikation (Tage)		
Mittelwert (SD)	3,0 (n.b.)	0
Median	3,0	0
Min; Max	3,0; 3,0	0
Total	3	0
Dauer der Hospitalisierungen ohne Zusammenhang mit MG (Tage)		
Mittelwert (SD)	5,3 (5,13)	9,7 (4,51)
Median	4,0	10,0
Min; Max	1,0; 11,0	5,0; 14,0
Total	16	29
Anzahl der Patienten mit vorab geplanten Hospitalisierungen während der RCT-Phase, n (%)	0	0
Gesamtzahl vorab geplanter Hospitalisierungen, n	0	0

Die Effektschätzer und p-Werte basieren auf einem logistischen Regressionsmodell unter Berücksichtigung der Behandlungsgruppe und des Stratifikationsfaktors Region. Die Adjustierung nach Firth wurde angewandt.
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl an Patienten im Analyseset; n: Anzahl an Patienten mit Daten zur Baseline und jeweiligen Visite; n.b.: nicht berechenbar; Max: Maximum; Min: Minimum; OR: Odds Ratio; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Die Hospitalisierung umfasst Besuche in der Notaufnahme im Zusammenhang mit gMG (mit oder ohne stationäre Aufnahme und unabhängig von der Dauer) und ungeplante, auch krankheitsunabhängige Einweisung in eine Gesundheitseinrichtung sowie stationäre Verabreichung einer gMG-bezogenen Infusion oder anderen Behandlungen in einer Krankenhauseinrichtung (z.B. Beatmungsunterstützung zur Behandlung einer myasthenen Krise). Die Inzidenz von Hospitalisierungen und Hospitalisierungen im Zusammenhang mit gMG von nicht-refraktären gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (Teilpopulation a) wurde in der Studie ALXN1210-MG-306 während der gesamten RCT-Phase erhoben und ist in Tabelle 4-68 zusammengefasst.

Während der gesamten RCT-Phase wurden 8,1 % (n/N = 3/37) der mit Ravulizumab behandelten Patienten und 20,7 % (n/N = 6/29) der mit Placebo behandelten nicht-refraktären Patienten hospitalisiert. Die **OR** für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen lag bei **0,313** (95 %-KI = [0,076; 1,298]; **p = 0,1096**). Somit wurde ein numerischer Vorteil der

Ravulizumab-Behandlung im Vergleich zur Placebo-Behandlung deutlich. Es wurde kein Patient unter Ravulizumab und 10,3 % (n/N = 3/29) der Patienten, die Placebo erhielten, in Zusammenhang mit MG hospitalisiert. Im Zusammenhang mit der Studienmedikation stand ebenfalls keine Hospitalisierung der nicht-refraktären Patienten in der Ravulizumab-Gruppe und 3,4 % (n/N = 1/29) der nicht-refraktären Patienten in der Placebo-Gruppe. Bei 8,1 % (n/N = 3/37) der mit Ravulizumab behandelten Patienten und 10,3 % (n/N = 3/29) der mit Placebo behandelten Patienten fanden Hospitalisierungen ohne Zusammenhang mit MG statt.

Die Gesamtzahl aufgrund aller Ursachen betrug 3 Hospitalisierungen in der Ravulizumab-Gruppe und 6 Hospitalisierungen der Placebo-Gruppe (Teilpopulation a). Davon war keine Hospitalisierung im Versuchsarm mit Ravulizumab und 3 Hospitalisierungen im Kontrollarm mit Placebo im Zusammenhang mit MG. Im Zusammenhang mit der Studienmedikation stand ebenfalls keine Hospitalisierung der Ravulizumab-Gruppe und 1 Hospitalisierung der Placebo-Gruppe. Ohne Zusammenhang mit MG wurden 3 Hospitalisierungen der nicht-refraktären Patienten, die Ravulizumab und 3 Hospitalisierungen der nicht-refraktären Patienten, die Placebo-Gruppe bekamen, dokumentiert.

Bei Betrachtung der Gesamtzahl der Hospitalisierungen aufgrund aller Ursachen zeigte sich, dass 91,9 % (n/N = 34/37) der nicht-refraktären Patienten in der Ravulizumab-Gruppe und 79,3 % (n/N = 23/29) der nicht-refraktären Patienten in der Placebo-Gruppe nicht hospitalisiert (0 Hospitalisierungen) wurden. Eine einmalige Hospitalisierung wurde bei 8,1 % (n/N = 3/37) der Patienten, die Ravulizumab, und bei 20,7 % (n/N = 6/29) der Patienten, die Placebo erhielten, gezählt. Zwei (2 Hospitalisierungen), drei oder mehr (≥ 3 Hospitalisierungen) Hospitalisierung wurden in keiner der beiden Behandlungsgruppen gemeldet.

Im Zusammenhang mit MG wurden in der Teilpopulation a alle Patienten (100 %; n/N = 37/37) der Ravulizumab-Gruppe und 89,7 % (n/N = 26/29) der Patienten in der Placebo-Gruppe nicht hospitalisiert (0 Hospitalisierungen). Eine einmalige Hospitalisierung wurde bei keinem der nicht-refraktären Patienten, die Ravulizumab, und 10,3 % (n/N = 3/29) der nicht-refraktären Patienten, die Placebo bekamen, dokumentiert. Zwei (2 Hospitalisierungen), drei oder mehr (≥ 3 Hospitalisierungen) Hospitalisierung wurden in keiner der beiden Behandlungsgruppen berichtet.

Die Dauer der Hospitalisierungen aufgrund aller Ursachen lag bei den Patienten der Teilpopulation a, die mit Ravulizumab behandelt wurden, im Schnitt bei 9,7 Tagen (SD = 4,51; Median = 10,0) und bei den Patienten, die Placebo bekamen, bei durchschnittlich 6,5 Tagen (SD = 5,01; Median = 5,0). Da es in der Gruppe der mit Ravulizumab behandelten nicht-refraktären Patienten keine Patienten mit Hospitalisierungen in Zusammenhang mit MG oder der Studienmedikation gab, gibt es hierzu keine Daten. Die Dauer der Hospitalisierungen im Zusammenhang mit MG betrug bei den nicht-refraktären Patienten der Placebo-Gruppe 7,7 Tage (SD = 5,69; Median = 6,0). Die Dauer der Hospitalisierungen im Zusammenhang mit der Verabreichung der Studienmedikation lag im Kontrollarm bei 3,0 Tagen (SD = n.b.; Median = 3,0). Die Dauer der Hospitalisierungen ohne Zusammenhang mit MG betrug in der Ravulizumab-Gruppe 9,7 Tage (SD = 4,51; Median = 10,0) und in der Placebo-Gruppe 5,3 Tage (SD = 5,13; Median = 4,0).

Vorab geplante Hospitalisierungen vor und während der RCT-Phase wurden in beiden Behandlungsgruppen nicht gemeldet.

Insgesamt wurden numerisch weniger Hospitalisierungen unter Ravulizumab- als unter Placebo-Behandlungen gemeldet. Die gemeldeten Hospitalisierungen der Ravulizumab-Gruppe standen zudem nicht im Zusammenhang mit MG oder der Studienmedikation.

Hospitalisierungen – Inzidenz von klinischer Verschlechterung oder myasthenen Krisen

Tabelle 4-69: Hospitalisierungen (Inzidenz von klinischer Verschlechterung oder myasthenen Krisen) von nicht-refraktären gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (Teilpopulation a) bis zum Ende der RCT-Phase im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-MG-306

Statistik	**Teilpopulation a**	
	Placebo N = 29	**Ravulizumab N = 37**
Gesamtzahl der Patienten mit klinischer Verschlechterung während der RCT-Phase, n (%)	**6 (20,7)**	**2 (5,4)**
Adjustierte Prozentzahl 95 %-KI	18,91 5,14; 50,07	4,66 0,73; 24,66
OR 95 %-KI	0,210 0,036; 1,220	
p-Wert	0,0820	
Gesamtzahl der klinischen Verschlechterungen während der RCT-Phase, n [a]	**13**	**4**
Gesamtzahl der Patienten, die eine klinische Verschlechterung gemäß den Protokollkriterien während der RCT-Phase meldeten, n (%)	**5 (17,2)**	**1 (2,7)**
MG-Krise, n (%)	0	0
Signifikante symptomatische Verschlechterung, n (%)	1 (3,4)	0
Rescue-Therapie, für gefährdete Gesundheit, n (%)	5 (17,2)	1 (2,7)
Gesamtzahl der klinischen Verschlechterungen während der RCT-Phase gemäß den Protokollkriterien, n	**12**	**3**
MG-Krise, n	0	0
Signifikante symptomatische Verschlechterung, n	2	0
Rescue-Therapie, für gefährdete Gesundheit, n	10	3
Gesamtzahl der Patienten, die eine Rescue-Therapie benötigten, n (%)	**5 (17,2)**	**1 (2,7)**
Hochdosierte Glukokortikoide, n (%)	0	0
Plasmapherese/Plasmaaustausch, n (%)	1 (3,4)	0
IVIg, n (%)	4 (13,8)	1 (2,7)
Gesamtzahl der Ereignisse mit klinischer Verschlechterung, die eine Rescue-Therapie erforderten,	**12**	**3**

Statistik	Teilpopulation a	
	Placebo N = 29	Ravulizumab N = 37
n		
Hochdosierte Glukokortikoide, n	0	0
Plasmapherese/Plasmaaustausch, n	4	0
IVIg, n	8	3

Es wurde der exakte Test von Fisher (2-seitig) verwendet, um den p-Wert zu berechnen.

a: Da bereits in der Gesamtpopulation der Studie ALXN1210-MG-306 (FAS) die Patientenzahl zu gering war, um Effektschätzer zu berechnen, wurden für die Teilpopulation a dieser Studie mit kleinerer Stichprobe keine Effektschätzer berechnet.

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl an Patienten im Analyseset; n: Anzahl an Patienten mit Daten zur Baseline und jeweiligen Visite; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Die Inzidenz der klinischen Verschlechterung oder myasthenen Krisen wurde von nicht-refraktären gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (Teilpopulation a) in der Studie ALXN1210-MG-306 während der gesamten RCT-Phase erhoben und die Ergebnisse sind in Tabelle 4-69 zusammenfassend dargestellt.

Während der gesamten RCT-Phase wurden in der Teilpopulation a 5,4 % (n/N = 2/37) der mit Ravulizumab behandelten nicht-refraktären Patienten und 20,7 % (n/N = 6/29) der mit Placebo behandelten nicht-refraktären Patienten mit einer klinischen Verschlechterung gemeldet. Die **OR** für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen lag bei **0,210** (95 %-KI = [0,036; 1,220]; **p = 0,0820**). Somit wurde bei der Anzahl an Patienten mit einer klinischen Verschlechterung während der RCT-Phase ein numerischer Vorteil der Ravulizumab-Behandlung im Vergleich zur Placebo-Behandlung deutlich.

Die Gesamtzahl der klinischen Verschlechterungen während der RCT-Phase betrug in der Teilpopulation a 4 klinische Verschlechterungen in der Ravulizumab-Gruppe und 13 klinische Verschlechterungen in der Placebo-Gruppe. Die Gesamtzahl der Patienten, die eine klinische Verschlechterung gemäß den Protokollkriterien während der RCT-Phase meldeten lag bei 2,7 % (n/N = 1/37) der Patienten, die Ravulizumab, und 17,2 % (n/N = 5/29) der Patienten, welche Placebo erhielten. Davon erlitt weder mit Ravulizumab noch mit Placebo ein Patient eine MG-Krise. Eine signifikant symptomatische Verschlechterung erlebte ebenfalls kein nicht-refraktärer Patient unter Ravulizumab, hingegen 3,4 % (n/N = 1/29) der nicht-refraktären Patienten unter Placebo. Eine Rescue-Therapie aufgrund gefährdeter Gesundheit erhielten 2,7 % (n/N = 1/37) der Patienten der Ravulizumab-Gruppe und 17,2 % (n/N = 5/29) der Patienten in der Placebo-Gruppe.

Für Teilpopulation a lag die Gesamtzahl der klinischen Verschlechterungen während der RCT-Phase gemäß den Protokollkriterien insgesamt bei 3 Verschlechterungen bei den mit

Ravulizumab behandelten Patienten und 12 Verschlechterungen bei den mit Placebo behandelten Patienten. Davon erlitt kein mit Ravulizumab oder mit Placebo behandelter nicht-refraktärer Patient eine MG-Krise. Signifikante symptomatische Verschlechterung traten in der Ravulizumab-Gruppe nicht und in der Placebo-Gruppe 2-mal auf. Eine Rescue-Therapie aufgrund gefährdeter Gesundheit wurde in der Ravulizumab-Gruppe 3-mal und in der Placebo-Gruppe 10-mal dokumentiert.

Die Gesamtzahl der Patienten in der Teilpopulation a, die eine Rescue Therapie benötigten, betrug 2,7 % (n/N = 1/37) der Patienten der Ravulizumab-Gruppe und 17,2 % (n/N = 5/29) der Patienten der Placebo-Gruppe. Hochdosierte Glukokortikoide erhielt in beiden Behandlungsarmen kein Patient. Plasmapherese/Plasmaaustausch bekamen keine Patienten unter Ravulizumab und 3,4 % (n/N = 1/29) Patienten unter Placebo. IVIg wurde als am häufigsten angewandte Rescue-Therapie bei 2,7 % (n/N = 1/37) der Patienten in der Versuchsgruppe mit Ravulizumab und bei 13,8 % (n/N = 4/29) der Patienten in der Kontrollgruppe mit Placebo durchgeführt.

Die Gesamtzahl der Ereignisse mit klinischer Verschlechterung in der Teilpopulation a, die eine Rescue-Therapie erforderten, lag in der Ravulizumab-Gruppe bei insgesamt 3 Ereignissen und in der Placebo-Gruppe bei 12 Ereignissen. Davon gab es in keiner Behandlungsgruppe ein Ereignis, welches eine Therapie mit hochdosierten Glukokortikoiden erforderten. Eine Plasmapherese/Plasmaaustausch wurde nicht in der mit Ravulizumab behandelten Gruppe durchgeführt und fand bei 4 Ereignissen in der mit Placebo behandelten Gruppe Anwendung. Eine Therapie mit IVIg machten 3 Ereignisse im Versuchsarm mit Ravulizumab und 8 Ereignisse im Kontrollarm mit Placebo erforderlich.

Insgesamt wurden numerisch weniger klinische Verschlechterungen unter Ravulizumab- als unter Placebo-Behandlungen dokumentiert. MG-Krisen traten in keinem Behandlungsarm auf.

Gesamtschau

gMG-Patienten müssen sich häufig stationären Behandlungen unterziehen. Dazu zählen beispielsweise Verabreichungen gMG-bezogener Infusionen. Insbesondere bei einer klinischen Verschlechterung, wie einer myasthenen Krise, einer Komplikation der gMG, ist eine intensivmedizinische Behandlung erforderlich. Die myasthene Krise ist durch eine Verschlimmerung der Muskelschwäche gekennzeichnet, die mit Atemversagen einhergehen und eine Intubation und mechanische Beatmung erforderlich machen kann. Ebenfalls kann das Legen einer Magensonde zur Unterstützung der Ernährung und zur Verhinderung von Aspiration im Zusammenhang mit Dysphagie nötig sein (7). Insgesamt wurden in der Teilpopulation a numerisch weniger Hospitalisierungen und klinische Verschlechterungen unter Ravulizumab- als unter Placebo-Behandlungen gemeldet, was die Lebensqualität der Patienten insbesondere unter Ravulizumab steigern kann. Während der gesamten RCT-Phase wurden 8,1 % (n/N = 3/37) der mit Ravulizumab behandelten Patienten und 20,7 % (n/N = 6/29) der mit Placebo behandelten nicht-refraktären Patienten hospitalisiert. Die **OR** für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen lag bei **0,313** (95 %-KI = [0,076; 1,298]; **p = 0,1096**). Die gemeldeten Hospitalisierungen der Ravulizumab-Gruppe wurden zudem als

nicht im Zusammenhang mit MG oder der Studienmedikation stehend eingeschätzt. Klinische Verschlechterungen wurden in der Teilpopulation a bei 5,4 % (n/N = 2/37) der mit Ravulizumab behandelten nicht-refraktären Patienten und bei 20,7 % (n/N = 6/29) der mit Placebo behandelten nicht-refraktären Patienten gemeldet. Die **OR** für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen lag bei **0,210** (95 %-KI = [0,036; 1,220]; **p = 0,0820**). Somit konnten für den Endpunkt Hospitalisierung numerische Vorteile von Ravulizumab gegenüber Placebo in der Teilpopulation a der nicht-refraktären Patienten beobachtet werden, mit einem statistischen Trend für einen Vorteil Ravulizumabs bezüglich der Gesamtzahl der Patienten mit klinischer Verschlechterung während der RCT-Phase zeigten.

Gesamtpopulation der Studie ALXN1210-MG-306 (FAS)

Hospitalisierungen – Inzidenz von Hospitalisierungen und Hospitalisierungen im Zusammenhang mit MG

Tabelle 4-70: Hospitalisierungen (Inzidenz von Hospitalisierungen und Hospitalisierungen im Zusammenhang mit MG) von gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (FAS) bis zum Ende der RCT-Phase im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-MG-306

Statistik	**FAS**	
	Placebo N = 89	**Ravulizumab N = 86**
Anzahl der hospitalisierten Patienten während der RCT-Phase, n (%)	**19 (21)**	**16 (19)**
Adjustierte Prozentzahl 95 %-KI	25,85 16,46; 38,14	22,95 14,021; 35,23
OR 95 %-KI	0,85 0,40; 1,83	
p-Wert	0,6847	
Im Zusammenhang mit MG, n (%)	7 (8)	3 (3)
Adjustierte Prozentzahl 95 %-KI	n.b.	n.b.
OR 95 %-KI	n.b.	
p-Wert	n.b.	
Im Zusammenhang mit der Gabe der Studienmedikation, n (%)	4 (4)	1 (1)
Nicht im Zusammenhang mit MG, n (%)	12 (13)	15 (17)
Gesamtzahl der Hospitalisierungen aufgrund aller Ursachen, n	**21**	**23**
Hospitalisierungen im Zusammenhang mit MG, n	9	4
Gesamtzahl der Hospitalisierungen im Zusammenhang mit der Gabe der Studienmedikation, n	5	2

Statistik	FAS	
	Placebo N = 89	Ravulizumab N = 86
Hospitalisierungen ohne Zusammenhang mit MG, n	12	19
Gesamtzahl der Hospitalisierungen aufgrund aller Ursachen, n (%)		
0 Hospitalisierungen, n (%)	70 (79)	70 (81)
1 Hospitalisierung, n (%)	17 (19)	11 (13)
2 Hospitalisierungen, n (%)	2 (2)	3 (3)
≥ 3 Hospitalisierungen, n (%)	0 (0)	2 (2)
Gesamtzahl der Hospitalisierungen im Zusammenhang mit MG, n (%)		
0 Hospitalisierungen, n (%)	82 (92)	83 (97)
1 Hospitalisierung, n (%)	5 (6)	2 (2)
2 Hospitalisierungen, n (%)	2 (2)	1 (1)
≥ 3 Hospitalisierungen, n (%)	0	0
Dauer der Hospitalisierungen aufgrund aller Ursachen (Tage)		
Mittelwert (SD)	5,9 (4,94)	8,2 (6,61)
Median	3,0	6,0
Min; Max	1,0; 19,0	2,0; 29,0
Total	123	189
Dauer der Hospitalisierungen im Zusammenhang mit MG (Tage)		
Mittelwert (SD)	6,8 (6,22)	5,8 (6,24)
Median	3,0	3,0
Min; Max	2,0; 19,0	2,0; 15,0
Total	61	23
Dauer der Hospitalisierungen im Zusammenhang mit der Verabreichung der Studienmedikation (Tage)		
Mittelwert (SD)	3,8 (3,49)	2,0 (0,00)
Median	2,0	2,0
Min; Max	2,0; 10,0	2,0; 2,0
Total	19	4
Dauer der Hospitalisierungen ohne Zusammenhang mit MG (Tage)		
Mittelwert (SD)	5,2 (3,88)	8,7 (6,73)
Median	3,5	6,0
Min; Max	1,0; 11,0	2,0; 29,0

Statistik	FAS	
	Placebo N = 89	Ravulizumab N = 86
Total	62	166
Anzahl der Patienten mit vorab geplanten Hospitalisierungen während der RCT-Phase, n (%)	6 (6,7)	2 (2,3)
Gesamtzahl vorab geplanter Hospitalisierungen, n	7	3

Die OR inklusive zweiseitigem 95%-KI wurden mithilfe von SAS PROC FREQ geschätzt. Bei 2x2-Kontingenztabellen mit mindestens einer Zelle mit 0 Zählwerten wird für OR eine Kontinuitätskorrektur von 0,5 vorgenommen.

Es wurde der exakte Test von Fisher (2-seitig) verwendet, um den p-Wert zu berechnen.

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl an Patienten im Analyseset; n: Anzahl an Patienten mit Daten zur Baseline und jeweiligen Visite; n.b.: nicht berechenbar; Max: Maximum; Min: Minimum; OR: Odds Ratio; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Die Hospitalisierung umfasst Besuche in der Notaufnahme im Zusammenhang mit gMG (mit oder ohne stationäre Aufnahme unabhängig von der Dauer) und ungeplante, auch krankheitsunabhängige Einweisung in eine Gesundheitseinrichtung sowie stationäre Verabreichung einer gMG-bezogenen Infusion oder anderen Behandlungen in einer Krankenhauseinrichtung (z.B. Beatmungsunterstützung zur Behandlung einer myasthenen Krise). Die Inzidenz von Hospitalisierungen und Hospitalisierungen im Zusammenhang mit MG wurde in der Studie ALXN1210-MG-306 von Patienten unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (FAS) während der gesamten RCT-Phase erhoben und ist in Tabelle 4-70 zusammengefasst.

Während der gesamten RCT-Phase wurden 19 % (n/N = 16/86) der mit Ravulizumab behandelten Patienten und 21 % (n/N = 19/89) der mit Placebo behandelten Patienten hospitalisiert. Die **OR für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen lag bei 0,86** (95 %-KI = [0,40; 1,83]; **p = 0,6847**). Somit wurde ein numerischer Vorteil der Ravulizumab-Behandlung im Vergleich zur Placebo-Behandlung deutlich. Davon wurden 3 % (n/N = 3/86) der Patienten, die Ravulizumab und 8 % (n/N = 7/89) der Patienten, die Placebo erhielten, in Zusammenhang mit MG hospitalisiert. Im Zusammenhang mit der Studienmedikation standen Hospitalisierungen von 1 % (n/N = 1/86) der Patienten in der Ravulizumab-Gruppe und 4 % (n/N = 4/89) der Patienten in der Placebo-Gruppe. Bei 17 % (n/N = 15/86) der mit Ravulizumab behandelten Patienten und 13 % (n/N = 12/89) der mit Placebo behandelten Patienten bestand kein Zusammenhang mit MG.

Die Gesamtzahl aufgrund aller Ursachen betrug 23 Hospitalisierungen in der Ravulizumab-Gruppe und 21 Hospitalisierungen der Placebo-Gruppe (FAS). Davon waren 4 Hospitalisierungen im Versuchsarm mit Ravulizumab und 9 Hospitalisierungen im Kontrollarm mit Placebo im Zusammenhang mit MG. Im Zusammenhang mit der Studienmedikation standen 2 Hospitalisierungen der Ravulizumab-Gruppe und 5 Hospitalisierungen der Placebo-Gruppe. Ohne Zusammenhang mit MG wurden

19 Hospitalisierungen der Patienten, die Ravulizumab und 12 Hospitalisierungen der Patienten, die Placebo-Gruppe bekamen, dokumentiert.

Innerhalb der Gesamtzahl der Hospitalisierungen aufgrund aller Ursachen wurden 81 % (n/N = 70/86) der Patienten in der Ravulizumab-Gruppe und 79 % (n/N = 70/89) der Patienten in der Placebo-Gruppe nicht hospitalisiert (0 Hospitalisierungen). Eine einmalige Hospitalisierung wurde bei 13 % (n/N = 11/86) der Patienten, die Ravulizumab und 19 % (n/N = 17/89) der Patienten, die Placebo erhielten, gezählt. Zweimal wurden 3 % (n/N = 3/86) der Patienten unter Behandlung mit Ravulizumab, und 2 % (n/N = 2/89) der mit Placebo behandelten Patienten hospitalisiert. Drei oder mehr Hospitalisierung zählten lediglich 2 % (n/N = 2/86) der Patienten in der Versuchsgruppe mit Ravulizumab.

Im Zusammenhang mit MG wurden im FAS 97 % (n/N = 83/86) der Patienten der Ravulizumab-Gruppe und 92 % (n/N = 82/89) der Patienten in der Placebo-Gruppe nicht hospitalisiert (0 Hospitalisierungen). Eine einmalige Hospitalisierung wurde bei 2 % (n/N = 2/86) der Patienten, die Ravulizumab, und 6 % (n/N = 5/89) der Patienten, die Placebo bekamen, dokumentiert. Zweimal wurden 1 % (n/N = 1/86) der Patienten unter Therapie mit Ravulizumab, und 2 % (n/N = 2/89) der mit Placebo behandelten Patienten hospitalisiert. Drei oder mehr Hospitalisierung wurden nicht berichtet.

Die Dauer der Hospitalisierungen aufgrund aller Ursachen lag bei den Patienten des FAS, die mit Ravulizumab behandelt wurden im Schnitt bei 8,2 Tagen (SD = 6,61; Median = 6,0) und bei den Patienten, die Placebo bekamen durchschnittlich bei 5,9 Tagen (SD = 4,94; Median = 3,0). Die Dauer der Hospitalisierungen im Zusammenhang mit MG betrug bei den Patienten, der Ravulizumab-Gruppe im Schnitt 5,8 Tage (SD = 6,24; Median = 3,0) und bei den Patienten, der Placebo-Gruppe bei 6,8 Tagen (SD = 6,22; Median = 3,0). Die Dauer der Hospitalisierungen im Zusammenhang mit der Verabreichung der Studienmedikation lag bei der Verabreichung von Ravulizumab bei 2,0 Tagen (SD = 0,00; Median = 2,0) und bei der Verabreichung von Placebo bei 3,8 Tagen (SD = 3,49; Median = 2,0). Die Dauer der Hospitalisierungen ohne Zusammenhang mit MG betrug in der Ravulizumab-Gruppe 8,7 Tage (SD = 6,73; Median = 6,0) und in der Placebo-Gruppe 5,2 Tage (SD = 3,88; Median = 3,5).

Die Anzahl der Patienten im FAS mit vorab geplanten Hospitalisierungen, während der RCT-Phase betrug 2,3 % (n/N = 2/86) der Patienten unter Ravulizumab, und 6,7 % (n/N = 6/89) der mit Placebo behandelten Patienten. Die Gesamtzahl vorab geplanter Hospitalisierungen lag bei 3 Hospitalisierungen für die Patientengruppe unter Ravulizumab und bei 7Hospitalisierungen für die Patientengruppe unter Placebo.

Hospitalisierungen- Inzidenz von klinischer Verschlechterung oder myasthenen Krisen

Tabelle 4-71: Hospitalisierungen (Inzidenz von klinischer Verschlechterung oder myasthenen Krisen) von gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher

Maßgabe im Kontrollarm (FAS) bis zum Ende der RCT-Phase im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-MG-306

	FAS	
Statistik	**Placebo N = 89**	**Ravulizumab N = 86**
Gesamtzahl der Patienten mit klinischer Verschlechterung während der RCT-Phase, n (%)	**18 (20,2)**	**10 (11,6)**
Adjustierte Prozentzahl 95 %-KI	14,71 7,52; 26,78	8,02 3,44; 17,59
OR 95 %-KI	0,51 0,20; 1,27	
p-Wert	0,1456	
Gesamtzahl der klinischen Verschlechterungen während der RCT-Phase, n	**30**	**15**
Adjustierte Prozentzahl 95 %-KI	n.b.	n.b.
OR 95 %-KI	n.b.	
p-Wert	n.b.	
Gesamtzahl der Patienten, die eine klinische Verschlechterung gemäß den Protokollkriterien während der RCT-Phase meldeten, n (%)	15 (16,9)	8 (9,3)
MG-Krise, n (%)	1 (1,1)	0 (0,0)
Signifikante symptomatische Verschlechterung, n (%)	5 (5,6)	1 (1,2)
Rescue-Therapie, für gefährdete Gesundheit, n (%)	12 (13,5)	7 (8,1)
Gesamtzahl der klinischen Verschlechterungen während der RCT-Phase gemäß den Protokollkriterien, n	**26**	**10**
MG-Krise, n	1	0
Signifikante symptomatische Verschlechterung, n	6	1
Rescue-Therapie, für gefährdete Gesundheit, n	19	9
Gesamtzahl der Patienten, die eine Rescue-Therapie benötigten, n (%)	**14 (15,7)**	**8 (9,3)**
Hochdosierte Glukokortikoide, n (%)	1 (1,1)	1 (1,2)
Plasmapherese/Plasmaaustausch, n (%)	1 (1,1)	2 (2,3)
IVIg, n (%)	12 (13,5)	5 (5,8)
Gesamtzahl der Ereignisse mit klinischer Verschlechterung, die eine Rescue-Therapie erforderten, n	**24**	**10**
Hochdosierte Glukokortikoide, n	1	1
Plasmapherese/Plasmaaustausch, n	4	2
IVIg, n	19	7
Die OR, RR und RD inklusive zweiseitigem 95%-KI wurden mithilfe von SAS PROC FREQ geschätzt. Bei		

	FAS	
Statistik	**Placebo N = 89**	**Ravulizumab N = 86**
2x2-Kontingenztabellen mit mindestens einer Zelle mit 0 Zählwerten wird für OR und RR eine Kontinuitätskorrektur von 0,5 vorgenommen. Es wurde der exakte Test von Fisher (2-seitig) verwendet, um den p-Wert zu berechnen. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl an Patienten im Analyseset; n: Anzahl an Patienten mit Daten zur Baseline und jeweiligen Visite; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.		

Die Inzidenz der klinischen Verschlechterung oder myasthenen Krisen wurde in der Studie ALXN1210-MG-306 von gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (FAS) während der gesamten RCT-Phase erhoben und die Ergebnisse sind in Tabelle 4-71 zusammenfassend dargestellt.

Während der gesamten RCT-Phase wurden 11,6 % (n/N = 10/86) der mit Ravulizumab behandelten Patienten und 20,2 % (n/N = 18/89) der mit Placebo behandelten Patienten mit einer klinischen Verschlechterung gemeldet. Die **OR** für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen lag bei **0,51** (95 %-KI = [0,20; 1,27]; **p = 0,1456**). Somit wurde bei der Anzahl an Patienten mit einer klinischen Verschlechterung während der RCT-Phase ein numerischer Vorteil der Ravulizumab-Behandlung im Vergleich zur Placebo-Behandlung deutlich.

Die Gesamtzahl der klinischen Verschlechterungen, während der RCT-Phase betrug im FAS 15 klinische Verschlechterungen in der Ravulizumab-Gruppe und 30 klinische Verschlechterungen in der Placebo-Gruppe. Die Gesamtzahl der Patienten, die eine klinische Verschlechterung gemäß den Protokollkriterien, während der RCT-Phase meldeten, lag bei 9,3 % (n/N = 8/86) der Patienten, die Ravulizumab, und 16,9 % (n/N = 15/89) der Patienten, welche Placebo erhielten. Davon hatten lediglich 1,1 % (n/N = 1/89) der Patienten unter Placebo eine MG-Krise. Eine signifikant symptomatische Verschlechterung erlitten 1,2 % (n/N = 1/86) der Patienten unter Ravulizumab und 5,6 % (n/N = 5/89) der Patienten unter Placebo. Eine Rescue-Therapie aufgrund gefährdeter Gesundheit erhielten 8,1 % (n/N = 7/86) der Patienten der Ravulizumab-Gruppe und 13,5 % (n/N = 12/89) der Patienten in der Placebo-Gruppe.

Für das FAS lag die Gesamtzahl der klinischen Verschlechterungen, während der RCT-Phase gemäß den Protokollkriterien insgesamt bei 10 Verschlechterungen bei den mit Ravulizumab behandelten Patienten und 26 Verschlechterungen bei den mit Placebo behandelten Patienten. Davon erlitt kein mit Ravulizumab behandelter Patient und ein mit Placebo behandelter Patient eine MG-Krise. Signifikante symptomatische Verschlechterung traten 1-mal in der Ravulizumab-Gruppe und 6-mal in der Placebo-Gruppe auf. Eine Rescue Therapie aufgrund gefährdeter Gesundheit wurde in der Ravulizumab-Gruppe 9-mal und in der Placebo-Gruppe 19-mal dokumentiert.

Die Gesamtzahl der Patienten im FAS, die eine Rescue Therapie benötigten betrug 9,3 % (n/N = 8/86) der Patienten der Ravulizumab-Gruppe und 15,7 % (n/N = 14/89) der Patienten der Placebo-Gruppe. Hochdosierte Glukokortikoide erhielt jeweils ein Patient in jedem Behandlungsarm und der prozentuale Anteil lag bei 1,2 % (n/N = 1/86) der Patienten, die Ravulizumab und 1,1 % (n/N = 1/89) der Patienten, die Placebo erhielten. Plasmapherese/Plasmaaustausch bekamen 2,3 % (n/N = 2/86) Patienten unter Ravulizumab und 1,1 % (n/N = 1/89) Patienten unter Placebo. IVIg wurde als am häufigsten angewandte Rescue-Therapie bei 5,8 % (n/N = 5/86) der Patienten in der Versuchsgruppe mit Ravulizumab und 13,5 % (n/N = 12/89) der Patienten in der Kontrollgruppe mit Placebo durchgeführt.

Die Gesamtzahl der Ereignisse mit klinischer Verschlechterung im FAS, die eine Rescue-Therapie erforderten, lag in der Ravulizumab-Gruppe bei insgesamt 10 Ereignissen und in der Placebo-Gruppe bei 24 Ereignissen. Davon gab es jeweils 1 Ereignis in jeder Behandlungsgruppe, welches ein hochdosierte Glukokortikoide erforderten. Eine Plasmapherese/Plasmaaustausch machten 2 Ereignisse in der mit Ravulizumab behandelten Gruppe und 4 Ereignisse in der mit Placebo behandelten Gruppe aus. IVIg erforderten 7 Ereignisse im Versuchsarm mit Ravulizumab und 19 Ereignisse im Kontrollarm mit Placebo.

4.3.1.3.6 Fatigue – RCT und Extension

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 Fatigue – RCT und Extension

Studie	Operationalisierung
ALXN1210-MG-306	Zur Erfassung der Fatigue wurde das Instrument Quality of Life in Neurological Disorders Fatigue (Neuro-QoL-Fatigue) verwendet. Bei diesem Instrument handelt es sich um einen generischen, durch Patienten auszufüllenden Fragebogen mit 19 Fragen, das die Fatigue und deren Einfluss auf alltägliche Aktivitäten und das Funktionsniveau innerhalb der letzten 7 Tage erfasst. Die Fragen des Neuro-QoL-Fatigue erfassen diverse Ausprägungen der Fatigue und werden jeweils mit den folgenden Abstufungen bewertet: „Nie“ (1 Punkt), „Selten“ (2 Punkte), „Manchmal“ (3 Punkte), „Oft“ (4 Punkte) und „Immer“ (5 Punkte). Der Gesamtskalenwert reicht von 19 Punkten bis einschließlich 95 Punkten, wobei höhere Werte eine stärkere Fatigue anzeigen. Der Neuro-QoL-Fatigue wurde in der Studie ALXN1210-MG-306 zur Baseline und zu den dargestellten Zeitpunkten 4, 12, 18 und 26 Wochen (± 2 Tage), wie auch zu den Visiten in der Extensionsphase (Behandlung aller Patienten mit Ravulizumab) nach 30, 38, 44, 52, 60 Wochen erhoben. Die Baseline der RCT-Phase war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments. Die Extension-Baseline war definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Infusion des Studienmedikaments in der Extensionsphase. Die Analysen wurden für das FAS (engl. full analysis set) und die Teilpopulation a durchgeführt. Im FAS sind alle randomisierten Patienten enthalten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments oder Placebo erhalten haben. Die Teilpopulation a beinhaltet nicht-refraktäre Patienten mit AChR-Antikörper positiver gMG, operationalisiert anhand der Vortherapie zum Zeitpunkt des Screenings und einer bestehenden Symptomatik (siehe

Studie	Operationalisierung
	Abschnitt 4.2.1 für die detaillierte Definition). Die Baseline-Charakteristika der Studie sind in Abschnitt 4.2.5.1 zusammengefasst. Die dargestellten Studiendaten und post-hoc durchgeführten Analysen basieren auf einem a priori geplanten Datenschnitt vom 30.06.2021 sowie auf einem zusätzlichen Datenschnitt vom 04.02.2022 für die Extensionsphase. **Veränderung im Gesamtskalenwert des Neuro-QoL-Fatigue** Die Veränderung im Gesamtskalenwert wurde während der RCT-Phase und der Extensionsphase bis Woche 60 ermittelt. Es sind die beobachteten Werte des Neuro-QoL-Fatigue-Gesamtskalenwerts an den genannten Visiten sowie die Veränderung der ermittelten Werte im Vergleich zur Baseline deskriptiv dargestellt. Dabei wurde die Veränderung im Gesamtskalenwert relativ zur Baseline unabhängig von der Rescue-Therapie bestimmt. Ein niedrigerer Wert des entsprechenden Schätzwertes deutet auf eine Verbesserung der Fatigue hin. Die Veränderung relativ zur Baseline ist nur für Patienten dargestellt, von denen zur Baseline und zur jeweiligen Studienvisite Daten vorlagen. Dabei wurden die LS (eng. least squares) Mittelwerte der Veränderung relativ zur Baseline mit dem exakten 95 %-Konfidenzintervall (KI) für den jeweiligen Behandlungsarm ermittelt. Die Behandlungsdifferenz wurde, post-hoc für Teilpopulation a, anhand eines gemischten Modells für wiederholte Messungen (engl. mixed model for repeated measures, MMRM), berechnet. Diese schloss die Behandlungsgruppe, den Stratifizierungsfaktor „Region“, den Neuro-QoL-Fatigue-Gesamtskalenwert zu Beginn der Studie, die Visite und die Interaktion zwischen Visite und Behandlungsgruppe ein. Für die Extensionsphase wurde der Stratifizierungsfaktor „Region“, der Neuro-QoL-Fatigue-Gesamtskalenwert zu Beginn der Studie und die Visite verwendet. Der p-Wert stammt aus der eingeschränkten maximalen wahrscheinlichkeitsbasierten (engl. restricted maximum likelihood, REML) MMRM Analyse, die prüft, ob die LS Mittelwerte für die beiden Behandlungsgruppen identisch sind. Dabei wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet. Der Behandlungseffekt ist der Vergleich der Behandlungsgruppen und wurde anhand der Differenz der LS Mittelwerte zwischen der Ravulizumab-Gruppe und der Placebo-Gruppe geschätzt. Ein negativer Wert weist auf einen Behandlungsvorteil durch Ravulizumab hin. Die Effektgröße wurde mit Hilfe von standardisierten Mittelwertdifferenzen nach Hedges' g mit exakten 95 %-KI angegeben. **Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert des Neuro-QoL-Fatigue** Im Rahmen einer post-hoc durchgeführten Responderanalyse wurde der prozentuale Anteil an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 5 Punkten (15 % der Skalenspannweite) relativ zur Baseline Gesamtskalenwert des Neuro-QoL-Fatigue bestimmt. Für die Visiten der RCT-Phase bis zu Woche 26 wurde die Anzahl der Patienten (n, %) mit exakten 95 %-KI mittels der Clopper-Pearson-Methode berechnet. Des Weiteren wurden die Odds Ratio (OR), das Relative Risiko (RR) und die Risikodifferenz (RD) berechnet. Für alle Effektschätzer wurde jeweils das exakte 95 %-KI ermittelt, welches durch die Differenz der Proportionen auf der Grundlage der Wald-Methode mit Kontinuitätskorrektur abgeleitet wurde. Der p-Wert der OR wurde mittels des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests berechnet und um den Stratifikationsfaktor Region bereinigt.

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 Fatigue in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ALXN1210-MG-306 (RCT-Phase)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ALXN1210-MG-306 (Extensionsphase)	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der RCT-Phase (bis Woche 26) war die Studie ALXN1210-MG-306 doppelt verblindet, randomisiert und kontrolliert. Auf Studienebene besteht somit ein geringes Verzerrungspotential. Die Fatigue von gMG-Patienten wurde anhand des Neuro-QoL-Fatigue bei allen Studienteilnehmern valide erhoben. Innerhalb der RCT-Phase der Studie konnten im FAS von mindestens 89,5 % der Patienten im Versuchsarm und für 92,1 % der Patienten im Kontrollarm der Neuro-QoL-Fatigue erhoben werden. In der Teilpopulation a konnten für 91,9 % der Patienten im Versuchsarm und für 82,8 % der Patienten im Kontrollarm der Neuro-QoL-Fatigue erhoben werden.

Die Patienten im FAS sowie in der Teilpopulation a wurden unter Beibehaltung der randomisierten Gruppenzugehörigkeit und unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet, sodass das ITT-Prinzip adäquat erfüllt wurde. Sowohl die Studienteilnehmer wie auch die Prüfärzte und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation bzw. der Randomisierung verblindet, was unter anderem durch unabhängige externe Auswertung der Laborwerte möglich war. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Für den Endpunkt „Fatigue von gMG-Patienten anhand des Neuro-QoL-Fatigue“ der Studie ALXN1210-MG-306 wird somit ein geringes Verzerrungspotential angenommen.

Für die offene Extensionsphase wurde das Verzerrungspotenzial aufgrund der fehlenden Randomisierung als „hoch“ bewertet. Durch die fehlende Verblindung in der Extensionsphase besteht grundsätzlich ein Verzerrungspotenzial für die dargestellten Ergebnisse. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

Falls ein Patient eines der Kriterien für einen vorzeitigen Studienaustritt wie bspw. die Early-Escape-Kriterien erfüllte, wurde er entsprechend des Protokolls entblindet und bei fortlaufender Studienteilnahme für den weiteren Verlauf der Studie zensiert.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Fatigue (Neuro-QoL-Fatigue) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Nicht-refraktäre Patienten der Teilpopulation a (ALXN1210-MG-306)

Fatigue – Veränderung im Neuro-QoL-Fatigue-Gesamtskalenwert

Tabelle 4-74: Verbesserung der Fatigue von nicht-refraktären gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (Teilpopulation a): Veränderung im Neuro-QoL-Fatigue-Gesamtskalenwert relativ zur Baseline bis zum Ende der RCT-Phase im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-MG-306

Visite	Statistik	Gesamtskalenwert des Neuro-QoL-Fatigue (Teilpopulation a)	
		Placebo N = 29	Ravulizumab N = 37
Baseline			
Beobachtete Werte	n	29	37
	Mittelwert (SD)	62,4 (21,14)	59,4 (11,66)
	Median	64,0	57,0
	Min; Max	19,0; 95,0	35,0; 86,0
Woche 4			
Beobachtete Werte	n	27	34
	Mittelwert (SD)	55,7 (21,71)	50,5 (16,37)
	Median	57,0	50,5
	Min; Max	19,0; 95,0	19,0; 78,0
Veränderung zur Baseline	n	27	34
	Mittelwert (SD)	-5,1 (11,42)	-8,4 (12,32)
	Median	-2,0	-6,0
	Min; Max	-36,0; 14,0	-43,0; 12,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-2,8 (3,08) -9,0; 3,3	-5,7 (2,99) -11,7; 0,2
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-2,9 (3,04) -9,0; 3,2 0,3456	
	Hedges‘ g [c] 95 %-KI	-0,17 -0,68; 0,33	
Woche 12			
Beobachtete Werte	n	26	36
	Mittelwert (SD)	53,4 (22,37)	49,2 (18,46)
	Median	52,5	49,0

Visite	Statistik	Gesamtskalenwert des Neuro-QoL-Fatigue (Teilpopulation a)	
		Placebo N = 29	**Ravulizumab N = 37**
	Min; Max	19,0; 95,0	19,0; 83,0
Veränderung zur Baseline	n	26	36
	Mittelwert (SD)	-6,9 (17,50)	-10,4 (15,23)
	Median	-3,0	-7,5
	Min; Max	-54,0; 22,0	-44,0; 27,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-4,6 (3,69) -12,0; 2,7	-7,9 (3,45) -14,8; -1,0
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-3,3 (4,04) -11,4; 4,8 0,4189	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,16 -0,67; 0,34	
Woche 18			
Beobachtete Werte	n	24	37
	Mittelwert (SD)	56,6 (21,43)	51,1 (18,10)
	Median	56,0	53,0
	Min; Max	19,0; 94,0	19,0; 87,0
Veränderung zur Baseline	n	24	37
	Mittelwert (SD)	-2,8 (15,47)	-8,3 (13,70)
	Median	-3,5	-8,0
	Min; Max	-37,0; 30,0	-43,0; 25,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-0,1 (3,45) -6,9; 6,8	-6,2 (3,22) -12,6; 0,2
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-6,1 (3,62) -13,4; 1,1 0,0943	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,33 -0,85; 0,19	
Woche 26			
Beobachtete Werte	n	25	35
	Mittelwert (SD)	57,8 (22,02)	50,6 (19,70)
	Median	57,0	50,0
	Min; Max	19,0; 92,0	19,0; 84,0
Veränderung zur Baseline	n	25	35
	Mittelwert (SD)	-2,0 (11,00)	-9,5 (15,55)
	Median	0,0	-7,0

Visite	Statistik	Gesamtskalenwert des Neuro-QoL-Fatigue (Teilpopulation a)	
		Placebo N = 29	Ravulizumab N = 37
	Min; Max	-23,0; 21,0	-42,0; 28,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	0,6 (3,38) -6,2; 7,3	-7,0 (3,18) -13,3; -0,6
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-7,6 (3,52) -14,6; -0,5 0,0360	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,42 -0,94; 0,10	

Die Baseline der RCT-Phase war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments.

Die LS Mittelwerte und der Behandlungseffekt wurden anhand eines MMRM berechnet, welches Behandlungsgruppe, den Stratifizierungsfaktor „Region", den Neuro-QoL-Fatigue-Gesamtskalenwert zu Beginn der Studie, die Visite und die Interaktion zwischen Visite und Behandlungsgruppe berücksichtigte.

b: Der p-Wert stammt aus der eingeschränkten maximalen wahrscheinlichkeitsbasierten (REML) MMRM Analyse, die prüft, ob die LS Mittelwerte für die beiden Behandlungsgruppen identisch sind. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet.

c: Die Effektgröße wurde mit Hilfe von standardisierten Mittelwertdifferenzen nach Hedges' g mit exakten 95 %-KI angegeben

Neuro-QoL-Fatigue: Neurological Quality of Life-Fatigue; 95 %-KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; N: Gesamtanzahl an Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patienten im Analyseset; Max: Maximum; Min: Minimum; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Die Fatigue wurde in der Studie ALXN1210-MG-306 mittels des Quality of Life in Neurological Disorders Fatigue (Neuro-QoL-Fatigue) Instruments abgefragt. Bei diesem Instrument handelt es sich um einen generischen, durch Patienten auszufüllenden Fragebogen mit 19 Fragen, der die Fatigue und deren Einfluss auf alltägliche Aktivitäten und das Funktionsniveau innerhalb der letzten 7 Tage erfasst. Die Fragen des Neuro-QoL-Fatigue erfassen diverse Ausprägungen der Fatigue und werden jeweils mit den folgenden Abstufungen bewertet: „Nie" (1 Punkt), „Selten" (2 Punkte), „Manchmal" (3 Punkte), „Oft" (4 Punkte) und „Immer" (5 Punkte). Der Gesamtskalenwert reicht von 19 bis einschließlich 95 Punkten, wobei höhere Werte eine stärkere Fatigue anzeigen. In Tabelle 4-74 ist die Fatigue von nicht-refraktären gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (Teilpopulation a) dargestellt. Diese Ergebnisse zeigen die beobachteten Werte und daraus berechneten Behandlungseffekte im zeitlichen Verlauf bis zum Ende der RCT-Phase.

Zur Baseline betrug der Gesamtskalenwert des Neuro-QoL-Fatigue in der Ravulizumab-Gruppe der Teilpopulation a im Durchschnitt 59,4 Punkte (SD = 11,66; Median = 57,0). Nach einer Behandlungsdauer von 4 Wochen mit Ravulizumab lag der mittlere Gesamtskalenwert bei 50,5 Punkten (SD = 16,37; Median = 50,5). Dies entsprach einer durchschnittlichen Veränderung des Neuro-QoL-Fatigue-Gesamtskalenwerts um -8,4 Punkte (SD = 12,32;

Median = -6,0) relativ zur Baseline mit einem entsprechenden LS Mittelwert für diese Veränderung von -5,7 Punkten (SE = 2,99; 95 %-KI = [-11,7; 0,2]). In der Placebo-Gruppe lag der Gesamtskalenwert des Neuro-QoL-Fatigue zur Baseline im Mittel bei 62,4 Punkten (SD = 21.14; Median = 64,0). Nach der 4-wöchigen Behandlung mit Placebo erreichten die nicht-refraktären Patienten im Durchschnitt einen Gesamtskalenwert von 55,7 Punkten (SD = 21,71; Median = 57,0). Relativ zur Baseline entsprach dies einer Veränderung von durchschnittlich -5,1 Punkten (SD = 11,42; Median = -2,0). Der LS Mittelwert für diese Veränderung wurde zu Woche 4 mit -2,8 Punkten (SE = 3,08; 95 %-KI = [-9,0; 3,3]) berechnet. Der Behandlungseffekt zwischen den Behandlungsgruppen lag bei -2,9 Punkten (SE = 3,04; 95 %-KI = [-9,0; 3,2]; p = 0,3456). Die Effektgröße Hedges‘ g betrug zu diesem Zeitpunkt -0,17 (95 %-KI = [-0,68; 0,33]).

Nach einer Behandlungsdauer von 12 Wochen betrug der mittlere Gesamtskalenwert des Neuro-QoL-Fatigue der mit Ravulizumab behandelten nicht-refraktären Patienten der Teilpopulation a im Schnitt 49,2 Punkte (SD = 18,46; Median = 49,0). Relativ zur Baseline änderte sich damit der Gesamtskalenwert des Neuro-QoL-Fatigue um -10,4 Punkte (SD = 15,23; Median = -7,5). Der LS Mittelwert für diese Veränderung lag im Mittel bei -7,9 Punkten (SE = 3,45; 95 %-KI = [-14,8; -1,0]). Zu Woche 12 betrug der Wert in der Placebo-Gruppe 53,4 Punkte (SD = 22,37; Median = 52,5) und damit veränderte sich dieser relativ zur Baseline um durchschnittlich -6,9 Punkte (SD = 17,50; Median = -3,0). Der LS Mittelwert für diese Veränderung wurde mit -4,6 Punkten (SE = 3,69; 95 %-KI = [-12,0; 2,7) berechnet. Im Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen lag der Behandlungseffekt bei -3,3 Punkten (SE = 4,04; 95 %-KI = [-11,4; 4,8]; p = 0,4189). Der mittlere Gesamtskalenwert des Neuro-QoL-Fatigue verbesserte sich nach 12 Wochen Behandlung bei den nicht-refraktären Patienten, die mit Ravulizumab behandelt wurden, numerisch um eine höhere Punktzahl als bei den nicht-refraktären Patienten der Placebo-Gruppe. Die Effektgröße Hedges‘ g betrug zu diesem Zeitpunkt -0,16 (95 %-KI = [-0,67; 0,34]).

Nach einer Behandlungsdauer von 26 Wochen, dem Ende der RCT-Phase, lag der Gesamtskalenwert des Neuro-QoL-Fatigue bei den nicht-refraktären MG-Patienten (Teilpopulation a), die Ravulizumab erhielten, im Schnitt bei 50,6 Punkten (SD = 19,70; Median = 50,0). Im Vergleich relativ zur Baseline veränderte sich der Gesamtskalenwert des Neuro-QoL-Fatigue in der Ravulizumab-Gruppe dabei im Mittel um -9,5 Punkte (SD = 15,55; Median = -7,0). Der LS Mittelwert für diese Veränderung betrug -7,0 Punkte (SE = 3,18; 95 %-KI = [-13,3; -0,6]). Zu Woche 26 lag der durchschnittliche Gesamtskalenwert des Neuro-QoL-Fatigue der mit Placebo behandelten nicht-refraktären Patienten bei 57,8 Punkten (SD = 22,02; Median = 57,0) und die entsprechende Veränderung relativ zur Baseline betrug im Mittel -2,0 Punkte (SD = 11,00; Median = 0,0). Der LS Mittelwert für diese Veränderung zu Woche 26 wurde mit 0,6 Punkten (SE = 3,38; 95 %-KI = [-6,2; 7,3]) berechnet. Im Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt von -7,6 Punkten (SE = 3,52; 95 %-KI = [-14,6; -0,5]; **p = 0,0360**) zum Vorteil der Ravulizumab-Behandlung gegenüber der Kontrollgruppe. Für die Effektgröße **Hedges‘ g wurde ein Wert von -0,42** (95 %-KI = [-0,94; 0,10]) berechnet.

Insgesamt konnte für die nicht-refraktären Patienten der Teilpopulation a ein statistisch signifikanter Vorteil der Therapie mit Ravulizumab gegenüber dem Placebo in Bezug auf die Verbesserung des Gesamtskalenwerts des Neuro-QoL-Fatigue nach 26 Wochen gezeigt werden. Der Vorteil der Ravulizumab-Gruppe war zunächst zu Woche 12 numerisch, zeigte zu Woche 18 bereits einen statistischen Trend und manifestierte sich zu Woche 26 in einem statistisch signifikanten Unterschied. Die nicht-refraktären gMG-Patienten berichteten unter Ravulizumab somit von weniger stark ausgeprägter Muskelermüdung bzw. Muskelfatigue (Schwierigkeiten Muskelaktivitäten zu initiieren oder aufrechtzuerhalten) und unter abgeschwächter Fatigue, Energiemangel und Konzentrationsschwierigkeiten als es von Patienten im Kontrollarm berichtet wurde.

Fatigue – Patientenanteil mit einer Verbesserung im Neuro-QoL-Fatigue-Gesamtskalenwert.

Tabelle 4-75: Verbesserung der Fatigue von nicht-refraktären gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (Teilpopulation a): Patientenanteil mit einer Verbesserung im Neuro-QoL-Fatigue-Gesamtskalenwert relativ zur Baseline bis zum Ende der RCT-Phase im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-MG-306

Visite	Statistik	Teilpopulation a	
		≥12 Punkte	
		Placebo N = 29	Ravulizumab N = 37
Woche 4			
	n/N (%) 95 %-KI [a]	8/27 (29,6) 13,8; 50,2	13/34 (38,2) 22,2; 56,4
	OR 95 %-KI [b]	1,6 0,5; 5,0	
	RR 95 %-KI [b]	1,4 0,7; 2,8	
	RD 95 %-KI [b]	8,6 -18,5; 35,7	
	p-Wert [c]	0,4016	
Woche 12			
	n/N (%) 95 %-KI [a]	10/26 (38,5) 20,2; 59,4	15/36 (41,7) 25,5; 59,2
	OR 95 %-KI [b]	1,1 0,4; 3,1	
	RR 95 %-KI [b]	1,0 0,6; 1,9	
	RD 95 %-KI [b]	3,2 -24,8; 31,2	
	p-Wert [c]	0,9179	

Visite	Statistik	Teilpopulation a	
		≥12 Punkte	
		Placebo N = 29	Ravulizumab N = 37
Woche 18			
	n/N (%) 95 %-KI [a]	6/24 (25,0) 9,8; 46,7	12/37 (32,4) 18,0; 49,8
	OR 95 %-KI [b]	1,5 0,5; 5,2	
	RR 95 %-KI [b]	1,3 0,6; 3,0	
	RD 95 %-KI [b]	7,4 -19,0; 33,8	
	p-Wert [c]	0,4910	
Woche 26			
	n/N (%) 95 %-KI [a]	7/25 (28,0) 12,1; 49,4	14/35 (40,0) 23,9; 57,9
	OR 95 %-KI [b]	2,1 0,7; 6,4	
	RR 95 %-KI [b]	1,6 0,8; 3,3	
	RD 95 %-KI [b]	12,0 -15,4; 39,4	
	p-Wert [c]	0,2178	

Die Baseline der RCT-Phase war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments.

n/N: Anteil der Patienten an der Anzahl der Patienten, die zur entsprechenden Visite untersucht wurden.

a: Das 95 %-Konfidenzintervall wurde mittels der Clopper-Pearson-Methode berechnet.

b: Das 95 %-Konfidenzintervall der Differenz der Proportionen wurde auf der Grundlage der Wald-Methode mit Kontinuitätskorrektur berechnet.

c: Der p-Wert der OR wurde mittels des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests berechnet und um den Stratifikationsfaktor Region bereinigt.

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl an Patienten im Analyseset; n: Anzahl an Patienten mit Daten zur Baseline und jeweiligen Visite; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.

In Tabelle 4-75 ist der Patientenanteil der Teilpopulation a mit einer Verbesserung der Fatigue basierend auf dem Gesamtskalenwert des Neuro-QoL-Fatigue relativ zur Baseline (Responderanalysen) bis zum Ende der RCT-Phase Studie ALXN1210-MG-306 dargestellt. Hierfür wurden die Ergebnisse der nicht-refraktären gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (Teilpopulation a) ausgewertet. Dabei wurde der Patientenanteil mit einer Verbesserung um mindestens 12 Punkte (universelles

Responsekriterium) im Gesamtskalenwert des Neuro-QoL-Fatigue relativ zur Baseline berücksichtigt.

Eine Verbesserung um mindestens 12 Punkte im Gesamtskalenwert des Neuro-QoL-Fatigue im Vergleich zur Baseline wurde nach einer Behandlungsdauer von 4 Wochen bei 38,2 % der nicht-refraktären Patienten (n/N = 13/34; 95 %-KI = [22,2; 56,4]) unter der Behandlung mit Ravulizumab und 29,6 % der nicht-refraktären Patienten (n/N = 8/27; 95 %-KI = [13,8; 50,2]) unter der Behandlung mit Placebo festgestellt. Die OR für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen lag bei 1,6 (95 %-KI = [0,5; 5,0]; p = 0,4016). Das RR wurde mit 1,4 (95 %-KI = [0,7; 2,8]; p = 0,4016) berechnet. Nach 12 Wochen der Studie erreichten 41,7 % der nicht-refraktären Patienten (n/N = 15/36; 95 %-KI = [25,5; 59,2]) der Ravulizumab-Gruppe und bei 38,5 % der nicht-refraktären Patienten (n/N = 10/26; 95 %-KI = [20,2; 59,4]) der Placebo-Gruppe eine Verbesserung um mindestens 12 Punkte im Vergleich zur Baseline. Die OR lag bei 1,1 (95 %-KI = [0,4; 3,1]; p = 0,9179) und das RR betrug 1,0 (95 %-KI = [0,6; 1,9]; p = 0,9179). In Woche 26 verbesserte sich der Gesamtskalenwert des Neuro-QoL-Fatigue im Vergleich zur Baseline um mindestens 12 Punkte bei 40,0 % der nicht-refraktären Patienten die Ravulizumab (n/N = 14/35; 95 %-KI = [23,9; 57,9]) und bei 28,0 % der nicht-refraktären Patienten, die Placebo erhielten (n/N = 7/25; 95 %-KI = [12,1; 49,4]). Die **OR betrug dabei 2,1** (95 %-KI = [0,7; 6,4]; **p = 0,2178**) und das **RR lag bei 1,6** (95 %-KI = [0,8; 3,3]; **p = 0,2178**).

Insgesamt wurde bei mehr Patienten unter Ravulizumab als unter Placebo eine Verbesserung um mindestens 12 Punkte relativ zur Baseline im Gesamtskalenwert des Neuro-QoL-Fatigue beobachtet.

Gesamtschau

Insgesamt konnte ein statistisch signifikanter Vorteil der nicht-refraktären gMG-Patienten der Teilpopulation a in der Ravulizumab-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe in Bezug auf die Verbesserung im Gesamtskalenwert des Neuro-QoL-Fatigue nach 26 Wochen gezeigt werden. Am Ende der RCT-Phase (Woche 26) lag der Gesamtskalenwert des Neuro-QoL-Fatigue bei den nicht-refraktären MG-Patienten, die Ravulizumab erhielten, im Schnitt bei 50,6 Punkten (SD = 19,70; Median = 50,0). Im Vergleich zur Baseline veränderte sich der Gesamtskalenwert des Neuro-QoL-Fatigue in der Ravulizumab-Gruppe dabei im Mittel um -9,5 Punkte (SD = 15,55; Median = -7,0). Der LS Mittelwert für diese Veränderung betrug -7,0 Punkte (SE = 3,18; 95 %-KI = [-13,3; -0,6]). Zu Woche 26 erreichte der durchschnittliche Gesamtskalenwert des Neuro-QoL-Fatigue der mit Placebo behandelten nicht-refraktären Patienten 57,8 Punkte (SD = 22,02; Median = 57,0) und die entsprechende Veränderung relativ zur Baseline betrug im Mittel -2,0 Punkte (SD = 11,00; Median = 0,0). Der LS Mittelwert für diese Veränderung zu Woche 26 wurde mit -0,6 Punkten (SE = 3,38; 95 %-KI = [-6,2; 7,3]) berechnet. Im Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen lag der Behandlungseffekt bei -7,6 Punkten (SE = 3,52; 95 %-KI = [-14,6; -0,5]; **p = 0,0360**). Für die Effektgröße **Hedges‘ g wurde ein Wert von -0,42** (95 %-KI = [-0,94; 0,10]) berechnet.

Für die Verbesserung um mindestens 12 Punkte im Gesamtskalenwert des Neuro-QoL-Fatigue im Vergleich zur Baseline (Responderanalysen) konnte in der Teilpopulation a ein numerischer Vorteil der Ravulizumab-Behandlung gegenüber der Placebo-Behandlung identifiziert werden. In Woche 26 wurde eine entsprechende Verbesserung im Gesamtskalenwert des Neuro-QoL-Fatigue bei 40,0 % der nicht-refraktären Patienten unter Therapie mit Ravulizumab (n/N = 14/35; 95 %-KI = [23,9; 57,9]) und bei 28,0 % der nicht-refraktären Patienten unter Placebo (n/N = 7/25; 95 %-KI = [12,1; 49,4]) ermittelt. Die **OR betrug dabei 2,1** (95 %-KI = [0,7; 6,4]; **p = 0,2178**) und das **RR lag bei 1,6** (95 %-KI = [0,8; 3,3]; **p = 0,2178).**

Es handelt sich um konsistente Ergebnisse, welche sowohl bei der Veränderung zur Baseline als auch bei den Responderanalysen eine Verbesserung der Fatigue im Studienverlauf zeigen. Dabei wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ravulizumab im Versuchsarm gegenüber Placebo im Kontrollarm beobachtetet. gMG-Patienten konnten unter der Therapie mit Ravulizumab somit eine Verbesserung der Fatigue erleben und berichteten von weniger stark ausgeprägter Muskelermüdung bzw. Muskelfatigue (Schwierigkeiten Muskelaktivitäten zu initiieren oder aufrechtzuerhalten) und unter abgeschwächter Fatigue, Energiemangel und Konzentrationsschwierigkeiten, welche stärker ausgeprägt war als bei Patienten im Kontrollarm.

Gesamtpopulation der Studie ALXN1210-MG-306 (FAS)

Fatigue – Veränderung im Neuro-QoL-Fatigue-Gesamtskalenwert

Tabelle 4-76: Verbesserung der Fatigue von gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (FAS): Veränderung im Neuro-QoL-Fatigue-Gesamtskalenwert relativ zur Baseline bis zum Ende der RCT-Phase im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-MG-306

Visite	Statistik	Gesamtskalenwert des Neuro-QoL-Fatigue (FAS)	
		Placebo N = 89	Ravulizumab N = 86
Baseline			
Beobachtete Werte	n	89	86
	Mittelwert (SD)	60,6 (18,37)	59,2 (12,44)
	Median	61,0	58,0
	Min; Max	19,0; 95,0	34,0; 86,0
Woche 4			
Beobachtete Werte	n	83	83
	Mittelwert (SD)	54,4 (18,56)	51,3 (17,05)
	Median	54,0	51,0
	Min; Max	19,0; 95,0	19,0; 91,0
Veränderung zur Baseline	n	83	83
	Mittelwert (SD)	-5,2 (11,50)	-7,7 (14,55)

Visite	Statistik	Gesamtskalenwert des Neuro-QoL-Fatigue (FAS)	
		Placebo N = 89	**Ravulizumab N = 86**
	Median	-4,0	-6,0
	Min; Max	-36,0; 33,0	-54,0; 34,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-4,7 (1,58) -7,8; -1,6	-7,3 (1,61) -10,5; -4,2
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-2,6 (1,95) -6,5; 1,2 0,1797	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,18 -0,49; 0,12	
Woche 12			
Beobachtete Werte	n	86	83
	Mittelwert (SD)	54,0 (20,79)	50,2 (17,33)
	Median	54,5	50,0
	Min; Max	19,0; 95,0	19,0; 89,0
Veränderung zur Baseline	n	86	83
	Mittelwert (SD)	-5,9 (14,92)	-8,7 (15,38)
	Median	-2,5	-7,0
	Min; Max	-54,0; 46,0	-60,0; 27,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-5,6 (1,78) -9,1; -2,1	-8,2 (1,82) -11,8; -4,6
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-2,6 (2,27) -7,1; 1,9 0,2535	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,16 -0,46; 0,14	
Woche 18			
Beobachtete Werte	n	82	82
	Mittelwert (SD)	53,9 (20,64)	50,6 (16,95)
	Median	55,5	52,5
	Min; Max	19,0; 95,0	19,0; 91,0
Veränderung zur Baseline	n	82	82
	Mittelwert (SD)	-6,0 (15,58)	-7,9 (15,07)
	Median	-5,0	-8,0
	Min; Max	-42,0; 30,0	-62,0; 30,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-5,4 (1,81) -8,9; -1,8	-7,5 (1,84) -11,2; -3,9
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI	-2,2 (2,31) -6,7; 2,4	

Visite	Statistik	Gesamtskalenwert des Neuro-QoL-Fatigue (FAS)	
		Placebo N = 89	**Ravulizumab N = 86**
	p-Wert [b]	0,3472	
	Hedges‘ g [c] 95 %-KI	-0,13 -0,44; 0,17	
Woche 26			
Beobachtete Werte	n	82	77
	Mittelwert (SD)	54,7 (21,10)	51,1 (18,30)
	Median	54,0	50,0
	Min; Max	19,0; 95,0	19,0; 89,0
Veränderung zur Baseline	n	82	77
	Mittelwert (SD)	-5,2 (15,83)	-7,9 (16,41)
	Median	-4,5	-6,0
	Min; Max	-48,0; 42,0	-52,0; 46,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-4,8 (1,87) -8,5; -1,1	-7,0 (1,92) -10,7; -3,2
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-2,2 (2,42) -6,9; 2,6 0,3734	
	Hedges‘ g [c] 95 %-KI	-0,13 -0,44; 0,18	

Die Baseline der RCT-Phase war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments.

a: Die LS Mittelwerte und der Behandlungseffekt wurden anhand eines MMRM berechnet, welches Behandlungsgruppe, den Stratifizierungsfaktor „Region“, den Neuro-QoL-Fatigue-Gesamtskalenwert zu Beginn der Studie, die Visite und die Interaktion zwischen Visite und Behandlungsgruppe berücksichtigte.

b: Der p-Wert stammt aus der eingeschränkten maximalen wahrscheinlichkeitsbasierten (REML) MMRM Analyse, die prüft, ob die LS Mittelwerte für die beiden Behandlungsgruppen identisch sind. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet.

c: Die Effektgröße wurde mit Hilfe von standardisierten Mittelwertdifferenzen nach Hedges’ g mit exakten 95 %-KI angegeben.

KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; N: Gesamtanzahl an Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patienten im Analyseset; Max: Maximum; Min: Minimum; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

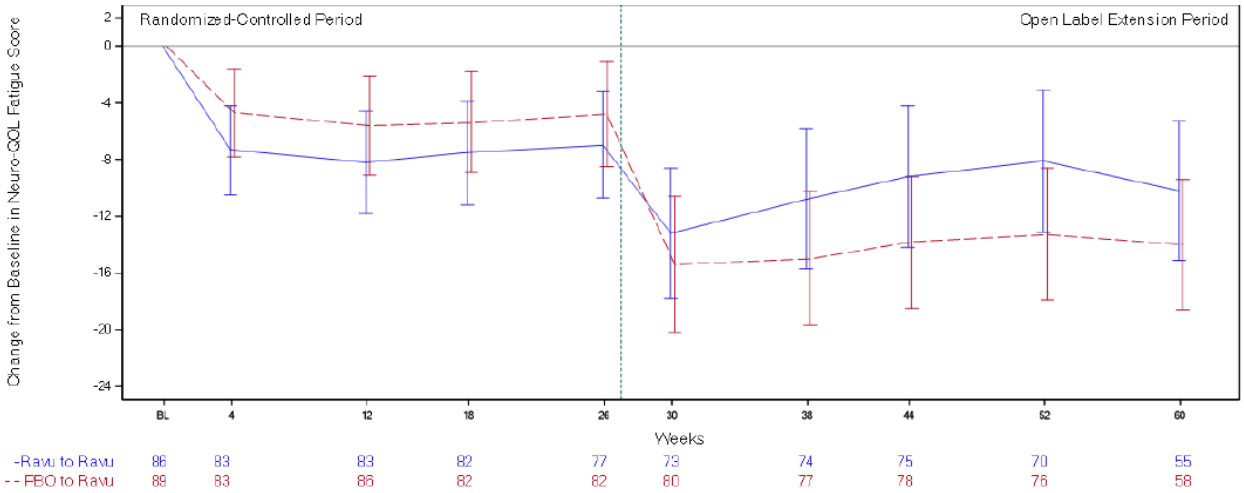

Abbildung 4-6: Verbesserung der Fatigue von MG-Patienten im Gesamtskalenwert des Neuro-QoL-Fatigue unter Therapie mit Ravulizumab und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm (in blau) bzw. Placebo und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (in rot): Veränderung relativ zur Baseline der RCT-Phase bis zu Woche 60 der offenen Extensionsphase-Phase im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-MG-306. PBO: Placebo; Ravu: Ravulizumab.

Die Fatigue wurde der Studien ALXN1210-MG-306 mittels des Quality of Life in Neurological Disorders Fatigue (Neuro-QoL-Fatigue) Instrument abgefragt. Bei diesem Instrument handelt es sich um einen generischen, durch Patienten auszufüllenden Fragebogen mit 19 Fragen, der die Fatigue und deren Einfluss auf alltägliche Aktivitäten und das Funktionsniveau innerhalb der letzten 7 Tage erfasst. Die Fragen des Neuro-QoL-Fatigue erfassen diverse Ausprägungen der Fatigue und werden jeweils mit den folgenden Abstufungen bewertet: „Nie“ (1 Punkt), „Selten“ (2 Punkte), „Manchmal“ (3 Punkte), „Oft“ (4 Punkte) und „Immer“ (5 Punkte). Der Gesamtskalenwert reicht von 19 bis einschließlich 95 Punkten, wobei höhere Werte eine stärkere Fatigue anzeigen. In Tabelle 4-76 und Abbildung 4-6 ist die Fatigue von gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (FAS) dargestellt. Diese Ergebnisse zeigen die beobachteten Werte und daraus berechneten Behandlungseffekte im zeitlichen Verlauf bis zum Ende der RCT-Phase.

Zur Baseline betrug der durchschnittliche Gesamtskalenwert des Neuro-QoL-Fatigue in der Ravulizumab-Gruppe 59,2 Punkte (SD = 12,44; Median = 58,0). Nach 4 Wochen unter der Behandlung mit Ravulizumab verbesserte sich der mittlere Skalenwert auf 51,3 Punkte in der Ravulizumab-Gruppe (SD = 17,05; Median = 51,0). Dies entsprach einer durchschnittlichen Verbesserung der Fatigue um -7,7 Punkte (SD = 14,55; Median = -6,0) relativ zur Baseline mit einem entsprechenden LS Mittelwert für diese Veränderung von -7,3 Punkten (SE = 1,61; 95 %-KI = [-10,5; -4,2]). In der Placebo-Gruppe lag der Gesamtskalenwert des Neuro-QoL-Fatigue zur Baseline im Mittel bei 60,6 Punkten (SD = 18,37; Median = 61,0). Nach der 4-wöchigen Behandlung erreichten die Patienten im Kontrollarm im Durchschnitt

einen Gesamtskalenwert von 54,4 Punkten (SD = 18,56; Median = 54,0). Dies entsprach einer Veränderung relativ zur Baseline von durchschnittlich -5,2 Punkten (SD = 11,50; Median = -4,0). Der LS Mittelwert für diese Veränderung zu Woche 4 wurde mit -4,7 Punkten (SE = 1,58; 95 %-KI = [-7,8; -1,6]) berechnet. Der Behandlungseffekt zwischen den Behandlungsgruppen lag bei -2,6 Punkten (SE = 1,95; 95 %-KI = [-6,5; 1,2]; p = 0,1797). Die Effektgröße Hedges' g betrug zu diesem Zeitpunkt -0,18 (95 %-KI = [-0,49; 0,12]).

Nach einer Behandlungsdauer von 12 Wochen lag der mittlere Gesamtskalenwert des Neuro-QoL-Fatigue der mit Ravulizumab behandelten Patienten des FAS im Schnitt bei 50,2 Punkten (SD = 17,33; Median = 50,0). Relativ zur Baseline verbesserte sich damit die Fatigue um -8,7 Punkte (SD = 15,38; Median = -7,0). Der LS Mittelwert für diese Veränderung betrug im Mittel -8,2 Punkte (SE = 1,82; 95 %-KI = [-11,8; -4,6]) im Gesamtskalenwert. Zu Woche 12 lag der Wert in der Placebo-Gruppe bei 54,0 Punkten (SD = 20,79; Median = 54,5) und damit veränderte sich dieser relativ zur Baseline um durchschnittlich -5,9 Punkte (SD = 14,92; Median = -2,5). Der LS Mittelwert für diese Veränderung wurde mit -5,6 Punkten (SE = 1,78; 95 %-KI = [-9,1; -2,1) berechnet. Im Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen lag der Behandlungseffekt bei -2,6 Punkten (SE = 2,27; 95 %-KI = [-7,1; 1,9]; p = 0,2535). Insgesamt ist somit nach einer Behandlungsdauer von 12 Wochen ein statistischer Trend zugunsten der Ravulizumab-Gruppe zu beobachten. Die Effektgröße Hedges' g betrug zu diesem Zeitpunkt -0,16 (95 %-KI = [-0,46; 0,14]).

Nach einer Behandlungsdauer von 26 Wochen lag der Gesamtskalenwert des Neuro-QoL-Fatigue bei den MG-Patienten (FAS), die Ravulizumab erhielten im Schnitt bei 51,1 Punkten (SD = 18,30; Median = 50,0). Im Vergleich zur Baseline verbesserte sich die Fatigue in der Ravulizumab-Gruppe dabei im Mittel um -7,9 Punkte (SD = 16,41; Median = -6,0). Der LS Mittelwert für diese Veränderung betrug -7,0 Punkte (SE = 1,92; 95 %-KI = [-10,7; -3,2]). Zu Woche 26 lag der durchschnittliche Gesamtskalenwert des Neuro-QoL-Fatigue der mit Placebo behandelten Patienten bei 54,7 Punkten (SD = 21,10; Median = 54,0) und die entsprechende Veränderung relativ zur Baseline betrug im Mittel -5,2 Punkte (SD = 15,83; Median = -4,5). Der LS Mittelwert für diese Veränderung zu Woche 26 wurde mit -4,8 Punkten (SE = 1,87; 95 %-KI = [-8,5; -1,1]) berechnet. Im Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen lag der Behandlungseffekt bei -2,2 Punkten (SE = 2,42; 95 %-KI = [-6,9; 2,6]; **p = 0,3734**). Für die Effektgröße **Hedges' g wurde ein Wert von -0,13** (95 %-KI = [-0,44; 0,18]) berechnet.

Insgesamt verbesserte sich die Fatigue in beiden Behandlungsarmen im FAS. Ein statistisch signifikanter Unterschied konnte nicht identifiziert werden.

Tabelle 4-77: Verbesserung der Fatigue von gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (FAS): Veränderung im Gesamtskalenwert des Neuro-QoL-Fatigue relativ zur Baseline bis zu Woche 60 der offenen Extensionsphase-Phase im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-MG-306

Visite	Statistik	Gesamtskalenwert des Neuro-QoL-Fatigue (FAS)			
		RCT Baseline		OLE Baseline	
		Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/ Ravulizumab N = 78	Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/ Ravulizumab N = 78
OLE Baseline					
Beobachtete Werte	n	–	–	83	78
	Mittelwert (SD)	–	–	54,8 (20,99)	51,4 (18,47)
	Median	–	–	55,0	50,0
	Min; Max	–	–	19,0; 95,0	19,0; 89,0
Woche 30					
Beobachtete Werte	n	80	73	80	73
	Mittelwert (SD)	44,5 (20,66)	46,5 (16,58)	44,5 (20,66)	46,5 (16,58)
	Median	38,0	44,0	38,0	44,0
	Min; Max	19,0; 95,0	19,0; 83,0	19,0; 95,0	19,0; 83,0
Veränderung zur Baseline	n	80	73	80	73
	Mittelwert (SD)	-15,7 (17,25)	-12,3 (15,08)	-10,6 (16,47)	-4,9 (12,11)
	Median	-12,0	-12,0	-7,0	-3,0
	Min; Max	-57,0; 21,0	-54,0; 24,0	-67,0; 23,0	-39,0; 28,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-15,4 (2,40) -20,2; -10,6	-13,2 (2,33) -17,8; -8,6	-9,3 (2,18) -13,7; -5,0	-4,3 (1,63) -7,6; -1,1
	p-Wert [b]	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,0090

Visite	Statistik	Gesamtskalenwert des Neuro-QoL-Fatigue (FAS)			
		RCT Baseline		OLE Baseline	
		Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/ Ravulizumab N = 78	Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/ Ravulizumab N = 78
Woche 38					
Beobachtete Werte	n	77	74	77	74
	Mittelwert (SD)	44,4 (18,53)	48,4 (18,77)	44,4 (18,53)	48,4 (18,77)
	Median	42,0	48,5	42,0	48,5
	Min; Max	19,0; 84,0	19,0; 95,0	19,0; 84,0	19,0; 95,0
Veränderung zur Baseline	n	77	74	77	74
	Mittelwert (SD)	-14,8 (16,64)	-10,8 (17,99)	-8,8 (14,63)	-3,1 (12,35)
	Median	-11,0	-10,0	-6,0	-2,5
	Min; Max	-59,0; 14,0	-63,0; 51,0	-69,0; 21,0	-47,0; 27,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-15,0 (2,37) -19,7; -10,2	-10,8 (2,49) -15,7; -5,8	-8,7 (2,06) -12,8; -4,6	-1,9 (1,69) -5,3; 1,4
	p-Wert [b]	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,2528
Woche 44					
Beobachtete Werte	n	78	75	78	75
	Mittelwert (SD)	44,6 (18,63)	49,9 (18,46)	44,6 (18,63)	49,9 (18,46)
	Median	42,5	50,0	42,5	50,0
	Min; Max	19,0; 87,0	19,0; 91,0	19,0; 87,0	19,0; 91,0
Veränderung zur Baseline	n	78	75	78	75
	Mittelwert (SD)	-15,1 (16,52)	-9,6 (17,13)	-8,5 (15,84)	-1,5 (11,15)
	Median	-14,0	-8,0	-5,5	-1,0
	Min; Max	-56,0; 17,0	-63,0; 27,0	-65,0; 31,0	-34,0; 27,0

Visite	Statistik	Gesamtskalenwert des Neuro-QoL-Fatigue (FAS)			
		RCT Baseline		OLE Baseline	
		Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/ Ravulizumab N = 78	Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/ Ravulizumab N = 78
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-13,8 (2,34) -18,5; -9,2	-9,2 (2,51) -14,2; -4,2	-7,6 (2,12) -11,9; -3,4	-0,4 (1,60) -3,6; 2,8
	p-Wert [b]	< 0,0001	0,0004	0,0005	0,8143
Woche 52					
Beobachtete Werte	n	76	70	76	70
	Mittelwert (SD)	45,6 (18,79)	50,6 (18,37)	45,6 (18,79)	50,6 (18,37)
	Median	43,0	50,5	43,0	50,5
	Min; Max	19,0; 90,0	19,0; 89,0	19,0; 90,0	19,0; 89,0
Veränderung zur Baseline	n	76	70	76	70
	Mittelwert (SD)	-14,0 (15,79)	-8,8 (17,01)	-8,1 (15,67)	-0,2 (12,41)
	Median	-11,0	-6,0	-6,0	-0,5
	Min; Max	-58,0; 14,0	-63,0; 29,0	-63,0; 17,0	-35,0; 31,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-13,3 (2,33) -17,9; -8,6	-8,1 (2,51) -13,1; -3,1	-7,1 (2,12) -11,3; -2,9	0,8 (1,70) -2,6; 4,2
	p-Wert [b]	< 0,0001	0,0018	0,0011	0,6424
Woche 60					
Beobachtete Werte	n	58	55	58	55
	Mittelwert (SD)	43,4 (17,37)	47,2 (16,62)	43,4 (17,37)	47,2 (16,62)
	Median	45,0	49,0	45,0	49,0
	Min; Max	19,0; 80,0	19,0; 74,0	19,0; 80,0	19,0; 74,0
Veränderung	n	58	55	58	55

Visite	Statistik	Gesamtskalenwert des Neuro-QoL-Fatigue (FAS)			
		RCT Baseline		OLE Baseline	
		Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/ Ravulizumab N = 78	Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/ Ravulizumab N = 78
zur Baseline	Mittelwert (SD)	-15,4 (16,61)	-12,0 (16,42)	-11,1 (17,51)	-2,7 (11,94)
	Median	-11,5	-12,0	-7,5	-1,0
	Min; Max	-51,0; 14,0	-60,0; 14,0	-67,0; 30,0	-46,0; 17,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-14,0 (2,31) -18,6; -9,4	-10,2 (2,46) -15,1; -5,3	-8,0 (2,19) -12,3; -3,6	-1,5 (1,74) -5,0; 1,9
	p-Wert [b]	< 0,0001	< 0,0001	0,0005	0,3831

Die Baseline der RCT-Phase war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments. Die Extension-Baseline war definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Infusion des Studienmedikaments in der Extensionsphase.

a: Die LS Mittelwerte wurden anhand eines MMRM berechnet, welches Behandlungsgruppe, den Stratifizierungsfaktor „Region“, den Neuro-QoL-Fatigue-Gesamtskalenwert zu Beginn der Studie und die Visite berücksichtigte.

b: Der p-Wert stammt aus der eingeschränkten maximalen wahrscheinlichkeitsbasierten (REML) MMRM Analyse, die prüft, ob die LS Mittelwerte für die beiden Behandlungsgruppen identisch sind. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet.

KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; N: Gesamtanzahl an Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patienten im Analyseset; Max: Maximum; Min: Minimum; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (engl, randomized controlled trial); SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler.

Die Tabelle 4-77 zeigt die Verbesserung der Fatigue von gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (FAS). Dabei ist die Veränderung im Gesamtskalenwert des Neuro-QoL-Fatigue relativ zur RCT- und Extension-Baseline bis zu Woche 60 der offenen Extensionsphase-Phase im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-MG-306 berichtet. Des Weiteren sind die Ergebnisse in grafisch in Abbildung 4-6 dargestellt.

Vergleich zur RCT-Baseline

Die RCT-Baseline entspricht der Baseline der Tabelle 4-76. Bei den Patienten, die Ravulizumab weiterhin verabreicht bekommen, lag der Neuro-QoL-Fatigue-Gesamtskalenwert nach Beginn der Extensionsphase zu Woche 30 im Mittel bei 46,5 Punkten (SD = 16,58; Median = 44,0). Im Vergleich zur RCT-Baseline verbesserte sich der Neuro-QoL-Fatigue-Gesamtskalenwert um -12,4 Punkte (SD = 15,08; Median = -12,0) mit einem LS Mittelwert von -13,2 Punkten (SE = 2,33; 95 %-KI = [-17,8; -8,6]; p < 0,0001). Zu Woche 60 wurde ein Neuro-QoL-Fatigue-Gesamtskalenwert von durchschnittlich 47,2 Punkten (SD = 16,62; Median = 49,0) dokumentiert. Im Vergleich zur RCT-Baseline verbesserte sich der Neuro-QoL-Fatigue-Gesamtskalenwert im Mittel um -12,0 Punkte (SD = 16,42; Median = -12,0) mit einem LS Mittelwert von -10,2 Punkten (SE = 2,46; 95 %-KI = [-15,1; -5,3]; p < 0,0001). Somit war der Unterschied zur RCT-Baseline bei Patienten, die weiterhin Ravulizumab erhielten, bereits rasch nach Beginn der Extensionsphase bis zum Ende im Vergleich zur RCT-Baseline statistisch hoch signifikant.

Nach Beginn der Extensionsphase (Woche 30) lag der Neuro-QoL-Fatigue-Gesamtskalenwert der Patienten, die von Placebo auf Ravulizumab wechselten bei 44,5 Punkten (SD = 20,66; Median = 38,0). Die Veränderung relativ zur RCT-Baseline betrug -15,7 Punkte (SD = 17,25; Median = -12,0) mit einem entsprechenden LS Mittelwert von -15,4 Punkten (SE = 2,40; 95 %-KI = [-20,2; -10,6]; p < 0,0001). Zu Woche 60 betrug der mittlere Wert 43,4 Punkte (SD = 17,37; Median = 45,0). Die Veränderung relativ zur RCT-Baseline betrug dabei -15,4 Punkte (SD = 16,61; Median = -11,5). Der LS Mittelwert für diese Veränderung lag bei -14,0 Punkten (SE = 2,31; 95 %-KI = [-18,6; -9,4]; p < 0,0001). Insgesamt konnte auch bei den Patienten, die von der Placebo-Therapie auf Ravulizumab wechselten, ein statistisch hoch signifikanter Unterschied im Vergleich zur RCT-Baseline nach Beginn der Extensionsphase bis zu Woche 60 gezeigt werden.

Vergleich zur Extension-Baseline

Bei den Patienten, die in der Extensionsphase Ravulizumab weiterhin verabreicht bekommen haben, lag der Neuro-QoL-Fatigue-Gesamtskalenwert zur Extension-Baseline bei 51,4 Punkten (SD = 18,47; Median = 50,0). Nach Beginn der Extensionsphase (Woche 30) änderte sich der Neuro-QoL-Fatigue-Gesamtskalenwert der Patienten auf 46,5 Punkte (SD = 16,58; Median = 44,0). Im Vergleich zur Extension-Baseline verbesserte sich der Neuro-QoL-Fatigue-Gesamtskalenwert damit um -4,9 Punkte (SD = 12,11; Median = -3,0) mit einem LS Mittelwert von -4,3 Punkten (SE = 1,63; 95 %-KI = [-7,6; -1,1]; p = 0,0090). Zu Woche 60 wurde ein Neuro-QoL-Fatigue-Gesamtskalenwert von 47,2 Punkten (SD = 16,62; Median = 49,0)

dokumentiert. Im Vergleich zur Extension-Baseline veränderte sich der Neuro-QoL-Fatigue-Gesamtskalenwert um -2,7 Punkte (SD = 11,94; Median = -1,0) mit einem LS Mittelwert von -1,5 Punkten (SE = 1,74; 95 %-KI = [-5,0; 1,9]; p = 0,3831). Somit war der Unterschied zur Extension-Baseline bei Patienten, die weiterhin Ravulizumab erhielten bereits nach Beginn der Extensionsphase statistisch signifikant. Im weiteren Verlauf der Extensionsphase blieb die Fatigue gemessen am Neuro-QoL-Fatigue-Gesamtskalenwert im Vergleich zur Extension-Baseline konstant.

Zur Extension-Baseline betrug der Neuro-QoL-Fatigue-Gesamtskalenwert der Patienten, die von Placebo auf Ravulizumab wechselten, 54,8 Punkte (SD = 20,99; Median = 55,0). Zu Woche 30 verbesserte sich der Gesamtskalenwert auf 44,5 Punkte (SD = 20,66; Median = 38,0). Im Vergleich zur Extension-Baseline verbesserte sich der Wert um -10,6 Punkte (SD = 16,47; Median = -7,0). Der LS Mittelwert zu dieser Veränderung lag bei -9,3 Punkten (SE = 2,18; 95 %-KI = [-13,7; -5,0]; p < 0,0001). In Woche 60 betrug der mittlere Neuro-QoL-Fatigue-Gesamtskalenwert 43,4 Punkte (SD = 17,37; Median = 45,0). Die Veränderung relativ zur Extension-Baseline betrug -11,1 Punkte (SD = 17,51; Median = -7,5) mit einem korrespondierenden LS Mittelwert von -8,0 Punkten (SE = 2,19; 95 %-KI = [-12,3; -3,6]; p = 0,0005). Somit profitierten die Patienten mit dem Wechsel zu Ravulizumab mit einer statistisch signifikanten Verbesserung der Fatigue.

Fatigue – Patientenanteil mit einer Verbesserung im Neuro-QoL-Fatigue-Gesamtskalenwert

Tabelle 4-78: Verbesserung der Fatigue von gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (FAS): Patientenanteil mit einer Verbesserung im Neuro-QoL-Fatigue-Gesamtskalenwert relativ zur Baseline bis zum Ende der RCT-Phase im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-MG-306

Visite	Statistik	FAS	
		≥12 Punkte	
		Placebo N = 89	Ravulizumab N = 86
Woche 4			
	n/N (%) 95 %-KI [a]	22/83 (26,5) 17,4; 37,3	30/83 (36,1) 25,9; 47,4
	OR 95 %-KI [b]	1,6 0,8; 3,1	
	RR 95 %-KI [b]	1,4 0,9; 2,2	
	RD 95 %-KI [b]	9,6 -5,6; 24,9	
	p-Wert [c]	0,1862	
Woche 12			
	n/N (%)	29/86 (33,7)	30/83 (36,1)

Visite	Statistik	FAS	
		≥12 Punkte	
		Placebo N = 89	Ravulizumab N = 86
	95 %-KI [a]	23,9; 44,7	25,9; 47,4
	OR 95 %-KI [b]	1,1 0,6; 2,1	
	RR 95 %-KI [b]	1,1 0,7; 1,6	
	RD 95 %-KI [b]	2,4 -13,1; 18,0	
	p-Wert [c]	0,7353	
Woche 18			
	n/N (%) 95 %-KI [a]	24/82 (29,3) 19,7; 40,4	28/82 (34,1) 24,0; 45,4
	OR 95 %-KI [b]	1,3 0,6; 2,4	
	RR 95 %-KI [b]	1,2 0,7; 1,8	
	RD 95 %-KI [b]	4,9 -10,6; 20,3	
	p-Wert [c]	0,5005	
Woche 26			
	n/N (%) 95 %-KI [a]	29/82 (35,4) 25,1; 46,7	29/77 (37,7) 26,9; 49,4
	OR 95 %-KI [b]	1,1 0,6; 2,1	
	RR 95 %-KI [b]	1,1 0,7; 1,6	
	RD 95 %-KI [b]	2,3 -13,9; 18,5	
	p-Wert [c]	0,7923	

Die Baseline der RCT-Phase war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments.

n/N: Anteil der Patienten an der Anzahl der Patienten, die zur entsprechenden Visite untersucht wurden.

a: Das 95 %-Konfidenzintervall wurde mittels der Clopper-Pearson-Methode berechnet.

b: Das 95 %-Konfidenzintervall der Differenz der Proportionen wurde auf der Grundlage der Wald-Methode mit Kontinuitätskorrektur berechnet.

c: Der p-Wert der OR wurde mittels des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests berechnet und um den Stratifikationsfaktor Region bereinigt.

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl an Patienten im Analyseset; n: Anzahl an Patienten mit Daten zur Baseline und jeweiligen Visite; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SE: Standardfehler.

In Tabelle 4-78 ist der Patientenanteil mit einer Verbesserung der Fatigue basierend auf dem Gesamtskalenwert des Neuro-QoL-Fatigue relativ zur Baseline (Responderanalysen) bis zum Ende der RCT-Phase Studie ALXN1210-MG-306 dargestellt. Hierfür wurden die Ergebnisse der gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (FAS) ausgewertet. Dabei wurde der Patientenanteil mit einer Verbesserung um mindestens 12 Punkte (universelles Responsekriterium) im Gesamtskalenwert des Neuro-QoL-Fatigue relativ zur Baseline berücksichtigt

Eine Verbesserung um mindestens 12 Punkte im Gesamtskalenwert im Vergleich zur Baseline des Neuro-QoL-Fatigue wurde nach einer Behandlungsdauer von 4 Wochen bei 36,1 % der Patienten (n/N = 30/83; KI = [25,9; 47,4]) unter der Behandlung mit Ravulizumab und 26,5 % der Patienten (n/N = 22/83; KI = [17,4; 37,3]) unter der Behandlung mit Placebo festgestellt. Die OR für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen lag bei 1,6 (95 %-KI = [0,8; 3,1]; p = 0,1862), das RR betrug 1,4 (95 %-KI = [0,9; 2,2]; p = 0,1862). Nach 12 Wochen der Behandlung mit Ravulizumab erreichten 36,1 % der Patienten (n/N = 30/83; KI = [25,9; 47,4]) der Ravulizumab-Gruppe und bei 33,7 % der Patienten (n/N = 29/86; KI = [23,9; 44,7]) der Placebo-Gruppe eine Verbesserung um mindestens 12 Punkte im Vergleich zur Baseline. Die OR lag bei 1,1 (95 %-KI = [0,6; 2,1]; p = 0,7353). Das RR wurde bei 1,1 (95 %-KI = [0,7; 1,6]; p = 0,7353) ermittelt. In Woche 26 verbesserte sich der Gesamtskalenwert des Neuro-QoL-Fatigue im Vergleich zur Baseline um mindestens 12 Punkte bei 37,7 % der Patienten die Ravulizumab (n/N = 29/77; KI = [26,9; 49,4]) und bei 35,4 % der Patienten, die Placebo erhielten (n/N = 29/82; KI = [25,1; 46,7]). Die **OR betrug dabei 1,1** (95 %-KI = [0,6; 2,1]; **p = 0,7923**). Das **RR lag bei 1,1** (95 %-KI = [0,7; 1,6]; **p = 0,7923**).

Insgesamt konnte im FAS kein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtskalenwert des Neuro-QoL-Fatigue mit einer Verbesserung um mindestens 12 Punkte im Vergleich zur Baseline zwischen den Behandlungsarmen identifiziert werden.

4.3.1.3.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT und Extension

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

Tabelle 4-79: Operationalisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität – RCT und Extension

Studie	Operationalisierung
ALXN1210-MG-306	Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der MG-Patienten wurde in der Studie ALXN1210-MG-306 mittels des Instruments Revised 15-Component Myasthenia Gravis Quality of Life (MG-QoL15r) (überarbeitete Form) erfasst. Der Fragebogen MG-QoL15r wird dabei vom Patienten selbst ausgefüllt und gehört somit in die Kategorie der patientenberichteten Endpunkte (engl. patient reported outcome, PRO). Der MG-QoL15 umfasst 15 Fragen. Diese beziehen sich auf die Mobilität (9 Fragen), auf Symptome (3 Fragen), auf das emotionale Wohlbefinden (2 Fragen) und auf die allgemeine Zufriedenheit (1 Frage). Für jede Frage wird die Krankheitsschwere mit einer Abstufung von 0 bis 2 Punkten erfasst, wobei 2 Punkte der schwersten Ausprägung entspricht. Der MG-QoL15r wurde in der Studie ALXN1210-MG-306 zur Baseline und zu den

Studie	Operationalisierung
	dargestellten Zeitpunkten 4, 12, 18 und 26 Wochen (± 2 Tage), wie auch zu den Visiten in der Extensionsphase (Behandlung aller Patienten mit Ravulizumab) nach 30, 38, 44, 52, 60 Wochen erhoben. Die Baseline der RCT-Phase war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments. Die Extension-Baseline war definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Infusion des Studienmedikaments in der Extensionsphase. Die Analysen wurden für das FAS (engl. full analysis set) und die Teilpopulation a durchgeführt. Im FAS sind alle randomisierten Patienten enthalten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments oder Placebo erhalten haben. Die Teilpopulation a beinhaltet nicht-refraktäre Patienten mit AChR-Antikörper positiver gMG, operationalisiert anhand der Vortherapie zum Zeitpunkt des Screenings und einer bestehenden Symptomatik (siehe Abschnitt 4.2.1 für die detaillierte Definition). Die Baseline-Charakteristika der Studie sind in Abschnitt 4.2.5.1 zusammengefasst. Die dargestellten Studiendaten und post-hoc durchgeführten Analysen basieren auf einem a priori geplanten Datenschnitt vom 30.06.2021 sowie auf einem zusätzlichen Datenschnitt vom 04.02.2022 für die Extensionsphase. **Veränderung im Gesamtskalenwert des MG-QoL15r** Die Veränderung im Gesamtskalenwert wurde während der RCT-Phase und der Extensionsphase bis Woche 60 ermittelt. Es sind die beobachteten Werte des MG-QoL15r-Gesamtskalenwerts an den genannten Visiten sowie die Veränderung der ermittelten Werte im Vergleich zur Baseline deskriptiv dargestellt. Dabei wurde die Veränderung im Gesamtskalenwert relativ zur Baseline unabhängig von der Rescue-Therapie bestimmt. Ein niedrigerer Wert des entsprechenden Schätzwertes deutet auf eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität hin. Die Veränderung relativ zur Baseline ist nur für Patienten dargestellt, von denen zur Baseline und zur jeweiligen Studienvisite Daten vorlagen. Dabei wurden die LS (eng. least squares) Mittelwerte der Veränderung relativ zur Baseline mit dem exakten 95 %-Konfidenzintervall (KI) für den jeweiligen Behandlungsarm ermittelt. Die Behandlungsdifferenz wurde post-hoc anhand eines gemischten Modells für wiederholte Messungen (engl. mixed model for repeated measures, MMRM), berechnet. Diese schloss die Behandlungsgruppe, den Stratifizierungsfaktor „Region“, den MG-QoL15r-Gesamtskalenwert zu Beginn der Studie, die Visite und die Interaktion zwischen Visite und Behandlungsgruppe ein. Für die Extensionsphase wurde der Stratifizierungsfaktor „Region“, der MG-QoL15r-Gesamtskalenwert zu Beginn der Studie und die Visite verwendet. Der p-Wert stammt aus der eingeschränkten maximalen wahrscheinlichkeitsbasierten (engl. restricted maximum likelihood, REML) MMRM Analyse, die prüft, ob die LS Mittelwerte für die beiden Behandlungsgruppen identisch sind. Dabei wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet. Der Behandlungseffekt ist der Vergleich der Behandlungsgruppen und wurde anhand der Differenz der LS Mittelwerte zwischen der Ravulizumab-Gruppe und der Placebo-Gruppe geschätzt. Ein negativer Wert weist auf einen Behandlungsvorteil durch Ravulizumab hin. Die Effektgröße wurde mit Hilfe von standardisierten Mittelwertdifferenzen nach Hedges' g mit exakten 95 %-KI angegeben. **Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert des MG-QoL15r** Im Rahmen einer post-hoc durchgeführten Responderanalyse wurde der prozentuale Anteil an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 5 Punkten (15 % der Skalenspannweite) relativ zur Baseline Gesamtskalenwert des MG-QoL15r bestimmt. Im Rahmen einer post-hoc durchgeführten Responderanalyse wurde der prozentuale Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung im Gesamtskalenwert des MG-QoL15r um mindestens 5 Punkte (Verringerung von $\geq$ 5 Punkten) relativ zur Baseline im Gesamtskalenwert des MG-QoL15r als gefordertes universelles 15 %-Responsekriterium durchgeführt. Für die Visiten der RCT-Phase bis zu Woche 26 wurde die Anzahl der Patienten (n, %) mit exakten 95 %-KI mittels der Clopper-Pearson-Methode berechnet. Des Weiteren wurden die Odds Ratio (OR), das Relative Risiko (RR) und die Risikodifferenz (RD) berechnet. Für alle Effektschätzer wurde jeweils das exakte 95 %-KI ermittelt, welches durch die Differenz der

Studie	Operationalisierung
	Proportionen auf der Grundlage der Wald-Methode mit Kontinuitätskorrektur abgeleitet wurde. Der p-Wert der OR wurde mittels des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests berechnet und um den Stratifikationsfaktor Region bereinigt.

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 4-80: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ALXN1210-MG-306 (RCT-Phase)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ALXN1210-MG-306 (Extensionsphase)	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
ECU-MG-301	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der RCT-Phase (bis Woche 26) war die Studie ALXN1210-MG-306 doppelt verblindet, randomisiert und kontrolliert. Auf Studienebene besteht somit ein geringes Verzerrungspotential. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität von gMG-Patienten wurde anhand des MG-QoL15r bei allen Studienteilnehmern valide erhoben. Innerhalb der RCT-Phase der Studie konnten im FAS von mindestens 90,7 % der Patienten im Versuchsarm und für 91,0 % der Patienten im Kontrollarm der MG-QoL15r erhoben werden. In der Teilpopulation a konnten für mindestens 97,3% der Patienten im Versuchsarm und für 82,8 % der Patienten im Kontrollarm der MG-QoL15r erhoben werden.

Die Patienten im FAS sowie in der Teilpopulation a wurden unter Beibehaltung der randomisierten Gruppenzugehörigkeit und unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet, sodass das ITT-Prinzip adäquat erfüllt wurde. Sowohl die Studienteilnehmer wie auch die Prüfärzte und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation bzw. der Randomisierung verblindet, was unter anderem durch unabhängige externe Auswertung der Laborwerte möglich war. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige

Berichterstattung vor. Für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität von gMG-Patienten anhand des MG-QoL15r“ wird somit ein geringes Verzerrungspotential angenommen.

Für die offene Extensionsphase wurde das Verzerrungspotenzial aufgrund der fehlenden Randomisierung als „hoch“ bewertet. Durch die fehlende Verblindung in der Extensionsphase besteht grundsätzlich ein Verzerrungspotenzial für die dargestellten Ergebnisse. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

Falls ein Patient eines der Kriterien für einen vorzeitigen Studienaustritt wie bspw. die Early-Escape-Kriterien erfüllte, wurde er entsprechend des Protokolls entblindet und bei fortlaufender Studienteilnahme für den weiteren Verlauf der Studie zensiert.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (MG-QoL15r) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Nicht-refraktäre Patienten der Teilpopulation a (ALXN1210-MG-306)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Veränderung im MG-QoL15r-Gesamtskalenwert

Tabelle 4-81: Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von nicht-refraktären gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (Teilpopulation a): Veränderung im MG-QoL15r-Gesamtskalenwert relativ zur Baseline bis zum Ende der RCT-Phase im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-MG-306.

Visite	Statistik	Gesamtskalenwert des MG-QoL15r (Teilpopulation a)	
		Placebo N = 29	Ravulizumab N = 37
Baseline			
Beobachtete Werte	n	29	37
	Mittelwert (SD)	17,3 (8,00)	15,6 (5,73)
	Median	18,0	14,0
	Min; Max	0,0; 30,0	3,0; 28,0
Woche 4			
Beobachtete Werte	n	27	36
	Mittelwert (SD)	14,6 (8,85)	12,0 (6,97)
	Median	16,0	12,0
	Min; Max	0,0; 30,0	1,0; 27,0
Veränderung zur Baseline	n	27	36
	Mittelwert (SD)	-2,0 (5,05)	-3,6 (5,38)
	Median	0,0	-2,0
	Min; Max	-21,0; 6,0	-22,0; 5,0

Visite	Statistik	Gesamtskalenwert des MG-QoL15r (Teilpopulation a)	
		Placebo N = 29	**Ravulizumab N = 37**
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-0,7 (1,31) -3,4; 1,9	-2,5 (1,26) -5,0; 0,1
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-1,7 (1,31) -4,3; 0,9 0,1926	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,24 -0,74; 0,26	
Woche 12			
Beobachtete Werte	n	27	37
	Mittelwert (SD)	14,4 (8,88)	11,2 (6,87)
	Median	15,0	10,0
	Min; Max	0,0; 30,0	0,0; 26,0
Veränderung zur Baseline	n	27	37
	Mittelwert (SD)	-2,8 (5,59)	-4,3 (5,55)
	Median	-1,0	-3,0
	Min; Max	-22,0; 4,0	-23,0; 5,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-1,5 (1,36) -4,2; 1,2	-3,2 (1,30) -5,8; -0,6
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-1,7 (1,38) -4,5; 1,1 0,2241	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,23 -0,72; 0,27	
Woche 18			
Beobachtete Werte	n	24	37
	Mittelwert (SD)	13,9 (8,70)	11,1 (6,62)
	Median	16,0	10,0
	Min; Max	0,0; 27,0	0,0; 25,0
Veränderung zur Baseline	n	24	37
	Mittelwert (SD)	-2,3 (5,47)	-4,5 (5,03)
	Median	-1,0	-4,0
	Min; Max	-13,0; 10,0	-24,0; 2,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-1,0 (1,32) -3,6; 1,7	-3,4 (1,25) -5,9; -0,9
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-2,4 (1,31) -5,0; 0,2 0,0715	

Visite	Statistik	Gesamtskalenwert des MG-QoL15r (Teilpopulation a)	
		Placebo N = 29	**Ravulizumab N = 37**
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,33 -0,85; 0,18	
Woche 26			
Beobachtete Werte	n	25	36
	Mittelwert (SD)	15,2 (7,90)	11,9 (7,51)
	Median	16,0	12,0
	Min; Max	0,0; 27,0	0,0; 27,0
Veränderung zur Baseline	n	25	36
	Mittelwert (SD)	-1,4 (4,49)	-4,0 (6,29)
	Median	-1,0	-2,5
	Min; Max	-16,0; 5,0	-22,0; 5,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-0,1 (1,39) -2,8; 2,7	-2,8 (1,31) -5,4; -0,2
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-2,8 (1,43) -5,6; 0,1 0,0584	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,37 -0,88; 0,15	

Die Baseline der RCT-Phase war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments.

a: Die LS Mittelwerte und der Behandlungseffekt wurden anhand eines MMRM berechnet, welches Behandlungsgruppe, den Stratifizierungsfaktor „Region", den MG-QoL15r-Gesamtskalenwert zu Beginn der Studie, die Visite und die Interaktion zwischen Visite und Behandlungsgruppe berücksichtigte.

b: Der p-Wert stammt aus der eingeschränkten maximalen wahrscheinlichkeitsbasierten (REML) MMRM Analyse, die prüft, ob die LS Mittelwerte für die beiden Behandlungsgruppen identisch sind. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet.

c: Die Effektgröße wurde mit Hilfe von standardisierten Mittelwertdifferenzen nach Hedges' g mit exakten 95 %-KI angegeben.

KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; N: Gesamtanzahl an Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patienten im Analyseset; Max: Maximum; Min: Minimum; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der nicht-refraktären gMG-Patienten in Teilpopulation a wurde in der Studie ALXN1210-MG-306 mittels des patientenberichteten Revised 15-Component Myasthenia Gravis Quality of Life (MG-QoL15r) Fragebogens erfasst. Der MG-QoL15r umfasst insgesamt 15 Fragen. Darin abgedeckte Punkte sind Mobilität (9 Fragen), Symptome (3 Fragen), emotionales Wohlbefinden (2 Fragen) und die allgemeine Zufriedenheit (1 Frage). Für jede Frage wird die Krankheitsschwere mit einer Abstufung von 0 bis 2 Punkten erfasst, wobei 2 Punkte der schwersten Ausprägung entspricht. Insgesamt kann ein Gesamtskalenwert von 0 bis einschließlich 30 Punkten erreicht werden. In Tabelle 4-81 ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität von nicht-refraktären Patienten unter Therapie mit

Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (Teilpopulation a) dargestellt. Diese Ergebnisse zeigen die beobachteten Werte sowie die daraus berechneten Behandlungseffekte bis zum Ende der RCT-Phase im zeitlichen Verlauf.

Der durchschnittliche Gesamtskalenwert des MG-QoL15r in der Ravulizumab-Gruppe betrug zur Baseline 15,6 Punkte (SD = 5,73; Median = 14,0). Nach 4 Wochen Behandlung verbesserte sich der mittlere Gesamtskalenwert in der Ravulizumab-Gruppe auf 12,0 Punkte (SD = 6,97; Median = 12,0). Dies entsprach einer Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im MG-QoL15r von durchschnittlich -3,6 Punkten (SD = 5,38; Median = -2,0) relativ zur Baseline mit einem entsprechenden LS Mittelwert für diese Veränderung von -2,5 Punkten (SE = 1,26; 95 %-KI = [-5,0; -0,1]). Bei den mit Placebo behandelten nicht-refraktären Patienten lag der durchschnittliche Gesamtskalenwert des MG-QoL15r zur Baseline bei 17,3 Punkten (SD = 8,0; Median = 18,0). Nach 4-wöchigier Behandlung erreichten die nicht-refraktären Patienten im Kontrollarm einen Gesamtskalenwert von 14,6 Punkten (SD = 8,85; Median = 16,0). Daraus ergab sich eine mittlere Veränderung relativ zur Baseline von -2,0 Punkten (SD = 5,05; Median = -0,0). Der LS Mittelwert für diese Veränderung zu Woche 4 wurde mit -0,7 Punkten (SE = 1,31; 95 %-KI = [-3,4; 1,9]) berechnet. Der Behandlungseffekt zwischen den mit Ravulizumab behandelten nicht-refraktären Patienten und den nicht-refraktären Patienten, die Placebo erhielten, lag bei -1,7 Punkten (SE = 1,31; 95 %-KI = [-4,3; 0,9]; p = 0,1926) und zeigte damit keinen statistisch signifikanten Unterschied. Die Effektgröße Hedges‘ g betrug -0,24 (95 %-KI = [-0,74; 0,26]).

Nach einer Behandlungsdauer von 12 Wochen lag der mittlere Gesamtskalenwert des MG-QoL15r der mit Ravulizumab behandelten Patienten der Teilpopulation a im Schnitt bei 11,2 Punkten (SD = 6,87; Median = 10,0). Relativ zur Baseline veränderte sich damit die gesundheitsbezogene Lebensqualität um durchschnittlich -4,3 Punkte (SD = 5,55; Median = -3,0) im Gesamtskalenwert des MG-QoL15r. Der LS Mittelwert für diese Veränderung betrug -3,2 Punkte (SE = 1,3; 95 %-KI = [-5,8; -0,6]) im Gesamtskalenwert. In der Placebo-Gruppe lag der mittlere Gesamtskalenwert nach einer Behandlungsdauer von 12 Wochen bei 14,4 Punkten (SD = 8,88; Median = 15,0) und entsprach damit einer Veränderung relativ zur Baseline um -2,8 Punkte (SD = 5,59; Median = -1,0). Der LS Mittelwert für diese Veränderung wurde mit -1,5 Punkten (SE = 1,36; 95 %-KI = [-4,2; 1,2]) berechnet. Im Vergleich zwischen der Ravulizumab-Gruppe und der Placebo-Gruppe lag der Behandlungseffekt bei -1,7 Punkten (SE = 1,38; 95 %-KI = [-4,5; 1,1]; p = 0,2241). Insgesamt war somit nach einer Behandlungsdauer von 12 Wochen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den nicht-refraktären Patienten der Ravulizumab- und der Placebo-Gruppe zu beobachten. Die Effektgröße Hedges‘ g betrug zu diesem Zeitpunkt -0,23 (95 %-KI = [-0,72; 0,27]).

Der Gesamtskalenwert des MG-QoL15r bei den nicht-refraktären MG-Patienten, die Ravulizumab erhielten, lag nach einer Behandlungsdauer von 26 Wochen im Schnitt bei 11,9 Punkten (SD = 7,51; Median = 12,0). Im Vergleich zur Baseline veränderte sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Ravulizumab-Gruppe dabei im Mittel

um -4,0 Punkte (SD = 6,29; Median = -2,5) im MG-QoL15r. Der LS Mittelwert für diese Veränderung betrug -2,8 Punkte (SE = 1,31; 95 %-KI = [-5,4; -0,2]). Der Gesamtskalenwert des MG-QoL15r der mit Placebo behandelten nicht-refraktären Patienten lag zu Woche 26 bei durchschnittlich 15,2 Punkten (SD = 7,9; Median = 16,0) und die entsprechende Veränderung relativ zur Baseline betrug -1,4 Punkte (SD = 4,49; Median = -1,0). Der LS Mittelwert für diese Veränderung zu Woche 26 wurde mit -0,1 Punkten (SE = 1,39; 95 %-KI = [-2,8; 2,7]) berechnet. Im Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen lag der Behandlungseffekt bei -2,8 Punkten (SE = 1,43; 95 %-KI = [-5,6; 0,1]; **p = 0,0584**) und zeigte somit einen statistischen Trend zum Vorteil von Ravulizumab. Für die Effektgröße **Hedges' g wurde ein Wert von -0,37** (95 %-KI = [-0,88; 0,15]) berechnet.

Insgesamt konnte in beiden Behandlungsarmen eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Teilpopulation a beobachtet werden, wobei der Behandlungseffekt nach einer 4- bzw. 12-wöchigen Behandlung einen numerischen Vorteil der mit Ravulizumab behandelten nicht-refraktären Patienten im Vergleich zu den nicht-refraktären Patienten, die Placebo erhielten, zeigte. In den darauffolgenden Wochen der Behandlung wurde zudem ein statistischer Trend zugunsten der Ravulizumab-Gruppe deutlich.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Patientenanteil mit einer Verbesserung im MG-QoL15r-Gesamtskalenwert

Tabelle 4-82: Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von nicht-refraktären gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (Teilpopulation a): Patientenanteil mit einer Verbesserung im MG-QoL15r-Gesamtskalenwert relativ zur Baseline bis zum Ende der RCT-Phase im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-MG-306.

Visite	Statistik	Teilpopulation a	
		≥5 Punkte	
		Placebo N = 29	Ravulizumab N = 37
Woche 4			
	n/N (%) 95 %-KI [a]	6/27 (22,2) 8,6; 42,3	13/36 (36,1) 20,8; 53,8
	OR 95 %-KI [b]	2,3 0,7; 7,5	
	RR 95 %-KI [b]	1,8 0,7; 4,3	
	RD 95 %-KI [b]	13,9 -11,5; 39,3	
	p-Wert [c]	0,1808	
Woche 12			
	n/N (%) 95 %-KI [a]	5/27 (18,5) 6,3; 38,1	15/37 (40,5) 24,8; 57,9

Visite	Statistik	Teilpopulation a	
		≥5 Punkte	
		Placebo N = 29	Ravulizumab N = 37
	OR 95 %-KI [b]	2,9 0,9; 9,5	
	RR 95 %-KI [b]	2,2 0,9; 5,4	
	RD 95 %-KI [b]	22,0 -2,7; 46,8	
	p-Wert [c]	0,0774	
Woche 18			
	n/N (%) 95 %-KI [a]	8/24 (33,3) 15,6; 55,3	15/37 (40,5) 24,8; 57,9
	OR 95 %-KI [b]	1,5 0,5; 4,9	
	RR 95 %-KI [b]	1,3 0,6; 2,5	
	RD 95 %-KI [b]	7,2 -20,8; 35,3	
	p-Wert [c]	0,4888	
Woche 26			
	n/N (%) 95 %-KI [a]	5/25 (20,0) 6,8; 40,7	13/36 (36,1) 20,8; 53,8
	OR 95 %-KI [b]	2,1 0,7; 7,0	
	RR 95 %-KI [b]	1,7 0,7; 4,1	
	RD 95 %-KI [b]	16,1 -9,5; 41,7	
	p-Wert [c]	0,2074	

Die Baseline der RCT-Phase war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments.

n/N: Anteil der Patienten an der Anzahl der Patienten, die zur entsprechenden Visite untersucht wurden.

a: Das 95 %-Konfidenzintervall wurde mittels der Clopper-Pearson-Methode berechnet.

b: Das 95 %-Konfidenzintervall der Differenz der Proportionen wurde auf der Grundlage der Wald-Methode mit Kontinuitätskorrektur berechnet.

c: Der p-Wert wurde mittels des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests berechnet und um den Stratifikationsfaktor Region bereinigt.

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl an Patienten im Analyseset; n: Anzahl an Patienten mit Daten zur Baseline und jeweiligen Visite; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.

In Tabelle 4-82 ist der Patientenanteil mit einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität basierend auf dem Gesamtskalenwert des MG-QoL15r relativ zur Baseline (Responderanalysen) bis zum Ende der RCT-Phase der Studie ALXN1210-MG-306 dargestellt. Hierfür wurden nicht-refraktäre gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (Teilpopulation a) ausgewertet. Dabei wurde der Patientenanteil mit einer Verbesserung um mindestens 5 Punkte (universelles Responsekriterium) im Gesamtskalenwert des MG-QoL15r relativ zur Baseline berücksichtigt.

Eine Verbesserung um mindestens 5 Punkte im Vergleich zur Baseline im Gesamtskalenwert des MG-QoL15r wurde in Woche 4 bei 36,1 % der nicht-refraktären Patienten (n/N = 13/36; 95 %-KI = [20,8; 53,8]) unter Behandlung mit Ravulizumab und 22,2 % der nicht-refraktären Patienten (n/N = 6/27; 95 %-KI = [8,6; 42,3]) unter der Behandlung mit Placebo festgestellt. Die OR für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen lag bei 2,3 (95 %-KI = [0,7; 7,5]; p = 0,1808) und das RR bei 1,8 (95 %-KI = [0,7; 4,3]; p = 0,1808). Nach 12-wöchiger Behandlung erreichten 40,5 % der nicht-refraktären Patienten (n/N = 15/37; 95 %-KI = [24,8; 57,9]) der Ravulizumab-Gruppe und 18,5 % der nicht-refraktären Patienten (n/N = 5/27; 95 %-KI = [6,3; 38,1]) der Placebo-Gruppe eine Verbesserung um mindestens 5 Punkte im Vergleich zur Baseline. Die OR lag bei 2,9 (95 %-KI = [0,9; 9,5]; p = 0,0774) und das RR für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen lag bei 2,2 (95 %-KI = [0,9; 5,4]; p = 0,0774). In Woche 26 verbesserte sich der Gesamtskalenwert des MG-QoL15r im Vergleich zur Baseline um mindestens 5 Punkte bei 36,1 % der nicht-refraktären Patienten die Ravulizumab (n/N = 13/36; 95 %-KI = [20,8; 53,8]) und bei 20,0 % der nicht-refraktären Patienten, die Placebo erhielten (n/N = 5/25; 95 %-KI = [6,8; 40,7]). Die **OR betrug zu Woche 26 2,1** (95 %-KI = [0,7; 7,0]; **p = 0,2074**) und **das RR lag bei 1,7** (95 %-KI = [0,7; 4,1]; **p = 0,2074**).

Insgesamt konnte kein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtskalenwert des MG-QoL15r mit einer Verbesserung um mindestens 5 Punkte im Vergleich zur Baseline zwischen den Behandlungsarmen identifiziert werden. Nach 12 Wochen der Behandlung konnte ein statistischer Trend zugunsten der Ravulizumab-Gruppe beobachtet werden.

Gesamtschau

Nach 26 Wochen lag der Gesamtskalenwert des MG-QoL15r bei den nicht-refraktären MG-Patienten, die Ravulizumab erhielten, im Schnitt bei 11,9 Punkten (SD = 7,51; Median = 12,0), was im Mittel einer Veränderung im Vergleich zur Baseline um -4,0 Punkte (SD = 6,29; Median = -2,5) bedeutete. Der LS Mittelwert für diese Veränderung betrug -2,8 Punkte (SE = 1,31; 95 %-KI = [-5,4; -0,2]). Bei den nicht-refraktären Patienten, die mit Placebo behandelt wurden, lag zum gleichen Zeitpunkt ein MG-QoL15r von durchschnittlich 15,2 Punkten (SD = 7,9; Median = 16,0) vor. Die Veränderung relativ zur Baseline der Placebo-Gruppe betrug -1,4 Punkte (SD = 4,49; Median = -1,0) und der LS Mittelwert für diese Veränderung zu Woche 26 wurde mit -0,1 Punkten (SE = 1,39; 95 %-KI = [-2,8; 2,7]) berechnet. Der Behandlungseffekt bei nicht-refraktären Patienten im Vergleich der Ravulizumab-Gruppe zu der Placebo-Gruppe lag bei -2,8 Punkten (SE = 1,43; 95 %-KI = [-5,6; 0,1]; **p = 0,0584**) und zeigte somit einen statistischen Trend zum Vorteil von Ravulizumab. Die

nicht-refraktären Patienten hatten demnach unter Ravulizumab eine numerisch höhere Lebensqualität gemessen am Gesamtskalenwert des MG-QoL15r als die nicht-refraktären Patienten unter Placebo. Die Effektgröße **Hedges‘ g betrug ein Wert von -0,37** (95 %-KI = [-0,88; 0,15]). Bei einer Skalenspannbreite von 2 Punkten pro Item kann eine Differenz von 2 Punkten bereits starke Veränderungen, beispielsweise bezüglich sozialer Aktivitäten oder der Zufriedenheit mit der Arbeitsfähigkeit, bedeuten und stellt daher bereits eine spürbare Verbesserung dar.

Eine Verbesserung um mindestens 5 Punkte im Vergleich zur Baseline im Gesamtskalenwert des MG-QoL15r, was dem vom IQWiG geforderten universellen 15 % Schwellenkriterium entspricht, wurde in Woche 26 bei 36,1 % der nicht-refraktären Patienten, die mit Ravulizumab behandelt wurden (n/N = 13/36; 95 %-KI = [20,8; 53,8]) festgestellt und bei 20,0 % der nicht-refraktären Patienten, die Placebo erhielten (n/N = 5/25; 95 %-KI = [6,8; 40,7]) (Tabelle 4-63). Die **OR** der Verbesserung um mindestens 5 Punkte im Vergleich zur Baseline im Gesamtskalenwert des MG-QoL15r **betrug 2,1** (95 %-KI = [0,7; 7,0]; **0,2074**) und **das RR lag bei 1,7** (95 %-KI = [0,7; 4,1]; **0,2074**). Im Vergleich des Patientenanteils der nicht-refraktären Patienten mit einer Verbesserung mindestens 5 Punkte im Vergleich zur Baseline im Gesamtskalenwert des MG-QoL15r konnte kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität festgestellt werden.

Es handelt sich um konsistente Ergebnisse, welche sowohl bei der Veränderung zur Baseline als auch bei den Responderanalysen eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Studienverlauf zeigen. In Gesamtbetrachtung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität innerhalb der Teilpopulation a konnte in beiden Behandlungsarmen nach einer Behandlungsdauer von 26 Wochen eine Verbesserung im Gesamtskalenwert des MG-QoL15r relativ zur Baseline beobachtet werden. Der Behandlungseffekt zeigte zu diesem Zeitpunkt einen statistischen Trend zugunsten der nicht-refraktären Patienten, die mit Ravulizumab behandelt wurden im Vergleich zu den nicht-refraktären Patienten, die Placebo erhielten. Die Responderanalysen zeigten ebenfalls einen numerischen Vorteil der Behandlung von Ravulizumab gegenüber dem Kontrollarm bezüglich einer Verbesserung um mindestens 5 Punkte im Gesamtskalenwert des MG-QoL15r. Die gMG-Patienten konnten unter der Therapie mit Ravulizumab damit eine Verbesserung ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität und somit auch ihr Wohlbefinden trotz gMG-Erkrankung steigern, welches stärker ausgeprägt war als bei Patienten im Kontrollarm.

Gesamtpopulation der Studie ALXN1210-MG-306 (FAS)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Veränderung im MG-QoL15r-Gesamtskalenwert

Tabelle 4-83: Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm

(FAS): Veränderung im MG-QoL15r-Gesamtskalenwert relativ zur Baseline bis zum Ende der RCT-Phase im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-MG-306

Visite	Statistik	Gesamtskalenwert des MG-QoL15r (FAS)	
		Placebo N = 89	**Ravulizumab N = 86**
Baseline			
Beobachtete Werte	n	89	86
	Mittelwert (SD)	16,4 (6,83)	15,5 (5,40)
	Median	18,0	15,0
	Min; Max	0,0; 30,0	3,0; 28,0
Woche 4			
Beobachtete Werte	n	85	85
	Mittelwert (SD)	14,4 (7,38)	12,0 (6,81)
	Median	15,0	12,0
	Min; Max	0,0; 30,0	0,0; 27,0
Veränderung zur Baseline	n	85	85
	Mittelwert (SD)	-2,0 (5,13)	-3,5 (5,16)
	Median	-1,0	-3,0
	Min; Max	-21,0; 13,0	-22,0; 7,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-1,6 (0,62) -2,8; -0,3	-3,2 (0,63) -4,5; -2,0
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-1,7 (0,76) -3,2; -0,2 0,0296	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,29 -0,59; 0,01	
Woche 12			
Beobachtete Werte	n	87	84
	Mittelwert (SD)	13,8 (7,79)	11,4 (6,57)
	Median	14,0	11,0
	Min; Max	0,0; 30,0	0,0; 26,0
Veränderung zur Baseline	n	87	84
	Mittelwert (SD)	-2,5 (5,62)	-4,1 (5,61)
	Median	-2,0	-3,0
	Min; Max	-22,0; 15,0	-23,0; 6,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-2,1 (0,66) -3,4; -0,8	-3,7; (0,67) -5,1; -2,4
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-1,6 (0,83) -3,2; 0,1 0,0589	

Visite	Statistik	Gesamtskalenwert des MG-QoL15r (FAS)	
		Placebo N = 89	**Ravulizumab N = 86**
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,26 -0,56; 0,04	
Woche 18			
Beobachtete Werte	n	81	82
	Mittelwert (SD)	13,2 (7,68)	11,2 (6,90)
	Median	14,0	11,0
	Min; Max	0,0; 27,0	0,0; 25,0
Veränderung zur Baseline	n	81	82
	Mittelwert (SD)	-3,0 (5,49)	-4,2 (5,58)
	Median	-2,0	-4,0
	Min; Max	-21,0; 10,0	-24,0; 7,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-2,3 (0,66) -3,6; -1,0	-3,8 (0,67) -5,1; -2,5
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-1,5 (0,83) -3,1; 0,2 0,0785	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,24 -0,55; 0,06	
Woche 26			
Beobachtete Werte	n	82	78
	Mittelwert (SD)	14,1 (7,70)	11,8 (7,18)
	Median	15,0	12,0
	Min; Max	0,0; 30,0	0,0; 27,0
Veränderung zur Baseline	n	82	78
	Mittelwert (SD)	-2,2 (5,65)	-3,8 (6,21)
	Median	-2,0	-4,0
	Min; Max	-17,0; 16,0	-22,0; 10,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-1,6 (0,70) -3,0; -0,3	-3,3 (0,71) -4,7; -1,9
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI p-Wert [b]	-1,7 (0,89) -3,4; 0,1 0,0636	
	Hedges' g [c] 95 %-KI	-0,26 -0,57; 0,05	

Visite	Statistik	Gesamtskalenwert des MG-QoL15r (FAS)	
		Placebo N = 89	Ravulizumab N = 86
Die Baseline der RCT-Phase war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments. a: Die LS Mittelwerte und der Behandlungseffekt wurden anhand eines MMRM berechnet, welches Behandlungsgruppe, den Stratifizierungsfaktor „Region“, den MG-QoL15r-Gesamtskalenwert zu Beginn der Studie, die Visite und die Interaktion zwischen Visite und Behandlungsgruppe berücksichtigte. b: Der p-Wert stammt aus der eingeschränkten maximalen wahrscheinlichkeitsbasierten (REML) MMRM Analyse, die prüft, ob die LS Mittelwerte für die beiden Behandlungsgruppen identisch sind. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet. c: Die Effektgröße wurde mit Hilfe von standardisierten Mittelwertdifferenzen nach Hedges' g mit exakten 95 %-KI angegeben. KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; N: Gesamtanzahl an Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patienten im Analyseset; Max: Maximum; Min: Minimum; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.			

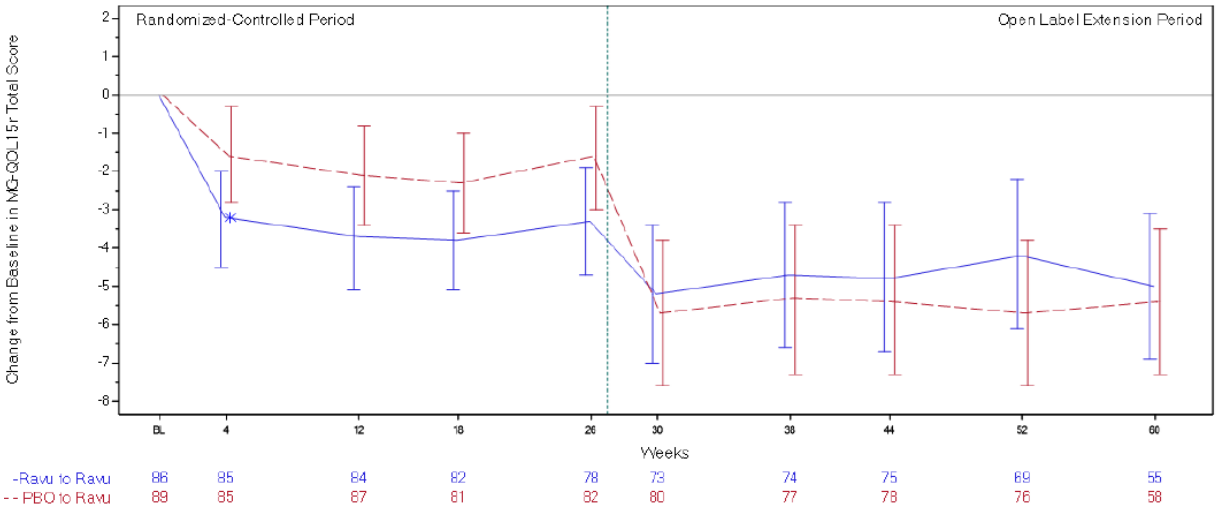

Abbildung 4-7: Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von MG-Patienten im Gesamtskalenwert des MG-QoL15r unter Therapie mit Ravulizumab und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm (in blau) bzw. Placebo und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (in rot): Veränderung relativ zur Baseline der RCT-Phase bis zu Woche 60 der offenen Extensionsphase-Phase im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-MG-306. PBO: Placebo; Ravu: Ravulizumab.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der MG-Patienten wurde in der Studie ALXN1210-MG-306 mittels des patientenberichteten Revised 15-Component Myasthenia Gravis Quality of Life (MG-QoL15r) Fragebogens erfasst. Der MG-QoL15r umfasst 15 Fragen zur Mobilität (9 Fragen), zu Symptomen (3 Fragen), zum emotionalen Wohlbefinden (2 Fragen) und zur allgemeinen Zufriedenheit (1 Frage). Für jede Frage wird die Krankheitsschwere mit einer Abstufung von 0 bis 2 Punkten erfasst, wobei 2 Punkte der schwersten Ausprägung entspricht. Insgesamt kann ein Gesamtskalenwert von 0 bis einschließlich 30 Punkten erreicht werden. In Tabelle 4-83 und Abbildung 4-7 ist die

gesundheitsbezogene Lebensqualität von gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (FAS) dargestellt. Diese Ergebnisse zeigen die beobachteten Werte und daraus berechneten Behandlungseffekte im zeitlichen Verlauf bis zum Ende der RCT-Phase.

Zur Baseline betrug der durchschnittliche Gesamtskalenwert des MG-QoL15r in der Ravulizumab-Gruppe 15,5 Punkte (SD = 5,50; Median = 15,0). Nach 4 Wochen Behandlung verbesserte sich der mittlere Skalenwert auf 12,0 Punkte in der Ravulizumab-Gruppe (SD = 6,81; Median = 12,0). So entsprach diese Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im MG-QoL15r durchschnittlich -3,5 Punkte (SD = 5,16; Median =-3,0) relativ zur Baseline mit einem entsprechenden LS Mittelwert für diese Veränderung von -3,2 Punkten (SE = 0,63; 95 %-KI = [-4,5; -2,0]). Bei den mit Placebo behandelten Patienten lag der durchschnittliche Gesamtskalenwert des MG-QoL15r zur Baseline bei 16,4 Punkten (SD = 6,83; Median = 18,0). Nach der 4-wöchigen Behandlung erreichten die Patienten im Kontrollarm einen Wert von 14,4 Punkten (SD = 7,38; Median = 15,0). Dies entsprach einer mittleren Veränderung relativ zur Baseline von -2,0 Punkten (SD = 5,13; Median = -1,0). Der LS Mittelwert für diese Veränderung zu Woche 4 wurde mit -1,6 Punkten (SE = 0,62; 95 %-KI = [-2,8; -0,3]) berechnet. Der Behandlungseffekt zwischen den Behandlungsgruppen lag bei -1,7 Punkten (SE = 0,76; 95 %-KI = [-3,2; -0,2]; p = 0,0296) und zeigte damit statistisch signifikant zugunsten der mit Ravulizumab behandelten Patienten im Vergleich zu den Patienten, die Placebo erhielten. Die Effektgröße Hedges‘ g betrug -0,29 (95 %-KI = [-0,59; 0,01]).

Nach einer Behandlungsdauer von 12 Wochen lag mittlere Gesamtskalenwert des MG-QoL15r der mit Ravulizumab behandelten Patienten des FAS im Schnitt bei 11,4 Punkten (SD = 6,57; Median = 11,0). Relativ zur Baseline verbesserte sich damit die gesundheitsbezogene Lebensqualität um durchschnittlich -4,1 Punkte (SD = 5,61; Median = -3,0) im Gesamtskalenwert des MG-QoL15r. Der LS Mittelwert für diese Veränderung betrug -3,7 Punkte (SE = 0,67; 95 %-KI = [-5,1; -2,4]) im Gesamtskalenwert. Zu Woche 12 lag der mittlere Wert in der Placebo-Gruppe bei 13,8 Punkten (SD = 7,79; Median = 14,0) und damit veränderte sich dieser relativ zur Baseline um -2,5 Punkte (SD = 5,62; Median = -2,0). Der LS Mittelwert für diese Veränderung wurde mit -2,1 Punkten (SE = 0,66; 95 %-KI = [-3,4; -0,8) berechnet. Im Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen lag der Behandlungseffekt bei -1,6 Punkten (SE = 0,83; 95 %-KI = [-3,2; 0,1]; p = 0,0589). Insgesamt war somit nach einer Behandlungsdauer von 12 Wochen ein statistischer Trend zugunsten der Ravulizumab-Gruppe zu beobachten. Die Effektgröße Hedges‘ g betrug zu diesem Zeitpunkt -0,26 (95 %-KI = [-0,56; 0,04]).

Nach einer Behandlungsdauer von 26 Wochen (FAS) lag der Gesamtskalenwert des MG-QoL15r bei den MG-Patienten, die Ravulizumab erhielten, im Schnitt bei 11,8 Punkten (SD = 7,18; Median = 12,0). Im Vergleich zur Baseline verbesserte sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Ravulizumab-Gruppe dabei im Mittel um -3,8 Punkte (SD = 6,21; Median = -4,0) im MG-QoL15r. Der LS Mittelwert für diese

Veränderung betrug -3,3 Punkte (SE = 0,71; 95 %-KI = [-4,7; -1,9). Zu Woche 26 lag der Gesamtskalenwert des MG-QoL15r der mit Placebo behandelten Patienten bei durchschnittlich 14,1 Punkten (SD = 7,70; Median = 15,0) und die entsprechende Veränderung relativ zur Baseline betrug -2,2 Punkte (SD = 5,65; Median = -2,0). Der LS Mittelwert für diese Veränderung zu Woche 26 wurde mit -1,6 Punkten (SE = 0,70; 95 %-KI = [-3,0; -0,3]) berechnet. Im Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen lag der Behandlungseffekt bei -1,7 Punkten (SE = 0,89; 95 %-KI = [-3,4; 0,1]; **p = 0,0636**) mit einem statistischen Trend zum Vorteil von Ravulizumab. Für die Effektgröße **Hedges' g wurde ein Wert von -0,26** (95 %-KI = [-0,57; 0,05]) berechnet.

Insgesamt verbesserte sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität im FAS in beiden Behandlungsarmen. Bereits nach einer 4-wöchigen Behandlung zeigte der Behandlungseffekt statistisch signifikant zum Vorteil der Ravulizumab behandelten Patienten im Vergleich zu den Patienten, die Placebo erhielten. In den darauffolgenden Wochen der Behandlung wurde lediglich ein statistischer Trend zugunsten der Ravulizumab-Gruppe deutlich.

Tabelle 4-84: Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (FAS): Veränderung im Gesamtskalenwert des MG-QoL15r relativ zur Baseline bis zu Woche 60 der offenen Extensionsphase-Phase im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-MG-306

Visite	Statistik	Gesamtskalenwert des MG-QoL15r (Open Label Extension Set)			
		RCT Baseline		OLE Baseline	
		Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/ Ravulizumab N = 78	Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/ Ravulizumab N = 78
OLE Baseline					
Beobachtete Werte	n	–	–	83	78
	Mittelwert (SD)	–	–	14,1 (7,66)	11,8 (7,17)
	Median	–	–	15,0	12,0
	Min; Max	–	–	0,0; 30,0	0,0; 27,0
Woche 30					
Beobachtete Werte	n	80	73	80	73
	Mittelwert (SD)	10,5 (7,59)	10,5 (7,32)	10,5 (7,59)	10,5 (7,32)
	Median	9,0	10,0	9,0	10,0
	Min; Max	0,0; 29,0	0,0; 27,0	0,0; 29,0	0,0; 27,0
Veränderung zur Baseline	n	80	73	80	73
	Mittelwert (SD)	-6,1 (6,74)	-5,1 (5,91)	-3,9 (5,60)	-1,5 (3,02)
	Median	-5,0	-5,0	-2,5	-1,0
	Min; Max	-22,0; 9,0	-23,0; 8,0	-25,0; 5,0	-14,0; 6,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-5,7 (0,95) -7,6; -3,8	-5,2 (0,92) -7,0; -3,4	-3,5 (0,79) -5,1; -1,9	-1,1 (0,45) -2,0; -0,2
	p-Wert [b]	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,0156

Visite	Statistik	Gesamtskalenwert des MG-QoL15r (Open Label Extension Set)			
		RCT Baseline		OLE Baseline	
		Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/ Ravulizumab N = 78	Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/ Ravulizumab N = 78
Woche 38					
Beobachtete Werte	n	77	74	77	74
	Mittelwert (SD)	10,1 (7,67)	10,8 (7,79)	10,1 (7,67)	10,8 (7,79)
	Median	10,0	11,0	10,0	11,0
	Min; Max	0,0; 30,0	0,0; 28,0	0,0; 30,0	0,0; 28,0
Veränderung zur Baseline	n	77	74	77	74
	Mittelwert (SD)	-5,9 (6,53)	-4,9 (6,79)	-3,4 (5,99)	-1,1 (3,47)
	Median	-5,0	-5,0	-2,0	-1,0
	Min; Max	-23,0; 6,0	-23;0; 14;0	-26,0; 8,0	-17,0; 8,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-5,3 (0,99) -7,3; -3,4	-4,7 (0,97) -6,6; -2,8	-3,1 (0,86) -4,8; -1,4	-0,6 (0,50) -1,6; 0,4
	p-Wert [b]	< 0,0001	< 0,0001	0,0006	0,2177
Woche 44					
Beobachtete Werte	n	78	75	78	75
	Mittelwert (SD)	10,1 (7,63)	10,7 (7,87)	10,1 (7,63)	10,7 (7,87)
	Median	9,0	9,0	9,0	9,0
	Min; Max	0,0; 27,0	0,0; 26,0	0,0; 27,0	0,0; 26,0
Veränderung zur Baseline	n	78	75	78	75
	Mittelwert (SD)	-6,2 (6,40)	-5,0 (6,56)	-3,5 (5,75)	-1,1 (3,85)
	Median	-6,0	-5,0	-2,0	-1,0
	Min; Max	-22,0; 5,0	-24,0; 8,0	-25,0; 12,0	-18,0; 12,0

Visite	Statistik	Gesamtskalenwert des MG-QoL15r (Open Label Extension Set)			
		RCT Baseline		OLE Baseline	
		Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/ Ravulizumab N = 78	Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/ Ravulizumab N = 78
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-5,4 (0,96) -7,3; -3,4	-4,8 (0,97) -6,7; -2,8	-3,1 (0,82) -4,7; -1,5	-0,7 (0,53) -1,8; 0,3
	p-Wert [b]	< 0,0001	< 0,0001	0,0003	0,1873
Woche 52					
Beobachtete Werte	n	76	69	76	69
	Mittelwert (SD)	10,0 (7,26)	11,1 (7,95)	10,0 (7,26)	11,1 (7,95)
	Median	10,0	11,0	10,0	11,0
	Min; Max	0,0; 27,0	0,0; 26,0	0,0; 27,0	0,0; 26,0
Veränderung zur Baseline	n	76	69	76	69
	Mittelwert (SD)	-6,4 (6,09)	-4,7 (6,40)	-3,8 (5,66)	-0,6 (3,71)
	Median	-5,0	-4,0	-3,0	-1,0
	Min; Max	-23,0; 6,0	-24,0; 7,0	-25,0; 9,0	-10,0; 11,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-5,7 (0,93) -7,6; -3,8	-4,2 (0,97) -6,1; -2,2	-3,4 (0,81) -5,0; -1,8	-0,1 (0,54) -1,1; 1,0
	p-Wert [b]	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,8752
Woche 60					
Beobachtete Werte	n	58	55	58	55
	Mittelwert (SD)	10,0 (7,74)	9,5 (6,94)	10,0 (7,74)	9,5 (6,94)
	Median	9,0	8,0	9,0	8,0
	Min; Max	0,0; 29,0	0,0; 22,0	0,0; 29,0	0,0; 22,0
Veränderung	n	58	55	58	55

Visite	Statistik	Gesamtskalenwert des MG-QoL15r (Open Label Extension Set)			
		RCT Baseline		OLE Baseline	
		Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/ Ravulizumab N = 78	Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/ Ravulizumab N = 78
zur Baseline	Mittelwert (SD)	-6,1 (6,41)	-6,2 (6,32)	-4,2 (6,75)	-1,5 (3,45)
	Median	-5,0	-6,0	-3,0	-1,0
	Min; Max	-22,0; 5,0	-23,0; 7,0	-25,0; 10,0	-8,0; 7,0
	LS Mittelwert (SE) [a] 95 %-KI	-5,4 (0,96) -7,3; -3,5	-5,0 (0,96) -6,9; -3,1	-3,1 (0,87) -4,8; -1,4	-0,8 (0,53) -1,8; 0,3
	p-Wert [b]	< 0,0001	< 0,0001	0,0005	0,1562

Die Baseline der RCT-Phase war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments. Die Extension-Baseline war definiert als die letzte verfügbare Messung vor der ersten Infusion des Studienmedikaments in der Extensionsphase.

a: Die LS Mittelwerte wurden anhand eines MMRM berechnet, welches Behandlungsgruppe, den Stratifizierungsfaktor „Region“, den MG-QoL15r-Gesamtskalenwert zu Beginn der Studie und die Visite berücksichtigte.

b: Der p-Wert stammt aus der eingeschränkten maximalen wahrscheinlichkeitsbasierten (REML) MMRM Analyse, die prüft, ob die LS Mittelwerte für die beiden Behandlungsgruppen identisch sind. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet.

KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; N: Gesamtanzahl an Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patienten im Analyseset; Max: Maximum; Min: Minimum; OLE: offene Extensionsphase (engl, open label extension), RCT: randomisierte kontrollierte Studie (engl, randomized controlled trial); SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

In Tabelle 4-84 zeigt die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (FAS). Dabei ist die Veränderung im Gesamtskalenwert des MG-QoL15r relativ zur RCT- und Extension-Baseline bis zu Woche 60 der offenen Extensionsphase-Phase im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-MG-306 berichtet. Des Weiteren sind die Ergebnisse grafisch in Abbildung 4-7 dargestellt.

Vergleich zur RCT-Baseline: Ravulizumab/ Ravulizumab

Die RCT-Baseline entspricht der Baseline der Tabelle 4-83. Bei den Patienten des FAS, die Ravulizumab weiterhin verabreicht bekommen lag der MG-QoL15r-Gesamtskalenwert nach Beginn der Extensionsphase (Woche 30) im Mittel bei 10,5 Punkten (SD = 7,32; Median = 10,0). Im Vergleich zur RCT-Baseline verbesserte sich der MG-QoL15r-Gesamtskalenwert um -5,1 Punkte (SD = 5,91; Median = -5,0) mit einem LS Mittelwert von -5,2 Punkten (SE = 0,92; 95 %-KI = [-7,0; -3,4]; p < 0,0001). Zu Woche 60 wurde ein MG-QoL15r-Gesamtskalenwert von 9,5 Punkten (SD = 6,94; Median = 8,0) dokumentiert. Im Vergleich zur RCT-Baseline verbesserte sich der durchschnittliche MG-QoL15r-Gesamtskalenwert um -6,2 Punkte (SD = 6,32; Median = -6,0) mit einem LS Mittelwert von -5,0 Punkten (SE = 0,96; 95 %-KI = [-6,9; -3,1]; p < 0,0001). Somit war der Unterschied in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des MG-QoL15r zur RCT-Baseline bei Patienten, die weiterhin Ravulizumab erhielten bereits zu Beginn der Extensionsphase und bis zum Ende im Vergleich zur RCT-Baseline statistisch hoch signifikant.

Vergleich zur RCT-Baseline: Placebo/ Ravulizumab

Nach Beginn der Extensionsphase (Woche 30) lag der MG-QoL15r-Gesamtskalenwert der Patienten im FAS, die von Placebo auf Ravulizumab wechselten bei durchschnittlich 10,5 Punkten (SD = 7,59; Median = 9,0). Die mittlere Veränderung relativ zur RCT-Baseline betrug -6,1 Punkte (SD = 6,74); Median = -5,0) mit einem entsprechenden LS Mittelwert von -5,7 Punkten (SE = 0,95; 95 %-KI = [-7,6; -3,8]; p < 0,0001). Zu Woche 60 betrug der mittlere Wert 10,0 Punkte (SD = 7,74; Median = 9,0). Die Veränderung relativ zur RCT-Baseline betrug -6,1 Punkte (SD = 6,41; Median = -5,0). Der LS Mittelwert für diese Veränderung lag bei -5,4 Punkten (SE = 0,96; 95 %-KI = [-7,3; -3,5]; p < 0,0001). Insgesamt konnte auch bei den Patienten, die von der Placebo-Therapie auf Ravulizumab wechselten, eine statistisch hoch signifikante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des MG-QoL15r im Vergleich zur RCT-Baseline nach Beginn der Extensionsphase und bis zu Woche 60 der Studie gezeigt werden.

Vergleich zur Extension-Baseline: Ravulizumab/ Ravulizumab

Bei den Patienten im FAS, die in der Extensionsphase Ravulizumab weiterhin verabreicht bekommen haben, lag der MG-QoL15r-Gesamtskalenwert zur Extension-Baseline bei durchschnittlich 11,8 Punkten (SD = 7,17; Median = 12,0). Nach Beginn der Extensionsphase (Woche 30) änderte sich der mittlere MG-QoL15r-Gesamtskalenwert der Patienten auf 10,5 Punkte (SD = 7,32; Median = 10,0). Im Vergleich zur Extension-Baseline verbesserte sich der MG-QoL15r-Gesamtskalenwert um durchschnittlich -1,5 Punkte (SD = 3,02;

Median = -1,0) mit einem LS Mittelwert von -1,1 Punkten (SE = 0,45; 95 %-KI = [-2,0; -0,2]; p = 0,0156). Zu Woche 60 wurde ein MG-QoL15r-Gesamtskalenwert von 9,5 Punkten (SD = 6,94; Median = 8,0) dokumentiert. Im Vergleich zur Extension-Baseline verbesserte sich der MG-QoL15r-Gesamtskalenwert im Mittel um -1,5 Punkte (SD = 3,45; Median = -1,0) mit einem LS Mittelwert von -0,8 Punkten (SE = 0,53; 95 %-KI = [-1,8; 0,3]; p = 0,1562). Somit war der Unterschied zur Extension-Baseline bei Patienten, die weiterhin Ravulizumab bekamen bereits nach Beginn der Extensionsphase statistisch signifikant. Im weiteren Verlauf der Extensionsphase blieb die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen am MG-QoL15r-Gesamtskalenwert im Vergleich zur Extension-Baseline konstant.

Vergleich zur Extension-Baseline: Placebo/ Ravulizumab

Zur Extension-Baseline betrug der mittlere MG-QoL15r-Gesamtskalenwert der Patienten des FAS, die von Placebo auf Ravulizumab wechselten, 14,1 Punkte (SD = 7,66; Median = 15,0). Zu Woche 30 verbesserte sich der Gesamtskalenwert im Durchschnitt auf 10,5 Punkte (SD = 7,59; Median = 9,0). Im Vergleich zur Extension-Baseline verbesserte sich der Wert um -3,9 Punkte (SD = 5,60; Median = -2,5). Der LS Mittelwert zu dieser Veränderung lag bei -3,5 Punkten (SE = 0,79; 95 %-KI = [-5,1; -1,9]; p < 0,0001). In Woche 60 betrug der mittlere MG-QoL15r-Gesamtskalenwert 10 Punkte (SD = 7,74; Median = 9,0). Die Veränderung relativ zur Extension-Baseline betrug -4,2 Punkte (SD = 6,75; Median = -3,0) mit einem korrespondierenden LS Mittelwert von -3,1 Punkten (SE = 0,87; 95 %-KI = [-4,8; -1,4]; p = 0,0005). Somit profitierten die Patienten mit dem Wechsel zu Ravulizumab mit einer statistisch signifikanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Patientenanteil mit einer Verbesserung im MG-QoL15r-Gesamtskalenwert

Tabelle 4-85: Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (FAS): Patientenanteil mit einer Verbesserung im MG-QoL15r-Gesamtskalenwert relativ zur Baseline bis zum Ende der RCT-Phase im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-MG-306

Visite	Statistik	FAS	
		≥5 Punkte	
		Placebo N = 89	Ravulizumab N = 86
Woche 4			
	n/N (%) 95 %-KI [a]	20/85 (23,5) 15,0; 34,0	27/85 (31,8) 22,1; 42,8
	OR 95 %-KI [b]	1,5 0,8; 2,9	
	RR 95 %-KI [b]	1,3 0,8; 2,2	
	RD 95 %-KI [b]	8,2 -6,3; 22,8	

Visite	Statistik	FAS	
		≥5 Punkte	
		Placebo N = 89	Ravulizumab N = 86
	p-Wert [c]	0,2486	
Woche 12			
	n/N (%) 95 %-KI [a]	24/87 (27,6) 18,5; 38,2	31/84 (36,9) 26,6; 48,1
	OR 95 %-KI [b]	1,5 0,8; 2,9	
	RR 95 %-KI [b]	1,3 0,9; 2,1	
	RD 95 %-KI [b]	9,3 -5,8; 24,4	
	p-Wert [c]	0,2016	
Woche 18			
	n/N (%) 95 %-KI [a]	29/81 (35,8) 25,4; 47,2	34/82 (41,5) 30,7; 52,9
	OR 95 %-KI [b]	1,3 10,7; 2,4	
	RR 95 %-KI [b]	1,2 0,8; 1,7	
	RD 95 %-KI [b]	5,7 -10,5; 21,8	
	p-Wert [c]	0,4685	
Woche 26			
	n/N (%) 95 %-KI [a]	26/82 (31,7) 21,9; 42,9	33/78 (42,3) 31,2; 54,0
	OR 95 %-KI [b]	1,6 0,8; 3,0	
	RR 95 %-KI [b]	1,3 0,9; 2,0	
	RD 95 %-KI [b]	10,6 -5,5; 26,7	
	p-Wert [c]	0,1668	

Visite	Statistik	FAS	
		≥5 Punkte	
		Placebo N = 89	Ravulizumab N = 86
Die Baseline der RCT-Phase war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments. n/N: Anteil der Patienten an der Anzahl der Patienten, die zur entsprechenden Visite untersucht wurden. a: Das 95 %-Konfidenzintervall wurde mittels der Clopper-Pearson-Methode berechnet. b: Das 95 %-Konfidenzintervall der Differenz der Proportionen wurde auf der Grundlage der Wald-Methode mit Kontinuitätskorrektur berechnet. c: Der p-Wert der OR wurde mittels des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests berechnet und um den Stratifikationsfaktor Region bereinigt. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl an Patienten im Analyseset; n: Anzahl an Patienten mit Daten zur Baseline und jeweiligen Visite; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SE: Standardfehler.			

In Tabelle 4-85 ist der Patientenanteil mit einer Verbesserung gesundheitsbezogenen Lebensqualität basierend auf dem Gesamtskalenwert des MG-QoL15r relativ zur Baseline (Responderanalysen) bis zum Ende der RCT-Phase Studie ALXN1210-MG-306 dargestellt. Hierfür wurden die Ergebnisse der gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (FAS) ausgewertet. Dabei wurde der Patientenanteil mit einer Verbesserung um mindestens 5 Punkte (universelles Responsekriterium) im Gesamtskalenwert des MG-QoL15r relativ zur Baseline berücksichtigt

Eine Verbesserung um mindestens 5 Punkte im Vergleich zur Baseline im Gesamtskalenwert des MG-QoL15r, was dem vom IQWiG geforderten universellen Schwellenkriterium entspricht, wurde nach einer Behandlungsdauer von 4 Wochen bei 31,8 % der Patienten (n/N = 27/85; KI = [22,1; 42,8]) unter Behandlung mit Ravulizumab und 23,5 % der Patienten (n/N = 20/85; KI = [15,0; 34,0]) unter der Behandlung mit Placebo festgestellt. Die OR für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen lag bei 1,5 (95 %-KI = [0,8; 2,9]; p = 0,2486), das RR bei 1,3 (95 %-KI = [0,8; 2,2]; p = 0,2486). Nach 12 Wochen der Behandlung mit Ravulizumab erreichten 36,9 % der Patienten (n/N = 31/84; KI = [26,6; 48,1]) der Ravulizumab-Gruppe und bei 27,6 % der Patienten (n/N = 24/87; KI = [18,5; 38,2]) der Placebo-Gruppe eine Verbesserung um mindestens 5 Punkte im Vergleich zur Baseline. Die OR lag bei 1,5 (95 %-KI = [0,8; 2,9]; p = 0,2016). Das RR betrug 1,3 (95 %-KI = [0,9; 2,1]; p = 0,2016). In Woche 26 verbesserte sich der Gesamtskalenwert des MG-QoL15r im Vergleich zur Baseline um mindestens 5 Punkte bei 42,3 % der Patienten die Ravulizumab (n/N = 33/78; KI = [31,2; 54,0]) und bei 31,7 % der Patienten, die Placebo erhielten (n/N = 26/82; KI = [21,9; 42,9]). Für die **OR wurde ein Wert von 1,6** (95 %-KI = [0,8; 3,0]; **p = 0,1668**) und für das **RR ein Wert von 1,3** (95 %-KI = [0,9; 2,0]; **p = 0,1668**) berechnet.

Insgesamt konnte kein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtskalenwert des MG-QoL15r mit einer Verbesserung um mindestens 5 Punkte im Vergleich zur Baseline zwischen den Behandlungsarmen identifiziert werden.

4.3.1.3.8 Unerwünschte Ereignisse – RCT

Tabelle 4-86: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
ALXN1210-MG-306	Die Sicherheit von Ravulizumab wurde durch Messung verschiedener Parameter untersucht. Dies schloss unerwünschte Ereignisse (UE) ein. Ein UE wurde definiert als jegliches unerwünschte medizinische Zeichen bei einem Patienten, dem ein Arzneimittel verabreicht wurde, unabhängig davon, ob es in einem kausalen Zusammenhang mit dieser Behandlung stand. Ein UE konnte daher jedes ungünstige oder unbeabsichtigte Zeichen (z.B. ein abnormaler Laborbefund), ein Symptom oder eine Krankheit sein, die zeitlich mit der Anwendung des Studienmedikaments zusammenhing. UE wurden über den Verlauf der gesamten Studie ALXN1210-MG-306 erfasst (RCT und Extensionsphase). Die Analysen wurden für das FAS (engl. full analysis set) und die Teilpopulation a) durchgeführt. Im FAS sind alle randomisierten Patienten enthalten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments oder Placebo erhalten haben. Die Teilpopulation a) beinhaltet nicht-refraktäre Patienten mit Anti-AChR-Antikörper positiver gMG, operationalisiert anhand der Vortherapie zum Zeitpunkt des Screenings und einer bestehenden Symptomatik (siehe Abschnitt 4.2.1 für die detaillierte Definition). Die Baseline-Charakteristika der Studie sind in Abschnitt 4.2.5.1 zusammengefasst. Die dargestellten Studiendaten und post-hoc durchgeführten Analysen basieren auf einem a priori geplanten Datenschnitt vom 30.06.2021 für die RCT-Phase sowie auf einem zusätzlichen Datenschnitt vom 04.02.2022 für die Extensionsphase. Die Sicherheit und Verträglichkeit von Ravulizumab im Vergleich zu Placebo wurde durch körperliche Untersuchungen, Vitalparameter, Elektrokardiogramme (EKGs), klinische Laboruntersuchungen, die Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) sowie das Auftreten von Nebenwirkungen und unerwünschten Ereignissen beurteilt. Meningokokken-Infektionen wurden im Rahmen dieser Studie als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) erfasst. Diese wurde bei keinem Patienten festgestellt. **Inzidenz UE und schwerwiegenden UE (SUE)** Die Gesamtzahl der erlebten UE und SUE wurde während der RCT-Phase und Extensionsphase berichtet und nach SOC und bevorzugter Bezeichnung unter Verwendung von MedDRA v. 24.0 klassifiziert. Alle in diesem Abschnitt beschriebenen UE und SUE traten während oder nach der ersten Infusion des Studienmedikaments auf. Bei Schweregrad-/Verhältnis-Tabellen wurde das am höchsten eingestufte/am meisten auftretende damit verbundene Ereignis des Patienten innerhalb einer Kategorie gezählt. Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der behandelten Patienten innerhalb einer Behandlungsgruppe und der Gesamtzahl. Die Tabellen wurden nach absteigender Häufigkeit der SOC und nach absteigender Häufigkeit der bevorzugten Bezeichnung innerhalb der SOC sortiert, basierend auf dem Ravulizumab-Behandlungsarm. Für die aufgetretenen UE und SUE in der RCT-Phase bis zu Woche 26 und in der Extensionsphase bis Woche 60 wurde die Anzahl der Patienten (n, %) und die Gesamtzahl der Ereignisse dargestellt (E). Des Weiteren wurden für die RCT-Phase post-hoc die Odds Ratio (OR), das Relative Risiko (RR) und die Risikodifferenz (RD) berechnet. Für das RR und OR wurde jeweils das exakte 95 %-KI ermittelt, welches durch die Differenz der Proportionen auf der Grundlage der Wald-Methode mit Kontinuitätskorrektur abgeleitet wurde. Bei der Berechnung der RD und p-Werte wurde keine Kontinuitätskorrektur vorgenommen. Für die Berechnung der p-Werte wurde der exakte Test von Fisher verwendet. Ein **SUE** ist jegliches UE, für das Folgendes zutrifft oder das zu Folgendem führt: - Tod, - unmittelbar lebensbedrohlich, - benötigt stationäre Hospitalisierung oder Verlängerung einer bereits bestehenden Hospitalisierung. - persistierende oder signifikante Behinderung oder Erwerbsunfähigkeit, - kongenitale Anomalie/Geburtsfehler,

Studie	Operationalisierung

- ein wichtiges medizinisches Ereignis, das – basierend auf medizinischer Einschätzung – den Patienten gefährdet und medizinisches oder chirurgisches Eingreifen notwendig machen könnte, um eines der oben gelisteten Ereignisse zu verhindern.

Der Schweregrad der UE wurde anhand der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v 5.0 vom Prüfarzt in folgende Schweregrade eingestuft:

- **Grad 1**: Leicht (asymptomatisch oder leichte Symptome; nur klinische oder diagnostische Beobachtungen; keine Intervention indiziert)
- **Grad 2**: Moderat (minimale, lokale oder nichtinvasive Intervention indiziert; Einschränkung altersgemäßer instrumenteller Aktivitäten des täglichen Lebens)
- **Grad 3**: Schwer (schwer oder medizinisch bedeutsam, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich; Krankenhausaufenthalt oder Verlängerung des Krankenhausaufenthalts indiziert; Behinderung; Einschränkung der Aktivitäten des täglichen Lebensbei der Selbstversorgung)
- **Grad 4**: Lebensbedrohlich (dringende Intervention angezeigt)
- **Grad 5**: Tödlich (Tod im Zusammenhang mit dem UE)

Die UE und SUE wurden hinsichtlich ihrer **Kausalität** bzw. ihres **Zusammenhangs mit der Studienmedikation** basierend auf der medizinischen Einschätzung des Prüfarztes und der beobachteten Symptome, die mit dem Ereignis assoziiert waren, als wie folgt eingeschätzt:

- Kein Zusammenhang: Es besteht keine Beziehung zwischen der Studienmedikation und dem berichteten Ereignis.
- Zusammenhang: Zeitlicher Zusammenhang mit der Studienmedikation. Andere Bedingungen (gleichzeitige Erkrankung, gleichzeitige Arzneimittelreaktion oder Fortschreiten/Ausprägung des Krankheitszustands) scheinen das Ereignis nicht zu erklären; das Ereignis entspricht dem bekannten pharmazeutischen Profil; Besserung bei Absetzen; Wiederauftreten bei erneuter Verabreichung.

Suizidalität (C-SSRS)

MG-Patienten können unter Angststörungen, Panikstörungen und depressiven Störungen leiden und ein Gefühl der Hoffnungslosigkeit empfinden. Zur Erfassung der Suizidalität wurde in der Studie ALXN1210-MG-306 die Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) eingesetzt. Diese ist ein validiertes Instrument, das sich in der Primärversorgung, in der klinischen Praxis, in der Forschung und in institutionellen Einrichtungen zur Bewertung von Suizidgedanken und Verhalten etabliert hat. Die C-SSRS wurde eingeführt, um sicherzustellen, dass Patienten mit Suizidgedanken oder suizidalem Verhalten richtig erkannt und angemessen behandelt werden können. Die Befragung wurde vom Prüfarzt oder einem entsprechend geschulten Beauftragten durchgeführt.

Im Folgenden werden die C-SSRS-Kategorien dargestellt, für welche binäre Antworten möglich sind (ja/nein):

Selbstverletzendes Verhalten ohne Suizidabsicht ist ebenfalls ein mögliches Ergebnis im C-SSRS und hat ebenfalls eine binäre Antwortmöglichkeit (ja/nein). Zusammengesetzte Endpunkte, die auf den oben genannten Kategorien basieren, wurden wie folgt definiert:

- Suizidgedanken (Kategorien 1–5): Eine Ja-Antwort auf eine der fünf Fragen zu Suizidgedanken (Kategorien 1–5) im C-SSRS
- Suizidales Verhalten (Kategorien 6–10): Eine Ja-Antwort auf eine der fünf Fragen zu suizidalem Verhalten (Kategorien 6–10) im C-SSRS
- Suizidgedanken oder suizidales Verhalten: Eine Ja-Antwort auf eine der zehn Fragen zu Suizidgedanken und Verhalten (Kategorien 1–10) im C-SSRS.

Kategorie	Beschreibung des Zustandes
1	Wunsch, tot zu sein
2	Unspezifische, aktive Suizidgedanken
3	Aktive Suizidgedanken mit Überlegungen zur Methode (nicht zu einem Plan), aber ohne Vorsatz zu handeln

Studie	Operationalisierung

4	Aktive Suizidgedanken mit einem gewissen Vorsatz zu handeln, aber ohne spezifischen Plan
5	Aktive Suizidgedanken mit spezifischem Plan und Vorsatz
6	Vorbereitende Handlungen oder Verhalten
7	Abgebrochener Versuch
8	Unterbrochener Versuch
9	Nicht-tödlicher Selbstmordversuch
10	Vollendeter Suizid

Weitere Untersuchungen

Laboruntersuchungen beinhalteten Schwangerschaftstests im Serum oder Urin (nur für Frauen im gebärfähigen Alter), Analyse von Hämatologie-, Chemie-, Koagulation- und Urin-Parametern. Proben für die Laboruntersuchungen wurden vor der Gabe der Studienmedikation genommen und in einem Zentrallabor untersucht. Die Messung der Vitalzeichen wurde durchgeführt, wenn der Patient für mindestens 5 Minuten geruht hatte und beinhaltete systolischen und diastolischen Blutdruck (mmHg), Pulsoxymetrie, Herzfrequenz (Schläge pro Minute), Atemfrequenz (Atemzüge pro Minute) und Körpertemperatur (°C oder °F). Körperliche Untersuchungen umfassten die folgenden Beurteilungen: Generelles Erscheinungsbild, Haut, Kopf, Ohr, Augen, Nase und Rachen, Nacken, Lymphknoten, Brust, Herz, Abdomen, Gliedmaßen, zentrales Nervensystem und Bewegungsapparat. Eine verkürzte körperliche Untersuchung bestand aus einer Beurteilung der relevanten Körpersysteme basierend auf der Einschätzung des Prüfarztes (oder des qualifizierten Vertreters) und der Symptome des Patienten. Das Körperwachstum (Größe, Gewicht, Kopfumfang; letzteres nur bei Patienten ≤ 3 Jahren) wurde ebenfalls untersucht.

Immunogenität

Um das Vorhandensein und die Titer von ADA gegen Ravulizumab oder Eculizumab im Serum zu bestimmen, wurden in Woche 1, 10, 18 und 26 und bei klinischer Verschlechterung jeweils vor der Gabe der Studienmedikation Serum-Blutproben genommen. In der Extensionsphase bis zum Datenschnitt wurden die ADA-Titer in Woche 28, 36, 44, 52 und 60 und bei klinischer Verschlechterung bestimmt.

Die Inzidenz von ADA, einschließlich neutralisierende ADA, wurde deskriptiv für beide Behandlungsgruppen zusammengefasst. Dabei wurden für jede Studienvisite die Anzahl und der Anteil der Patienten, die positiv bzw. negativ auf ADA getestet wurden, bestimmt. Außerdem wurde die Anzahl und der Anteil der Patienten ermittelt, die Antikörper mit einer Kreuzreaktivität mit Eculizumab aufwiesen.

Patientenanteil mit Suizidgedanken anhand der C-SSRS

Der Patientenanteil mit Suizidgedanken wurde beim Screening sowohl für die Lebenszeit als auch für das vergangene 1 Jahr (12 Monate) und die Visite erhoben.

Während der RCT-Phase wurde für jede Behandlungsgruppe eine Tabelle mit den Veränderungen gegenüber der Baseline erstellt. Die drei Gruppierungen für die Tabellen sind: (a) Suizidale Gedanken, (b) Suizidale Handlungen (c) Suizidale Gedanken und Handlungen (Zusammengesetzter Endpunkt). Die Baseline der C-SSRS Bewertung umfasst sowohl die Lebenszeitbewertung als auch 1 Jahr vor der Behandlung.
Für die aufgetretenen Suizidgedanken anhand der C-SSRS bis zu Woche 26 wurde die Anzahl der Patienten (n, %) dargestellt. Des Weiteren wurde post-hoc für die Patienten unter Behandlung die nicht-stratifizierte Odds Ratio (OR) mit exakten 95 %-KI und der p-Wert berechnet. Für die Berechnung der p-Werte wurde der exakte Test von Fisher verwendet.

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

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

Tabelle 4-87: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ALXN1210-MG-306	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ALXN1210-MG-306 (Extensionsphase)	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der RCT-Phase (bis Woche 26) war die Studie ALXN1210-MG-306 doppelt verblindet, randomisiert und kontrolliert. Auf Studienebene besteht somit ein niedriges Verzerrungspotential. Die unerwünschten Ereignisse von MG-Patienten wurde bei allen Studienteilnehmern valide erhoben.

Die Patienten im FAS sowie in der Teilpopulation a) wurden gemäß Randomisierung und unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet, sodass das ITT-Prinzip adäquat erfüllt wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird somit ein geringes Verzerrungspotential angenommen.

Falls ein Patient eines der Kriterien für einen vorzeitigen Studienaustritt wie bspw. die Early-Escape-Kriterien erfüllte, wurde er entsprechend des Protokolls entblindet und bei fortlaufender Studienteilnahme für den weiteren Verlauf der Studie zensiert.

Für die offene Extensionsphase wurde das Verzerrungspotenzial aufgrund der fehlenden Randomisierung als „hoch“ bewertet. Durch die fehlende Verblindung in der Extensionsphase besteht grundsätzlich ein Verzerrungspotenzial für die dargestellten Ergebnisse. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

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

Nicht-refraktäre Patienten der Teilpopulation a (ALXN1210-MG-306)

Übersicht über alle behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse während der RCT-Phase

Tabelle 4-88: Übersicht über alle unerwünschten Ereignisse und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse der nicht-refraktären gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (Teilpopulation a) zum Ende der RCT-Phase der Studie ALXN1210-MG-306

Unerwünschtes Ereignis	Teilpopulation a							
	Placebo N = 29 PJ = 13,5		Ravulizumab N = 37 PJ = 18,4		OR 95 %-KI	RR 95 %-KI	RD 95 %-KI	p-Wert
	n (%)	E	n (%)	E				
Unerwünschte Ereignisse (UE)	28 (96,6)	124	34 (91,9)	152	0,4 0,0; 4,1	1,0 0,8; 1,1	-4,7 -18,8; 9,4	0,6248
Zusammenhang mit der Studienmedikation								
Zusammenhang	10 (34,5)	19	13 (35,1)	27	1,0 0,4; 2,9	1,0 0,5; 2,0	0,7 -25,6; 26,9	1,0000
Kein Zusammenhang	26 (89,7)	105	32 (86,5)	125	0,7 0,2; 3,4	1,0 0,8; 1,2	-3,2 -21,9; 15,5	1,0000
Schweregrad der UE								
Grad 1	25 (86,2)	87	29 (78,4)	116	0,6 0,2; 2,2	0,9 0,7; 1,1	-7,8 -29,2; 13,5	0,5273
Grad 2	12 (41,4)	27	13 (35,1)	32	0,8 0,3; 2,1	0,8 0,5; 1,6	-6,2 -32,9; 20,5	0,6198
Grad 3	7 (24,1)	10	3 (8,1)	4	0,3 0,1; 1,2	0,3 0,1; 1,2	-16,0 -37,0; 4,9	0,0916
Grad 4	0	0	0	0	n.b.	n.b.	n.b..	n.b.
Grad 5	0	0	0	0	n.b.	n.b.	n.b..	n.b.

Unerwünschtes Ereignis	Teilpopulation a							
	Placebo N = 29 PJ = 13,5		Ravulizumab N = 37 PJ = 18,4		OR 95 %-KI	RR 95 %-KI	RD 95 %-KI	p-Wert
	n (%)	E	n (%)	E				
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	5 (17,2)	6	3 (8,1)	4	0,4 0,1; 1,9	0,5 0,1; 1,8	-9,1 -28,5; 10,3	0,2852
Zusammenhang mit der Studienmedikation								
Zusammenhang	1 (3,4)	1	0	0	0,3 0,0; 6,5	0,3 0,0; 6,2	-3,4 -13,2; 6,3	0,4394
Kein Zusammenhang	5 (17,2)	5	3 (8,1)	4	0,4 0,1; 1,9	0,5 0,1; 1,8	-9,1 -28,5; 10,3	0,2852
UE, die zum Abbruch der Behandlung führten	3 (10,3)		0		0,1 0,0; 2,0	0,1 0,0; 2,1	-10,3 -24,5; 3,8	0,0799
SUE, die zum Abbruch der Behandlung führten	1 (3,4)		0		0,3 0,0; 6,5	0,3 0,0; 6,2	-3,4 -13,2; 6,3	0,4394
UE, die zum Tod führten	0		0		n.b.	n.b.	n.b..	n.b.
AESI (Meningokokken-Infektionen)	0	0	0	0	n.b.	n.b.	n.b..	n.b.

Der Schweregrad der UE wurde nach CTCAE Version 5.0 folgendermaßen klassifiziert: Grad 1 = mild, Grad 2 = moderat, Grad 3 = schwer, Der Schweregrad der UE wurde nach CTCAE Version 5.0 folgendermaßen klassifiziert: Grad 1 = mild, Grad 2 = moderat, Grad 3 = schwer, Grad 4 = lebensbedrohlich, Grad 5 = Tod.

Für das RR und OR wurde jeweils das exakte 95 %-KI ermittelt, welches durch die Differenz der Proportionen auf der Grundlage der Wald-Methode mit Kontinuitätskorrektur abgeleitet wurde. Bei der Berechnung der RD und p-Werte wurde keine Kontinuitätskorrektur vorgenommen. Für die Berechnung der p-Werte wurde der exakte Test von Fisher verwendet.

AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; E: Anzahl der Ereignisse; 95 %-KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl an Patienten im Analyseset; n: Anzahl an Patienten; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; PJ: Patientenjahre; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SE: Standardfehler; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 4-88 zeigt eine Übersicht über alle UE und SUE der nicht-refraktären gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe und Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe (Teilpopulation a) während der RCT-Phase der Studie ALXN1210-MG-306.

Insgesamt traten bei 91,9 % (n/N = 34/37) der nicht-refraktären Patienten, die Ravulizumab erhielten, 152 UE und bei 96,6 % (n/N = 28/29) der nicht-refraktären Patienten, die Placebo bekamen, 124 UE auf. Die OR betrug für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen 0,4 (95 %-KI = [0,0; 4,1]; p = 0,6248) und das RR lag bei 1,0 (95 %-KI = [0,8; 1,1]; p = 0,6248) und zeigten damit keinen signifikanten Unterschied für die Gesamtzahl der erlebten UE. Als im Zusammenhang mit der Gabe der Studienmedikation stehend wurden vom Prüfarzt 27 UE von 35,1 % (n/N = 13/37) der Patienten in der Ravulizumab-Gruppe und 19 UE von 34,5 % (n/N = 10/29) der Patienten in der Placebo-Gruppe eingeschätzt. Im Vergleich der beiden Behandlungsgruppen lag die OR bei 1,0 (95 %-KI = [0,4; 2,9]; p = 1,0000) und das RR bei 1,0 (95 %-KI = [0,5; 2,0]; p = 1,0000) und wies somit auch bei als im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend eingeschätzten UE auf keine Unterschiede zwischen den Studienarmen hin. Als nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend wurden bei 86,5 % (n/N = 32/37) der nicht-refraktären Patienten unter Ravulizumab-Therapie 125 UE und bei 89,7 % (n/N = 26/29) der nicht-refraktären Patienten unter Placebo-Therapie 105 UE eingeschätzt. Die OR für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen für UEs ohne Zusammenhang mit der Studienmedikation lag bei 0,7 (95 %-KI = [0,2; 3,4]; p = 1,0000) und das RR betrug 1,0 (95 %-KI = [0,8; 1,2]; p = 1,0000) und zeigte somit ebenfalls keinen Unterschied an.

Aufgeschlüsselt nach den Schweregraden wurde bei den nicht-refraktären Patienten unter Ravulizumab-Behandlung bei 78,4 % (n/N = 29/37) der nicht-refraktären Patienten 116 milde UE festgestellt. Unter Placebo-Behandlung wurden milde UEs bei 86,2 % (n/N = 25/29) der Patienten mit insgesamt 87 milden UE diagnostiziert. Die OR für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen betrug 0,6 (95 %-KI = [0,2; 2,2]; p = 0,5273) und das RR lag bei 0,9 (95 %-KI = [0,7; 1,1]; p = 0,5273) und deutete somit nicht auf einen Unterschied hin. Bei 35,1 % (n/N = 13/37) der nicht-refraktären Patienten unter der Behandlung mit Ravulizumab waren 32 erlebte UE moderat. Bei den nicht-refraktären Patienten der Placebo-Gruppe wurden bei 41,4 % (n/N = 12/29) der Patienten 27 moderate UE erfasst. Im Vergleich der Behandlungsgruppen wurde die OR mit 0,8 (95 %-KI = [0,3; 2,1]; p = 0,6198) und das RR mit 0,8 (95 %-KI = [0,5; 1,6]; p = 0,6198) bestimmt, der Unterschied in den moderaten UE war somit nicht statistisch signifikant. Schwere UE erlitten mit 4 UE innerhalb der Ravulizumab-Gruppe 8,1 % (n/N = 3/37) der Patienten der Teilpopulation a. Bei den nicht-refraktären Patienten unter Placebo betrug dieser Anteil 24,1 % (n/N = 7/29) bei 10 schweren UE. Die OR des Vergleichs der beiden Behandlungsgruppen betrug 0,3 (95 %-KI = [0,1; 1,2]; p = 0,0916) und das RR lag bei 0,3 (95 %-KI = [0,1; 1,2]; p = 0,0916), sodass auch für schwere UE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Ravulizumab und Placebo ermittelt wurde. Lebensbedrohliche UE und UE, die zum Tod führten, wurden bei den nicht-refraktären Patienten nicht festgestellt.

Insgesamt erlitten 8,1 % (n/N = 3/37) der nicht-refraktären Patienten unter Ravulizumab-Therapie 4 SUE. Unter Placebo-Therapie wurden 6 SUE bei 17,2 % (n/N = 5/29) der nicht-refraktären Patienten festgestellt. Die OR für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen lag bei 0,4 (95 %-KI = [0,1; 1,9]; p = 0,2852) und das RR betrug 0,5 (95 %-KI = [0,1; 1,8]; p = 0,2852), sodass sich hier kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen erkennen ließ. Als im Zusammenhang mit der Gabe der Studienmedikation stehend wurden kein SUE der nicht-refraktären Patienten in der Ravulizumab-Gruppe und 1 SUE von 3,4 % (n/N = 1/29) der Patienten in der Placebo-Gruppe eingeschätzt. Mit einer OR von 0,3 (95 %-KI = [0,0; 6,5]; p = 0,4394) und einem RR von 0,3 (95 %-KI = [0,0; 6,2]; p = 0,4394) zeigte sich zwischen den Behandlungsarmen kein statistisch signifikanter Unterschied. Als nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend wurden bei 8,1 % (n/N = 3/37) der nicht-refraktären Patienten unter Ravulizumab-Therapie 4 SUE und bei 17,2 % (n/N = 5/29) der nicht-refraktären Patienten unter Placebo-Therapie 5 SUE eingeschätzt. Die OR für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen lag bei 0,4 (95 %-KI = [0,1; 1,9]; p = 0,2852), das RR betrug 0,5 (95 %-KI = [0,1; 1,8]; p = 0,2852) und ließen auf keinen signifikanten Unterschied schließen.

Zum Abbruch der Ravulizumab-Behandlung führte kein UE der nicht-refraktären Patienten. Bei den Patienten der Placebo-Gruppe führten bei 10,3 % (n/N = 3/29) der nicht-refraktären Patienten UE zum Abbruch der Behandlung. Patient 1039-101 und Patient 0082-102 brachen die Studie an Tag 15 (1039-101) und an Tag 1 (0082-102) durch eine infusionsbedingte Reaktion ab. Von Patient 1108-106 wurde berichtet, dass er die Studie an Tag 101 aufgrund von Rückenschmerzen abbrechen musste. Die OR des Vergleichs der beiden Behandlungsgruppen betrug 0,1 (95 %-KI = [0,0; 2,0]; p = 0,0799) und das RR lag bei 0,1 (95 %-KI = [0,0; 2,1]; p = 0,0799) und zeigten damit keinen signifikanten Unterschied für die Studienabbrüche.

SUE waren bei keinem der nicht-refraktären Patienten der Ravulizumab-Gruppe Grund für den Abbruch der Behandlung, während 3,4 % (n/N = 1/29) der nicht-refraktären Patienten der Placebo-Gruppe wegen SUE die Behandlung abbrachen. Dies war Patient 0082-102, der an Tag 20 nach der ersten Studieninfusion and Tag 1 ein Nierenversagen erlitt. Die OR für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen betrug 0,3 (95 %-KI = [0,0; 6,5]; p = 0,4394) und das RR lag bei 0,3 (95 %-KI = [0,0; 6,2]; p = 0,4394) und zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied an.

Zum Tod führte kein UE der nicht-refraktären Patienten in den jeweiligen Behandlungsgruppen. Des Weiteren konnte bei keinem Patienten eine Meningokokken-Infektion (AESI) festgestellt werden.

Tabelle 4-89: Unerwünschte Ereignisse die bei mindestens 10 % der nicht-refraktären gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (Teilpopulation a) zum Ende der RCT-Phase der Studie ALXN1210-MG-306, auftraten, nach SOC und PT

Parameter UE nach Systemorganklasse	Teilpopulation a							
	Placebo N = 29		Ravulizumab N = 37		OR 95 %-KI	RR 95 %-KI	RD 95 %-KI	p-Wert
	n (%)	E	n (%)	E				
UE	28 (96,6)	124	34 (91,9)	152	0,4 0,0; 4,1	1,0 0,8; 1,1	-4,7 -18,8; 9,4	0,6248
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6 (20,7)	8	16 (43,2)	26	2,9 1,0; 8,9	2,1 0,9; 4,7	22,6 -2,3; 47,4	0,0685
Erkrankungen des Nervensystems	12 (41,4)	19	16 (43,2)	23	1,1 0,4; 2,9	1,0 0,6; 1,8	1,9 -25,2; 28,9	1,0000
Schwindel	2 (6,9)	2	6 (16,2)	7	2,6 0,5; 14,0	2,4 0,5; 10,8	9,3 -8,8; 27,4	0,4496
Kopfschmerzen	9 (31,0)	11	9 (24,3)	12	0,7 0,2; 2,1	0,8 0,4; 1,7	-6,7 -31,6; 18,2	0,5869
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	10 (34,5)	16	14 (37,8)	26	1,2 0,4; 3,2	1,1 0,6; 2,1	3,4 -23,0; 29,7	0,8026
Diarrhoe	2 (6,9)	2	7 (18,9)	7	3,2 0,6; 16,5	2,7 0,6; 12,2	12,0 -6,7; 30,7	0,2789
Übelkeit	5 (17,2)	6	5 (13,5)	6	0,8 0,2; 2,9	0,8 0,3; 2,5	-3,7 -24,4; 17,0	0,7383
Erbrechen	3 (10,3)	3	2 (5,4)	4	0,5 0,1; 3,2	0,5 0,1; 2,9	-4,9 -21,3; 11,4	0,6470
Skelettmuskulatur-; Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	12 (41,4)	15	7 (18,9)	16	0,3 0,1; 1,0	0,5 0,2; 1,0	-22,5 -47,5; 2,5	0,0583

Parameter UE nach Systemorganklasse	Teilpopulation a							
	Placebo N = 29		Ravulizumab N = 37		OR 95 %-KI	RR 95 %-KI	RD 95 %-KI	p-Wert
	n (%)	E	n (%)	E				
Arthralgie	1 (3,4)	2	4 (10,8)	6	3,4 0,4; 32,2	3,1 0,4; 26,6	7,4 -7,7; 22,4	0,3747
Rückenschmerzen	4 (13,8)	4	2 (5,4)	2	0,4 0,1; 2,1	0,4 0,1; 2,0	-8,4 -26,0; 9,2	0,3924
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	6 (20,7)	8	10 (27,0)	11	1,4 0,4; 4,5	1,3 0,5; 3,2	6,3 -17,3; 30,0	0,5793
Fatigue	1 (3,4)	1	4 (10,8)	4	3,4 0,4; 32,2	3,1 0,4; 26,6	7,4 -7,7; 22,4	0,3747
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	3 (10,3)	3	6 (16,2)	6	1,7 0,4; 7,4	1,6 0,4; 5,7	5,9 -13,4; 25,2	0,7203
Erkrankungen der Atemwege; des Brustraums und Mediastinums	3 (10,3)	6	1 (2,7)	4	0,2 0,0; 2,4	0,3 0,0; 2,4	-7,6 -23,0; 7,7	0,3122
Untersuchungen	6 (20,7)	6	6 (16,2)	7	0,7 0,2; 2,6	0,8 0,3; 2,2	-4,5 -26,5; 17,5	0,7516
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	5 (17,2)	5	4 (10,8)	4	0,6 0,1; 2,4	0,6 0,2; 2,1	-6,4 -26,5; 13,6	0,4908
Verletzungen; Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	13 (44,8)	22	2 (5,4)	3	0,1 0,0; 0,3	0,1 0,0; 0,5	-39,4 -62,0; -16,8	0,0002
Prellungen	3 (10,3)	4	0	0	0,1 0,0; 2,0	0,1 0,0; 2,1	-10,3 -24,5; 3,8	0,0799

Parameter UE nach Systemorganklasse	Teilpopulation a							
	Placebo N = 29		Ravulizumab N = 37		OR 95 %-KI	RR 95 %-KI	RD 95 %-KI	p-Wert
	n (%)	E	n (%)	E				
Sturz	3 (10,3)	6	0	0	0,1 0,0; 2,0	0,1 0,0; 2,1	-10,3 -24,5; 3,8	0,0799
Reaktionen an der Infusionsstelle	3 (10,3)	3	0	0	0,1 0,0; 2,0	0,1 0,0; 2,1	-10,3 -24,5; 3,8	0,0799
Gefäßerkrankungen	3 (10,3)	3	4 (10,8)	7	1,1 0,2; 5,1	1,0 0,3; 4,3	0,5 -17,5; 18,5	1,0000
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	3 (10,3)	3	1 (2,7)	1	0,2 0,0; 2,4	0,3 0,0; 2,4	-7,6 -23,0; 7,7	0,3122

Für das RR und OR wurde jeweils das exakte 95 %-KI ermittelt, welches durch die Differenz der Proportionen auf der Grundlage der Wald-Methode mit Kontinuitätskorrektur abgeleitet wurde. Bei der Berechnung der RD und p-Werte wurde keine Kontinuitätskorrektur vorgenommen. Für die Berechnung der p-Werte wurde der exakte Test von Fisher verwendet.

E: Anzahl der Ereignisse; 95 %-KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl an Patienten im Analyseset; n: Anzahl an Patienten; OR: Odds Ratio; PJ: Patientenjahre; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SE: Standardfehler; UE: Unerwünschtes Ereignis.

In Tabelle 4-89 sind UE nach SOC und PT dargestellt, die bei mindestens 10 % der nicht-refraktären gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe und/oder Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe (Teilpopulation a) während der RCT-Phase der Studie ALXN1210-MG-306 auftraten. Im Folgenden ist die Gesamtzahl der UE beschrieben und die UE nach SOC und PT, die zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikant unterschiedlich waren.

Insgesamt traten bei 91,9 % (n/N = 34/37) der nicht-refraktären Patienten, die Ravulizumab erhielten, 152 UE und bei 96,6 % (n/N = 28/29) der nicht-refraktären Patienten, die Placebo bekamen, 124 UE auf. Die OR betrug für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen 0,4 (95 %-KI = [0,0; 4,1]; p = 0,6248) und das RR lag bei 1,0 (95 %-KI = [0,8; 1,1]; p = 0,6248). Es zeigte sich damit kein signifikanter Unterschied für die Gesamtzahl der erlebten UE.

Innerhalb der SOC „Verletzungen; Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ wurden bei 5,4 % (n/N = 2/37) der nicht-refraktären Patienten, die Ravulizumab erhielten, 3 UE und bei 44,8 % (n/N = 13/29) der nicht-refraktären Patienten, die Placebo bekamen, 22 UE festgestellt. Die **OR** für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen **lag bei 0,1** (95 %-KI = [0,0; 0,3]; **p = 0,0002**) und **das RR betrug 0,1** (95 %-KI = [0,0; 0,5]; **p = 0,0002**). Somit wurden bei statistisch signifikant weniger nicht-refraktären Patienten der Ravulizumab-Gruppe Verletzungen; Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen als im Vergleich zur Placebo-Gruppe diagnostiziert.

Tabelle 4-90: Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad, die bei mindestens 5 % (Grad ≥ 3) bzw. 10 % (Grad < 3) der nicht-refraktären gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe und Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe (Teilpopulation a) während der RCT-Phase der Studie ALXN1210-MG-306 auftraten, nach SOC und PT

Parameter UE nach Systemorganklasse	Teilpopulation a							
	Placebo N = 29		Ravulizumab N = 37		OR 95 %-KI	RR 95 %-KI	RD 95 %-KI	p-Wert
	n (%)	E	n (%)	E				
UE								
Grad ≥ 3	7 (24,1)	10	3 (8,1)	4	0,3 0,1; 1,2	0,3 0,1; 1,2	-16,0 -37,0; 4,9	0,0916
Grad < 3	27 (93,1)	114	34 (91,9)	148	0,8 0,1; 5,4	1,0 0,9; 1,1	-1,2 -17,0; 14,6	1,0000
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Grad < 3	6 (20,7)	7	16 (43,2)	25	2,9 1,0; 8,9	2,1 0,9; 4,7	22,6 -2,3; 47,4	0,0685
Erkrankungen des Nervensystems								
Grad ≥ 3	2 (6,9)	2	1 (2,7)	1	0,4 0,0; 4,4	0,4 0,0; 4,1	-4,2 -17,9; 9,5	0,5779
Grad < 3	11 (37,9)	17	16 (43,2)	22	1,2 0,5; 3,4	1,1 0,6; 2,1	5,3 -21,6; 32,2	0,8017
Myasthenia gravis								
Grad ≥ 3	2 (6.9)	2	0	0	0,1 0,0; 3,2	0,2 0,0; 3,2	-6,9 -19,2; 5,4	0,1893
Schwindel								
Grad < 3	2 (6,9)	2	6 (16,2)	7	2,6 0,5; 14,0	2,4 0,5; 10,8	9,3 -8,8; 27,4	0,4496
Kopfschmerz								

Parameter UE nach Systemorganklasse	Teilpopulation a							
	Placebo N = 29		Ravulizumab N = 37		OR 95 %-KI	RR 95 %-KI	RD 95 %-KI	p-Wert
	n (%)	E	n (%)	E				
Grad < 3	9 (31,0)	11	9 (24,3)	12	0,7 0,2; 2,1	0,8 0,4; 1,7	-6,7 -31,6; 18,2	0,5869
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Grad < 3	10 (34,5)	16	14 (37,8)	26	1,2 0,4; 3,2	1,1 0,6; 2,1	3,4 -23,0; 29,7	0,8026
Diarrhoe								
Grad < 3	2 (6,9)	2	7 (18,9)	7	3,2 0,6; 16,5	2,7 0,6; 12,2	12,0 -6,7; 30,7	0,2789
Übelkeit								
Grad < 3	5 (17,2)	6	5 (13,5)	6	3,2 0,6; 16,5	0,8 0,3; 2,5	-3,7 -24,4; 17,0	0,7383
Erbrechen								
Grad < 3	3 (10,3)	3	2 (5,4)	4	0,5 0,1; 3,2	0,5 0,1; 2,9	-4,9 -21,3; 11,4	0,6470
Skelettmuskulatur-; Bindegewebs- und Knochenerkrankungen								
Grad < 3	11 (37,9)	14	7 (18,9)	16	0,4 0,1; 1,2	0,5 0,2; 1,1	-19,0 -43,8; 5,8	0,1018
Arthralgie								
Grad < 3	1 (3,4)	2	4 (10,8)	6	3,4 0,4; 32,2	3,1 0,4; 26,6	7,4 -7,7; 22,4	0,3747
Rückenschmerzen								
Grad < 3	4 (13,8)	4	2 (5,4)	2	0,4 0,1; 2,1	0,4 0,1; 2,0	-8,4 -26,0; 9,2	0,3924
Muskelspasmen								

Parameter UE nach Systemorganklasse	Teilpopulation a							
	Placebo N = 29		Ravulizumab N = 37		OR 95 %-KI	RR 95 %-KI	RD 95 %-KI	p-Wert
	n (%)	E	n (%)	E				
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Grad < 3	6 (20,7)	8	10 (27,0)	11	1,4 0,4; 4,5	1,3 0,5; 3,2	6,3 -17,3; 30,0	0,5793
Fatigue								
Grad < 3	1 (3,4)	1	4 (10,8)	4	3,4 0,4; 32,2	3,1 0,4; 26,6	7,4 -7,7; 22,4	0,3747
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
Grad < 3	2 (6,9)	2	6 (16,2)	6	2,6 0,5; 14,0	2,4 0,5; 10,8	9,3 -8,8; 27,4	0,4496
Erkrankungen der Atemwege; des Brustraums und Mediastinums								
Grad < 3	3 (10,3)	6	1 (2,7)	4	0,2 0,0; 2,4	0,3 0,0; 2,4	-7,6 -23,0; 7,7	0,3122
Untersuchungen								
Grad < 3	5 (17,2)	5	6 (16,2)	7	0,9 0,3; 3,4	0,9 0,3; 2,8	-1,0 -22,3; 20,2	1,0000
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes								
Grad < 3	5 (17,2)	5	4 (10,8)	4	0,6 0,1; 2,4	0,6 0,2; 2,1]	-6,4 -26,5; 13,6	0,4908
Verletzungen; Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen								
Grad ≥ 3	2 (6,9)	2	0	0	0,1 0,0; 3,2	0,2 0,0; 3,2	-6,9 -19,2; 5,4	0,1893
Grad < 3	11 (37,9)	20	2 (5,4)	3	0,1 0,0; 0,5	0,1 0,0; 0,6	-32,5 -54,7; -10,3	0,0014
Prellung								

Parameter UE nach Systemorganklasse	Teilpopulation a							
	Placebo N = 29		Ravulizumab N = 37		OR 95 %-KI	RR 95 %-KI	RD 95 %-KI	p-Wert
	n (%)	E	n (%)	E				
Grad < 3	3 (10,3)	4	0	0	0,1 0,0; 2,0	0,1 0,0; 2,1	-10,3 -24,5; 3,8	0,0799
Sturz								
Grad < 3	3 (10,3)	6	0	0	0,1 0,0; 2,0	0,1 0,0; 2,1	-10,3 -24,5; 3,8	0,0799
Reaktionen an der Infusionsstelle								
Grad ≥ 3	2 (6,9)	2	0	0	0,1 0,0; 3,2	0,2 0,0; 3,2	-6,9 -19,2; 5,4	0,1893
Gefäßerkrankungen								
Grad < 3	2 (6,9)	2	4 (10,8)	6	1,6 0,3; 9,6	1,6 0,3; 8,0	3,9 -12,8; 20,6	0,6875

Der Schweregrad der UE wurde nach CTCAE Version 5.0 folgendermaßen klassifiziert: Grad 1 = mild, Grad 2 = moderat, Grad 3 = schwer, Grad 4 = lebensbedrohlich, Grad 5 = Tod.
Für das RR und OR wurde jeweils das exakte 95 %-KI ermittelt, welches durch die Differenz der Proportionen auf der Grundlage der Wald-Methode mit Kontinuitätskorrektur abgeleitet wurde. Bei der Berechnung der RD und p-Werte wurde keine Kontinuitätskorrektur vorgenommen. Für die Berechnung der p-Werte wurde der exakte Test von Fisher verwendet.

E: Anzahl der Ereignisse; 95 %-KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl an Patienten im Analyseset; n: Anzahl an Patienten; OR: Odds Ratio; PJ: Patientenjahre; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SE: Standardfehler; UE: Unerwünschtes Ereignis.

In Tabelle 4-90 sind alle schweren UE (Grad ≥ 3) und nicht schweren UE (Grad < 3) nach SOC und PT dargestellt, die bei mindestens 5 % (Grad ≥ 3) bzw. 10 % (Grad < 3) der nicht-refraktären gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe und Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe (Teilpopulation a) während der RCT-Phase der Studie ALXN1210-MG-306 auftraten. Im Folgenden ist die Gesamtzahl der schweren UE beschrieben und die schweren UE und nicht schweren UE nach SOC und PT, die zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikant unterschiedlich waren.

Insgesamt gab es bei der Gesamtzahl der erlittenen schweren UE (Grad ≥ 3) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Ravulizumab-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Es wurden bei 8,1 % (n/N = 3/37) der nicht-refraktären Patienten, die Ravulizumab erhielten, 4 schwere UE und bei 24,1 % (n/N = 7/29) der nicht-refraktären Patienten, die Placebo bekamen, 10 schwere UE festgestellt. Die OR für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen lag bei 0,3 (95 %-KI = [0,1; 1,2]; p = 0,0916) und das RR lag bei 0,3 (95 %-KI = [0,1; 1,2]; p = 0,0916).

Innerhalb der SOC „Verletzungen; Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ wurden bei 5,4 % (n/N = 2/37) der nicht-refraktären Patienten, die Ravulizumab erhielten, 3 schwere UE und bei 37,9 % (n/N = 11/29) der nicht-refraktären Patienten, die Placebo bekamen, 20 schwere UE festgestellt. Die **OR** für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen **lag bei 0,1** (95 %-KI = [0,0; 0,5]; **p = 0,0014**) und **das RR betrug 0,1** (95 %-KI = [0,0; 0,6]; **p = 0,0014**). Somit wurden bei statistisch signifikant weniger nicht-refraktären Patienten der Ravulizumab-Gruppe Verletzungen; Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen als im Vergleich zur Placebo-Gruppe diagnostiziert.

Tabelle 4-91: Unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der Studienmedikation, die bei mindestens 10 % der nicht-refraktären gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe und Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe (Teilpopulation a) während der RCT-Phase der Studie ALXN1210-MG-306 auftraten, nach SOC und PT

Parameter UE nach Systemorganklasse	Teilpopulation a					
	Placebo N = 29	Ravulizumab N = 37	OR 95 %-KI	RR 95 %-KI	RD 95 %-KI	p-Wert
	n (%)	n (%)				
UE im Zusammenhang mit der Studienmedikation						
Im Zusammenhang	10 (34,5)	13 (35,1)	1,0 0,4; 2,9	1,0 0,5; 2,0	0,7 -25,6; 26,9	1,0000
Nicht im Zusammenhang	18 (62,1)	21 (56,8)	0,8 0,3; 2,2	0,9 0,6; 1,4	-5,3 -32,2; 21,6	0,8017
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Nicht im Zusammenhang	6 (20,7)	13 (35,1)	2,1 0,7; 6,4	1,7 0,7; 3,9	14,4 -9,9; 38,8	0,2752
Erkrankungen des Nervensystems						
Im Zusammenhang	8 (27,6)	2 (5,4)	0,2 0,0; 0,8	0,2 0,0; 0,9	-22,2 -43,1; -1,3]	0,0171
Nicht im Zusammenhang	4 (13,8)	14 (37,8)	3,8 1,1; 13,2	2,7 1,0; 7,5	24,0 0,9; 47,2	0,0498
Kopfschmerzen						
Im Zusammenhang	8 (27,6)	1 (2,7)	0,1 0,0; 0,6	0,1 0,0; 0,7	-24,9 -45,0; -4,7	0,0079
Nicht im Zusammenhang	1 (3,4)	8 (21,6)	7,7 0,9; 65,8	6,3 0,8; 47,3	18,2 0,3; 36,1	0,0663
Schwindel						

Parameter UE nach Systemorganklasse	Teilpopulation a					
	Placebo N = 29	Ravulizumab N = 37	OR 95 %-KI	RR 95 %-KI	RD 95 %-KI	p-Wert
	n (%)	n (%)				
Nicht im Zusammenhang	2 (6,9)	5 (13,5)	2,1 0,4; 11,8	2,0 0,4; 9,4	6,6 -10,8; 24,1	0,4532
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Nicht im Zusammenhang	6 (20,7)	10 (27,0)	1,4 0,4; 4,5	1,3 0,5; 3,2	6,3 -17,3; 30,0	0,5793
Diarrhoe						
Nicht im Zusammenhang	1 (3,4)	5 (13,5)	4,4 0,5; 39,7	3,9 0,5; 31,7	10,1 -5,9; 26,0	0,2183
Erbrechen						
Nicht im Zusammenhang	3 (10,3)	2 (5,4)	0,5 0,1; 3,2	0,5 0,1; 2,9	-4,9 -21,3; 11,4	0,6470
Übelkeit						
Nicht im Zusammenhang	3 (10,3)	2 (5,4)	0,5 0,1; 3,2	0,5 0,1; 2,9	-4,9 -21,3; 11,4	0,6470
Skelettmuskulatur-; Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						
Nicht im Zusammenhang	10 (34,5)	5 (13,5)	0,3 0,1; 1,0	0,4 0,2; 1,0	-21,0 -44,6; 2,6	0,0740
Rückenschmerzen						
Nicht im Zusammenhang	4 (13,8)	2 (5,4)	0,4 0,1; 2,1	0,4 0,1; 2,0	-8,4 -26,0; 9,2	0,3924
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						

Parameter UE nach Systemorganklasse	Teilpopulation a					
	Placebo N = 29	Ravulizumab N = 37	OR 95 %-KI	RR 95 %-KI	RD 95 %-KI	p-Wert
	n (%)	n (%)				
Nicht im Zusammenhang	6 (20,7)	7 (18,9)	0,9 0,3; 3,0	0,9 0,3; 2,4	-1,8 -24,3; 20,7	1,0000
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Nicht im Zusammenhang	3 (10,3)	5 (13,5)	1,4 0,3; 6,2	1,3 0,3; 5,0	3,2 -15,5; 21,9	1,0000
Erkrankungen der Atemwege; des Brustraums und Mediastinums						
Nicht im Zusammenhang	3 (10,3)	1 (2,7)	0,2 0,0; 2,4	0,3 0,0; 2,4	-7,6 -23,0; 7,7	0,3122
Untersuchungen						
Nicht im Zusammenhang	6 (20,7)	4 (10,8)	0,5 0,1; 1,8	0,5 0,2; 1,7	-9,9 -30,8; 11,0	0,3146
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes						
Nicht im Zusammenhang	4 (13,8)	3 (8,1)	0,6 0,1; 2,7	0,6 0,1; 2,4	-5,7 -24,1; 12,7	0,6901
Verletzungen; Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen						
Im Zusammenhang	3 (10,3)	0	0,1 0,0; 2,0	0,1 0,0; 2,1	-10,3 -24,5; 3,8	0,0799
Nicht im Zusammenhang	10 (34,5)	2 (5,4)	0,1 0,0; 0,5	0,2 0,0; 0,7	-29,1 -50.9; -7,2	0,0034
Reaktionen an der Infusionsstelle						
Im Zusammenhang	3 (10,3)	0	0,1	0,1	-10,3	0,0799

Parameter UE nach Systemorganklasse	Teilpopulation a					
	Placebo N = 29	Ravulizumab N = 37	OR 95 %-KI	RR 95 %-KI	RD 95 %-KI	p-Wert
	n (%)	n (%)				
			0,0; 2,0	0,0; 2,1	-24,5; 3,8	
Prellung						
Nicht im Zusammenhang	3 (10,3)	0	0,1 0,0; 2,0	0,1 0,0; 2,1	-10,3 -24,5; 3,8	0,0799
Sturz						
Nicht im Zusammenhang	3 (10,3)	0	0,1 0,0; 2,0	0,1 0,0; 2,1	-10,3 -24,5; 3,8]	0,0799
Erkrankungen des Herzens						
Nicht im Zusammenhang	3 (10,3)	3 (8,1)	0,8 0,1; 4,1	0,8 0,2; 3,6	-2,2 -19,5; 15,0]	1,0000
Gefäßerkrankungen						
Nicht im Zusammenhang	3 (10,3)	3 (8,1)	0,8 0,1; 4,1]	0,8 0,2; 3,6]	-2,2 -19,5; 15,0]	1,0000
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
Nicht im Zusammenhang	3 (10,3)	1 (2,7)	0,2 0,0; 2,4	0,3 0,0; 2,4	-7,6 -23,0; 7,7	0,3122

Der Schweregrad der UE wurde nach CTCAE Version 5.0 folgendermaßen klassifiziert: Grad 1 = mild, Grad 2 = moderat, Grad 3 = schwer, Grad 4 = lebensbedrohlich, Grad 5 = Tod.
Für das RR und OR wurde jeweils das exakte 95 %-KI ermittelt, welches durch die Differenz der Proportionen auf der Grundlage der Wald-Methode mit Kontinuitätskorrektur abgeleitet wurde. Bei der Berechnung der RD und p-Werte wurde keine Kontinuitätskorrektur vorgenommen. Für die Berechnung der p-Werte wurde der exakte Test von Fisher verwendet.

E: Anzahl der Ereignisse; 95 %-KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl an Patienten im Analyseset; n: Anzahl an Patienten; OR: Odds Ratio; PJ: Patientenjahre; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SE: Standardfehler; UE: Unerwünschtes Ereignis.

In der Tabelle 4-91 sind UE nach SOC und PT dargestellt, Ereignisse im Zusammenhang mit der Studienmedikation, die bei mindestens 10 % der nicht-refraktären Patienten unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe und Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe (Safety Set) während der RCT-Phase der Studie ALXN1210-MG-306 auftraten. Im Folgenden ist die Gesamtzahl der UE und die UE, die zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikant unterschiedlich waren.

Insgesamt wurden vom Prüfarzt als im Zusammenhang mit der Gabe der Studienmedikation stehend 27 UE von 35,1 % (n/N = 13/37) der nicht-refraktären Patienten in der Ravulizumab-Gruppe und 19 UE von 34,5 % (n/N = 10/29) der nicht-refraktären Patienten in der Placebo-Gruppe eingeschätzt. Im Vergleich der beiden Behandlungsgruppen lag die OR bei 1,0 (95 %-KI = [0,4; 2,9]; p = 1,0000) und das RR bei 1,0 (95 %-KI = [0,5; 2,0]; p = 1,0000) und wies somit auf keinen Unterschied zwischen den Studienarmen hin. Als nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend wurden bei 56,8 % (n/N = 21/37) der Patienten unter Ravulizumab-Therapie 125 UE und bei 62,1 % (n/N = 18/29) der Patienten unter Placebo-Therapie 105 UE eingeschätzt. Die OR für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen für UEs ohne Zusammenhang mit der Studienmedikation lag bei 0,8 (95 %-KI = [0,3; 2,2]; p = 0,8017) und das RR betrug 0,9 (95 %-KI = [0,6; 1,4]; p = 0,8017) und zeigte somit ebenfalls keinen Unterschied an.

Erkrankungen des Nervensystems wurden bei insgesamt 5,4 % (n/N = 2/37) der nicht-refraktären Patienten unter Ravulizumab und 27,6 % (n/N = 8/29) der nicht-refraktären Patienten unter Placebo-Therapie vom Prüfarzt im Zusammenhang mit der Studienmedikation eingeschätzt. Im Vergleich der Behandlungsgruppen wurden damit statistisch signifikant mehr UE im Zusammenhang mit der Placebo-Therapie als mit der Ravulizumab-Therapie festgestellt. **Die OR** für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen **lag bei 0,2** (95 %-KI = [0,0; 0,8]; **p = 0,0171**) und **das RR betrug 0,2** (95 %-KI = [0,0; 0,9]; **p = 0,0171**). Als nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend wurden UE bei 37,8 % (n/N = 14/37) der Patienten unter Ravulizumab und 13,8 % (n/N = 4/29) der Patienten unter Placebo-Behandlung vom Prüfarzt eingeschätzt. Dies waren signifikant mehr nicht-refraktären Patienten unter Ravulizumab als unter Placebo-Therapie. **Die OR** für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen **lag bei 3,8** (95 %-KI = [1,1; 3,2]; **p = 0,0498**) und **das RR betrug 2,7** (95 %-KI = [1,0; 7,5]; **p = 0,0498**). Innerhalb der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ wurden dabei bei 2,7 % (n/N = 1/37) der nicht-refraktären Patienten unter Ravulizumab und 27,6 % (n/N = 8/29) der nicht-refraktären Patienten unter Placebo-Therapie Kopfschmerzen vom Prüfarzt im Zusammenhang mit der Studienmedikation eingeschätzt. Dabei litten statistisch signifikant weniger nicht-refraktäre Patienten unter Ravulizumab unter Kopfschmerzen als unter Placebo-Behandlung. **Die OR** für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen **lag bei 0,1** (95 %-KI = [0,0; 0,6]; **p = 0,0079**) und **das RR betrug 0,1** (95 %-KI = [0,0; 0,7]; **p = 0,0079**).

Innerhalb der SOC „Verletzungen; Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ wurden bei 5,4 % (n/N = 2/37) nicht-refraktären Patienten unter Ravulizumab und 34,5 % (n/N = 10/29) der Patienten unter Placebo-Therapie UE nicht im

Zusammenhang mit der Studienmedikation vom Prüfarzt eingeschätzt. Dies waren statistisch signifikant weniger nicht-refraktäre Patienten unter Ravulizumab als unter Placebo-Behandlung. **Die OR** für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen **lag bei 0,1** (95 %-KI = [0,0; 0,5]; **p = 0,0034**) und **das RR betrug 0,2** (95 %-KI = [0,0; 0,7]; **p = 0,0034**).

Tabelle 4-92: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), die bei mindestens 5 % der nicht-refraktären gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe und Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe (Teilpopulation a) während der RCT-Phase der Studie ALXN1210-MG-306 auftraten, nach SOC und PT

Parameter SUE nach Systemorganklasse	**Teilpopulation a**							
	Placebo N = 29		**Ravulizumab N = 37**		**OR 95 %-KI**	**RR 95 %-KI**	**RD 95 %-KI**	**p-Wert**
	n (%)	**E**	**n (%)**	**E**				
SUE	5 (17,2)	6	3 (8,1)	4	0,4 0,1; 1,9	0,5 0,1; 1,8	-9,1 -28,5; 10,3	0,2852
Erkrankungen des Nervensystems	2 (6,9)	2	1 (2,7)	1	0,4 0,0; 4,4	0,4 0,0; 4,1	-4,2 -17,9; 9,5	0,5779
Myasthenia gravis	2 (6,9)	2	0	0	0,1 0,0; 3,2	0,2 0,0; 3,2	-6,9 -19,2; 5,4	0,1893

Für das RR und OR wurde jeweils das exakte 95 %-KI ermittelt, welches durch die Differenz der Proportionen auf der Grundlage der Wald-Methode mit Kontinuitätskorrektur abgeleitet wurde. Bei der Berechnung der RD und p-Werte wurde keine Kontinuitätskorrektur vorgenommen. Für die Berechnung der p-Werte wurde der exakte Test von Fisher verwendet.

E: Anzahl der Ereignisse; 95 %-KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl an Patienten im Analyseset; n: Anzahl an Patienten; OR: Odds Ratio; PJ: Patientenjahre; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SE: Standardfehler; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.

In Tabelle 4-92 sind SUE nach SOC und PT dargestellt, die bei mindestens 5 % der nicht-refraktären gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe und Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe (Teilpopulation a) während der RCT-Phase der Studie ALXN1210-MG-306 auftraten.

Insgesamt traten bei 8,1 % (n/N = 3/37) der nicht-refraktären Patienten unter Ravulizumab 4 SUE und bei 17,2 % (n/N = 5/29) der nicht-refraktären Patienten unter Placebo-Therapie 6 SUE auf. Die OR für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen lag bei 0,4 (95 %-KI = [0,1; 1,9]; p = 0,2852) und das RR betrug 0,5 (95 %-KI = [0,1; 1,8]; p = 0,2852) und zeigten somit keinen statistisch signifikanten Vorteil einer Behandlung innerhalb der erlebten SUE. Bei mindestens 5 % der nicht-refraktären Patienten des Versuchsarms traten in den SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ SUE auf. Diese erlitten 2,7 % (n/N = 1/37) der nicht-refraktären Patienten mit 1 SUE unter Ravulizumab und 6,9 % (n/N = 2/29) der nicht-refraktären Patienten mit 2 SUE unter Placebo-Behandlung. Die OR für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen lag bei 0,4 (95 %-KI = [0,0; 4,4]; p = 0,5779) und das RR betrug 0,4 (95 %-KI = [0,0; 4,1]; p = 0,5779) und waren damit nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Eine Myasthenia Gravis entwickelte innerhalb der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ kein Patient unter Ravulizumab und 6,9 % (n/N = 2/29) mit 2 erlebten SUE der nicht-refraktären Patienten unter Placebo-Therapie. Die OR für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen lag bei 0,1 (95 %-KI = [0,0; 3,2]; p = 0,1893) und das RR betrug 0,2 (95 %-KI = [0,0; 3,2]; p = 0,1893). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen konnte nicht festgestellt werden.

Tabelle 4-93: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) im Zusammenhang mit der Studienmedikation, die bei mindestens 5 % der nicht-refraktären gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe und Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe (Teilpopulation a) während der RCT-Phase der Studie ALXN1210-MG-306 auftraten, nach SOC und PT

Parameter SUE nach Systemorganklasse	Teilpopulation a					
	Placebo N = 29	Ravulizumab N = 37	OR 95 %-KI	RR 95 %-KI	RD 95 %-KI	p-Wert
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)						
Nicht im Zusammenhang	4 (13,8)	3 (8,1)	0,6 0,1; 2,7	0,6 0,1; 2,4	-5,7 -24,1; 12,7	0,6901
Erkrankungen des Nervensystems						
Nicht im Zusammenhang	2 (6,9)	1 (2,7)	0,4 0,0; 4,4	0,4 0,0; 4,1	-4,2 -17,9; 9,5	0,5779
Myasthenia gravis						
Nicht im Zusammenhang	2 (6,9)	0	0,1 0,0; 3,2	0,2 0,0; 3,2	-6,9 -19,2; 5,4	0,1893

Für das RR und OR wurde jeweils das exakte 95 %-KI ermittelt, welches durch die Differenz der Proportionen auf der Grundlage der Wald-Methode mit Kontinuitätskorrektur abgeleitet wurde. Bei der Berechnung der RD und p-Werte wurde keine Kontinuitätskorrektur vorgenommen. Für die Berechnung der p-Werte wurde der exakte Test von Fisher verwendet.

E: Anzahl der Ereignisse; 95 %-KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl an Patienten im Analyseset; n: Anzahl an Patienten; OR: Odds Ratio; PJ: Patientenjahre; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SE: Standardfehler; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.

Wie zuvor in Tabelle 4-92 beschrieben, wurde in den SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ SUE festgestellt. In Tabelle 4-93 ist jeweils der vom Prüfarzt eingeschätzte Zusammenhang mit der Studienmedikation dieser SUE nach SOC und PT dargestellt, die bei mindestens 5 % der nicht-refraktären gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe und Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe (Teilpopulation a) während der RCT-Phase der Studie ALXN1210-MG-306 auftraten. Im Folgenden sind die UE beschrieben, die zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikant unterschiedlich waren.

Insgesamt wurden vom Prüfarzt bei 8,1 % (n/N = 3/37) der nicht-refraktären Patienten unter Ravulizumab und bei 13,8 % (n/N = 4/29) der nicht-refraktären Patienten unter Placebo-Therapie SUE als nicht-im Zusammenhang mit der Studienmedikation eingeschätzt. Die OR für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen lag bei 0,6 (95 %-KI = [0,1; 2,7]; p = 0,6901) und das RR betrug 0,6 (95 %-KI = [0,1; 2,4]; p = 0,6901) und zeigten somit keinen statistisch signifikanten Vorteil einer Behandlung. Bei mindestens 5 % der Patienten des Versuchsarms traten in den SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ SUE auf, die laut Prüfarzt nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation standen. Diese erlitten 2,7 % (n/N = 1/37) der nicht-refraktären Patienten unter Ravulizumab und 6,9 % (n/N = 2/29) der nicht-refraktären Patienten unter Placebo-Behandlung. Die OR für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen lag bei 0,4 (95 %-KI = [0,0; 4,4]; p = 0,5779) und das RR betrug 0,4 (95 %-KI = [0,0; 4,1]; p = 0,5779) und waren damit nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Eine Myasthenia Gravis, die ebenfalls laut Prüfarzt nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation stand, entwickelte innerhalb der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ kein Patient unter Ravulizumab und 6,9 % (n/N = 2/29) der nicht-refraktären Patienten unter Placebo-Therapie. Die OR für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen lag bei 0,1 (95 %-KI = [0,0; 3,2]; p = 0,1893) und das RR betrug 0,2 (95 %-KI = [0,0; 3,2]; p = 0,1893). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen konnte nicht festgestellt werden.

Tabelle 4-94: Unerwünschte Ereignisse (UE), die unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe und Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe (Teilpopulation a) während der RCT-Phase der Studie ALXN1210-MG-306 zum Studienabbruch führten, nach SOC und PT

Parameter UE nach Systemorganklasse	Teilpopulation a							
	Placebo N = 29		Ravulizumab N = 37		OR 95 %-KI	RR 95 %-KI	RD 95 %-KI	p-Wert
	n (%)	E	n (%)	E				
UE	3 (10,3)	3	0	0	0,1 0,0; 2,0	0,1 0,0; 2,1	-10,3 -24,5; 3,8	0,0799
Verletzungen; Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (6,9)	2	0	0	0,1 0,0; 3,2	0,2 0,0; 3,2	-6,9 -19,2; 5,4	0,1893
Reaktionen an der Infusionsstelle	2 (6,9)	2	0	0	0,1 0,0; 3,2	0,2 0,0; 3,2	-6,9 -19,2; 5,4	0,1893

Für das RR und OR wurde jeweils das exakte 95 %-KI ermittelt, welches durch die Differenz der Proportionen auf der Grundlage der Wald-Methode mit Kontinuitätskorrektur abgeleitet wurde. Bei der Berechnung der RD und p-Werte wurde keine Kontinuitätskorrektur vorgenommen. Für die Berechnung der p-Werte wurde der exakte Test von Fisher verwendet.

E: Anzahl der Ereignisse; 95 %-KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl an Patienten im Analyseset; n: Anzahl an Patienten; OR: Odds Ratio; PJ: Patientenjahre; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SE: Standardfehler; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.

In Tabelle 4-94 sind UE nach SOC und PT dargestellt, die unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe und Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe (Teilpopulation a) während der RCT-Phase der Studie ALXN1210-MG-306 zum Studienabbruch führten.

Zum Abbruch der Ravulizumab-Behandlung führte kein UE der nicht-refraktären Patienten. Unter Placebo-Behandlung brachen insgesamt 10,3 % (n/N = 3/29) der nicht-refraktären Patienten aufgrund von 3 UE die Studie ab. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war dabei nicht signifikant. Die OR für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen lag bei 0,1 (95 %-KI = [0,0; 2,0]; p = 0,0779) und das RR betrug 0,1 (95 %-KI = [0,0; 2,1]; p = 0,0779). Die erlebten UE der mit Placebo-behandelten nicht-refraktären Patienten wurden der SOC „Verletzungen; Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ zugeordnet. Dabei litten 6,9 % (n/N = 2/29) der nicht-refraktären Patienten der Placebo-Gruppe an Reaktionen an der Infusionsstelle. Auch an dieser Stelle wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt. Die OR für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen lag bei 0,1 (95 %-KI = [0,0; 3,2]; p = 0,1893) und das RR betrug 0,2 (95 %-KI = [0,0; 3,2]; p = 0,1893).

Suizidalität – Patientenanteil mit Suizidgedanken anhand der C-SSRS

Tabelle 4-95: Suizidalität von nicht-refraktären gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (Teilpopulation a): Patientenanteil mit Suizidgedanken anhand der C-SSRS relativ zur Baseline bis zum Ende der RCT-Phase im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-MG-306

Statistik	**Suizidalität anhand der C-SSRS (Teilpopulation a)**					
	Placebo			**Ravulizumab**		
	Baseline: Lebenszeit N = 29	**Baseline: letzten 12 Monate N = 29**	**Unter Behand-lung N = 27**	**Baseline: Lebenszeit N = 36**	**Baseline: letzten 12 Monate N = 36**	**Unter Behand-lung N = 37**
Suizidale Gedanken (1–5), n (%)	5 (17,2)	1 (3,4)	2 (7,4)	6 (16,7)	1 (2,8)	0
OR 95 %-KI	n.b.					
p-Wert	0,1741					
1) Wunsch, tot zu sein, n (%)	4 (13,8)	1 (3,4)	2 (7,4)	6 (16,7)	1 (2,8)	0
OR 95 %-KI	n.b.					
p-Wert	0,1741					
2) Unspezifische, aktive Suizidgedanken, n (%)	3 (10,3)	1 (3,4)	0	3 (8,3)	0	0

Statistik	Suizidalität anhand der C-SSRS (Teilpopulation a)					
	Placebo			Ravulizumab		
	Baseline: Lebenszeit N = 29	Baseline: letzten 12 Monate N = 29	Unter Behand-lung N = 27	Baseline: Lebenszeit N = 36	Baseline: letzten 12 Monate N = 36	Unter Behand-lung N = 37
OR 95 %-KI	n.b.					
p-Wert	n.b.					
3) Aktive Suizidgedanken mit Überlegungen zur Methode (nicht zu einem Plan), aber ohne Vorsatz zu handeln, n (%)	1 (3,4)	0	0	2 (5,6)	0	0
OR 95 %-KI	n.b.					
p-Wert	n.b.					
4) Aktive Suizidgedanken mit einem gewissen Vorsatz zu handeln, aber ohne spezifischen Plan, n (%)	1 (3,4)	0	0	2 (5,6)	0	0
OR 95 %-KI	n.b.					
p-Wert	n.b.					
5) Aktive Suizidgedanken mit spezifischem Plan und Vorsatz, n (%)	1 (3,4)	0	0	1 (2,8)	0	0
OR 95 %-KI	n.b.					
p-Wert	n.b.					
Suizidale Handlungen (6–10), n (%)	0	0	0	1 (2,8)	0	0
OR 95 %-KI	n.b.					
p-Wert	0,1741					
6) Vorbereitende Handlungen oder Verhalten, n (%)	0	0	0	1 (2,8)	0	0
OR 95 %-KI	n.b.					

Statistik	Suizidalität anhand der C-SSRS (Teilpopulation a)					
	Placebo			Ravulizumab		
	Baseline: Lebenszeit N = 29	Baseline: letzten 12 Monate N = 29	Unter Behand-lung N = 27	Baseline: Lebenszeit N = 36	Baseline: letzten 12 Monate N = 36	Unter Behand-lung N = 37
p-Wert	n.b.					
7) Abgebrochener Suizidversuch, n (%)	0	0	0	0	0	0
OR 95 %-KI	n.b.					
p-Wert	n.b.					
8) Unterbrochener Suizidversuch, n (%)	0	0	0	0	0	0
OR 95 %-KI	n.b.					
p-Wert	n.b.					
9) Nicht-tödlicher Suizidversuch, n (%)	0	0	0	1 (2,8)	0	0
OR 95 %-KI	n.b.					
p-Wert	n.b.					
10) Vollendeter Suizid, n (%)	0	0	0	0	0	0
OR 95 %-KI	n.b.					
p-Wert	n.b.					
Suizidale Gedanken und Verhalten, (1–10), n (%)	5 (17,2)	1 (3,4)	2 (7,4)	6 (16,7)	1 (2,8)	0
OR 95 %-KI	n.b.					
p-Wert	0,1741					
Selbstverletzendes Verhalten ohne Suizidabsichten, n (%)	0	0	0	0	0	0
OR 95 %-KI	n.b.					
p-Wert	n.b.					

Statistik	Suizidalität anhand der C-SSRS (Teilpopulation a)					
	Placebo			Ravulizumab		
	Baseline: Lebenszeit N = 29	Baseline: letzten 12 Monate N = 29	Unter Behand-lung N = 27	Baseline: Lebenszeit N = 36	Baseline: letzten 12 Monate N = 36	Unter Behand-lung N = 37
Die OR mit exakten 95 %-KI und die p-Werte anhand des exakten Tests von Fisher wurden nur für die Patienten „unter Behandlung" berechnet. C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; 95 %-KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl an Patienten im Analyseset; n: Anzahl an Patienten mit Daten zur Baseline und jeweiligen Visite; n.b.: Nicht berechenbar; OR: Odds Ratio.						

Die Suizidalität wurde in der Studie ALXN1210-MG-306 anhand der Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) untersucht. Die C-SSRS wird zur Bewertung von Suizidgedanken und Verhalten eingesetzt. In Tabelle 4-95 ist die Suizidalität von nicht-refraktären gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (Teilpopulation a) dargestellt. Dabei wurde der Patientenanteil mit Suizidgedanken anhand der C-SSRS relativ zur Baseline bis zum Ende der RCT-Phase berücksichtigt.

In Teilpopulation a wurden suizidale Gedanken und Verhalten (Zusammenfassung der Fragen 1–10 der C-SSRS) im Ravulizumab-Arm von insgesamt 16,7 % (n/N = 6/36) der Patienten für ihr gesamtes Leben und von 2,8 % (n/N = 1/36) dieser Patienten für die letzten 12 Monate berichtet. Während der Behandlungsphase mit Ravulizumab wurden im Versuchsarm von keinem der Patienten suizidale Gedanken und Verhalten berichtet. In der Placebo-Gruppe berichteten mit 17,2 % (n/N = 5/29) ähnlich viele Patienten, in ihrem Leben bereits suizidale Gedanken gehabt zu haben. Darüber hinaus berichteten 3,4 % (n/N = 1/29) der nicht-refraktären Patienten im Placebo-Arm von suizidalen Gedanken und Verhalten innerhalb der letzten 12 Monate. Unter Placebo-Behandlung, während der RCT-Phase, zeigten 7,4 % (n/N = 2/27) der nicht-refraktären Patienten suizidale Gedanken und Verhalten. Beide aufgeführten Patienten der Placebo-Gruppe hatten den Wunsch tot zu sein geäußert. Aufgrund der geringen Patientenzahl konnte keine OR berechnet werden. Der p-Wert im Vergleich der beiden Behandlungsgruppen bezieht sich auf den Zeitraum der RCT-Phase „unter Behandlung" und lag bei **p = 0,1741**. Insgesamt konnte ein numerischer Vorteil der mit Ravulizumab behandelten Patienten gezeigt werden.

Gesamtschau

Insgesamt traten lediglich bei 8,1 % (n/N = 3/37) der nicht-refraktären gMG-Patienten unter Ravulizumab-Therapie 4 SUE. Keine der SUE stand laut Prüfarzt im Zusammenhang mit der Studienmedikation. Zum Abbruch der Studie und zum Tod führte zudem kein UE oder SUE in der Ravulizumab-behandelten Gruppe der Teilpopulation a. Des Weiteren entwickelten die nicht-refraktären gMG-Patienten der Teilpopulation a unter Ravulizumab-Behandlung weniger suizidale Gedanken und Verhalten, ermittelt anhand der C-SSRS, als unter Placebo-

Behandlung. Es traten keine weiteren suizidalen Gedanken oder Handlungen unter Behandlung mit Ravulizumab bei nicht-refraktären Patienten auf. Unter Behandlung mit Placebo hingegen wurde von zwei nicht-refraktären Patienten (7,4 %; n/N = 2/27) berichtet, die unter Behandlung suizidale Gedanken hatten. Im Vergleich der beiden Behandlungsgruppen lag der p-Wert bei **0,1741**. Somit zeigte sich die Behandlung mit Ravulizumab in der Teilpopulation a der nicht-refraktären gMG-Patienten als gut verträglich und Ravulizumab wies in der Studie ALXN1210-MG-306 ein gutes Sicherheitsprofil auf.

Gesamtpopulation der Studie ALXN1210-MG-306 (Safety Set)

Übersicht über alle unerwünschten Ereignisse während der RCT-Phase

Tabelle 4-96: Übersicht über alle unerwünschten Ereignisse und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe und Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe (Safety Set) während der RCT-Phase der Studie ALXN1210-MG-306

Unerwünschtes Ereignis	Safety Set							
	Placebo N = 89 PJ =43,0		Ravulizumab N = 86 PJ = 42,3		OR (log SE) 95 %-KI	RR (log SE) 95 %-KI	RD (SE) 95 %-KI	p-Wert
	n (%)	E	n (%)	E				
Unerwünschte Ereignisse (UE)	**77 (86,5)**	**341**	**78 (90,7)**	**350**	**1,5 0,6; 3,9**	**1,0 0,9; 1,2**	**4,2 -6,3; 14,7**	**0,4783**
Zusammenhang mit der Studienmedikation								
Zusammenhang	30 (33,7)	61	29 (33,7)	56	1,0 0,5; 1,9	1,0 0,7; 1,5	0,0 -15,1; 15,2	1,0000
Kein Zusammenhang	72 (80,9)	280	76 (88,4)	294	1,8 0,8; 4,2	1,1 1,0; 1,2	7,5 -4,3; 19,2	0,2109
Schweregrad der UE								
Grad 1	66 (74,2)	250	65 (75,6)	223	1,1 0,5; 2,1	1,0 0,9; 1,2	1,4 -12,6; 15,4	0,8630
Grad 2	30 (33,7)	70	39 (45,3)	85	1,6 0,9; 3,0	1,3 0,9; 2,0	11,6 -3,9; 27,2	0,1245
Grad 3	14 (15,7)	20	19 (22,1)	36	1,5 0,7; 3,3	1,4 0,8; 2,6	6,4 -6,4; 19,1	0,3356
Grad 4	1 (1,1)	1	4 (4,7)	4	4,3 0,5; 39,2	4,1 0,5; 36,3	3,5 -2,6; 9,6	0,2055
Grad 5	0	0	2 (2,3)	2	5,3 0,3; 111,9	5,2 0,3; 106,2	2,3 -2,0; 6,7	0,2401
Schwerwiegende	**14 (15,7)**	**16**	**20 (23,3)**	**35**	**1,6**	**1,5**	**7,5**	**0,2528**

Unerwünschtes Ereignis	Safety Set							
	Placebo N = 89 PJ =43,0		Ravulizumab N = 86 PJ = 42,3		OR (log SE) 95 %-KI	RR (log SE) 95 %-KI	RD (SE) 95 %-KI	p-Wert
	n (%)	E	n (%)	E				
unerwünschte Ereignisse (SUE)					**0,8; 3,5**	**0,8; 2,7**	**-5,3; 20,4**	
Zusammenhang mit der Studienmedikation								
Zusammenhang	4 (4,5)	4	2 (2,3)	2	0,5 0,1; 2,8	0,5 0,1; 2,8	-2,2 -8,7; 4,3	0,6823
Kein Zusammenhang	11 (12,4)	12	18 (20,9)	33	1,9 0,8; 4,3	1,7 0,9; 3,4	8,6 -3,6; 20,7	0,1560
UE, die zum Abbruch der Behandlung führten	**3 (3,4)**	–	**2 (2,3)**	–	**0,7 0,1; 4,2**	**0,7 0,1; 4,0**	**-1,0 -7,1; 5,0**	**1,0000**
SUE, die zum Abbruch der Behandlung führten	**1 (1,1)**	–	**2 (2,3)**	–	**2,1 0,2; 23,5**	**2,1 0,2; 22,4**	**1,2 -3,8; 6,2**	**0,6164**
UE, die zum Tod führten	**0**	–	**2 (2,3)**	–	**5,3 0,3; 111,9**	**5,2 0,3; 106,2**	**2,3 -2,0; 6,7**	**0,2401**
AESI (Meningokokken-Infektion)	**0**	**0**	**0**	**0**	**n.b.**	**n.b.**	**n.b.**	**n.b.**

Der Schweregrad der UE wurde nach CTCAE Version 5.0 folgendermaßen klassifiziert: Grad 1 = mild, Grad 2 = moderat, Grad 3 = schwer, Grad 4 = lebensbedrohlich, Grad 5 = Tod.
Für das RR und OR wurde jeweils das exakte 95 %-KI ermittelt, welches durch die Differenz der Proportionen auf der Grundlage der Wald-Methode mit Kontinuitätskorrektur abgeleitet wurde. Bei der Berechnung der RD und p-Werte wurde keine Kontinuitätskorrektur vorgenommen. Für die Berechnung der p-Werte wurde der exakte Test von Fisher verwendet.

AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; E: Anzahl der Ereignisse; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl an Patienten im Analyseset; n: Anzahl an Patienten; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; PJ: Patientenjahre; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SE: Standardfehler; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 4-96 zeigt eine Übersicht über alle UE und SUE unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe und Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe (Safety Set) während der RCT-Phase der Studie ALXN1210-MG-306.

Insgesamt traten bei 90,7 % (n/N = 78/86) der Patienten, die Ravulizumab erhielten, 350 UE und bei 86,5 % (n/N = 77/89) der Patienten, die Placebo bekamen, 341 UE auf. Für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen lag das **OR** bei **1,5** (95 %-KI = [0,6; 3,9]; **p = 0,4783**) und das **RR** bei **1,0** (95 %-KI = [0,9; 1,2]; **p = 0,4783**) und zeigte damit keinen signifikanten Unterschied für die UE insgesamt. Als im Zusammenhang mit der Gabe der Studienmedikation stehend wurden vom Prüfarzt 56 UE von 33,7 % (n/N = 29/86) der Patienten in der Ravulizumab-Gruppe und 61 UE von 33,7 % (n/N = 30/89) der Patienten in der Placebo-Gruppe eingeschätzt. Im Vergleich der beiden Behandlungsgruppen lag das OR bei **1,0** (95 %-KI = [0,5; 1,9]; **p = 1,0000**) das **RR** betrug **1,0** (95 %-KI = [0,7; 1,5]; **p = 1,0000**) und wies somit auch bei als im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend eingeschätzten UE auf keine Unterschiede zwischen den Studienarmen hin. Als nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend wurden bei 88,4 % (n/N = 76/86) der Patienten unter Ravulizumab-Therapie 294 UE und bei 80,9 % (n/N = 72/89) der Patienten unter Placebo-Therapie 280 UE eingeschätzt. Das **OR** für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen für UEs ohne Zusammenhang mit der Studienmedikation betrug **1,8** (95 %-KI = [0,8; 4,2]; **p = 0,2109**) und das **RR 1,1** (95 %-KI = [1,0; 1,2]; **p = 0,2109**). Somit wurde ebenfalls keinen Unterschied angezeigt.

Aufgeschlüsselt nach den Schweregraden wurde bei den Patienten unter Ravulizumab-Behandlung bei 75,6 % (n/N = 65/86) der Patienten 223 milde UE festgestellt. Unter Placebo-Behandlung wurden milde UEs bei 74,2 % (n/N = 66/89) der Patienten mit insgesamt 250 milden UE festgestellt. Das **OR** für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen lag bei **1,1** (95 %-KI = [0,5; 2,1]; **p = 0,8630**). Das **RR** betrug **1,0** (95 %-KI = [0,9; 1,2]; **p = 0,8630**) und deutete somit nicht auf einen Unterschied hin. Bei 45,3 % (n/N = 39/86) der Patienten unter der Behandlung mit Ravulizumab waren 85 erlebte UE moderat. Bei den Patienten der Placebo-Gruppe wurden bei 33,7 % (n/N = 30/89) der Patienten 70 moderate UE erfasst. Im Vergleich der Behandlungsgruppen wurde das **OR** bei **1,6** (95 %-KI = [0,9; 3,0]; **p = 0,1245**) und das **RR** mit **1,3** (95 %-KI = [0,9; 2,0]; **p = 0,1245**) bestimmt. Der Unterschied in den moderaten UE war somit nicht statistisch signifikant. Schwere UE erlitten mit 36 UE innerhalb der Ravulizumab-Gruppe 22,1 % (n/N = 19/86) der Patienten. Bei den Patienten unter Placebo betrug dieser Anteil 15,7 % (n/N = 14/89) bei 20 schweren UE. Das **OR** des Vergleichs der beiden Behandlungsgruppen betrug **1,5** (95 %-KI = [0,7; 3,3]; **p = 0,3356**) und das **RR** lag bei **1,4** (95 %-KI = [0,8; 2,6]; **p = 0,3356**), sodass auch für schwere UE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Ravulizumab und Placebo ermittelt wurde. Lebensbedrohliche UE wurden bei 4,7 % (n/N = 4/86) der Patienten des Ravulizumab-Arms diagnostiziert, während für den Placebo-Arm lebensbedrohliche UE bei 1,1 % (n/N = 1/89) der Patienten festgestellt wurden. Mit einem **OR** von **4,3** (95 %-KI = [0,5; 39,2]; **p = 0,2055**) und einem **RR** für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen von **4,1** (95 %-KI = [0,5; 36,3]; **p = 0,2055**) ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Zum Tod

führten UE bei 2,3 % (n/N = 2/86) der Patienten unter Ravulizumab-Behandlung. In der Placebo-Gruppe führte kein UE zum Tod (nähere Informationen im weiteren Textverlauf).

Insgesamt erlitten 23,3 % (n/N = 20/86) der Patienten unter Ravulizumab-Therapie 35 SUE. Unter Placebo-Therapie wurden 16 SUE bei 15,7 % (n/N = 14/89) der Patienten festgestellt. Das **OR** für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen lag bei **1,6** (95 %-KI = [0,8; 3,5]; **p = 0,2528**), das **RR** betrug **1,5** (95 %-KI = [0,8; 2,7]; **p = 0,2528**). Es war für die SUE somit kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zu erkennen. Als im Zusammenhang mit der Gabe der Studienmedikation stehend wurden 2 SUE von 2,3 % (n/N = 2/86) der Patienten in der Ravulizumab-Gruppe und 4 SUE von 4,5 % (n/N = 4/89) der Patienten in der Placebo-Gruppe eingeschätzt. Mit einem **OR** von **0,5** (95 %-KI = [0,1; 2,8]; **p = 0,6823**) und einem **RR** von **0,5** (95 %-KI = [0,1; 2,8]; **p = 0,6823**) zeigte sich zwischen den Behandlungsarmen kein statistisch signifikanter Unterschied. Als nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend wurden bei 20,9 % (n/N = 18/86) der Patienten unter Ravulizumab-Therapie 33 SUE und bei 12,4 % (n/N = 11/89) der Patienten unter Placebo-Therapie 12 SUE eingeschätzt. Das **OR** wurde mit **1,9** (95 %-KI = [0,8; 4,3]; **p = 0,1560**) und das **RR** mit **1,7** (95 %-KI = [0,9; 3,4]; **p = 0,1560**) berechnet. Somit ließ sich auf keinen signifikanten Unterschied schließen.

Zum Abbruch der Ravulizumab-Behandlung führten UE bei 2,3 % (n/N = 2/86) der Patienten. Bei den Patienten der Placebo-Gruppe führten bei 3,4 % (n/N = 3/89) der Patienten UE zum Abbruch der Behandlung. Das **OR** des Vergleichs der beiden Behandlungsgruppen betrug **0,7** (95 %-KI = [0,1; 4,2]; **p = 1,0000**), das **RR** lag bei **0,7** (95 %-KI = [0,1; 4,0]; **p = 1,0000**).

Zu den Patienten, welche unter Ravulizumab die Behandlung abbrachen, zählte der Patient ID 0272-102, der an Tag 105 ein infiziertes Hautgeschwür entwickelte, welches laut Einschätzung des Prüfarzt nicht in Verbindung mit der Studienmedikation stand. Der zweite Patient (ID 1135-101) erlitt an Tag 163 eine COVID-19-Pneumonie. Im weiteren Verlauf an Tag 178 entwickelte dieser Patient eine Staphylokokkensepsis und verstarb an Tag 179 an einer wiederkehrenden COVID-19-Pneumonie. Keines dieser UE standen laut Prüfarzt im Zusammenhang mit der Studienmedikation.

Zu den Patienten, welche unter Placebo die Behandlung abbrachen, zählte Patient (ID 1039-101), welcher zu Beginn der Studie an Tag 15 eine infusionsbedingte Reaktion erlebte, die laut Prüfarzt mit der Verabreichung der Studienmedikation im Zusammenhang stand und zum Abbruch der Studie führte. Der zweite Patient (ID 1108-106) der Placebo-Gruppe sollte auf ärztliche Anordnung an Tag 45 die Studie aufgrund von sich verschlechternder Rückenschmerzen verlassen, die laut Prüfarzt nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation standen. Ein weiterer Patient (ID 0082-102), der zum einen an Tag 1 eine Infusionsreaktion entwickelte, die laut Prüfarzt mit der Studienmedikation im Zusammenhang stand und zum anderen ein Nierenversagen aufwies, schied an Tag 20, aus. Das Nierenversagen hatte jedoch nach Einschätzung des Prüfarztes keinen Zusammenhang mit der Studienmedikation.

SUE waren bei 2,3 % (n/N = 2/86) der Patienten der Ravulizumab-Gruppe Grund für den Abbruch der Behandlung, während 1,1 % (n/N = 1/89) der Patienten wegen SUE die Behandlung abbrachen. Das **OR** und das **RR** für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen zeigten mit werten von **2,1** (95 %-KI = [0,2; 23,5]; **p = 0,6164**) und **2,1** (95 %-KI = [0,2; 22,4]; **p = 0,6164**) keinen statistisch signifikanten Unterschied an.

Zu den Patienten der Ravulizumab-Gruppe, die aufgrund eines SUE die Behandlung abbrachen, zählte, wie oben berichtet, Patient 0272-102, der an Tag 105 ein infiziertes Hautgeschwür am rechten Vorfuß entwickelte und Patient 1135-101, der eine Staphylokokkensepsis an Tag 178, assoziiert mit wiederkehrenden COVID-19-Pneumonien an Tag 163 und Tag 179 erlebte, welche beide laut Prüfarzt nicht mit der Behandlung mit Ravulizumab im Zusammenhang standen. Bei einem Patienten (ID 0082-102) der Placebo-Gruppe führte, wie oben erwähnt, Nierenversagen an Tag 20 zum Abbruch der Behandlung, welches nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation stand.

Zum Tod führten insgesamt UE bei 2,3 % (n/N = 2/86) der Patienten unter Ravulizumab-Behandlung und bei keinem Pateinten unter Placebo-Behandlung. Das **OR** für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen lag bei **5,3** (95 %-KI = [0,3; 111,9]; **p = 0,2401**) und das **RR** betrug **5,2** (95 %-KI = [0,3; 106,2]; **p = 0,2401**). Der Patient ID 0215-101 starb an Tag 145 an den Folgen einer Hirnblutung (Zerebralblutung), welche laut Prüfarzt nicht mit der Studienmedikation im Zusammenhang stand. Der zweite Patient ID 1135-101 verstarb, wie oben beschrieben, an einer COVID-19-Pneumonie an Tag 179, die laut Prüfarzt ebenfalls nicht mit dem Studienmedikament im Zusammenhang stand.

Des Weiteren konnte bei keinem Patienten eine Meningokokken-Infektion (AESI) festgestellt werden.

Tabelle 4-97: Unerwünschte Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe und Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe (Safety Set) während der RCT-Phase der Studie ALXN1210-MG-306 auftraten, nach SOC und PT

Parameter UE nach Systemorganklasse	Safety Set							
	Placebo N = 89 PJ = 43,0		Ravulizumab N = 86 PJ = 42,3		OR (log SE) 95 %-KI	RR (log SE) 95 %-KI	RD (SE) 95 %-KI	p-Wert
	n (%)	E	n (%)	E				
UE	**77 (86,5)**	**341**	**78 (90,7)**	**350**	**1,5 0,6; 3,9**	**1,0 0,9; 1,2**	**4,2 -6,3; 14,7**	**0,4783**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**28 (31,5)**	**40**	**38 (44,2)**	**63**	**1,7 0,9; 3,2**	**1,4 1,0; 2,1**	**12,7 -2,7; 28,1**	**0,0887**
Erkrankungen des Nervensystems	**32 (36,0)**	**47**	**30 (34,9)**	**44**	**1,0 0,5; 1,8**	**1,0 0,7; 1,4**	**-1,1 -16,4; 14,2**	**1,0000**
Kopfschmerzen	23 (25,8)	27	16 (18,6)	19	0,7 0,3; 1,3	0,7 0,4; 1,3	-7,2 -20,6; 6,2	0,2792
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**29 (32,6)**	**57**	**29 (33,7)**	**52**	**1,1 0,6; 2,0**	**1,0 0,7; 1,6**	**1,1 -14,0; 16,2**	**1,0000**
Diarrhoe	11 (12,4)	15	13 (15,1)	14	1,3 0,5; 3,0	1,2 0,6; 2,6	2,8 -8,6; 14,1	0,6635
Übelkeit	9 (10,1)	10	9 (10,5)	13	1,0 0,4; 2,8	1,0 0,4; 2,5	0,4 -9,8; 10,5	1,0000
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	**23 (25,8)**	**30**	**23 (26,7)**	**39**	**1,0 0,5; 2,1**	**1,0 0,6; 1,7**	**0,9 -13,3; 15,1**	**1,0000**
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**21 (23,6)**	**26**	**22 (25,6)**	**31**	**1,1 0,6; 2,2**	**1,1 0,6; 1,8**	**2,0 -11,9; 15,9**	**0,8609**

Parameter UE nach Systemorganklasse	Safety Set							
	Placebo N = 89 PJ = 43,0		Ravulizumab N = 86 PJ = 42,3		OR (log SE) 95 %-KI	RR (log SE) 95 %-KI	RD (SE) 95 %-KI	p-Wert
	n (%)	E	n (%)	E				
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	5 (5,6)	5	15 (17,4)	18	3,5 1,2; 10,2	3,1 1,2; 8,2	11,8 1,3; 22,3	0,0172
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	13 (14,6)	22	13 (15,1)	22	1,0 0,5; 2,4	1,0 0,5; 2,1	0,5 -11,2; 12,2	1,0000
Untersuchungen	11 (12,4)	12	11 (12,8)	20	1,0 0,4; 2,5	1,0 0,5; 2,3	0,4 -10,5; 11,4	1,0000
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	13 (14,6)	19	7 (8,1)	7	0,5 0,2; 1,4	0,6 0,2; 1,3	-6,5 -17,0; 4,0	0,2359
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	17 (19,1)	28	6 (7,0)	8	0,3 0,1; 0,8	0,4 0,2; 0,9	-12,1 -23,0; -1,2	0,0241
Gefäßerkrankungen	10 (11,2)	10	5 (5,8)	8	0,5 0,2; 1,5	0,5 0,2; 1,5	-5,4 -14,8; 3,9	0,2811
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	9 (10,1)	13	3 (3,5)	3	0,3 0,1; 1,2	0,3 0,1; 1,2	-6,6 -15,1; 1,9	0,1327

Für das RR und OR wurde jeweils das exakte 95 %-KI ermittelt, welches durch die Differenz der Proportionen auf der Grundlage der Wald-Methode mit Kontinuitätskorrektur abgeleitet wurde. Bei der Berechnung der RD und p-Werte wurde keine Kontinuitätskorrektur vorgenommen. Für die Berechnung der p-Werte wurde der exakte Test von Fisher verwendet.

E: Anzahl der Ereignisse; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl an Patienten im Analyseset; n: Anzahl an Patienten; OR: Odds Ratio; PJ: Patientenjahre; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SE: Standardfehler; UE: Unerwünschtes Ereignis.

In der Tabelle 4-97 sind UE nach SOC und PT dargestellt, die bei mindestens 10 % der Patienten unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe und/oder Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe (Safety Set) während der RCT-Phase der Studie ALXN1210-MG-306 auftraten. Im Folgenden sind die UE beschrieben, die zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikant unterschiedlich waren.

Innerhalb der SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ wurden bei 17,4 % (n/N = 15/86) der Patienten, die Ravulizumab erhielten, 18 UE und bei 5,6 % (n/N = 5/89) der Patienten, die Placebo bekamen, 5 UE festgestellt. Das **OR** für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen lag bei **3,5** (95 %-KI = [1,2; 10,2]; **p = 0,0172**), das **RR** betrug **3,1** (95 %-KI = [1,2; 8,2]; **p = 0,0172**). Somit wurden bei statistisch signifikant mehr Patienten der Ravulizumab-Gruppe Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen als im Vergleich zur Placebo-Gruppe diagnostiziert.

An Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen litten 7,0 % (n/N = 6/86) der Patienten mit 8 festgestellten UE im Versuchsarm und 19,1 % (n/N = 17/89) der Patienten mit 28 UE im Kontrollarm. Im Vergleich der beiden Behandlungsgruppen lag das **OR** bei **0,3** (95 %-KI = [0,1; 0,8]; **p = 0,0241**)und das **RR** bei **0,4** (95 %-KI = [0,2; 0,9]; **p = 0,0241**). Folglich wurden statistisch signifikant weniger Patienten mit Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen mit Ravulizumab als mit Placebo diagnostiziert.

Tabelle 4-98: Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad, die bei mindestens 5 % (Grad ≥ 3) bzw. 10 % (Grad < 3) der Patienten unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe und Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe (Safety Set) während der RCT-Phase der Studie ALXN1210-MG-306 auftraten, nach SOC und PT

Parameter UE nach Systemorganklasse	Safety Set							
	Placebo N = 89		Ravulizumab N = 86		OR 95 %-KI	RR 95 %-KI	RD 95 %-KI	p-Wert
	n (%)	E	n (%)	E				
UE	**77 (86,5)**	**341**	**78 (90,7)**	**350**				
Grad < 3	74 (83,1)	320	77 (89,5)	308	1,7 0,7; 4,2	1,1 1,0; 1,2	6,4 -4,9; 17,6	0,2737
Grad ≥ 3	15 (16,9)	21	20 (23,3)	42	1,5 0,7; 3,2	1,4 0,8; 2,5	6,4 -6,6; 19,4	0,3461
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**28 (31,5)**	**40**	**38 (44,2)**	**63**				
Grad < 3	27 (30,3)	37	35 (40,7)	50	1,6 0,8; 2,9	1,3 0,9; 2,0	10,4 -4,9; 25,6	0,1591
Grad ≥ 3	3 (3,4)	3	8 (9,3)	13	2,9 0,8; 11,5	2,8 0,8; 10,1	5,9 -2,4; 14,3	0,1279
COVID-19	3 (3,4)	4	5 (5,8)	5				
Grad < 3	3 (3,4)	3	5 (5,8)	5	1,8 0,4; 7,6	1,7 0,4; 7,0	2,4 -4,9; 9,8	0,4914
Nasopharyngitis	5 (5,6)	7	3 (3,5)	3				
Grad < 3	5 (5,6)	7	3 (3,5)	3	0,6 0,1; 2,6	0,6 0,2; 2,5	-2,1 -9,4; 5,2	0,7204
Harnwegsinfektion	4 (4,5)	5	5 (5,8)	7				
Grad < 3	4 (4,5)	5	5 (5,8)	7	1,3 0,3; 5,1	1,3 0,4; 4,7	1,3 -6,4; 9,0	0,7439
Erkrankungen des Nervensystems	**32 (36,0)**	**47**	**30 (34,9)**	**44**				

Parameter UE nach Systemorganklasse	Safety Set							
	Placebo N = 89		Ravulizumab N = 86		OR 95 %-KI	RR 95 %-KI	RD 95 %-KI	p-Wert
	n (%)	E	n (%)	E				
Grad < 3	30 (33,7)	44	28 (32,6)	36	0,9 0,5; 1,8	1,0 0,6; 1,5	-1,1 -16,2; 13,9	1,0000
Grad ≥ 3	3 (3,4)	3	5 (5,8)	8	1,8 0,4; 7,6	1,7 0,4; 7,0	2,4 -4,9; 9,8	0,4914
Schwindel	3 (3,4)	3	8 (9,3)	9				
Grad < 3	3 (3,4)	3	8 (9,3)	9	2,9 0,8; 11,5	2,8 0,8; 10,1	5,9 -2,4; 14,3	0,1279
Kopfschmerzen	23 (25,8)	27	16 (18,6)	19				
Grad < 3	23 (25,8)	27	16 (18,6)	19	0,7 0,3; 1,3	0,7 0,4; 1,3	-7,2 -20,6; 6,2	0,2792
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**29 (32,6)**	**57**	**29 (33,7)**	**52**				
Grad < 3	28 (31,5)	56	28 (32,6)	50	1,1 0,6; 2,0	1,0 0,7; 1,6	1,1 -13,9; 16,1	1,0000
Bauchschmerzen	0	0	5 (5,8)	6				
Grad < 3	0	0	5 (5,8)	6	12,1 0,7; 221,9	11,4 0,6; 202,7	5,8 -0,3; 11,9	0,0270
Diarrhoe	11 (12;4)	15	13 (15;1)	14				
Grad < 3	11 (12,4)	15	13 (15,1)	14	1,3 0,5; 3,0	1,2 0,6; 2,6	2,8 -8,6; 14,1	0,6635
Übelkeit	9 (10,1)	10	9 (10,5)	13				
Grad < 3	9 (10,1)	10	9 (10,5)	12	1,0 0,4; 2,8	1,0 0,4; 2,5	0,4 -9,8; 10,5	1,0000
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	**23 (25,8)**	**30**	**23 (26,7)**	**39**				

Parameter UE nach Systemorganklasse	Safety Set							
	Placebo N = 89		Ravulizumab N = 86		OR 95 %-KI	RR 95 %-KI	RD 95 %-KI	p-Wert
	n (%)	E	n (%)	E				
Grad < 3	21 (23,6)	28	21 (24,4)	35	1,0 0,5; 2,1	1,0 0,6; 1,8	0,8 -13,0; 14,6	1,0000
Arthralgie	7 (7,9)	8	6 (7,0)	8				
Grad < 3	6 (6,7)	7	6 (7,0)	8	1,0 0,3; 3,4	1,0 0,3; 3,1	0,2 -8,4; 8,9	1,0000
Rückenschmerzen	5 (5,6)	5	7 (8,1)	7				
Grad < 3	5 (5,6)	5	7 (8,1)	7	1,5 0,5; 4,9	1,4 0,5; 4,4	2,5 -6,1; 11,2	0,5618
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**21 (23,6)**	**26**	**22 (25,6)**	**31**				
Grad < 3	21 (23,6)	26	21 (24,4)	28	1,0 0,5; 2,1	1,0 0,6; 1,8	0,8 -13,0; 14,6	1,0000
Fatigue	6 (6,7)	6	6 (7,0)	7				
Grad < 3	6 (6,7)	6	6 (7,0)	7	1,0 0,3; 3,4	1,0 0,3; 3,1	0,2 -8,4; 8,9	1,0000
Pyrexie	5 (5,6)	6	1 (1,2)	1				
Grad < 3	5 (5,6)	6	1 (1,2)	1	0,2 0,0; 1,7	0,2 0,0; 1,7	-4,5 -10,9; 2,0	0,2110
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	**5 (5,6)**	**5**	**15 (17,4)**	**18**				
Grad < 3	3 (3,4)	3	14 (16,3)	15	5,6 1,5; 20,2	4,8 1,4; 16,2	12,9 3,1; 22,7	0,0045
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	**13 (14,6)**	**22**	**13 (15,1)**	**22**				

Parameter UE nach Systemorganklasse	Safety Set							
	Placebo N = 89		Ravulizumab N = 86		OR 95 %-KI	RR 95 %-KI	RD 95 %-KI	p-Wert
	n (%)	E	n (%)	E				
Grad < 3	13 (14,6)	22	13 (15,1)	20	1,0 0,5; 2,4	1,0 0,5; 2,1	0,5 -11,2; 12,2	1,0000
Untersuchungen	**11 (12,4)**	**12**	**11 (12,8)**	**20**				
Grad < 3	9 (10,1)	10	10 (11,6)	19	1,2 0,5; 3,0	1,1 0,5; 2,7	1,5 -8,9; 11,9	0,8110
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	**13 (14,6)**	**19**	**7 (8,1)**	**7**				
Grad < 3	13 (14,6)	19	7 (8,1)	7	0,5 0,2; 1,4	0,6 0,2; 1,3	-6,5 -17,0; 4,0	0,2359
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	**17 (19,1)**	**28**	**6 (7,0)**	**8**				
Grad < 3	15 (16,9)	26	6 (7,0)	8	0,4 0,1; 1,0	0,4 0,2; 1,0	-9,9 -20,5; 0,7	0,0616
Gefäßerkrankungen	**10 (11,2)**	**10**	**5 (5,8)**	**8**				
Grad < 3	9 (10,1)	9	5 (5,8)	7	0,5 0,2; 1,7	0,6 0,2; 1,6	-4,3 -13,4; 4,8	0,4052
Augenerkrankungen	8 (9,0)	12	6 (7,0)	6				
Grad < 3	7 (7,9)	11	4 (4,7)	4	0,6 0,2; 2,0	0,6 0,2; 1,9	-3,2 -11,5; 5,1	0,5361
Psychiatrische Erkrankungen	6 (6,7)	6	5 (5,8)	5				
Grad < 3	5 (5,6)	5	4 (4,7)	4	0,8 0,2; 3,2	0,8 0,2; 3,0	-1,0 -8,6; 6,7	1,0000
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	**9 (10,1)**	**13**	**3 (3,5)**	**3**				

Parameter UE nach Systemorganklasse	Safety Set							
	Placebo N = 89		Ravulizumab N = 86		OR 95 %-KI	RR 95 %-KI	RD 95 %-KI	p-Wert
	n (%)	E	n (%)	E				
Grad < 3	8 (9,0)	11	3 (3,5)	3	0,4 0,1; 1,4	0,4 0,1; 1,4	-5,5 -13,7; 2,7	0,2123

Der Schweregrad der UE wurde nach CTCAE Version 5.0 folgendermaßen klassifiziert: Grad 1 = mild, Grad 2 = moderat, Grad 3 = schwer, Grad 4 = lebensbedrohlich, Grad 5 = Tod.
Für das RR und OR wurde jeweils das exakte 95 %-KI ermittelt, welches durch die Differenz der Proportionen auf der Grundlage der Wald-Methode mit Kontinuitätskorrektur abgeleitet wurde. Bei der Berechnung der RD und p-Werte wurde keine Kontinuitätskorrektur vorgenommen. Für die Berechnung der p-Werte wurde der exakte Test von Fisher verwendet.

E: Anzahl der Ereignisse; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl an Patienten im Analyseset; n: Anzahl an Patienten; OR: Odds Ratio; PJ: Patientenjahre; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SE: Standardfehler; UE: Unerwünschtes Ereignis.

In Tabelle 4-98 sind alle schweren UE (Grad ≥ 3) und nicht schweren UE (Grad < 3) nach SOC und PT dargestellt, die bei mindestens 5 % (Grad ≥ 3) bzw. 10 % (Grad < 3) der Patienten unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe und Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe (Safety Set) während der RCT-Phase der Studie ALXN1210-MG-306 auftraten.

Insgesamt gab es innerhalb der erlittenen schweren UE (Grad ≥ 3) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Ravulizumab-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Es wurden bei 23,3 % (n/N = 20/86) der Patienten, die Ravulizumab erhielten, 42 schwere UE und bei 16,9 % (n/N = 15/89) der Patienten, die Placebo bekamen, 21 schwere UE festgestellt. Das **OR** für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen lag bei **1,5** (95 %-KI = [0,7; 3,2]; **p = 0,3461**). Das **RR** für diesen Vergleich betrug **1,4** (95 %-KI = [0,8; 2,5]; **p = 0,3461**). Diese schweren UE wurden zum einen in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ eingeordnet und erlebten 9,3 % (n/N = 8/86) der Patienten der Ravulizumab-Gruppe mit 13 schweren UE und 3,4 % (n/N = 3/89) der Patienten der Placebo-Gruppe mit 3 schweren UE. Das **OR** für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen lag bei **2,9** (95 %-KI = [0,8; 11,5]; **p = 0,1279**) und das **RR** bei **2,8** (95 %-KI = [0,8; 10,1]; **p = 0,1279**). Zum anderen wurden Erkrankungen des Nervensystems bei 5,8 % (n/N = 5/86) der Patienten, die Ravulizumab bekamen, 8 schwere UE und bei 3,4 % (n/N = 3/89) der Patienten, die Placebo bekamen, 3 schwere UE diagnostiziert. Das **OR** für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen lag bei **1,8** (95 %-KI = [0,4; 7,6]; **p = 0,4914**). Das **RR** betrug **1,7** (95 %-KI = [0,4; 7,0]; **p = 0,4914**).

Innerhalb der diagnostizierten nicht schweren UE (Grad < 3) wurden insgesamt bei den mit Ravulizumab behandelten Patienten 308 UE bei 89,5 % (n/N = 77/86) und bei den mit Placebo behandelten Patienten 320 UE bei 83,1 % (n/N = 74/89) festgestellt. Im Folgenden sind die nicht schweren UE beschrieben, die zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikant unterschiedlich waren. Es litten 5,8 % (n/N = 5/86) der Patienten unter Ravulizumab-Behandlung mit insgesamt 6 UE innerhalb der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ an Bauchschmerzen. Dies wurde unter Placebo-Behandlung nicht beobachtet. Das **OR** für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen lag bei **12,1** (95 %-KI = [0,7; 221,9]; **p = 0,0270**). Das **RR** betrug **11,4** (95 %-KI = [0,6; 202,7]; **p = 0,0270**). Somit wurden bei statistisch signifikant mehr Patienten der Ravulizumab-Gruppe von Bauchschmerzen im Vergleich zur Placebo-Gruppe berichtet. An Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen litten 16,3 % (n/N = 14/86) der Patienten mit 15 festgestellten UE im Versuchsarm und 3,4 % (n/N = 3/89) der Patienten mit 3 UE im Kontrollarm. Im Vergleich der beiden Behandlungsgruppen lag das **OR** bei **5,6** (95 %-KI = [1,5; 20,2]; **p = 0,0045**) und das **RR** bei **4,8** (95 %-KI = [1,4; 16,2]; **p = 0,0045**). Folglich wurden statistisch signifikant mehr Patienten mit Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen mit Ravulizumab als mit Placebo diagnostiziert.

Tabelle 4-99: Unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der Studienmedikation, die bei mindestens 10 % der Patienten unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe und Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe (Safety Set) während der RCT-Phase der Studie ALXN1210-MG-306 auftraten, nach SOC und PT

Parameter UE nach Systemorganklasse	**Safety Set**					
	Placebo N = 89	**Ravulizumab N = 86**	**OR (log SE) 95 %-KI**	**RR (log SE) 95 %-KI**	**RD (SE) 95 %-KI**	**p-Wert**
	n (%)	**n (%)**				
UE						
Im Zusammenhang	30 (33,7)	29 (33,7)	1,0 0,5; 1,9	1,0 0,7; 1,5	0,0 -15,1; 15,2	1,0000
Nicht im Zusammenhang	47 (52,8)	49 (57,0)	1,2 0,7; 2,1	1,1 0,8; 1,4	4,2 -11,7; 20,0	0,6492
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Im Zusammenhang	–	–	–	–	–	–
Nicht im Zusammenhang	23 (25,8)	32 (37,2)	1,7 0,9; 3,2	1,4 0,9; 2,2	11,4 -3,5; 26,2	0,1424
Erkrankungen des Nervensystems						
Im Zusammenhang	15 (16,9)	8 (9,3)	0,5 0,2; 1,3	0,6 0,2; 1,2	-7,6 -18,6; 3,5	0,1803
Nicht im Zusammenhang	17 (19,1)	22 (25,6)	1,5 0,7; 3,0	1,3 0,8; 2,3	6,5 -7,0; 19,9	0,3647
Kopfschmerzen						
Im Zusammenhang	15 (16,9)	6 (7,0)	0,4 0,1; 1,0	0,4 0,2; 1,0	-9,9 -20,5; 0,7	0,0616
Nicht im Zusammenhang	8 (9,0)	10 (11,6)	1,3 0,5; 3,6	1,3 0,5; 3,1	2,6 -7,5; 12,8	0,6246
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Im Zusammenhang	9 (10,1)	11 (12,8)	1,3	1,3	2,7	0,6394

Parameter UE nach Systemorganklasse	Safety Set					
	Placebo N = 89	Ravulizumab N = 86	OR (log SE) 95 %-KI	RR (log SE) 95 %-KI	RD (SE) 95 %-KI	p-Wert
	n (%)	n (%)				
			0,5; 3,3	0,6; 2,9	-7,9; 13,3	
Nicht im Zusammenhang	20 (22,5)	18 (20,9)	0,9 0,4; 1,9	0,9 0,5; 1,6	-1,5 -14,9; 11,8	0,8557
Diarrhoe						
Im Zusammenhang	–	–	–	–	–	–
Nicht im Zusammenhang	7 (7,9)	9 (10,5)	1,4 0,5; 3,9	1,3 0,5; 3,4	2,6 -7,1; 12,3	0,6073
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						
Im Zusammenhang	–	–	–	–	–	–
Nicht im Zusammenhang	20 (22,5)	16 (18,6)	0,8 0,4; 1,6	0,8 0,5; 1,5	-3,9 -17,0; 9,2	0,5777
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Im Zusammenhang	–	–	–	–	–	–
Nicht im Zusammenhang	17 (19,1)	18 (20,9)	1,1 0,5; 2,4	1,1 0,6; 2,0	1,8 -11,2; 14,8	0,8507
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Im Zusammenhang	–	–	–	–	–	–
Nicht im Zusammenhang	5 (5,6)	13 (15,1)	3,0 1,0; 8,8	2,7 1,0; 7,2	9,5 -0,6; 19,6	0,0474
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Im Zusammenhang	–	–	–	–	–	–
Nicht im Zusammenhang	12 (13,5)	12 (14,0)	1,0 0,4; 2,5	1,0 0,5; 2,2	0,5 -10,9; 11,8	1,0000

Parameter UE nach Systemorganklasse	Safety Set					
	Placebo N = 89	Ravulizumab N = 86	OR (log SE) 95 %-KI	RR (log SE) 95 %-KI	RD (SE) 95 %-KI	p-Wert
	n (%)	n (%)				
Untersuchungen						
Im Zusammenhang	–	–	–	–	–	–
Nicht im Zusammenhang	10 (11,2)	9 (10,5)	0,9 0,4; 2,4	0,9 0,4; 2,2	-0,8 -11,1; 9,6	1,0000
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes						
Im Zusammenhang	–	–	–	–	–	–
Nicht im Zusammenhang	11 (12,4)	4 (4,7)	0,3 0,1; 1,1	0,4 0,1; 1,1	-7,7 -17,0; 1,6	0,1034
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen						
Im Zusammenhang	–	–	–	–	–	–
Nicht im Zusammenhang	12 (13,5)	5 (5,8)	0,4 0,1; 1,2	0,4 0,2; 1,2	-7,7 -17,5; 2,1	0,1247
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
Im Zusammenhang	–	–	–	–	–	–
Nicht im Zusammenhang	9 (10,1)	3 (3,5)	0,3 0,1; 1,2	0,3 0,1; 1,2	-6,6 -15,1; 1,9	0,1327

Der Schweregrad der UE wurde nach CTCAE Version 5.0 folgendermaßen klassifiziert: Grad 1 = mild, Grad 2 = moderat, Grad 3 = schwer, Grad 4 = lebensbedrohlich, Grad 5 = Tod.

Für das RR und OR wurde jeweils das exakte 95 %-KI ermittelt, welches durch die Differenz der Proportionen auf der Grundlage der Wald-Methode mit Kontinuitätskorrektur abgeleitet wurde. Bei der Berechnung der RD und p-Werte wurde keine Kontinuitätskorrektur vorgenommen. Für die Berechnung der p-Werte wurde der exakte Test von Fisher verwendet.

E: Anzahl der Ereignisse; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl an Patienten im Analyseset; n: Anzahl an Patienten; OR: Odds Ratio; PJ: Patientenjahre; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SE: Standardfehler; UE: Unerwünschtes Ereignis.

In Tabelle 4-99 sind UE nach SOC und PT dargestellt, Ereignisse im Zusammenhang mit der Studienmedikation, die bei mindestens 10 % der Patienten unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe und Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe (Safety Set) während der RCT-Phase der Studie ALXN1210-MG-306 auftraten. Im Folgenden sind die UE beschrieben, die zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikant unterschiedlich waren.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen wurden bei insgesamt 37,2 % (n/N = 32/86) der Patienten unter Ravulizumab und 25,8 % (n/N = 23/89) der Patienten unter Placebo-Therapie festgestellt. Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied unter der Behandlung mit Ravulizumab im Vergleich zur Behandlung mit Placebo innerhalb der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ beobachtet. Das **OR** für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen lag bei **1,7** (95 %-KI = [0,9; 3,2]; **p = 0,1424**), das **RR** betrug **1,4** (95 %-KI = [0,9; 2,2]; **p = 0,1424**). Zudem standen die berichteten UE laut der Einschätzung der Prüfärzte nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation.

Innerhalb der SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ wurden bei den Patienten unter Ravulizumab (15,1 %; n/N = 13/86) statistisch signifikant mehr Patienten mit UE als unter Placebo-Therapie (5,6 %; n/N = 5/89) dokumentiert. Das **OR** für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen lag bei **3,0** (95 %-KI = [1,0; 8,8]; **p = 0,0474**) und das **RR** lag bei **2,7** (95 %-KI = [1,0; 7,2]; **p = 0,0474**). Diese standen laut Prüfarzt nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation.

Tabelle 4-100: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), die bei mindestens 5 % der Patienten unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe und Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe (Safety Set) während der RCT-Phase der Studie ALXN1210-MG-306 auftraten, nach SOC und PT

Parameter SUE nach Systemorganklasse	Safety Set							
	Placebo N = 89 PJ = 43,0		Ravulizumab N = 86 PJ = 42,3		OR (log SE) 95 %-KI	RR (log SE) 95 %-KI	RD (SE) 95 %-KI	p-Wert
	n (%)	E	n (%)	E				
SUE	**14 (15,7)**	**16**	**20 (23,3)**	**35**	**1,6 0,8; 3,5**	**1,5 0,8; 2,7**	**7,5 -5,3; 20,4**	**0,2528**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**4 (4,5)**	**4**	**7 (8,1)**	**11**	**1,9 0,5; 6,7**	**1,8 0,5; 6,0**	**3,6 -4,7; 12,0**	**0,3654**
Erkrankungen des Nervensystems	**4 (4,5)**	**5**	**5 (5,8)**	**6**	**1,3 0,3; 5,1**	**1,3 0,4; 4,7**	**1,3 -6,4; 9,0**	**0,7439**

Für das RR und OR wurde jeweils das exakte 95 %-KI ermittelt, welches durch die Differenz der Proportionen auf der Grundlage der Wald-Methode mit Kontinuitätskorrektur abgeleitet wurde. Bei der Berechnung der RD und p-Werte wurde keine Kontinuitätskorrektur vorgenommen. Für die Berechnung der p-Werte wurde der exakte Test von Fisher verwendet.

E: Anzahl der Ereignisse; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl an Patienten im Analyseset; n: Anzahl an Patienten; OR: Odds Ratio; PJ: Patientenjahre; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SE: Standardfehler; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.

In Tabelle 4-100 sind SUE nach SOC und PT dargestellt, die bei mindestens 5 % der Patienten unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe und Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe (Safety Set) während der RCT-Phase der Studie ALXN1210-MG-306 auftraten.

Insgesamt traten bei 23,3 % (n/N = 20/86) der Patienten unter Ravulizumab 35 SUE und bei 15,7 % (n/N = 14/89) der Patienten unter Placebo-Therapie 16 SUE auf. Das **OR** für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen lag bei **1,6** (95 %-KI = [0,8; 3,5]; **p = 0,2528**). Das **RR** betrug **1,5** (95 %-KI = [0,8; 2,7]; **p = 0,2528**) und zeigte somit keinen statistisch signifikanten Vorteil einer Behandlung innerhalb der erlebten SUE. Bei mindestens 5 % der Patienten des Versuchsarms traten in den SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und „Erkrankungen des Nervensystems“ SUE auf. Infektionen und parasitäre Erkrankungen erlitten 8,1 % (n/N = 7/86) der Patienten mit 11 SUE unter Ravulizumab und 4,5 % (n/N = 4/89) der Patienten mit 4 SUE unter Placebo-Behandlung. Das **OR** für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen lag bei **1,9** (95 %-KI = [0,5; 6,7]; **p = 0,3654**) und das **RR** lag bei **1,8** (95 %-KI = [0,5; 6,0]; **p = 0,3654**). SUE, die Erkrankungen des Nervensystems betrafen, wurden bei 5,8 % (n/N = 5/86) der mit Ravulizumab behandelten Patienten mit 6 SUE und bei 4,5 % (n/N = 4/89) der mit Placebo behandelten Patienten mit 5 SUE festgestellt. Das **OR** für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen lag bei **1,3** (95 %-KI = [0,3; 5,1]; **p = 0,7439**). Das **RR** betrug **1,3** (95 %-KI = [0,4; 4,7]; **p = 0,7439**). Insgesamt gab es innerhalb der dargestellten SOC keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-101: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) im Zusammenhang mit der Studienmedikation, die bei mindestens 5 % der Patienten unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe und Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe (Safety Set) während der RCT-Phase der Studie ALXN1210-MG-306 auftraten, nach SOC und PT

Parameter SUE nach Systemorganklasse	Safety Set					
	Placebo N = 89	Ravulizumab N = 86	OR (log SE) 95 %-KI	RR (log SE) 95 %-KI	RD (SE) 95 %-KI	p-Wert
	n (%)	n (%)				
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)						
Im Zusammenhang	–	–	–	–	–	–
Nicht im Zusammenhang	10 (11,2)	18 (20,9)	2,1 0,9; 4,8	1,9 0,9; 3,8	9,7 -2,3; 21,7	0,0997
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Im Zusammenhang	–	–	–	–	–	–
Nicht im Zusammenhang	1 (1,1)	7 (8,1)	7,8 0,9; 64,8	7,2 0,9; 57,7	7,0 -0,3; 14,3	0,0325
Erkrankungen des Nervensystems						
Im Zusammenhang	–	–	–	–	–	–
Nicht im Zusammenhang	4 (4,5)	5 (5,8)	1,3 0,3; 5,1	1,3 0,4; 4,7	1,3 -6,4; 9,0	0,7439

Für das RR und OR wurde jeweils das exakte 95 %-KI ermittelt, welches durch die Differenz der Proportionen auf der Grundlage der Wald-Methode mit Kontinuitätskorrektur abgeleitet wurde. Bei der Berechnung der RD und p-Werte wurde keine Kontinuitätskorrektur vorgenommen. Für die Berechnung der p-Werte wurde der exakte Test von Fisher verwendet.

E: Anzahl der Ereignisse; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl an Patienten im Analyseset; n: Anzahl an Patienten; OR: Odds Ratio; PJ: Patientenjahre; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SE: Standardfehler; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.

Wie zuvor in Tabelle 4-100 beschrieben, wurden in den SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und „Erkrankungen des Nervensystems“ SUE festgestellt. In Tabelle 4-101 ist jeweils der vom Prüfarzt eingeschätzte Zusammenhang mit der Studienmedikation dieser SUE nach SOC und PT dargestellt, die bei mindestens 5 % der Patienten unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe und Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe (Safety Set) während der RCT-Phase der Studie ALXN1210-MG-306 auftraten. Im Folgenden sind die UE beschrieben, die zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikant unterschiedlich waren.

Insgesamt wurden im Versuchsarm bei 20,9 % (n/N = 18/86) der Patienten und im Kontrollarm bei 11,2 % (n/N = 10/89) SUE diagnostiziert. Das **OR** für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen lag bei **2,1** (95 %-KI = [0,9; 4,8]; **p = 0,0997**). Das **RR** betrug **1,9** (95 %-KI = [0,9; 3,8]; **p = 0,0997**). Innerhalb der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ wurden bei 8,1 % (n/N = 7/86) der Patienten unter Ravulizumab und bei 1,1 % (n/N = 1/89) der Patienten unter Placebo-Therapie festgestellt. Die Anzahl der Patienten mit Infektionen und parasitäre Erkrankungen war damit statistisch signifikant höher unter Ravulizumab- als unter Placebo-Therapie. Das **OR** für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen lag bei **7,8** (95 %-KI = [0,9; 64,8]; **p = 0,0325**). Für das **RR** des Vergleichs wurde ein Wert von **7,2** (95 %-KI = [0,9; 57,7]; **p = 0,0325**) berechnet. Nicht statistisch signifikant war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen innerhalb der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“: In der Ravulizumab-Gruppe erlitten 5,8 % (n/N = 5/86) der Patienten und in der Placebo-Gruppe 4,5 % (n/N = 4/89) der Patienten, SUE. Das **OR** für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen lag bei **1,3** (95 %-KI = [0,3; 5,1]; **p = 0,7439**) und das **RR** lag bei **1,3** (95 %-KI = [0,4; 4,7]; **p = 0,7439**). Diese berichteten SUE standen jedoch alle, laut Einschätzung des Prüfarztes, nicht im Zusammenhang mit der Gabe der Studienmedikation.

Tabelle 4-102: Unerwünschte Ereignisse (UE), die unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe und Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe (Safety Set) während der RCT-Phase der Studie ALXN1210-MG-306 zum Studienabbruch führten, nach SOC und PT

Parameter UE nach Systemorganklasse	**Safety Set**			
	Placebo N = 89 PJ =43,0		**Ravulizumab N = 86 PJ =42,3**	
	n (%)	**E**	**n (%)**	**E**
UE	**3 (3,4)**	**3**	**2 (2,3)**	**2**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**0**	**0**	**2 (2,3)**	**2**
COVID-19-Pneumonie	0	0	1 (1,2)	1
Infiziertes Hautgeschwür	0	0	1 (1,2)	1
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	**1 (1,1)**	**1**	**0**	**0**

Parameter UE nach Systemorganklasse	Safety Set			
	Placebo N = 89 PJ =43,0		Ravulizumab N = 86 PJ =42,3	
	n (%)	E	n (%)	E
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	**2 (2,2)**	**2**	**0**	**0**

E: Anzahl der Ereignisse; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl an Patienten im Analyseset; n: Anzahl an Patienten; PJ: Patientenjahre; UE: Unerwünschtes Ereignis.

In Tabelle 4-102 sind UE nach SOC und PT dargestellt, die unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe und Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe (Safety Set) während der RCT-Phase der Studie ALXN1210-MG-306 zum Studienabbruch führten.

Zum Abbruch der Ravulizumab-Behandlung führten UE bei 2,3 % (n/N = 2/86) der Patienten. Diese wurden unter Therapie mit Ravulizumab alle aufgrund von Infektionen und parasitären Erkrankungen abgebrochen. Innerhalb dieser SOC erlitt ein Patient (1,2 %, n/N = 1/86) eine COVID-19-Pneumonie (Patient ID 1135-101) und ein Patient (1,2 %, n/N = 1/86) ein infiziertes Hautgeschwür (Patient ID 0272-102). Keines dieser UE standen laut Prüfarzt im Zusammenhang mit der Studienmedikation (siehe Beschreibung der Tabelle 4-96 für eine ausführliche Beschreibung des Verlaufs der Patienten).

Zum Abbruch der Placebo-Behandlung führten UE bei 3,4 % (n/N = 3/89) der Patienten. Ein Patient (1,1 %; n/N = 1/89) brach die Studie aufgrund eines SUE innerhalb der SOC "Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen" ab. Dieser Patient (ID 1108-106) der Placebo-Gruppe sollte auf ärztliche Anordnung an Tag 45 die Studie aufgrund von sich verschlechternder Rückenschmerzen verlassen. Des Weiteren brachen zwei Patienten (2,2 %; (n/N = 2/89) die Studie ab, da sie allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort erlitten. Beide Patienten (Patient ID 1039-101 und Patient ID 0082-102) erlitten eine infusionsbedingte Reaktion, die laut Prüfärzten nicht mit der Studienmedikation im Zusammenhang standen (siehe Beschreibung der Tabelle 4-96 für eine ausführliche Beschreibung des Verlaufs der Patienten).

Übersicht über alle unerwünschten Ereignisse und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse während der Extensionsphase

Tabelle 4-103: Übersicht über alle unerwünschten Ereignisse und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe in der RCT-Phase bis Woche 60 der Extensionsphase (Datenschnitt 04.02.2022) der Studie ALXN1210-MG-306

Unerwünschtes Ereignis	Ravulizumab/ Ravulizumab							
	0 - 6 Monate N = 86 PJ = 41,9		> 6 - 12 Monate N = 70 PJ = 18,7		> 12 - 18 Monate N = 13 PJ = 0,2		0 - Cut off N = 86 PJ = 60,8	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Unerwünschte Ereignisse (UE)	78 (90,7)	348	28 (40,0)	82	2 (15,4)	3	79 (91,9)	433
Zusammenhang mit der Studienmedikation								
Zusammenhang	30 (34,9)	57	9 (12,9)	17	2 (15,4)	3	33 (38,4)	77
Kein Zusammenhang	76 (88,4)	291	26 (37,1)	65	0	0	78 (90,7)	356
Schweregrad der UE								
Grad 1	65 (75,6)	221	26 (37,1)	58	2 (15,4)	2	66 (76,7)	281
Grad 2	39 (45,3)	85	12 (17,1)	21	1 (7,7)	1	46 (53,5)	107
Grad 3	19 (22,1)	36	2 (2,9)	2	0	0	21 (24,4)	38
Grad 4	4 (4,7)	4	0	0	0	0	4 (4,7)	4
Grad 5	2 (2,3)	2	1 (1,4)	1	0	0	3 (3,5)	3
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	20 (23,3)	35	4 (5,7)	6	0	0	22 (25,6)	41
Zusammenhang mit der Studienmedikation								
Zusammenhang	2 (2,3)	2	0	0	0	0	2 (2,3)	2
Kein Zusammenhang	18 (20,9)	33	4 (5,7)	6	0	0	20 (23,3)	39
UE, die zum Abbruch der Behandlung führten	2 (2,3)	2	0	0	0	0	2 (2,3)	2
SUE, die zum Abbruch der Behandlung führten	2 (2,3)	0	0	0	0	0	2 (2,3)	0

Unerwünschtes Ereignis	Ravulizumab/ Ravulizumab							
	0 - 6 Monate N = 86 PJ = 41,9		> 6 - 12 Monate N = 70 PJ = 18,7		> 12 - 18 Monate N = 13 PJ = 0,2		0 - Cut off N = 86 PJ = 60,8	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
UE, die zum Tod führten	2 (2,3)		1 (1,4)		0		3 (3,5)	

Der Schweregrad der UE wurde nach CTCAE Version 5.0 folgendermaßen klassifiziert: Grad 1 = mild, Grad 2 = moderat, Grad 3 = schwer, Grad 4 = lebensbedrohlich, Grad 5 = Tod.
E: Anzahl der Ereignisse; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl an Patienten im Analyseset; n: Anzahl an Patienten; PJ: Patientenjahre; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 4-103 zeigt eine Übersicht über alle UE und SUE der Patienten unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe in der RCT-Phase bis Woche 60 der Extensionsphase der Studie ALXN1210-MG-306. Nach der RCT-Phase der Studie ALXN1210-MG-306 traten in der Extensionsphase bei den Patienten, die weiterhin Ravulizumab bekamen, nach 6 bis 12 Monaten bei 40,0 % (n/N = 28/70) der Patienten 82 weitere UE und nach 12 bis 18 Monaten bei 15,4 % (n/N = 2/13) der Patienten 3 weitere UE auf. Zusammengefasst mit den erlebten UE der RCT-Phase traten in der gesamten Studie bei 91,9 % (n/N = 79/86) der Patienten 433 UE auf.

Als im Zusammenhang mit der Gabe der Studienmedikation wurden davon insgesamt in der RCT- und Extensionsphase 77 UE von 38,4 % (n/N = 33/86) der Patienten eingeschätzt. Nach der RCT-Phase kamen anteilig davon 17 UE bei 12,9 % (n/N = 33/70) Patienten nach 6 bis 12 Monaten und 3 UE bei 15,4 % (n/N = 2/13) Patienten nach 12 bis 18 Monaten hinzu. Als nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikationsgabe wurden insgesamt in der RCT- und Extensionsphase bei 90,7 % (n/N = 78/86) der Patienten 356 UE eingeschätzt. Davon wurden 65 UE bei 37,1 % (n/N = 26/70) der Patienten nach 6 bis 12 Monaten in der Extensionsphase diagnostiziert.

Aufgeschlüsselt nach den Schweregraden wurden insgesamt in der RCT- und Extensionsphase bis Woche 60 bei 76,7 % (n/N = 66/86) der Patienten, die weiterhin Ravulizumab erhielten, 281 milde UE festgestellt, davon kamen 58 UE bei 37,1 % (n/N = 26/70) Patienten nach 6 bis 12 Monaten und 2 UE bei 15,4 % (n/N = 2/13) Patienten nach 12 bis 18 Monaten hinzu. Bei 53,5 % (n/N = 46/86) der Patienten waren 107 erlebte UE moderat. Davon erlebten 17,1 % (n/N = 12/70) der Patienten 21 UE in der Extensionsphase nach 6 bis 12 Monaten und ein Patient (7,7 %; n/N = 1/13) 1 UE nach 12 bis 18 Monaten. Es wurden insgesamt 38 schwere UE von 24,4 % (n/N = 21/86) der Patienten erlebt. Anteilig davon wurden in der Extensionsphase bei 2,9 % (n/N = 2/70) der Patienten 2 UE nach 6 bis 12 Monaten diagnostiziert. Lebensbedrohliche UE wurden in der RCT-Phase bei 4,7 % (n/N = 4/86) diagnostiziert. Bei insgesamt 3,5 % (n/N = 3/86) der Patienten führte das UE zum Tod (siehe Tabelle 4-96 für nähere Erläuterungen), ein Todesfall (1,4 %; n/N = 1/70) davon ereignete sich in der Extensionsphase nach 6 bis 12 Monaten. Dieser (Patient ID 1044-101) starb an Tag 216 an einer COVID-19 Infektion, die laut Einschätzung des Prüfarztes nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation stand.

SUE traten in der Extensionsphase nach 6 bis 12 Monaten bei 5,7 % (n/N = 4/70) der Patienten mit 6 Ereignissen auf, die alle laut Prüfarzt nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation standen. Insgesamt wurden damit in der RCT- und Extensionsphase bis Woche 60 bei 25,6 % (n/N = 22/86) der Patienten, die weiterhin Ravulizumab erhielten, 41 SUE diagnostiziert. Davon wurden 2 SUE bei 2,3 % (n/N = 2/86) der Patienten als im Zusammenhang mit der Studienmedikation eingeschätzt und 39 SUE standen bei 23,3 % (n/N = 20/86) der Patienten laut Prüfarzt nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation.

Zum Abbruch der Behandlung führten in der RCT-Phase 2 UE bei 2,3 % (n/N = 2/86) der Patienten. SUE waren ebenfalls bei 2,3 % (n/N = 2/86) der Patienten mit 2 Ereignissen Grund für den Abbruch der Behandlung (siehe Tabelle 4-96 für nähere Erläuterungen). Bis Woche 60

der Extensionsphase brach kein Patient, der weiterhin Ravulizumab erhielt, die Studie aufgrund eines erlebten UE oder SUE ab.

Zum Tod führten insgesamt in der RCT-Phase und bis Woche 60 der Extensionsphase UE bei 3,5 % (n/N = 3/86) der Patienten. In der Extensionsphase wurde innerhalb von 6 bis 12 Monaten ein weiterer Todesfall bei einem Patienten (Patient ID 1044-101, siehe oben; 1,4 %; n/N = 1/70) gemeldet.

Tabelle 4-104: Unerwünschte Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe in der RCT-Phase bis Woche 60 der Extensionsphase (Datenschnitt 04.02.2022) der Studie ALXN1210-MG-306 auftraten, nach SOC und PT

Parameter UE nach Systemorganklasse	Ravulizumab/ Ravulizumab							
	0 - 6 Monate N = 86 PJ = 42,0		> 6 - 12 Monate N = 80 PJ = 38,6		> 12 - 18 Monate N = 75 PJ = 9,8		0 - Cut off N = 86 PJ = 90,4	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
UE	**79 (91,9)**	**357**	**60 (75,0)**	**212**	**23 (30,7)**	**38**	**82 (95,3)**	**607**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**39 (45,3)**	**65**	**26 (32,5)**	**38**	**7 (9,3)**	**7**	**56 (65,1)**	**110**
Infektion der Harnwege	5 (5,8)	7	5 (6,3)	5	1 (1,3)	1	11 (12,8)	13
Erkrankungen des Nervensystems	**29 (33,7)**	**44**	**19 (23,8)**	**28**	**4 (5,3)**	**4**	**39 (45,3)**	**76**
Kopfschmerzen	17 (19,8)	20	9 (11,3)	14	2 (2,7)	2	21 (24,4)	36
Schwindel	8 (9,3)	9	4 (5,0)	4	0	0	11 (12,8)	13
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**29 (33,7)**	**51**	**17 (21,3)**	**24**	**1 (1,3)**	**1**	**41 (47,7)**	**76**
Diarrhoe	12 (14,0)	13	4 (5,0)	4	0	0	16 (18,6)	17
Übelkeit	9 (10,5)	13	4 (5,0)	4	0	0	11 (12,8)	17
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	**24 (27,9)**	**40**	**17 (21,3)**	**24**	**3 (4,0)**	**5**	**33 (38,4)**	**69**
Arthralgie	6 (7,0)	8	6 (7,5)	7	2 (2,7)	2	10 (11,6)	17
Rückenschmerzen	7 (8,1)	7	3 (3,8)	3	0	0	10 (11,6)	10
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**23 (26,7)**	**32**	**14 (36,3)**	**10**	**3 (4,0)**	**3**	**30 (34,9)**	**49**
Fatigue	7 (8,1)	8	4 (5,0)	4	1 (1,3)	1	11 (12,8)	13

Parameter UE nach Systemorganklasse	Ravulizumab/ Ravulizumab							
	0 - 6 Monate N = 86 PJ = 42,0		> 6 - 12 Monate N = 80 PJ = 38,6		> 12 - 18 Monate N = 75 PJ = 9,8		0 - Cut off N = 86 PJ = 90,4	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	15 (17,4)	18	3 (3,8)	3	1 (1,3)	1	19 (22,1)	22
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	13 (15,1)	23	8 (10,0)	15	1 (1,3)	2	16 (18,6)	40
Untersuchungen	11 (12,8)	21	6 (7,5)	6	2 (2,7)	2	18 (20,9)	29
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	8 (9,3)	8	9 (11,3)	11	0	0	16 (18,6)	19
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	6 (7,0)	9	12 (15,0)	13	4 (5,3)	4	19 (22,1)	26
Augenerkrankungen	6 (7,0)	6	5 (6,3)	7	3 (4,0)	4	12 (14,0)	17
Erkrankungen des Herzens	6 (7,0)	7	5 (6,3)	9	2 (2,7)	2	10 (11,6)	18
Gefäßerkrankungen	5 (5,8)	8	4 (5,0)	5	0	0	9 (10,5)	13

E: Anzahl der Ereignisse; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl an Patienten im Analyseset; n: Anzahl an Patienten; PJ: Patientenjahre; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 4-104 zeigt alle UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patienten unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe in der RCT-Phase bis Woche 60 der Extensionsphase der Studie ALXN1210-MG-306 auftraten. Nach der RCT-Phase der Studie ALXN1210-MG-306 traten in der Extensionsphase bei den Patienten, die weiterhin Ravulizumab bekamen nach 6 bis 12 Monaten bei 75,0 % (n/N = 60/80) der Patienten 212 weitere UE und nach 12 -18 Monaten bei 30,7 % (n/N = 38/75) der Patienten 38 weitere UE, auf. Zusammengefasst mit den erlebten UE der RCT-Phase wurden in der gesamten Studie bei 95,3 % (n/N = 82/86) der Patienten 607 UE festgestellt.

Am häufigsten wurden dabei UE innerhalb der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen" diagnostiziert. Davon erlitten in der Extensionsphase nach 6 bis 12 Monaten 32,5 % (n/N = 26/80) der Patienten 38 weitere UE und nach 12 -18 Monaten 9,3 % (n/N = 7/75) der Patienten 7 weitere UE. Insgesamt wurden damit in der RCT- und Extensionsphase 110 UE bei 65,1 % (n/N = 56/86) der Patienten gemeldet.

Tabelle 4-105: Übersicht über alle unerwünschten Ereignisse und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse unter Therapie mit Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe in der RCT-Phase und nach dem Wechsel zu Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe bis Woche 60 der Extensionsphase (Datenschnitt 04.02.2022) der Studie ALXN1210-MG-306

Unerwünschtes Ereignis	**Placebo/ Ravulizumab**							
	0 - 6 Monate N = 83 PJ = 41,9		**> 6 - 12 Monate N = 80 PJ = 18,7**		**> 12 - 18 Monate N = 0 PJ = 0,2**		**0 - Cut off N = 83 PJ = 60,8**	
	n (%)	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E (Rate)**	**n (%)**	**E**
Unerwünschte Ereignisse (UE)	**64 (77,1)**	**217**	**30 (37,5)**	**57**	**0**	**0**	**68 (81,9)**	**274**
Zusammenhang mit der Studienmedikation								
Zusammenhang	20 (24,1)	39	2 (2,5)	5	0	0	21 (25,3)	44
Kein Zusammenhang	61 (73,5)	178	28 (35,0)	52	0	0	66 (79,5)	230
Schweregrad der UE								
Grad 1	49 (59,0)	152	18 (22,5)	38	0	0	52 (62,7)	190
Grad 2	24 (28,9)	44	10 (12,5)	14	0	0	30 (36,1)	58
Grad 3	9 (10,8)	18	4 (5,0)	4	0	0	13 (15,7)	22
Grad 4	3 (3,6)	3	0	0	0	0	3 (3,6)	3
Grad 5	0	0	1 (1,3)	1	0	0	1 (1,2)	1
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	**10 (12,0)**	**13**	**4 (5,0)**	**5**	**0**	**0**	**12 (14,5)**	**18**
Zusammenhang mit der Studienmedikation								
Zusammenhang	2 (2,4)	2	0	0	0	0	2 (2,4)	2
Kein Zusammenhang	8 (9,6)	11	4 (5,0)	5	0	0	11 (13,3)	16
UE, die zum Abbruch der Behandlung führten	**0**	–	**0**	–	**0**	–	**0**	–
SUE, die zum Abbruch der Behandlung führten	**0**	–	**0**	–	**0**	–	**0**	–
UE, die zum Tod führten	**0**	–	**1 (1,3)**	–	**0**	–	**1 (1,2)**	–

Unerwünschtes Ereignis	Placebo/ Ravulizumab							
	0 - 6 Monate N = 83 PJ = 41,9		> 6 - 12 Monate N = 80 PJ = 18,7		> 12 - 18 Monate N = 0 PJ = 0,2		0 - Cut off N = 83 PJ = 60,8	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E (Rate)	n (%)	E
Der Schweregrad der UE wurde nach CTCAE Version 5.0 folgendermaßen klassifiziert: Grad 1 = mild, Grad 2 = moderat, Grad 3 = schwer, Grad 4 = lebensbedrohlich, Grad 5 = Tod.								
E: Anzahl der Ereignisse; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl an Patienten im Analyseset; n: Anzahl an Patienten; PJ: Patientenjahre; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.								

Tabelle 4-105 zeigt eine Übersicht über alle UE und SUE der Patienten unter Therapie mit Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe in der RCT-Phase und nach dem Wechsel zu Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe bis Woche 60 der Extensionsphase der Studie ALXN1210-MG-306.

Nach der RCT-Phase der Studie ALXN1210-MG-306 traten in der Extensionsphase bei den Patienten, die von Placebo auf Ravulizumab-Therapie wechselten nach 6 bis 12 Monaten bei 37,5 % (n/N = 30/80) der Patienten 57 weitere UE auf. Zusammengefasst mit den erlebten UE der RCT-Phase wurden insgesamt in der Studie bei 81,9 % (n/N = 68/83) der Patienten 274 UE diagnostiziert.

Im Zusammenhang mit der Gabe der Studienmedikation waren davon laut Einschätzung des Prüfarztes insgesamt in der RCT- und Extensionsphase 44 UE von 25,3 % (n/N = 21/83) der Patienten. Nach der RCT-Phase kamen anteilig davon in der Extensionsphase 5 UE bei 2,5 % (n/N = 2/80) Patienten nach 6 bis 12 Monaten hinzu. Nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikationsgabe wurden insgesamt in der RCT- und Extensionsphase bei 79,5 % (n/N = 66/83) der Patienten 230 UE eingeschätzt. Davon wurden 52 UE bei 35,0 % (n/N = 28/80) der Patienten nach 6 bis 12 Monaten in der Extensionsphase diagnostiziert.

Aufgeschlüsselt nach den Schweregraden wurden insgesamt in der RCT- und Extensionsphase bei 62,7 % (n/N = 52/83) der Patienten, die weiterhin Ravulizumab erhielten 190 milde UE festgestellt, davon kamen 38 UE bei 22,5 % (n/N = 18/80) Patienten nach 6 bis 12 Monaten hinzu. Bei 36,1 % (n/N = 30/83) der Patienten waren 58 erlebte UE moderat. Davon erlebten 12,5 % (n/N = 10/80) der Patienten 14 UE nach 6 bis 12 Monaten in der Extensionsphase. Schwere UE wurden insgesamt von 15,7 % (n/N = 13/83) der Patienten mit 22 Ereignissen erlitten. Anteilig davon in der Extensionsphase bei 5,0 % (n/N = 4/80) der Patienten 4 UE nach 6 bis 12 Monaten. Lebensbedrohliche UE wurden lediglich in der RCT-Phase bei 3,6 % (n/N = 3/83) mit 3 UE diagnostiziert. Bei insgesamt einem Patienten (1,3 %; n/N = 1/80) in der Extensionsphase nach 6 bis 12 Monaten führte ein UE zum Tod.

SUE traten bei den Patienten, die von Placebo auf Ravulizumab-Therapie wechselten in der Extensionsphase nach 6 bis 12 Monaten bei 5,0 % (n/N = 4/80) der Patienten mit 5 Ereignissen auf, die alle laut Prüfarzt nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation standen. Insgesamt wurden damit in der RCT- und Extensionsphase bei 14,5 % (n/N = 12/83) 18 SUE diagnostiziert. Davon wurden lediglich 2 SUE bei 2,4 % (n/N = 2/83) der Patienten im Zusammenhang mit der Studienmedikation eingeschätzt und 16 SUE standen bei 13,3 % (n/N = 11/83) der Patienten laut Prüfarzt nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation.

Zum Abbruch der Behandlung führten in der Extensionsphase keine UE oder SUE. Zum Tod führte insgesamt in der Extensionsphase innerhalb von 6 bis 12 Monaten ein UE bei einem Patienten (1,3 %; n/N = 1/80), der von Placebo auf Ravulizumab-Therapie wechselten. Dieser (Patient ID 1095-103) starb an Tag 379 an einer COVID-19 Infektion, die laut Prüfarzt in keinem Zusammenhang mit der Studienmedikation stand.

Tabelle 4-106: Unerwünschte Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten unter Therapie mit Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe in der RCT-Phase und nach dem Wechsel zu Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe bis Woche 60 der Extensionsphase (Datenschnitt 04.02.2022) der Studie ALXN1210-MG-306 auftraten, nach SOC und PT

Parameter UE nach Systemorganklasse	Placebo/ Ravulizumab							
	0 - 6 Monate N = 83 PJ = 40,8		> 6 - 12 Monate N = 80 PJ = 10,5		> 12 - 18 Monate N = 0 PJ = 0,0		0 - Cut off N = 83 PJ = 51,3	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
UE	**64 (77,1)**	**217**	**30 (37,5)**	**57**	**0**	**0**	**68 (81,9)**	**274**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**26 (31,3)**	**35**	**10 (12,5)**	**10**	**0**	**0**	**31 (37,3)**	**45**
Nasopharyngitis	7 (8,4)	7	4 (5,0)	4	0	0	10 (12,0)	11
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**17 (20,5)**	**27**	**7 (8,8)**	**14**	**0**	**0**	**20 (24,1)**	**41**
Erkrankungen des Nervensystems	**16 (19,3)**	**24**	**6 (7,5)**	**7**	**0**	**0**	**18 (21,7)**	**31**
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**14 (16,9)**	**19**	**4 (5,0)**	**5**	**0**	**0**	**17 (20,5)**	**24**
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	**13 (15,7)**	**16**	**0**	**0**	**0**	**0**	**13 (15,7)**	**16**
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	**13 (15,7)**	**13**	**2 (2,5)**	**3**	**0**	**0**	**15 (18,1)**	**16**
Untersuchungen	**9 (10,8)**	**12**	**2 (2,5)**	**2**	**0**	**0**	**10 (12,0)**	**14**
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	**14 (16,9)**	**21**	**6 (7,5)**	**6**	**0**	**0**	**17 (20,5)**	**27**
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	**12 (14,5)**	**15**	**1 (1,3)**	**1**	**0**	**0**	**13 (15,7)**	**16**

Parameter UE nach Systemorganklasse	Placebo/ Ravulizumab							
	0 - 6 Monate N = 83 PJ = 40,8		> 6 - 12 Monate N = 80 PJ = 10,5		> 12 - 18 Monate N = 0 PJ = 0,0		0 - Cut off N = 83 PJ = 51,3	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E

E: Anzahl der Ereignisse; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl an Patienten im Analyseset; n: Anzahl an Patienten; PJ: Patientenjahre; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 4-106 zeigt alle UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patienten unter Therapie mit Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe der RCT-Phase und nach dem Wechsel zu Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe bis Woche 60 der Extensionsphase der Studie ALXN1210-MG-306 auftraten.

Nach der RCT-Phase der Studie ALXN1210-MG-306 traten in der Extensionsphase bei den Patienten, die von Placebo auf Ravulizumab-Therapie wechselten nach 6 bis 12 Monaten bei 37,5 % (n/N = 30/80) der Patienten 57 weitere UE auf. Zusammengefasst mit den erlebten UE der RCT-Phase wurden insgesamt in der Studie bei 81,9 % (n/N = 68/83) der Patienten 274 UE diagnostiziert.

Am häufigsten wurden dabei UE innerhalb der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen" festgestellt davon erlitten in der Extensionsphase nach 6 bis 12 Monaten 12,5 % (n/N = 10/80) der Patienten 10 weitere UE. Insgesamt wurden damit in der RCT- und Extensionsphase 45 UE bei 37,3 % (n/N = 31/86) der Patienten gemeldet.

Tabelle 4-107: Unerwünschte Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe sowie mit Placebo und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe nach dem Wechsel zu Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe bis Woche 60 der Extensionsphase (Datenschnitt 04.02.2022) der Studie ALXN1210-MG-306 auftraten, nach SOC und PT

Parameter UE nach Systemorganklasse	**Placebo/ Ravulizumab N = 83**	**Ravulizumab/Ravulizumab N = 86**
	n (%)	**n (%)**
UE		
Im Zusammenhang	**21 (25,3)**	**37 (43,0)**
Nicht im Zusammenhang	**47 (56,6)**	**45 (52,3)**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Im Zusammenhang	**4 (4,8)**	**13 (15,1)**
Nicht im Zusammenhang	**27 (32,5)**	**43 (50,0)**
Nasopharyngitis		
Im Zusammenhang	0	1 (1,2)
Nicht im Zusammenhang	10 (12,0)	4 (4,7)
Harnwegsinfektion		
Im Zusammenhang	0	2 (2,3)
Nicht im Zusammenhang	4 (4,8)	9 (10,5)
Erkrankungen des Nervensystems		
Im Zusammenhang	**6 (7,2)**	**13 (15,1)**
Nicht im Zusammenhang	**12 (14,5)**	**26 (30,2)**
Kopfschmerzen		
Im Zusammenhang	4 (4,8)	11 (12,8)

Parameter UE nach Systemorganklasse	Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/Ravulizumab N = 86
	n (%)	n (%)
Nicht im Zusammenhang	3 (3,6)	10 (11,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Im Zusammenhang	**7 (8,4)**	**14 (16,3)**
Nicht im Zusammenhang	**13 (15,7)**	**27 (31,4)**
Diarrhoe		
Im Zusammenhang	1 (1,2)	6 (7,0)
Nicht im Zusammenhang	6 (7,2)	10 (11,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Im Zusammenhang	**2 (2,4)**	**9 (10,5)**
Nicht im Zusammenhang	**15 (18,1)**	**24 (27,9)**
Rückenschmerzen		
Im Zusammenhang	1 (1,2)	0
Nicht im Zusammenhang	5 (6,0)	10 (11,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Im Zusammenhang	**4 (4,8)**	**4 (4,7)**
Nicht im Zusammenhang	**13 (15,7)**	**26 (30,2)**
Fatigue		
Im Zusammenhang	**3 (3,6)**	**2 (2,3)**
Nicht im Zusammenhang	**2 (2,4)**	**9 (10,5)**
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Im Zusammenhang	**2 (2,4)**	**2 (2,3)**
Nicht im Zusammenhang	**4 (4,8)**	**17 (19,8)**
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Im Zusammenhang	**0**	**3 (3,5)**
Nicht im Zusammenhang	**13 (15,7)**	**13 (15,1)**
Untersuchungen		
Im Zusammenhang	**1 (1,2)**	**3 (3,5)**
Nicht im Zusammenhang	**9 (10,8)**	**15 (17,4)**
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		
Im Zusammenhang	**3 (3,6)**	**5 (5,8)**
Nicht im Zusammenhang	**10 (12,0)**	**11 (12,8)**
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Im Zusammenhang	**1 (1,2)**	**3 (3,5)**
Nicht im Zusammenhang	**14 (16,9)**	**16 (18,6)**

Parameter UE nach Systemorganklasse	Placebo/ Ravulizumab N = 83	Ravulizumab/Ravulizumab N = 86
	n (%)	n (%)
Augenerkrankungen		
Im Zusammenhang	**0**	**0**
Nicht im Zusammenhang	**6 (7,2)**	**12 (14,0)**

E: Anzahl der Ereignisse; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl an Patienten im Analyseset; n: Anzahl an Patienten; PJ: Patientenjahre; UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-107 zeigt alle UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patienten unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe und Patienten mit Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe nach dem Wechsel zu Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe bis Woche 60 der Extensionsphase der Studie ALXN1210-MG-306 auftraten.

Bei den Patienten, die kontinuierlich Ravulizumab bekamen, wurden in der Extensionsphase insgesamt bei 43,0 % (n/N = 37/86) UE diagnostiziert, die laut Prüfarzt im Zusammenhang mit der Studienmedikation standen. Bei 52,3 % (n/N = 45/86) der Patienten konnte kein Zusammenhang mit dem erlebten UE und der Studienmedikation festgestellt werden.

Am häufigsten wurden in der Extensionsphase bei den Patienten der Ravulizumab-Therapie Infektionen und parasitäre Erkrankungen diagnostiziert. Hier standen bei 15,1 % (n/N = 13/86) der Patienten die erlittenen UE im Zusammenhang mit der Studienmedikation. Bei 50,0 % (n/N = 43/86) der Patienten bestand laut Prüfarzt kein Zusammenhang mit der Studienmedikation.

Bei den Patienten, die von der Placebo- auf die Ravulizumab-Therapie wechselten, wurden in der Extensionsphase insgesamt bei 25,3 % (n/N = 21/83) UE diagnostiziert, die laut Prüfarzt im Zusammenhang mit der Studienmedikation standen. Bei 56,6 % (n/N = 47/83) der Patienten konnte kein Zusammenhang mit dem erlebten UE und der Studienmedikation festgestellt werden.

Am häufigsten wurden in der Extensionsphase auch bei den mit Placebo behandelten Patienten mit Wechsel zur Ravulizumab-Therapie Infektionen und parasitäre Erkrankungen festgestellt. Hier standen bei 4,8 % (n/N = 4/83) der Patienten die erlittenen UE im Zusammenhang mit der Studienmedikation. Bei 32,5 % (n/N = 27/83) der Patienten bestand laut Prüfarzt kein Zusammenhang mit der Studienmedikation.

Tabelle 4-108: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe in der RCT-Phase bis Woche 60 der Extensionsphase (Datenschnitt 04.02.2022) der Studie ALXN1210-MG-306 auftraten, nach SOC und PT

Parameter SUE nach Systemorganklasse	Ravulizumab/ Ravulizumab							
	0 - 6 Monate N = 86 PJ = 42,0		> 6 - 12 Monate N = 80 PJ = 38,6		> 12 - 18 Monate N = 75 PJ = 9,8		0 - Cut off N = 86 PJ = 90,4	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
SUE	**20 (23,3)**	**35**	**14 (17,5)**	**20**	**2 (2,7)**	**2**	**29 (33,7)**	**57**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**7 (8,1)**	**11**	**6 (7,5)**	**7**	**0**	**0**	**13 (15,1)**	**18**
Erkrankungen des Nervensystems	**5 (5,8)**	**6**	**3 (3,8)**	**3**	**1 (1,3)**	**1**	**9 (10,5)**	**10**

E: Anzahl der Ereignisse/100 Patientenjahre; N: Anzahl an Patienten im Analyseset; n: Anzahl an Patienten; PJ: Patientenjahre; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-108 zeigt alle SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten unter Therapie mit Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe in der RCT-Phase bis Woche 60 der Extensionsphase der Studie ALXN1210-MG-306 auftraten.

Nach der RCT-Phase der Studie ALXN1210-MG-306 traten in der Extensionsphase bei den Patienten, die weiterhin Ravulizumab bekamen nach 6 bis 12 Monaten bei 17,5 % (n/N = 14/80) der Patienten 20 weitere SUE und nach 12 -18 Monaten bei 2,7 % (n/N = 2/75) der Patienten 2 weitere SUE, auf. Zusammengefasst mit den erlebten SUE der RCT-Phase wurden insgesamt in der Studie bei 33,7 % (n/N = 29/86) der Patienten 57 SUE festgestellt.

Die erlebten SUE wurden dabei zum einen innerhalb der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ diagnostiziert. Davon erlitten in der Extensionsphase nach 6 bis 12 Monaten 7,5 % (n/N = 6/80) der Patienten 7 weitere SUE. Insgesamt wurden damit in der RCT- und Extensionsphase 18 SUE bei 15,1 % (n/N = 13/86) der Patienten gemeldet. Zum anderen wurden Erkrankungen des Nervensystems in der Extensionsphase bei Patienten, die weiterhin Ravulizumab bekamen, diagnostiziert. Nach 6 bis 12 Monaten wurden bei 3,8 % (n/N = 3/80) der Patienten 3 weitere SUE und nach 12 -18 Monaten bei 1,3 % (n/N = 1/75) der Patienten 1 weiteres SUE berichtet. Insgesamt mit der Anzahl der erlebten SUE der RCT-Phase wurden damit bei 10,5 % (n/N = 9/86) der Patienten 10 SUE innerhalb der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ festgestellt.

Tabelle 4-109: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten unter Therapie mit Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe in der RCT-Phase und nach dem Wechsel zu Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe bis Woche 60 der Extensionsphase (Datenschnitt 04.02.2022) der Studie ALXN1210-MG-306 auftraten, nach SOC und PT

Parameter SUE nach Systemorganklasse	Placebo/ Ravulizumab							
	0 - 6 Monate N = 83 PJ = 40,8		> 6 - 12 Monate N = 80 PJ = 10,5		> 12 - 18 Monate N = 0 PJ = 0		0 - Cut off N = 83 PJ = 51,3	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
SUE	**10 (12,0)**	**13**	**4 (5,0)**	**5**	**0**	**0**	**12 (14,5)**	**18**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**6 (7,2)**	**6**	**2 (2,5)**	**2**	**0**	**0**	**7 (8,4)**	**8**

E: Anzahl der Ereignisse/100 Patientenjahre; N: Anzahl an Patienten im Analyseset; n: Anzahl an Patienten; PJ: Patientenjahre; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-109 zeigt alle SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten unter Therapie mit Placebo sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe in der RCT-Phase und nach dem Wechsel zu Ravulizumab sowie Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe bis Woche 60 der Extensionsphase der Studie ALXN1210-MG-306 auftraten.

Nach der RCT-Phase der Studie ALXN1210-MG-306 traten in der Extensionsphase bei den Patienten, die von der Placebo- auf die Ravulizumab-Therapie wechselten nach 6 bis 12 Monaten bei 5,0 % (n/N = 4/80) der Patienten 5 weitere SUE auf. Zusammengefasst mit den erlebten SUE der RCT-Phase wurden insgesamt in der Studie bei 14,5 % (n/N = 12/83) der Patienten 18 SUE festgestellt.

Die erlebten SUE wurden dabei zum einen innerhalb der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ diagnostiziert. Davon erlitten in der Extensionsphase nach 6 bis 12 Monaten 2,5 % (n/N = 2/80) der Patienten 2 weitere SUE. Insgesamt wurden damit in der RCT- und Extensionsphase 8 SUE bei 8,4 % (n/N = 7/83) der Patienten gemeldet.

Suizidalität – Patientenanteil mit Suizidgedanken anhand der C-SSRS

Tabelle 4-110: Suizidalität von gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (FAS): Patientenanteil mit Suizidgedanken anhand der C-SSRS relativ zur Baseline bis zum Ende der RCT-Phase im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-MG-306

Statistik	**Suizidalität anhand der C-SSRS (FAS)**					
	Placebo			**Ravulizumab**		
	Baseline: Lebenszeit N = 88	**Baseline: letzten 12 Monate N = 87**	**Unter Behand-lung N = 87**	**Baseline: Lebenszeit N = 84**	**Baseline: letzten 12 Monate N = 84**	**Unter Behand-lung N = 85**
Suizidale Gedanken (1–5), n (%)	14 (15,9)	5 (5,7)	5 (5,7)	11 (13,1)	1 (1,2)	0
OR 95 %-KI	n.b.					
p-Wert	0,0590					
1) Wunsch, tot zu sein, n (%)	13 (14,8)	5 (5,7)	5 (5,7)	9 (10,7)	1 (1,2)	0
OR 95 %-KI	n.b.					
p-Wert	0,0590					
2) Unspezifische, aktive Suizidgedanken, n (%)	7 (8,0)	3 (3,4)	1 (1,1)	7 (8,3)	0	0
OR 95 %-KI	n.b.					

Statistik	Suizidalität anhand der C-SSRS (FAS)					
	Placebo			Ravulizumab		
	Baseline: Lebenszeit N = 88	Baseline: letzten 12 Monate N = 87	Unter Behandlung N = 87	Baseline: Lebenszeit N = 84	Baseline: letzten 12 Monate N = 84	Unter Behandlung N = 85
p-Wert	1,000					
3) Aktive Suizidgedanken mit Überlegungen zur Methode (nicht zu einem Plan), aber ohne Vorsatz zu handeln, n (%)	2 (2,3)	1 (1,1)	0	3 (3,6)	0	0
OR 95 %-KI	n.b.					
p-Wert	n.b.					
4) Aktive Suizidgedanken mit einem gewissen Vorsatz zu handeln, aber ohne spezifischen Plan, n (%)	2 (2,3)	1 (1,1)	0	3 (3,6)	0	0
OR 95 %-KI	n.b.					
p-Wert	n.b.					
5) Aktive Suizidgedanken mit spezifischem Plan und Vorsatz, n (%)	3 (3,4)	1 (1,1)	0	1 (1,2)	0	0
OR 95 %-KI	n.b.					
p-Wert	n.b.					
Suizidale Handlungen (6–10), n (%)	1 (1,1)	0	0	2 (2,4)	0	0
OR 95 %-KI	n.b.					
p-Wert	n.b.					
6) Vorbereitende Handlungen oder Verhalten, n (%)	0	0	0	2 (2,4)	0	0
OR 95 %-KI	n.b.					
p-Wert	n.b.					
7) Abgebrochener	0	0	0	1 (1,2)	0	0

Statistik	Suizidalität anhand der C-SSRS (FAS)					
	Placebo			Ravulizumab		
	Baseline: Lebenszeit N = 88	Baseline: letzten 12 Monate N = 87	Unter Behand-lung N = 87	Baseline: Lebenszeit N = 84	Baseline: letzten 12 Monate N = 84	Unter Behand-lung N = 85
Suizidversuch, n (%)						
OR 95 %-KI	n.b.					
p-Wert	n.b.					
8) Unterbrochener Suizidversuch, n (%)	0	0	0	1 (1,2)	0	0
OR 95 %-KI	n.b.					
p-Wert	n.b.					
9) Nicht-tödlicher Suizidversuch, n (%)	1 (1,1)	0	0	2 (2,4)	0	0
OR 95 %-KI	n.b.					
p-Wert	n.b.					
10) Vollendeter Suizid, n (%)	0	0	0	0	0	0
OR 95 %-KI	n.b.					
p-Wert	n.b.					
Suizidale Gedanken und Verhalten, (1–10), n (%)	14 (15,9)	5 (5,7)	5 (5,7)	11 (13,1)	1 (1,2)	0
OR 95 %-KI	n.b.					
p-Wert	0,0590					
Selbstverletzendes Verhalten ohne Suizidabsichten, n (%)	0	0	0	0	0	0
OR 95 %-KI	n.b.					
p-Wert	n.b.					

Die OR mit exakten 95 %-KI und die p-Werte anhand des exakten Tests von Fisher wurden nur für die Patienten „unter Behandlung" berechnet.

C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl an Patienten im Analyseset; n: Anzahl an Patienten mit Daten zur Baseline und jeweiligen Visite; n.b.: Nicht berechenbar; OR: Odds Ratio.

Die Suizidalität wurde in der Studie ALXN1210-MG-306 anhand der Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) untersucht. Die C-SSRS wird zur Bewertung von Suizidgedanken und Verhalten eingesetzt. In Tabelle 4-110 ist die Suizidalität von gMG-Patienten unter Therapie mit Ravulizumab und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Versuchsarm bzw. Placebo und Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm (FAS) dargestellt. Dabei wurde der Patientenanteil mit Suizidgedanken anhand der C-SSRS relativ zur Baseline bis zum Ende der RCT-Phase berücksichtigt.

Im FAS wurden suizidale Gedanken und Verhalten (Zusammenfassung der Fragen 1-10 der C-SSRS) im Ravulizumab-Arm von insgesamt 13,1 % (n/N = 11/84) der Patienten für ihr gesamtes Leben und von 1,2 % (n/N = 1/85) der Patienten für die letzten 12 Monate berichtet. Während der Behandlungsphase mit Ravulizumab wurden im Versuchsarm anhand der C-SSRS bei keinem der Patienten suizidale Gedanken und Verhalten dokumentiert. Allerdings kam es bei einem Patienten in der Ravulizumab-Gruppe außerhalb der Visiten zu einem Selbstmordversuch (der als nicht mit dem Studienmedikament in Verbindung stehend eingeschätzt wurde). Dieser Patient wurde am Tag 122 ins Krankenhaus eingeliefert und am Tag 132 entlassen. Der Patient hatte eine Vorgeschichte von Depressionen und Selbstmordversuchen. In der Placebo-Gruppe berichteten 15,9 % (n/N = 14/88) in ihrem Leben bereits suizidale Gedanken gehabt zu haben. Darüber hinaus berichteten 5,7% (n/N = 5/87) der Patienten im Placebo-Arm von suizidalen Gedanken und Verhalten innerhalb der letzten 12 Monate. Unter Placebo-Behandlung, während der RCT-Phase, zeigten 5,7 % (n/N = 5/87) der Patienten suizidale Gedanken und Verhalten. Alle berichteten Patienten der Placebo-Gruppe hatten den Wunsch tot zu sein geäußert. Aufgrund der geringen Patientenzahl konnte keine OR berechnet werden. Der p-Wert im Vergleich der beiden Behandlungsgruppen bezieht sich auf den Zeitraum der RCT-Phase und lag bei **p = 0,0590** und zeigte einen statistischen Trend zugunsten der mit Ravulizumab behandelten Patienten.

Zusammenfassend entwickelten die Patienten im FAS unter Ravulizumab-Behandlung weniger suizidale Gedanken und Verhalten ermittelt anhand der C-SSRS als unter Placebo-Behandlung. Unter Behandlung mit Placebo hingegen wurde von fünf Patienten (5,7%; n/N = 5/87) berichtet, die suizidale Gedanken hatten und den Wunsch tot zu sein äußerten. Im Vergleich der beiden Behandlungsgruppen lag der **p-Wert** bei **0,0590**.

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.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-8: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.9 Subgruppenanalysen – RCT

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

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

[16] unbesetzt

die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

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

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

Tabelle 4-111 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	Region	IST zur Baseline	MGFA Klassifikation zur Baseline
Veränderung im MG-ADL-Gesamtskalenwert					
ALXN1210-MG-306	●	●	●	●	●
Verbesserung im MG-ADL-Gesamtskalenwert um mindestens 3 Punkte					
ALXN1210-MG-306	●	●	●	●	●
Verbesserung im MG-ADL-Gesamtskalenwert um mindestens 4 Punkte					
ALXN1210-MG-306	○	○	○	○	○
Veränderung im QMG-Gesamtskalenwert					
ALXN1210-MG-306	●	●	●	●	●
Verbesserung im QMG-Gesamtskalenwert um mindestens 3 Punkte					
ALXN1210-MG-306	○	○	○	○	○
Verbesserung im QMG-Gesamtskalenwert um mindestens 6 Punkte					
ALXN1210-MG-306	○	○	○	○	○
Veränderung im MGC-Gesamtskalenwert					
ALXN1210-MG-306	○	○	○	○	○
Verbesserung im MGC-Gesamtskalenwert um mindestens 8 Punkte					
ALXN1210-MG-306	○	○	○	○	○
MGFA PIS-Kategorie					
ALXN1210-MG-306	○	○	○	○	○
Veränderung im EQ-5D VAS-Skalenwert					

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	Region	IST zur Baseline	MGFA Klassifikation zur Baseline
ALXN1210-MG-306	○	○	○	○	○
Verbesserung im EQ-5D VAS-Skalenwert um mindestens 10 Punkte					
ALXN1210-MG-306	○	○	○	○	○
Verbesserung im EQ-5D VAS-Skalenwert um mindestens 15 Punkte					
ALXN1210-MG-306	○	○	○	○	○
Inzidenz von Hospitalisierungen					
ALXN1210-MG-306	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d
Veränderung im Neuro-QoL-Fatigue-Gesamtskalenwert					
ALXN1210-MG-306	●	●	●	●	●
Verbesserung im Neuro-QoL-Fatigue-Gesamtskalenwert um mindestens 12 Punkte					
ALXN1210-MG-306					
Veränderung im MG-QoL15r-Gesamtskalenwert					
ALXN1210-MG-306	●	●	●	●	●
Verbesserung im MG QoL15r Gesamtskalenwert um mindestens 5 Punkte					
ALXN1210-MG-306	○	○	○	○	○
Sicherheit					
ALXN1210-MG-306	●	●	●	●	●
Patientenanteil mit Suizidgedanken im C-SSRS					
ALXN1210-MG-306	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post-hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.					

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-112 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 4-112: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für ALXN1210-MG-306 und Alter, Geschlecht, Region, immunsuppressive Therapie (IST) zur Baseline, MGFA Klassifikation zur Baseline

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	Region	IST zur Baseline	MGFA Klassifikation zur Baseline
Veränderung im MG-ADL-Gesamtskalenwert					
ALXN1210-MG-306	p = 0,1782	p = 0,4339	p = 0,7143	p = 0,2733	p = 0,0627
Verbesserung im MG-ADL-Gesamtskalenwert um mindestens 3 Punkte					
ALXN1210-MG-306	p = 0,6363	p = 0,8270	p = 0,8849	p = 0,0753	p = 0,3310
Verbesserung im MG-ADL-Gesamtskalenwert um mindestens 4 Punkte					
ALXN1210-MG-306	p = 0,8634	p = 0,7634	p = 0,6518	p = 0,2460	p = 0,1089
Veränderung im QMG-Gesamtskalenwert					
ALXN1210-MG-306	p = 0,5290	p = 0,3935	p = 0,1512	p = 0,3150	p = 0,2784
Verbesserung im QMG-Gesamtskalenwert um mindestens 3 Punkte					
ALXN1210-MG-306	p = 0,4265	p = 0,0772	p = 0,6148	p = 0,6980	p = 0,1407
Verbesserung im QMG-Gesamtskalenwert um mindestens 6 Punkte					
ALXN1210-MG-306	p = 0,8603	p = 0,2912	p = 0,4703	p = 0,6980	p = 0,8279
Veränderung im MGC-Gesamtskalenwert					
ALXN1210-MG-306	p = 0,2788	p = 0,5884	p = 0,3115	p = 0,2393	**p = 0,0003**
Verbesserung im MGC-Gesamtskalenwert um mindestens 8 Punkte					
ALXN1210-MG-306	p = 0,7722	p = 0,8937	p = 0,8889	p = 0,0520	p = 0,3179
MGFA PIS-Kategorie					
ALXN1210-MG-306	p = 0,1266	p = p = 0,8441	p = 0,4255	p = 0,3010	p = 0,4972
Veränderung im EQ-5D VAS-Skalenwert					
ALXN1210-MG-306	**p = 0,0475**	p = 0,5788	p = 0,7143	p = 0,7727	p = 0,7136
Verbesserung im EQ-5D VAS-Skalenwert um mindestens 10 Punkte					
ALXN1210-MG-306	p = 0,4158	p = 0,4961	p = 0,7493	p = 0,1797	p = 0,5257
Verbesserung im EQ-5D VAS-Skalenwert um mindestens 15 Punkte					
ALXN1210-MG-306	p = 0,3081	p = 0,2791	p = 0,5750	p = 0,3001	p = 0,3191

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	Region	IST zur Baseline	MGFA Klassifikation zur Baseline
Inzidenz von Hospitalisierungen					
ALXN1210-MG-306	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Veränderung im Neuro-QoL-Fatigue-Gesamtskalenwert					
ALXN1210-MG-306	**p = 0,0494**	p = 0,0850	p = 0,5926	p = 0,4221	p = 0,3961
Verbesserung im Neuro-QoL-Fatigue-Gesamtskalenwert um mindestens 12 Punkte					
ALXN1210-MG-306	p = 0,0594	p = 0,7717	p = 0,7225	p = 0,3982	p = 0,4886
Veränderung im MG-QoL15r-Gesamtskalenwert					
ALXN1210-MG-306	p = 0,8240	p = 0,1818	p = 0,8780	p = 0,4739	p = 0,4069
Verbesserung im MG-QoL15r Gesamtskalenwert um mindestens 5 Punkte					
ALXN1210-MG-306	p = 0,1014	p = 0,6396	p = 0,3114	p = 0,7878	p = 0,5845
Unerwünschte Ereignisse					
ALXN1210-MG-306	p = 0,8278	p = 0,2856	p = 0,6219	p = 0,3581	p = 0,9953
UE nach SOC: Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
ALXN1210-MG-306	p = 0,5504	p = 0,9091	p = 0,5934	p = 0,0826	p = 0,9149
UE nach SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
ALXN1210-MG-306	p = 0,1178	p = 0,9031	p = 0,8901	p = 0,7842	p = 0,7267
Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse					
ALXN1210-MG-306	p = 0,3517	p = 0,7672	p = 0,6508	p = 0,5595	p = 0,9321
Nicht-schwere UE nach SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT: Bauchschmerzen					
ALXN1210-MG-306	p = 0,7103	p = 0,6013	p = 0,8197	p = 0,8947	p = 0,6249
Nicht-schwere UE nach SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
ALXN1210-MG-306	**p = 0,0271**	p = 0,3334	p = 0,9260	p = 0,6931	p = 0,5181
Schwere UE					
ALXN1210-MG-306	p = 0,8046	p = 0,0738	p = 0,5475	p = 0,2732	p = 0,6978
UE im Zusammenhang mit der Studienmedikation					
ALXN1210-MG-306	p = 0,7800	p = 0,4106	p = 0,4842	p = 0,6143	p = 0,0779

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	Region	IST zur Baseline	MGFA Klassifikation zur Baseline
UE nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation					
ALXN1210-MG-306	p = 0,6940	p = 0,8493	p = 0,9960	p = 0,9935	p = 0,1004
UE nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation nach SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
ALXN1210-MG-306	p = 0,1756	p = 0,8509	p = 0,8278	p = 0,8941	p = 0,7925
SUE im Zusammenhang mit der Studienmedikation					
ALXN1210-MG-306	p = 0,5812	p = 0,2061	p = 0,9453	p = 0,8024	p = 0,5091
SUE nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation					
ALXN1210-MG-306	p = 0,9002	p = 0,5162	p = 0,7288	p = 0,8583	p = 0,0778
SUE nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation nach SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
ALXN1210-MG-306	p = 0,4296	p = 0,1889	p = 0,9074	p = 0,2787	p = 0,9797
Patientenanteil mit Suizidgedanken im C-SSRS					
ALXN1210-MG-306	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

k.A.: keine Angabe; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse.

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

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

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

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

Im Folgenden werden Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit einem Interaktionsterm von $p < 0,05$ dargestellt. Eine vollständige Darstellung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen unabhängig vom jeweiligen Interaktionsterm findet sich im Anhang 4-G.

MGC

Tabelle 4-113: Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit einem Interaktionsterm $p < 0,05$; Endpunkt: Veränderung relativ zur Baseline im MGC-Gesamtskalenwert

Subgruppe	Statistik	Placebo (N=89)	Ravulizumab (N=86)	Behandlungs-effekt (Ravulizumab - Placebo)	Hedges' g 95 %-KI p-Wert
Veränderung im MGC-Gesamtskalenwert, Subgruppenmerkmal: MGFA Klassifikation zur Baseline, Interaktion: p = 0,0003					
II	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	35 -3,7 (1,00) -5,7; -1,7	36 -5,2 (1,00) -7,1; -3,2	 -1,5 (1,35) -4,1; 1,2	-0,25 -0,71; 0,22 0,2751
III	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	42 -3,8 (0,92) -5,6; -2,0	36 -6,7 (0,98) -8,7; -4,8	 -2,9 (1,28) -5,5; -0,4	-0,49 -0,94; -0,04 0,0236
IV	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	4 6,7 (2,79) 1,2; 12,2	5 -8,4 (2,61) -13,6; -3,3	 -15,1 (3,71) -22,4; -7,8	-2,63 -4,48; -0,71 <0,0001

Die Baseline war definiert als der letzte verfügbare Messwert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments. Falls ein Cholinesterasehemmer nicht mindestens 10 Stunden vor der Erhebung des MGC abgesetzt wurde, wurde die Bewertung der Screening-Visite als Baseline verwendet.

Die LS Mittelwerte und der Behandlungseffekt wurden anhand eines MMRM berechnet, welches die Behandlungsgruppe, den Stratifizierungsfaktor Region, den Wert zur Baseline, die Visite, die Interaktion zwischen Visite und Behandlungsgruppe, das Subgruppenmerkmal, die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal und die Interaktion zwischen Behandlung, Subgruppenmerkmal und Visite umfasste.

Der p-Wert stammt aus der eingeschränkten maximalen wahrscheinlichkeitsbasierten (REML) MMRM Analyse, die prüft, ob die LS Mittelwerte für die beiden Behandlungsgruppen identisch sind. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet.

Die Effektgröße wurde mit Hilfe von Hedges' g geschätzt und mit dem entsprechenden exakten 95 %-KI angegeben.

KI: Konfidenzintervall; IST: immunsuppressive Therapy; LS: Least square; MGFA: Myasthenia Gravis Foundation of America; N: Gesamtanzahl an Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patienten im Analyseset; SE: Standardfehler.

Für den Endpunkt MGC ergab sich in der Subgruppenanalyse nach MGFA Klassifikation zur Baseline eine statistisch signifikante Interaktion zwischen MGFA Klassifikation und Behandlung **(p = 0,0003)**. Für die Subgruppe mit MGFA Klassifikation II zur Baseline zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Studienarmen (Hedges' g = -0,25; 95 %-KI = [-0,71; 0,22]; p = 0,2751). Für die MGFA Klassifikation III zur Baseline wurde anhand von Hedges' g ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden

Studienarmen zum Vorteil von Ravulizumab gezeigt (Hedges‘ g = -0,49; 95 %-KI = [-0,94; -0,04]; p = 0,0236). Für die MGFA Klassifikation IV zur Baseline zeigte sich mit einem Hedges‘ g von -2,63 (95 %-KI = [-4,48; -0,71]; p < 0,0001) ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil unter der Behandlung mit Ravulizumab gegenüber Placebo. Die Effektschätzer in allen drei Subgruppen sind gleichgerichtet und zeigen jeweils einen Vorteil der Therapie mit Ravulizumab gegenüber einer Behandlung mit Placebo an. Für diesen Endpunkt MGC deutet die Subgruppenanalyse bei höherer MGFA Klassifikation zur Baseline auf eine verbesserte Wirkung von Ravulizumab gegenüber Placebo hin. Jedoch wurden entsprechende statistisch signifikante Interaktionsterme für dieses Subgruppenmerkmal in anderen Endpunkten nicht identifiziert, sodass nicht von einer systematischen Effektmodifikation durch die MGFA Klassifikation zur Baseline auszugehen ist.

EQ-5D VAS

Tabelle 4-114: Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit einem Interaktionsterm p < 0,05; Endpunkt: Veränderung relativ zur Baseline im EQ-5D VAS-Skalenwert

Subgruppe	Statistik	Placebo (N=89)	Ravulizumab (N=86)	Behandlungs-effekt (Ravulizumab - Placebo)	Hedges‘ g 95 %-KI p-Wert
Veränderung im EQ-5D VAS-Skalenwert, Subgruppenmerkmal: Alter, Interaktion: p = 0,0475					
18 – 65 Jahre	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	58 4,7 (2,32) 0,1; 9,3	51 5,1 (2,46) 0,2; 10,0	 0,4 (3,23) -6,0; 6,8	0,02 -0,35; 0,40 0,9071
Über 65 Jahre	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	24 -4,0 (3,73) -11,3; 3,4	26 0,6 (3,58) -6,5; 7,6	 4,5 (4,80) -4,9; 14,0	0,25 -0,31; 0,80 0,3455

Die Baseline war definiert als der letzte verfügbare Messwert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments.

Die LS Mittelwerte und der Behandlungseffekt wurden anhand eines MMRM berechnet, welches die Behandlungsgruppe, den Stratifizierungsfaktor Region, den Wert zur Baseline, die Visite, die Interaktion zwischen Visite und Behandlungsgruppe, das Subgruppenmerkmal, die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal und die Interaktion zwischen Behandlung, Subgruppenmerkmal und Visite umfasste.

Der p-Wert stammt aus der eingeschränkten maximalen wahrscheinlichkeitsbasierten (REML) MMRM Analyse, die prüft, ob die LS Mittelwerte für die beiden Behandlungsgruppen identisch sind. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet.

Die Effektgröße wurde mit Hilfe von Hedges’ g geschätzt und mit dem entsprechenden exakten 95 %-KI angegeben.

KI: Konfidenzintervall; IST: immunsuppressive Therapy; LS: Least square; MGFA: Myasthenia Gravis Foundation of America; N: Gesamtanzahl an Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patienten im Analyseset; SE: Standardfehler.

Für den Endpunkt EQ-5D VAS ergab sich in der Subgruppeanalyse nach Alter eine statistisch signifikante Interaktion zwischen Alter und Behandlung (**p = 0,0475**). Für die Subgruppe Alter 18 bis 65 Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Studienarmen (Hedges‘ g = 0,02; 95 %-KI = [-0,35; 0,40]; p = 0,9071). Für die Subgruppe Alter über 65 Jahre wurde ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden

Studienarmen gezeigt (Hedges‘ g = 0,25; 95 %-KI = [-0,31; 0,80]; p = 0,3455). Entsprechende statistisch signifikante Interaktionsterme für dieses Subgruppenmerkmal wurden mit dem Neuro-QoL-Fatigue nur in einem weiteren Endpunkt und darüber hinaus in der SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ innerhalb der nicht-schweren unerwünschten Ereignisse identifiziert (siehe unten). Der Unterschied zwischen den beiden Studienarmen war in beiden Subgruppen für das Merkmal Alter nicht statistisch signifikant, sodass insgesamt nicht von einer systematischen Effektmodifikation durch das Alter auszugehen ist.

Neuro-QoL-Fatigue

Tabelle 4-115: Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit einem Interaktionsterm p < 0,05; Endpunkt: Veränderung relativ zur Baseline im Neuro-QoL-Fatigue-Gesamtskalenwert

Subgruppe	Statistik	Placebo (N=89)	Ravulizumab (N=86)	Behandlungs-effekt (Ravulizumab - Placebo)	Hedges‘ g 95 %-KI p-Wert
Veränderung im Neuro-QoL-Fatigue-Gesamtskalenwert, Subgruppenmerkmal: Alter, Interaktion: p = 0,0494					
18 – 65 Jahre	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	58 -6,7 (2,10) -10,8; -2,5	51 -7,3 (2,24) -11,7; -2,8	 -0,6 (2,92) -6,3; 5,2	-0,03 -0,41; 0,34 0,8494
Über 65 Jahre	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	24 1,3 (3,39) -5,4; 8,0	26 -5,3 (3,23) -11,6; 1,1	 -6,6 (4,33) -15,1; 2,0	-0,40 -0,96; 0,16 0,1296

Die Baseline war definiert als der letzte verfügbare Messwert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments.

Die LS Mittelwerte und der Behandlungseffekt wurden anhand eines MMRM berechnet, welches die Behandlungsgruppe, den Stratifizierungsfaktor Region, den Wert zur Baseline, die Visite, die Interaktion zwischen Visite und Behandlungsgruppe, das Subgruppenmerkmal, die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal und die Interaktion zwischen Behandlung, Subgruppenmerkmal und Visite umfasste.

Der p-Wert stammt aus der eingeschränkten maximalen wahrscheinlichkeitsbasierten (REML) MMRM Analyse, die prüft, ob die LS Mittelwerte für die beiden Behandlungsgruppen identisch sind. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet.

Die Effektgröße wurde mit Hilfe von Hedges’ g geschätzt und mit dem entsprechenden exakten 95 %-KI angegeben.

KI: Konfidenzintervall; IST: immunsuppressive Therapy; LS: Least square; MGFA: Myasthenia Gravis Foundation of America; N: Gesamtanzahl an Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patienten im Analyseset; SE: Standardfehler.

Auch für den Endpunkt Neuro-QoL-Fatigue ergab sich in der Subgruppeanalyse nach Alter eine statistisch signifikante Interaktion zwischen Alter und Behandlung (**p = 0,0494**). Für die Subgruppe Alter 18 bis 65 Jahren zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Studienarmen (Hedges‘ g = -0,03; 95 %-KI = [-0,41; 0,34]; p = 0,8494). Für die Subgruppe Alter über 65 Jahre wurde ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Studienarmen im Neuro-QoL-Fatigue gezeigt (Hedges‘ g = -0,40; 95 %-KI = [-0,96; 0,16]; p = 0,1296). Damit zeigte sich auch in diesem Endpunkt Neuro-QoL-Fatigue für keine der beiden Subgruppen ein statistisch signifikanter Unterschied

zwischen beiden Studienarmen. Entsprechende statistisch signifikante Interaktionsterme für dieses Subgruppenmerkmal wurden mit dem EQ-5D VAS (siehe oben) nur in einem weiteren Endpunkt und darüber hinaus in der SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ innerhalb der nicht-schweren unerwünschten Ereignisse identifiziert (siehe unten). Darüber hinaus gab innerhalb der Subgruppen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen, sodass insgesamt nicht von einer systematischen Effektmodifikation durch das Alter auszugehen ist.

Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Tabelle 4-116: Vollständige Ergebnisse der Subgruppenanalyse – Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (Grad < 3), SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Subgruppe	Placebo (N=89) n/N (%) 95 %-KI [a]	Ravulizumab (N=86) n/N (%) 95 %-KI [a]	Differenz % 95 %-KI [b]	OR 95 %-KI [c]	RR 95 %-KI [c]	p-Wert [d]
Nicht-schwere UE (Grad < 3), SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Subgruppenmerkmal: Alter, Interaktion: p = 0,0271						
18 – 65 Jahre	1/65 (1,5) 0,0; 8,3	13/56 (23,2) 13,0; 36,4	21,7 8,6; 34,8	19,3 2,4; 153,4	15,1 2,0; 111,8	0,0003
Über 65 Jahre	2/24 (8,3) 1,0; 27,0	1/30 (3,3) 0,1; 17,2	-5,0 -21,5; 11,5	0,4 0,0; 4,5	0,4 0,0; 4,2	0,5791

Für nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (Grad < 3) in der SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ ergab sich in der Subgruppeanalyse nach Alter eine statistisch signifikante Interaktion zwischen Alter und Behandlung (**p = 0,0271**). Für die Subgruppe Alter 18 bis 65 Jahren zeigten statistisch signifikant mehr Patienten unter der Behandlung mit Ravulizumab nicht-schwere unerwünschte Ereignisse in dieser SOC als unter der Behandlung mit Placebo (OR = 19,3 (95 %-KI = [2,4; 153,4]; p = 0,0003); RR = 15,1 (95 %-KI = [2,0; 111,8]; p = 0,0003)). Für die Subgruppe Alter über 65 Jahre wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Studienarmen gezeigt (OR = 0,4 (95 %-KI = [0,0; 4,5]; p = 0,5791); RR = 0,4 (95 %-KI = [0,0; 4,2]; p = 0,5791)). Entsprechende statistisch signifikante Interaktionsterme für dieses Subgruppenmerkmal wurden darüber hinaus für keine weiteren UE, SOC oder PT gezeigt, sodass insgesamt nicht von einer systematischen Effektmodifikation durch das Alter auszugehen ist.

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).

Zu bewertendes Arzneimittel Ravulizumab

- Studie ALXN1210-MG-306 (148-150)

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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 4-117: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Teilpopulation b Eculizumab

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
ALXN1210-MG-306	ja	ja	laufend	Doppelt verblindete Phase: 26 Wochen Offene Extensions-phase: Bis zu 4 Jahre	Ravulizumab, Placebo
ECU-MG-301	ja	ja	abgeschlossen	Doppelt verblindete Phase: 26 Wochen Offene Extensions-phase (ECU-MG-302): Bis zu 3 Jahre	Eculizumab, Placebo

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-19 hat, d.h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-19 wurden letztmalig am 2. September 2022 aktualisiert. Bis zu diesem Zeitpunkt wurden vom pharmazeutischen Unternehmer mit den Studien ALXN1210-MG-306 eine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab und ECU-MG-301 eine RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Teilpopulation b Eculizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet erwachsener Acetylcholinrezeptor (AChR) - Antikörper-positiven Patienten mit gMG unter Standardbehandlung initiiert oder durchgeführt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-19 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-118: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Teilpopulation b Eculizumab

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
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.

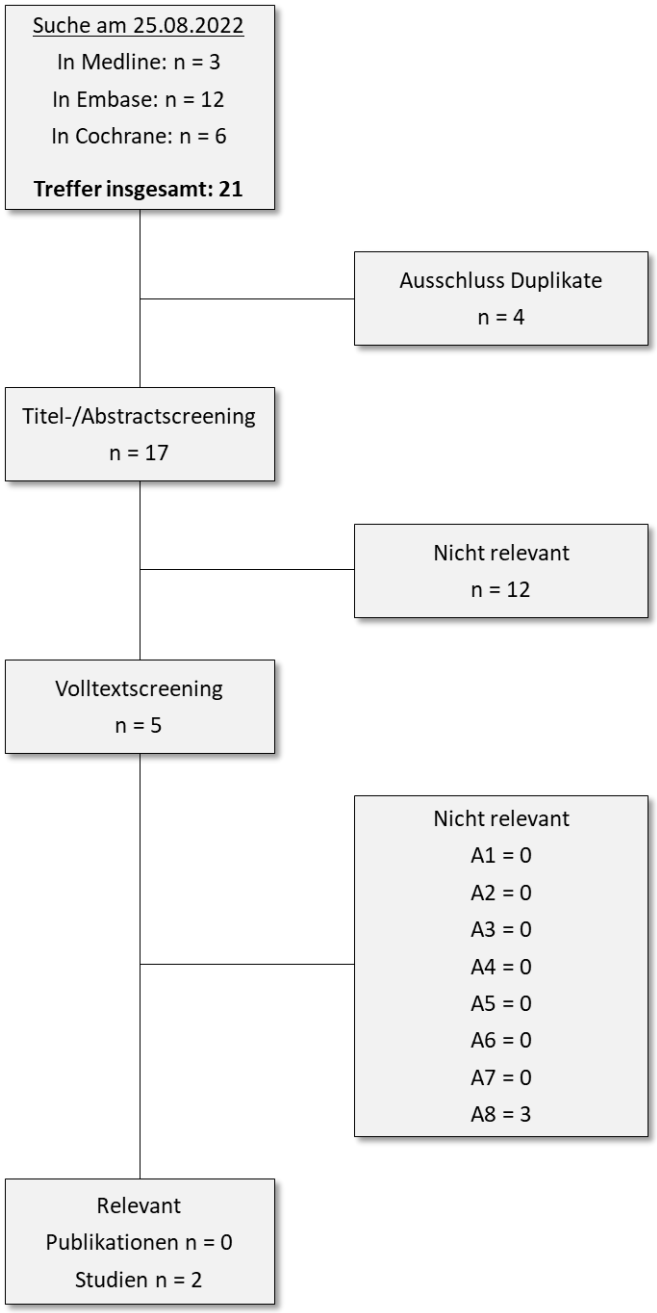

Abbildung 4-9: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab

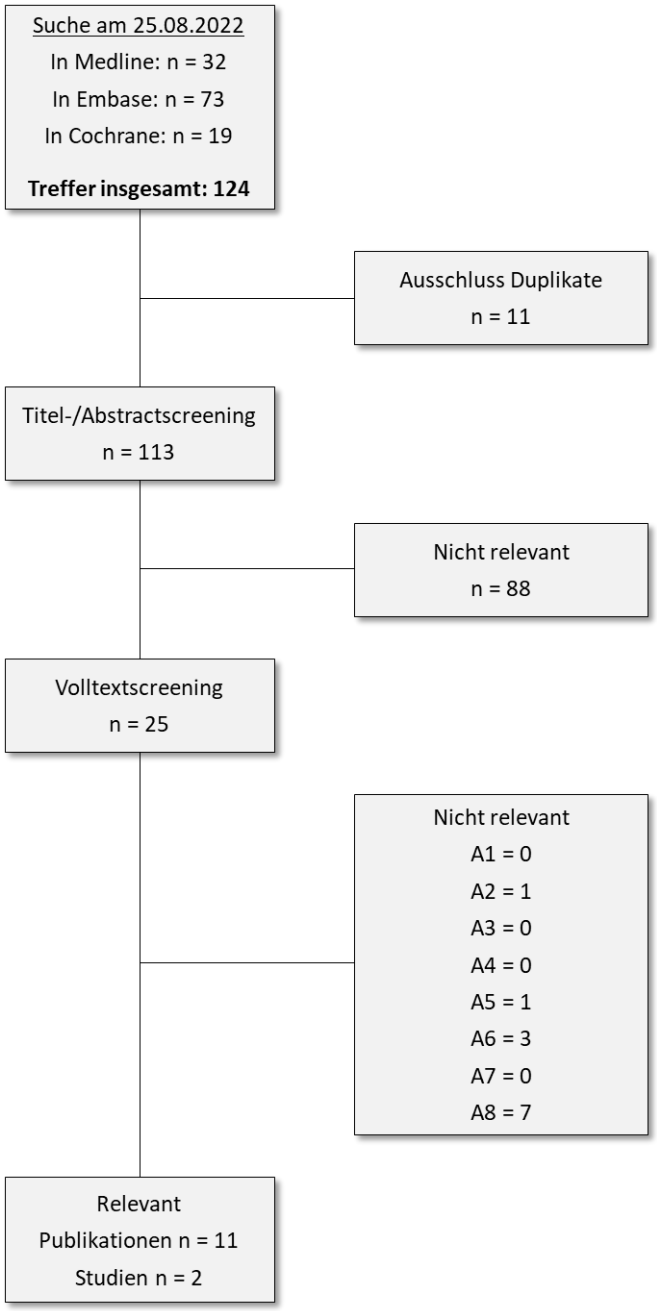

Abbildung 4-10: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Teilpopulation b Eculizumab

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 4-19) 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 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 4-119: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Teilpopulation b Eculizumab

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)**
ALXN1210-MG-306	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03920293 (148) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-003243-39/results (149) https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003243-39-DE (150)	ja	ja	laufend
ECU-MG-301	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01997229 (155) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-003589-15/results (156) https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01997229 (157)	ja	ja	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 4-21 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 in Studienregistern fand vom 31. August bis zum 2 September 2022 statt.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z.B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-19) 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 4-120: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Teilpopulation b Eculizumab

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)
Nicht zutreffend				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-22 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 auf der Internetseite des G-BA fand am 2 September 2022 statt.

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

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten

Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-121: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Teilpopulation b Eculizumab

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arznei-mittels (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])**
Ravulizumab						
Placebo-kontrolliert						
ALXN1210-MG-306	ja	ja	nein	ja (34, 151)	ja (148-150, 152)	nein
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend.						
Eculizumab						
Placebo-kontrolliert						
ECU-MG-306	ja	ja	nein	ja (158)	ja (159, 160) (155-157)	ja (22, 56, 161-169)
aktivkontrolliert						
Nicht zutreffend.						

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.

4.3.2.1.2 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.***

Tabelle 4-122: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie ECU-MG-301 mit dem der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Teilpopulation b (refraktäre gMG-Patienten) Eculizumab

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelt verblindet/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z.B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
ECU-MG-301	RCT, doppelt verblindet, Placebo-kontrolliert, multizentrisch	Erwachsene Patienten mit refraktärer generalisierter Myasthenia gravis (gMG)	Eculizumab: (n = 63) Placebo: (n = 63)	**Screening**: Bis zu 4 Wochen **doppelt verblindete Phase mit Behandlung**: 26 Wochen **Saftey Follow-up:** 8 Wochen	Multinational, 76 Studienzentren in 17 Ländern: Kanada, Vereinigten Staaten, Argentinien, Brasilien, Belgien, Dänemark, Spanien, Deutschland, Italien, Niederlande, Schweden, Tschechische Republik, Ungarn und Türkei 4/2014 – 02/2016	**Primärer Endpunkt:** Wirksamkeit von Eculizumab im Vergleich zu Placebo bei der Behandlung von refraktärer gMG auf der Grundlage der Verbesserung des Myasthenia gravis – Activities of Daily Living (MG-ADL) Fragebogens **Sekundäre Endpunkte**: Verbesserung um mindestens 5 Skalenpunkte im QMG Fragebogen; Verbesserung um mindestens 3 Skalenpunkte im MG-ADL Fragebogen; Veränderung zur Baseline in

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelt verblindet/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z.B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
						Woche 26 im MGC Fragebogen Veränderung im Skalenwert des 15-Component Myasthenia gravis Quality of Life (MG-QoL15) Fragebogens; Sicherheit und Wirksamkeit von Eculizumab im Vergleich zu Placebo Veränderung im Skalenwert des Quality of Life in Neurological Disorders Fatigue (Neuro-QoL Fatigue) Fragebogens

Tabelle 4-123: Charakterisierung der Interventionen – Der eingeschlossenen Studie ECU-MG-301 mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Teilpopulation b (refraktäre gMG-Patienten) Eculizumab

Studie	Eculizumab	Placebo	*ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z.B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.*
ECU-MG-301	**Initialdosis:** Die Patienten erhielten 900 mg Eculizumab als intravenöse Infusion einmal wöchentlich (alle 7 ± 2 Tage) über 4 Wochen, gefolgt von 1200 mg Eculizumab. als fünfte Dosis. **Erhaltungsdosis:** Die Patienten erhielten ab der sechsten Dosis alle zwei Wochen (alle 14 ± 2 Tage) Eculizumab 1200 mg als intravenöse Infusion. **Ergänzende Dosis:** Wurde eine Plasmapherese oder Plasmaaustausch aufgrund einer klinischen Verschlechterung als Notfalltherapie durchgeführt, wurde innerhalb von 60 Minuten nach Beendigung jeder Plasmapherese/Plasmaaustausch-Sitzung eine zusätzliche Dosis der Studienmedikation (2 Ampullen, entsprechend 600 mg Eculizumab) verabreicht. Wenn die Plasmapherese/Plasmaaustausch an einem Tag mit regulärer Verabreichung der Studienmedikation durchgeführt wurde, erhielten die Patienten die reguläre Anzahl von Ampullen innerhalb von 60 Minuten nach jeder Plasmapherese/Plasmaaustausch-Sitzung.	**Initialdosis:** Die Patienten erhielten ein Placebo als intravenöse Infusion einmal wöchentlich (alle 7 ± 2 Tage) über 4 Wochen, gefolgt von einer weiteren Dosis Placebo als fünfte Dosis. **Erhaltungsdosis:** Die Patienten erhielten ab der sechsten Dosis alle zwei Wochen (alle 14 ± 2 Tage) ein entsprechendes Placebo als intravenöse Infusion **Ergänzende Dosis:** Wurde eine Plasmapherese oder Plasmaaustausch aufgrund einer klinischen Verschlechterung als Notfalltherapie durchgeführt, wurde innerhalb von 60 Minuten nach Beendigung jeder Plasmapherese/Plasmaaustausch-Sitzung eine zusätzliche Dosis der Studienmedikation (2 Ampullen, Placebo) verabreicht. Wenn die Plasmapherese/Plasmaaustausch an einem Tag mit regulärer Verabreichung der Studienmedikation durchgeführt wurde, erhielten die Patienten die reguläre Anzahl von Ampullen innerhalb von 60 Minuten nach jeder Plasmapherese/Plasmaaustausch-Sitzung.	Während der gesamten Studie war eine Notfalltherapie (z.B. mit hochdosierten Glukokortikoiden, Plasmaaustausch/Plasmapherese oder Therapie mit intravenös verabreichtem Immunglobulin (IVIg)) erlaubt, wenn bei einem Patienten eine im Protokoll definierte klinische Verschlechterung eintrat. Die Behandlung wurde nach Ermessen des Prüfarztes festgelegt. Zusätzliche Studienmedikation war erforderlich, wenn eine Plasmaaustausch/Plasmapherese- oder IVIg-Notfalltherapie an Tagen ohne Studienbehandlung durchgeführt wurde; keine zusätzliche Dosierung der Studienmedikation war erforderlich, wenn die Plasmaaustausch/Plasmapherese- oder IVIg-Infusion vor der Verabreichung der Studienmedikation an einem Dosierungstag erfolgte. Patienten, die zum Zeitpunkt der Screening-Visite mit einer IST behandelt wurden, durften während der RCT-Phase und der offenen Extensionsphase weiterhin IST erhalten. Während der RCT-Phase der Studie durfte die Dosierung der IST nur geändert und/oder eine neue IST hinzugefügt werden, wenn der Prüfarzt dies als medizinisch notwendig erachtete. Patienten, die zum Zeitpunkt des Screenings eine Therapie mit einem Cholinesterase-Inhibitor erhielten, sollte Dosis und Häufigkeit der Einnahme über

Studie Eculizumab	Placebo	*ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z.B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.*
		den gesamten Studienzeitraum beibehalten. Wurde eine Erhöhung der Dosis der Cholinesterase-Therapie aufgrund von einer zwischenzeitlichen Krankheit oder aus anderen medizinischen Ursachen nötig, war eine Erhöhung der Dosis des Cholinesterase-Inhibitors erlaubt, allerdings sollte die Dosierung so schnell wie möglich auf die Dosierung der Baseline zurückkehren und Alexion sollte über die Änderung informiert werden. Wenn aufgrund klinischer Befunde die Dosis des Cholinesterase-Inhibitors verringert werden sollte, sollte vor der Dosisanpassung die Zustimmung von Alexion eingeholt werden, damit der Patient in der Studie verbleiben konnte. Jegliche Therapie mit Cholinesterase-Inhibitoren sollte mindestens 10 Stunden vor der Erhebung des QMG und MGC Fragebogens pausiert werden. Eine Behandlung mit Rituximab war während der Studie nicht erlaubt.

Tabelle 4-124: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demographische Charakteristika zur Baseline) – Der eingeschlossenen Studie ECU-MG-301 mit dem der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Teilpopulation b (refraktäre gMG-Patienten) Eculizumab (FAS)

Studie **Gruppe**	**ECU-MG-301**		
	Placebo (N = 63)	**Eculizumab (N = 62)**	**Gesamt (N = 125)**
Geschlecht; n (%)			
Männlich	22 (34,9)	21 (33,9)	43 (34,4)
Weiblich	41 (65,1)	41 (66,1)	82 (65,6)
Ethnizität; n (%)			
Nicht Hispanisch oder Latino	50 (79,4)	51 (82,3)	101 (80,8)

Studie Gruppe	ECU-MG-301		
	Placebo (N = 63)	**Eculizumab (N = 62)**	**Gesamt (N = 125)**
Nicht berichtet	0 (0,0)	2 (3,2)	2 (1,6)
Hispanisch oder Latino	10 (15,9)	8 (12,9)	18 (14,4)
Unbekannt	3 (4,8)	1 (1,6)	4 (3,2)
Ethnischer Hintergrund; n (%)			
Weiß	42 (66,7)	53 (85,5)	95 (76,0)
Asiatisch	16 (25,4)	3 (4,8)	19 (15,2)
Schwarz oder Afroamerikanisch	3 (4,8)	0 (0,0)	3 (2,4)
Mehrere	0 (0,0)	1 (1,6)	1 (0,8)
Andere	2 (3,2)	4 (6,5)	6 (4,8)
Unbekannt	0 (0,0)	1 (1,6)	1 (0,8)
Ist der Patient japanischer Abstammung? n (%)			
Ja	9 (14,3)	3 (4,8)	12 (9,6)
Nein	54 (85,7)	59 (95,2)	113 (90,4)
Alter zum Zeitpunkt der ersten Infusion (Jahre)			
Mittelwert (SD)	46,9 (17,98)	47,5 (15,66)	47,2 (16,80)
Median	48,0	44,5	46,0
Min; Max	19; 79	19; 74	19; 79
Körpergewicht zur Baseline (kg)			
Mittelwert (SD)	86,24 (28,072)	87,67 (28,190)	86,95 (28,026)
Median	83,10	80,00	80,70
Min; Max	37,0; 155,5	42,9; 173,6	37,0; 173,6
Größe (cm)			
Mean (SD)	167,07 (9,383)	166,63 (9,684)	166,85 (9,497)
Median	167,50	165,10	166,70
Min; Max	139,7; 184,2	150,1; 186,2	139,7; 186,2
BMI (kg/m2)			
Mean (SD)	30,53 (8,373)	31,37 (8,997)	30,94 (8,663)
Median	30,67	30,15	30,67
Min; Max	17,5; 51,1	14,8; 52,6	14,8; 52,6
Region; n (%)			
Nordamerika	25 (39,7)	21 (33,9)	46 (36,8)
Südamerika	7 (11,1)	5 (8,1)	12 (9,6)
Europa	18 (28,6)	33 (53,2)	51 (40,8)

Studie Gruppe	ECU-MG-301		
	Placebo (N = 63)	**Eculizumab (N = 62)**	**Gesamt (N = 125)**
Asien-pazifisch	5 (7,9)	0 (0,0)	5 (4,0)
Japan	8 (12,7)	3 (4,8)	11 (8,8)
MGFA Klasse während des Screenings (n%)			
Klasse IIa	15 (23,8)	10 (16,1)	25 (20,0)
Klasse IIb	14 (22,2)	8 (12,9)	22 (17,6)
Klasse IIIa	16 (25,4)	20 (32,3)	36 (28,8)
Klasse IIIb	13 (20,6)	17 (27,4)	30 (24,0)
Klasse IVa	2 (3,2)	4 (6,5)	6 (4,8)
Klasse IVb	3 (4,8)	3 (4,8)	6 (4,8)
MGFA Class Randomization Stratification (n%)			
Klasse IIa or IIIa	32 (50,8)	30 (48,4)	62 (49,6)
Klasse IVa	2 (3,2)	4 (6,5)	6 (4,8)
Klasse IIb or IIIb	26 (41,3)	25 (40,3)	51 (40,8)
Klasse IVb	3 (4,8)	3 (4,8)	6 (4,8)
Abkürzungen: N: Gesamtanzahl an Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patienten im Analyseset; SD: Standardabweichung; Min: Minimum; Max: Maximum,			

Tabelle 4-125: Charakterisierung der Studienpopulationen (krankheitsbezogene Charakteristika) – Der eingeschlossenen Studie ECU-MG-301 mit dem der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Teilpopulation b (refraktäre gMG-Patienten) Eculizumab (FAS)

Studie Gruppe	ECU-MG-301		
	Placebo (N = 63)	**Eculizumab (N = 62)**	**Gesamt (N = 125)**
Alter zum Zeitpunkt der MG-Diagnose (Jahre)			
Mittelwert (SD)	38,12 (19,553)	38,02 (17,839)	38,07 (18,647)
Median	32,60	32,65	32,60
Min; Max	7,7; 78,0	5,9; 70,8	5,9; 78,0
Dauer der MG (Jahre)			
Mean (SD)	9,23 (8,405)	9,87 (8,108)	9,55 (8,232)
Median	6,80	7,00	6,90
Min; Max	1,0; 33,8	1,3; 29,7	1,0; 33,8
Maximale klinische MGFA-Klassifizierung vor dem Screening; n (%)			
Klasse II	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Klasse IIa	6 (9,5)	4 (6,5)	10 (8,0)

Klasse IIb	6 (9,5)	4 (6,5)	10 (8,0)
Klasse III	0 (0,0)	1 (1,6)	1 (0,8)
Klasse IIIa	9 (14,3)	9 (14,5)	18 (14,4)
Klasse IIIb	10 (15,9)	9 (14,5)	19 (15,2)
Klasse IV	0 (0,0)	4 (6,5)	4 (3,2)
Klasse IVa	10 (15,9)	7 (11,3)	17 (13,6)
Klasse IVb	13 (20,6)	13 (21,0)	26 (20,8)
Klasse V	9 (14,3)	11 (17,7)	20 (16,0)
Gesamtskalenwert MG-ADL zur Baseline			
Mittelwert (SD)	9,9 (2,58)	10,5 (3,06)	n.b.
Median	9,0	10,0	n.b.
Min; Max	5; 18	5; 18	n.b.
Gesamtskalenwert QMG zur Baseline			
Mittelwert (SD)	16,9 (5,56)	17,3 (5,10)	n.b.
Median	16,0	17,0	n.b.
Min; Max	8; 34	6; 31	n.b.
Gesamtskalenwert MGC zur Baseline			
Mittelwert (SD)	18,9 (5,95)	20,4 (6,13)	n.b.
Median	19,0	21,0	n.b.
Min; Max	7; 40	7; 35	n.b.
Gesamtskalenwert MG-QoL15 zur Baseline			
Mittelwert (SD)	30,7 (12,21)	33,6 (12,21)	n.b.
Median	31,0	33,5	n.b.
Min; Max	6; 60	6; 59	n.b.
Unterstützung durch ein Beatmungsgerät zu einem beliebigen Zeitpunkt vor dem Screening; n (%)			
Ja	14 (22,2)	15 (24,2)	29 (23,2)
Nein	49 (77,8)	47 (75,8)	96 (76,8)
MG-Exazerbation einschließlich Krisenereignisse vor dem Screening; n (%)			
Ja	53 (84,1)	52 (83,9)	105 (84,0)
Nein	10 (15,9)	10 (16,1)	20 (16,0)
Gesamtzahl an Patienten mit Exazerbation vor dem Screening; n (%)			
	52 (82,5)	46 (74,2)	98 (78,4)
Hospitalisierungen auf Grund von MG seit der Diagnose; n (%)			
Ja	48 (76,2)	47 (75,8)	95 (76,0)
Nein	15 (23,8)	15 (24,2)	30 (24,0)
Hospitalisierungen auf Grund von MG innerhalb der letzten 2 Jahre; n (%)			
Ja	29 (46,0)	30 (48,4)	59 (47,2)

Nein	34 (54,0)	32 (51,6)	66 (52,8)
Gesamtzahl der Hospitalisierungen auf Grund von MG innerhalb der letzten 2 Jahre			
Mittelwert (SD)	1,5 (2,51)	1,6 (3,08)	1,5 (2,79)
Median	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0; 12	0; 21	0; 21
Gesamt	95	97	192
Gesamtzahl an Exazerbation vor dem Screening; n			
	316	206	522
Gesamtzahl der Patienten mit MG-Krisenereignissen vor dem Screening; n (%)			
	10 (15,9)	13 (21,0)	23 (18,4)
Gesamtzahl der MG-Krisenereignisse vor dem Screening; n			
	25	24	49
N: Gesamtanzahl an Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patienten im Analyseset; n.b.: nicht berechenbar; SD: Standardabweichung; Max: Maximum; MG: Myasthenia gravis; MG-ADL: Myasthenia gravis-Activities of Daily Living; Min: Minimum.			

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Eculizumab wurde in einer randomisierten, Placebo-kontrollierten und multizentrischen Phase-3-Studie (ECU-MG-301) in Patienten mit refraktärer Myasthenia gravis bewertet. Die Therapie mit Eculizumab oder Placebo erfolgte in der RCT-Phase über einen Zeitraum von 26 Wochen.

Studiendesign und Studiendurchführung

Ort der Durchführung

Die Studie ECU-MG-301 wurde in insgesamt 76 Studienzentren in 17 Ländern durchgeführt: Kanada, Vereinigten Staaten, Argentinien, Brasilien, Belgien, Dänemark, Spanien, Deutschland, Italien, Niederlande, Schweden, Tschechische Republik, Ungarn und in der Türkei.

Studienphasen

ECU-MG-301 ist eine randomisierte, Placebo-kontrollierte und multizentrische Phase-3-Studie zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit von Eculizumab zur intravenösen Infusion in Patienten mit refraktärer Myasthenia gravis. Die Studie besteht aus einer bis zu 4 Wochen langen Screening-Phase, einer anschließenden 26-wöchigen doppelt verblindeten Phase mit Behandlung und einem 8-wöchigen Safety Follow-up.

Ein- und Ausschlusskriterien

Ein für die Studie geeigneter Patient musste alle folgenden Einschlusskriterien erfüllen, um für diese Studie in Frage zu kommen:

1. Männliche und weibliche Patienten sollten zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung ≥18 Jahre alt sein.

2. Die Diagnose Myasthenia gravis (MG) sollte durch folgende Tests gestellt worden sein:

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

        i. Anamnese eines abnormalen neuromuskulären Übertragungstests, nachgewiesen durch Einzelfaserelektromyographie oder repetitive Nervenstimulation

        ii. Positiver Anticholinesterase-Test in der Vorgeschichte (z.B. Edrophoniumchlorid-Test)

        iii. Nachgewiesene Verbesserung der MG-Symptome unter oralen Cholinesterase-Inhibitoren beurteilt durch den Prüfarzt

3. Klinische Klassifikation der Myasthenia gravis Foundation of America (MGFA) Klasse II bis IV liegt beim Screening vor.

4. Myasthenia gravis – Activities of Daily Living (MG-ADL) Gesamtskalenwert sollte beim Screening und bei der Randomisierung (Tag 1) ≥6 sein.

5. Patienten, auf die die folgenden Punkte zutreffen:

    a. Fehlgeschlagene Behandlung über 1 Jahr oder länger mit 2 oder mehr IST (entweder in Kombination oder als Monotherapie) (d.h. anhaltende Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens (anhaltende Schwäche, durchlebte Krisen, oder unfähig, IST zu tolerieren) trotz IST); oder

    b. Mindestens eine IST ist fehlgeschlagen und eine chronische Plasmapherese, Plasmaaustausch oder IVIg war erforderlich, um die Symptome zu kontrollieren (d.h. Patienten, die in den letzten 12 Monaten mindestens alle drei Monate eine Plasmaaustausch oder IVIg zur Behandlung von Muskelschwäche benötigten)

        i. Zu den erlaubten ISTs gehörten unter anderem Glukokortikoide, Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil, Methotrexat, Ciclosporin, Tacrolimus oder Cyclophosphamid.

6. Therapie mit Azathioprin: Patienten sollten seit mindestens 6 Monaten mit Azathioprin behandelt worden sein und seit mindestens 2 Monaten vor dem Screening eine konstante Dosierung erhalten.

7. Wenn Patienten, die an der Studie teilnahmen, andere IST erhielten (d.h. Mycophenolat-Mofetil, Methotrexat, Ciclosporin, Tacrolimus oder Cyclophosphamid), sollten sie die IST seit mindestens 3 Monaten einnehmen und seit mindestens 1 Monat vor dem Screening eine konstante Dosierung erhalten haben.

8. Wenn Patienten, die an der Studie teilnahmen, orale Glukokortikoide erhielten, mussten sie vor dem Screening mindestens 4 Wochen (d.h. 28 Tage) lang eine konstante Dosierung eingenommen haben.

9. Wenn Patienten, die an der Studie teilnahmen, einen Cholinesterase-Inhibitor erhielten, mussten sie vor dem Screening mindestens 2 Wochen lang eine konstante Dosierung erhalten haben.

10. Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter mussten einen negativen Schwangerschaftstest (humanes Choriongonadotropin im Serum) vorweisen. Alle Patientinnen mussten während der Studie eine wirksame, zuverlässige und medizinisch zugelassene Verhütungsmethode während der Studie und bis zu 5 Monate nach Beendigung der Behandlung anzuwenden.

11. Die Patienten mussten eine schriftliche Einverständniserklärung abgeben.

12. Die Patienten müssen imstande und willens sein, die Anforderungen der Studie zu erfüllen.

Ein Patient, der eines der folgenden Ausschlusskriterien erfüllte, kam für diese Studie nicht in Frage:

1. Vorgeschichte eines Thymoms oder Neoplasoms des Thymus.

2. Thymektomien der Vorgeschichte innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening.

3. Schwäche, die nur die Augenmuskeln oder die periokulären Muskeln betrifft (MGFA Klasse I).

4. Myasthene Krisen beim Screening (MGFA Klasse V)

5. Schwangerschaft oder Stillzeit

6. Jegliche systemische bakterielle oder andere Infektion, die nach Einschätzung des Prüfarztes klinisch bedeutsam war und nicht mit geeigneten Antibiotika behandelt worden war

7. Unbehandelte Meningokokken-Infektion

8. Behandlung mit IVIg innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung (Tag 1)

9. Behandlung mit Plasmaaustausch innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung (Tag 1)

10. Behandlung mit Rituximab innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening

11. Teilnahme an einer anderen klinischen Studie oder Exposition gegenüber einem anderen Prüfpräparat, Medizinprodukt oder Verfahren innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening

12. Frühere Behandlung mit Eculizumab

13. Überempfindlichkeit gegen murine Proteine oder gegen einen der Hilfsstoffe von Eculizumab

14. Jeder Gesundheitszustand, der nach Ansicht des Prüfarztes die Teilnahme des Patienten an der Studie beeinträchtigen könnte, ein zusätzliches Risiko für den Patienten darstellt oder die Beurteilung des Patienten beeinträchtigt

Prüfintervention und Dosierung

Jede Ampulle enthielt 300 mg Eculizumab, oder ein entsprechendes Volumen Placebo zur intravenösen Infusion.

Während der doppelt verblindeten RCT-Phase erhielten die Patienten intravenöse Infusionen mit Eculizumab anhand des nachfolgend beschriebenen Behandlungsschemas: In der Initialphase der Studie wurde den Patienten über einen Zeitraum von vier Wochen einmal wöchentlich (alle 7 Tage ± 2 Tage) entweder eine intravenöse Infusion von 3 Ampullen Eculizumab (entspricht einer Dosis von 900 mg Eculizumab) oder einem entsprechendem Volumen Placebo verabreicht. Anschließend wurde die fünfte Dosis (Visite 6/Woche 4) auf 4 Ampullen (entspricht einer Dosis von 1200 mg Eculizumab) erhöht.

In der Erhaltungsphase wurde den Patienten alle 2 Wochen eine Erhaltungsdosis von 4 Ampullen Eculizumab im Behandlungsarm (entspricht einer Dosis von 1200 mg Eculizumab) oder einem entsprechenden Volumen Placebo im Vergleichsarm intravenös verabreicht.

Sollte Plasmapherese oder Plasmaaustausch aufgrund einer klinischen Verschlechterung als Notfalltherapie nötig werden, sollte den Patienten 60 Minuten nach Ende der Plasmapherese/Plasmaaustausch-Anwendung eine zusätzliche Dosis von 2 Ampullen Eculizumab (entspricht 600 mg Eculizumab) oder einem entsprechenden Volumen Placebo intravenös verabreicht werden. Wenn die Plasmapherese/Plasmaaustausch an einem Tag mit regulärer Verabreichung der Studienmedikation durchgeführt wurde, erhielten die Patienten die reguläre Anzahl von Ampullen innerhalb von 60 Minuten nach jeder Plasmapherese/Plasmaaustausch-Sitzung.

Während der gesamten Studie war eine Notfalltherapie (z.B. mit hochdosierten Glukokortikoiden, Plasmaaustausch/Plasmapherese oder Therapie mit intravenös verabreichtem Immunglobulin (IVIg)) erlaubt, wenn bei einem Patienten eine im Protokoll definierte klinische Verschlechterung eintrat. Die Behandlung wurde nach Ermessen des Prüfarztes festgelegt. Zusätzliche Studienmedikation war erforderlich, wenn eine Plasmaaustausch/Plasmapherese- oder IVIg-Notfalltherapie an Tagen ohne Studienbehandlung durchgeführt wurde; keine zusätzliche Dosierung der Studienmedikation war erforderlich,

wenn die Plasmaaustausch/Plasmapherese- oder IVIg-Infusion vor der Verabreichung der Studienmedikation an einem Dosierungstag erfolgte.

Patienten, die zum Zeitpunkt der Screening-Visite mit einer IST behandelt wurden, durften während der RCT-Phase und der offenen Extensionsphase weiterhin IST erhalten. Während der RCT-Phase der Studie durfte die Dosierung der IST nur geändert und/oder eine neue IST hinzugefügt werden, wenn der Prüfarzt dies als medizinisch notwendig erachtete.

Patienten, die zum Zeitpunkt des Screenings eine Therapie mit einem Cholinesterase-Inhibitor erhielten, sollten Dosis und Häufigkeit der Einnahme über den gesamten Studienzeitraum beibehalten. Wurde eine Erhöhung der Dosis der Cholinesterase-Therapie aufgrund von einer zwischenzeitlichen Krankheit oder aus anderen medizinischen Ursachen nötig, war eine Erhöhung der Dosis des Cholinesterase-Inhibitors erlaubt, allerdings sollte die Dosierung so schnell wie möglich auf die Dosierung der Baseline zurückkehren und Alexion sollte über die Änderung informiert werden. Wenn aufgrund klinischer Befunde die Dosis des Cholinesterase-Inhibitors verringert werden sollte, sollte vor der Dosisanpassung die Zustimmung von Alexion eingeholt werden, damit der Patient in der Studie verbleiben konnte. Jegliche Therapie mit Cholinesterase-Inhibitoren sollte mindestens 10 Stunden vor der Erhebung des QMG und MGC Fragebogens pausiert werden.

Zeitraum und Datenschnitte

Der Studienzeitraum begann am 30. April 2014 mit dem ersten Patienten, der randomisiert wurde und endete am 19. Februar 2016 mit dem letzten Patienten, der die Studie abschloss. Die primäre Analyse umfasste die 26-wöchige RCT-Phase für alle Patienten, die an der Studie teilnahmen. Der Studienbericht erschien am 11. November 2016.

Analysepopulationen

Full Analysis Set (FAS): Alle randomisierten Patienten die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation, randomisiert nach Behandlungsarm (Eculizumab oder Placebo), erhalten haben, eine zulässige Baseline-Bewertung im MG-ADL Gesamtskalenwert hatten und mindestens eine Wirksamkeitsbewertung nach der Infusion der Studienmedikation hatten. Alle primären, sekundären oder tertiären Endpunkte wurden für das FAS analysiert.

Per Protocol Set (PPS): Teilmenge des FAS ohne größere Protokollabweichungen während des randomisiert-kontrollierten Zeitraums. Das PPS inkludiert alle Patienten die:

- Keine gravierenden Protokollabweichungen oder Abweichungen bei den Ein- und Ausschlusskriterien, die möglicherweise die Wirksamkeit beeinträchtigt hätten, und
- mindestens 80 % der erforderlichen Wirkstoffdosen eingenommen und 26 Wochen lang an der Studie teilgenommen haben oder mindestens 80 % der erforderlichen Wirkstoffdosen bis zum Abbruch der Studie aufgrund einer klinischen Verschlechterung (z.B. myasthene Krise/Exazerbation) oder aus einem anderen Grund eingenommen haben.

Die Patienten im PP wurden vor dem Datenbanksperre identifiziert.

Als gravierende Protokollabweichungen wurden für die Definition des PPS folgende festgelegt:

- Patienten, die nicht alle Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen
- Patienten, die unzulässige Medikamente (z.B. Rituximab) während der doppelt verblindeten Studienphase einnahmen
- Patienten, die innerhalb von 10 Stunden vor der Erhebung des QMG und MGC Gesamtskalenwert zur Baseline, Woche 26 oder LOCF einen Cholinesterase-Inhibitor eingenommen haben
- Patienten, mit Veränderung der IST Behandlung in Bezug auf Dosis oder Medikation oder deren Begleitmedikation (z.B. Cholinesterase-Inhibitoren) nicht Protokoll-konform waren
- Jegliche Patienten deren Verblindung aufgrund von Notfällen während der Studie vom Prüfarzt aufgehoben werden musste
- Patienten mit jeglichen anderen Protokollabweichungen, die als gravierend bezüglich ihres Effektes für die Wirksamkeitsbewertung eingestuft wurden. Diese wurden durch eine medizinische und statistische Analyse aller Protokollabweichungen vor der Datenbanksperre und der Entblindung ermittelt.

Safety Set (SS): Alle Analysen bezüglich Sicherheit wurden für das Safety Set durchgeführt. Alle Patienten die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation (Eculizumab oder Placebo) erhalten haben. Die Sicherheit wurde bezüglich der jeweiligen Studienarme bewertet.

Patienten, die keine Einverständniserklärung unterschrieben, aber mit der Studienmedikation behandelt wurden, wurden nicht in das Safety Set einbezogen.

Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Set (PK/PD Analysis Set): Alle pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Analysen wurden anhand des PK/PD Analysis Sets durchgeführt. Alle mit Patienten, bei denen während der Studie pharmakokinetische und pharmakodynamische Daten erhoben wurden.

Patientencharakteristika

Demographische Charakteristika zur Baseline

Eine Übersicht der demografischen Patientencharakteristika zur Baseline ist in Tabelle 4-124 dargestellt. In die ECU-MG-301 Studie waren insgesamt 125 Patienten eingeschlossen, von denen 43 männlich (34,4 %) und 82 weiblich (65,6 %) waren. Diese Geschlechterverteilung wurde ebenfalls im Kontrollarm (34,9 % männlich, 65,1 % weiblich) und im Eculizumab-Arm (33,9 % männlich, 66,1 % weiblich) eingehalten.

Die Patienten im Kontrollarm waren zum Großteil der Nicht-Hispanischen oder Latino Ethnizität zugehörig (79,4 %), dies traf auch auf den Eculizumab-Arm (82,3 %) zu. Im Kontrollarm waren mit 42 Patienten (66,7 %) bzw. im Eculizumab-Arm mit 53 Patienten (85,5 %) die Mehrheit der Patienten weiß. 16 Patienten (25,4 %) im Kontrollarm und 3 Patienten (4,8 %) im Eculizumab-Arm hatten einen asiatischen Hintergrund. Im Kontrollarm waren 14,3 % der Patienten von japanischer Abstammung, während im Eculizumab-Arm 4,8 % der Patienten von japanischer Abstammung waren.

Das Alter zum Zeitpunkt der ersten Infusion lag im Kontrollarm durchschnittlich bei 46,9 Jahren (SD = 17,98; Median = 48) und im Eculizumab-Arm bei 47,5 Jahren (SD = 15,66; Median = 44,5). Das mittlere Körpergewicht lag im Kontrollarm bei 86,24 kg (SD = 28,07; Median = 83,10) und im Eculizumab-Arm bei 87,67 kg (SD = 28,19; Median = 80,00). Zudem besaßen die Probanden im Kontrollarm im Mittel einen BMI von 30,53 kg/m^2 (SD = 8,37; Median = 30,67) und im Eculizumab-Arm einen BMI von 31,37 kg/m^2 (SD = 9,00; Median = 30,15). Außerdem besaßen die Probanden im Kontrollarm durchschnittlich eine Größe von 167,07 cm (SD = 9,38; Median = 167,50), während die durchschnittliche Größe im Eculizumab-Arm 166,63 cm (SD = 9,68; Median = 165,10) betrug. In beiden Studienarmen zeigte sich somit hinsichtlich Alter, Größe Körpergewicht und BMI eine ähnliche Verteilung.

Die Probanden der Studie stammten vorwiegend aus Europa mit 51 Patienten (40,8 %) und Nordamerika mit 46 Patienten (36,8 %), sowie zu geringen Teilen aus Südamerika mit 12 Patienten (9,6 %), pazifischen Teilen Asiens mit 5 Patienten (4,0 %) und Japan mit 11 Patienten (8,8 %). Aus Europa stammten im Kontrollarm 18 Patienten (28,6 %) und im Eculizumab-Arm 33 Patienten (53,2 %). Des Weiteren stammten 25 Patienten (39,7 %) des Kontrollarms aus Nordamerika, sowie 21 Patienten (33,9 %) des Eculizumab-Arms. Im Kontrollarm stammten zudem 8 Patienten (12,7 %) aus Japan, 7 Patienten (11,1 %) aus Südamerika und 5 Patienten (7,9 %) aus pazifischen Teilen Asiens. Im Eculizumab-Arm stammten unterdessen 3 Patienten (4,8 %) aus Japan und 5 Patienten (8,1 %) aus Südamerika.

Im Kontrollarm waren 15 Patienten (23,8 %) der MGFA Klasse IIa, 14 Patienten (22,2 %) der MGFA Klasse IIb, 16 Patienten (25,4 %) der MGFA Klasse IIIa, 13 Patienten (20,6 %) der MGFA Klasse IIIb, 2 Patienten (3,2 %) der MGFA Klasse IVa und 3 Patienten (4,8 %) MGFA Klasse IVb zugeordnet. Im Eculizumab-Arm waren 10 Patienten (16,1 %) der Patienten der MGFA Klasse IIa, 8 Patienten (12,9 %) der MGFA Klasse IIb, 20 Patienten (32,3 %) der MGFA Klasse IIIa, 17 Patienten (27,4 %) der MGFA Klasse IIIb, 4 Patienten 6,5 % der MGFA Klasse IVa und 3 Patienten (4,8 %) MGFA Klasse IVb zugeordnet. Nach Kategorien eingeteilt, waren von der Gesamtpopulation der Studie 62 Patienten (49,6 %) der MGFA Klasse IIa oder IIIa, 6 Patienten (4,8 %) der MGFA Klasse IVa, 51 Patienten (40,8 %) der MGFA Klasse IIb oder IIIb und 6 Patienten (4,8 %) der MGFA Klasse IVb zugeordnet. In den Behandlungsarmen waren in der Kategorie der MGFA Klasse IIa oder IIIa im Kontrollarm 32 Patienten (50,8 %) und im Eculizumab-Arm 30 Patienten (48,4 %), der MGFA Klasse IVa im Kontrollarm 2 Patienten (3,2 %) und im Eculizumab-Arm 4 Patienten (6,5 %), der MGFA Klasse IIb oder IIIb im Kontrollarm 26 Patienten (41,3 %) und im Eculizumab-Arm 25 Patienten (40,3 %), und

in der MGFA Klasse IVb im Kontrollarm und im Eculizumab-Arm jeweils 3 Patienten (4,8 %) eingeordnet.

Zusammenfassend lässt sich aussagen, dass die Patientencharakteristika beider Studienarme vergleichbar waren.

Krankheitsspezifische Charakteristika

In Tabelle 4-125 wird eine Übersicht der krankheitsbezogene Patientencharakteristika zur Baseline dargestellt. In die ECU-MG-301 Studie waren insgesamt 125 Patienten eingeschlossen. Das durchschnittliche Alter dieser Patienten betrug 38,07 Jahre (SD = 18,65; Median = 32,60). In den Behandlungsarmen lag Durchschnittsalter auf einem vergleichbaren Niveau mit durchschnittlich 38,12 Jahren (SD = 19,55; Median = 32,60) im Placebo-Arm und 38,02 Jahren (SD = 17,84; Median = 32,65) im Eculizumab-Arm.

Vor dem Screening war der größte Anteil der Studienpopulation mit 26 Patienten (20,8 %) maximal in die Klasse IVb der klinischen MGFA-Klassifizierung eingestuft. Dieser Schwerpunkt fand sich ebenfalls in den Behandlungsarmen. Von den Patienten unter Placebo war kein Patient der Klasse II zugeordnet. In die Klasse IIa und die Klasse IIb wurden 6 Patienten eingestuft (9,5 %). Auch der Klasse III war kein Patient der Placebo-Gruppe zugeordnet. Nach der MGFA-Klassifizierung wurde für 9 Patienten (14,3 Prozent) die Klasse IIIa und für 10 Patienten (15,9%) die Klasse IIIb angegeben. Für kein Patient der Placebo-Gruppe war die maximale Klasse die Klasse IV. In die Klasse IVa wurden 10 Patienten (15,9 %) eingestuft und die meisten Patienten wurden mit 13 Patienten (20,6 %) in die Klasse IVb eingestuft. Die Klasse V wurde bei 9 Patienten (14,3 %) als maximale klinische MGFA-Klassifizierung vor dem Screening angegeben. Auch für die Patienten der Eculizumab-Gruppe wurde in die Klasse II als maximale klinische MGFA-Klassifizierung kein Patient eingestuft. In der Klasse IIa und der Klasse IIb wurden jeweils 4 Patienten (6,5 %) angegeben. Der Klasse III war 1 Patient (1,6 %) und den Klassen IIIa und Klasse IIIb 9 Patienten (14,5 %) zugeordnet. Von den Eculizumab-Patienten waren 4 Patienten (6,5 %) der Klasse IV, 7 Patienten (11,3 %) der Klasse IVa, 13 Patienten (21,0 %) der Klasse IVb und 11 Patienten (17,7 %) der Klasse V zugeordnet.

Im gesamtskalenwert des MG-ADL wurden zur Baseline für die Placebo-Gruppe durchschnittlich 9,9 Punkte (SD = 2,58; Median = 9,0) angegeben. Für die Patienten der Eculizumab-Gruppe wurde mit durchschnittlich 10,5 Punkten (SD = 3,06; Median = 10,0) ein nur geringfügig höherer Wert angezeigt. Auch für den QMG-Gesamtskalenwert wurden zur Baseline in den Behandlungsgruppen vergleichbare durchschnittliche Punkte angegeben. Für die Patienten mit Placebo betrug der durchschnittlich Gesamtskalenwert 16,9 Punkte (SD = 5,56; Median = 16,0), für die Patienten mit Eculizumab lag der Wert im Mittel bei 17,3 Punkten (SD = 5,10; Median = 17,0). Der MGC-Gesamtskalenwert umfasste für die Placebo-Gruppe zur Baseline durchschnittlich 18,9 Punkte (SD = 5,95; Median = 19,0) und für die Eculizumab-Gruppe im Mittel 20,4 Punkte (SD = 6,13; Median = 21,0).

Von den Probanden der Studie wurden der Großteil bis zum Screening nicht durch ein Beatmungsgerät unterstützt. Bei 29 Patienten (23,2 %) war eine solche Unterstützung hingegen

notwendig. In den Behandlungsarmen war diese Verteilung vergleichbar ausgeprägt. Von den mit Placebo behandelten Patienten wurden 14 (22,2 %) bereits bis zum Screening zu einem beliebigen Zeitpunkt durch ein Beatmungsgerät unterstützt. Hingegen war dies bei 49 Patienten (77,8 %) nicht eingetreten. Bei den Patienten der Eculizumab-Gruppe handelte es sich um 15 Patienten (24,2 %) mit und 47 Patienten (75,8 %) ohne bis zum Screening erfolgte Beatmung durch ein Beatmungsgerät.

Zusammenfassend waren die krankheitsbezogenen Patientencharakteristika beider Studienarme zur Baseline vergleichbar.

Patientenrelevante Endpunkte

Um die Sicherheit, Verträglichkeit und klinische Wirksamkeit von Eculizumab zu bewerten, wurden folgende Endpunkte erhoben:

Mortalität

- Inzidenz von Tod

Morbidität

- Veränderung von Alltagsaktivitäten gemessen anhand der Veränderung im Gesamtskalenwert oder im Skalenwert der Subkomponenten des Myasthenia gravis – Activities of Daily Living (MG-ADL) Fragebogen, sowie am Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert des MG-ADL

- Ausprägung der Muskelschwäche bestimmt anhand der Veränderung im Gesamtskalenwert oder in Skalenwerten der Subkomponenten des Quantitative Myasthenia gravis (QMG) Fragebogen, sowie im Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert des QMG und Veränderung im Gesamtskalenwert des Myasthenia gravis Composite (MGC) Fragebogen sowie Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert des MGC

- Therapieansprechen ermittelt anhand der Myasthenia gravis Foundation of America Post-Intervention Status (MGFA-PIS) -Kategorie

- Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen anhand der Veränderung im Skalenwert der European Quality of Life 5-Dimensions visuelle Analogskala (EQ-5D VAS) und dem Patientenanteil mit einer Verbesserung im Skalenwert der EQ-5D VAS

- Fatigue gemessen als Veränderung im Gesamtskalenwert des Neurological Quality of Life-Fatigue (Neuro-QoL-Fatigue) Fragebogen und dem Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert des Neuro-QoL-Fatigue

Lebensqualität

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität ermittelt im 15-Component Myasthenia gravis Quality of Life (MG-QoL15) Fragebogen als Veränderung im Gesamtskalenwert sowie Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert

Sicherheit

- Inzidenz von Unerwünschten Ereignissen und Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignissen
- Immunogenität festgestellt über Anti-drug antibodies (ADA)
- Suizidalität als Patientenanteil mit Suizidgedanken ermittelt anhand der Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)

PK/PD Parameter

- Pharmakokinetik (PK) Parameter: Maximale Serumkonzentration und Serumkonzentration von Ravulizumab am Ende eines Dosierungsintervalls
- Pharmakodynamik (PD) Parameter: Serumkonzentration von freiem Komplementfaktor C5

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 4-126: Matrix aller im Dossier eingeschlossenen Studienendpunkte mit Ravulizumab (Studie ALXN1210-MG-306) und Eculizumab (Studie ECU-MG-301, zweckmäßige Vergleichstherapie der Teilpopulation b)

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	Teilpopulation b	
			ALXN1210-MG-306	ECU-MG-301
Morbidität	Veränderung von Alltagsaktivitäten	Veränderung im Gesamtskalenwert des MG-ADL	X[1]	X[1]
		Veränderung im Skalenwert der Subkomponenten des MG-ADL	X[E]	X[3]
		Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert des MG-ADL	X[2]	X[2]
	Ausprägung der Muskelschwäche	Veränderung im Gesamtskalenwert des QMG	X[2]	X[2]
		Veränderung im Skalenwert der Subkomponenten des QMG	X[E]	X[2]
	Allgemeiner Gesundheitszustand	Veränderung im Skalenwert der EQ-5D VAS	X[E]	X[3]
	Fatigue	Veränderung im Gesamtskalenwert des Neuro-QoL-Fatigue	X[2]	X[3]
Sicherheit	UE und SUE	Inzidenz von UE und SUE	X	X

X: Endpunkt wurde erhoben; X[1]: primärer Endpunkt; X[2]: sekundärer Endpunkt; X[3]: tertiärer Endpunkt; X[E]: explorativer Endpunkt.

EQ-5D-5L VAS: European Quality of Life 5-Dimensions 5-Level visuelle Analogskala; MG: Myasthenia gravis; MG-ADL: Myasthenia Gravis – Activities of Daily Living; MGC: Myasthenia Gravis Composite; Neuro-QoL-Fatigue: Neurological Quality of Life-Fatigue; QMG: Quantitative Myasthenia Gravis.

4.3.2.1.3.1 Veränderung von Alltagsaktivitäten – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-127: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Placebo	Ravulizumab	Eculizumab
1	ALXN1210-MG-306	●	●	
1	ECU-MG-301	●		●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

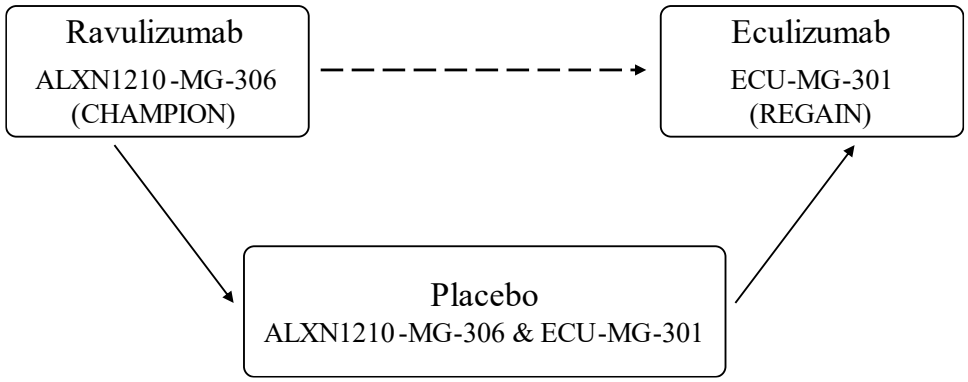

Abbildung 4-11: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs von Ravulizumab gegen Eculizumab über den Brückenkomparator Placebo

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

Tabelle 4-128: Operationalisierung von Veränderung von Alltagsaktivitäten

Studie	Operationalisierung
Studienüber-greifend	Die Veränderung von Alltagsaktivitäten wurden durch den krankheitsspezifischen Fragebogen Myasthenia Gravis – Activities of Daily Living (MG-ADL) erfasst. Mit dem Fragebogen werden die Häufigkeit und der Schweregrad der wichtigsten MG-Symptome erfasst. Dabei werden mit acht Fragen, die am häufigsten betroffenen Funktionalitäten bewertet:

	Beeinträchtigungen des Auges (2 Fragen), Beeinträchtigungen des Bulbus (3 Fragen), Beeinträchtigungen der Atmung (1 Frage) und der Grobmotorik oder der Extremitäten (jeweils eine Frage). In diesem Instrument wird jede Frage mit Werten von 0 Punkten (normal) bis 3 Punkten (am schwersten betroffen/eingeschränkt) beantwortet. Die Gesamtskala des MG-ADL reicht von 0 Punkten bis einschließlich 24 Punkten. Höhere Punktzahlen weisen dabei auf stärker ausgeprägte Symptome hin. Es handelt sich beim MG-ADL um einen patientenberichteten Fragebogen, der in beiden dargestellten Studien von einem ordnungsgemäß ausgebildeten klinischen Bewerter durchgeführt werden sollte, welcher im Verlauf der Studien vorzugsweise nicht gewechselt werden sollte. Der Erhebungszeitraum für den MG-ADL umfasste in beiden dargestellten Studien die letzten 7 Tage oder die Zeit seit der letzten Visite, wenn das Intervall kürzer als 7 Tage war.
ALXN1210-MG-306	Dargestellt in Tabelle 4-32
ECU-MG-301	Der MG-ADL wurde in der Studie ECU-MG-301 zum Screening und zu den Zeitpunkten an Tag 1, sowie während der RCT-Phase in Woche 1 bis 4, 8, 10, 12, 16, 20 und 26 erhoben und jeweils als Veränderung relativ zur Baseline ausgewertet. Außerdem wurde der MG-ADL zur Follow-Up Visite sowie bei Visiten zur Evaluation von myasthenen Krisen oder Verschlechterungen/Exazerbationen erhoben. Die Bewertung des MG-ADL sollte in der Studie ECU-MG-301 basierend auf den Angaben der Patienten von einem geschulten und zertifizierten klinischen Bewerter durchgeführt werden. Zu diesem Zweck wurden die klinischen Bewerter von Alexion für die Durchführung der MG-ADL-Bewertungen geschult und zertifiziert. Der klinische Bewerter konnte ein Neurologe, ein Physiotherapeut oder ein oder ein anderes vom leitenden Prüfarzt delegiertes Mitglied des Studienteams sein, wobei vorzugsweise derselbe klinische Bewerter alle Evaluierungen am jeweiligen Studienort durchführen sollte. Die Baseline der RCT-Phase wurde definiert als der letzte verfügbare Wert vor der Behandlung (erste Infusion des Studienmedikaments) für alle Probanden, unabhängig von der Behandlungsgruppe. Die Baseline-Bewertung war in der Regel die Bewertung an Tag 1. Wenn die Bewertung von Tag 1 fehlte oder ein Teil der Bewertung von Tag 1 fehlte (z.B. ein Item des MG-ADL), wurde die Screening-Bewertung oder der entsprechende Teil der Screening-Bewertung als Ausgangsbewertung verwendet. Im FAS waren alle randomisierten Patienten enthalten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments (Eculizumab) oder Placebo und mindestens eine Wirksamkeitsbewertung nach Infusion des Studienmedikaments erhalten haben. Die Baseline-Charakteristika sind in Abschnitt 4.2.5.1 zusammengefasst. Die verwendeten Studiendaten basieren auf einem Datenschnitt vom 01.06.2016. Der MG-ADL-Gesamtskalenwert setzt sich zusammen aus vier Subkomponenten zusammen, welche einzeln erfasst wurden: • Bulbär (3 Items): Summe der Items zu sprechen, kauen und schlucken • Extremitäten (2 Items): Summe der Items zu den Beeinträchtigungen der Fähigkeit, Zähne zu putzen oder Haare zu kämmen und, sich von einem Stuhl zu erheben • Atmung (1 Item): Item zur Atmung • Augen (2 Items): Summe der Items zu Diplopie und Ptosis
Indirekter Vergleich	Um für Patienten mit AChR-positiver refraktärer gMG (Teilpopulation b) einen adäquaten Vergleich der Wirksamkeit der Therapie mit Ravulizumab gegenüber der entsprechenden zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab abzubilden wurde ein mittels IPW (engl. inverse-propensity weighting) adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher über den Brückenkomparator Placebo dargestellt (143). Dafür wurde der Behandlungseffekt als Differenz zwischen der durchschnittlichen Veränderung im Gesamtskalenwert relativ zur Baseline unter der Therapie mit dem Prüfmedikament Ravulizumab (ALXN1210-MG-306) und unter Placebo zum Ende der RCT-Phase (Woche 26) ausgewertet. Gleichermaßen wurde Behandlungseffekt als Differenz zwischen der mittleren Veränderung relativ zur Baseline unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Teilpopulation b Eculizumab (ECU-MG-301) und unter Placebo zum

Ende der RCT-Phase (Woche 26) ermittelt. Darüber hinaus wurde der jeweilige Behandlungseffekt zwischen Prüfmedikament bzw. zweckmäßiger Vergleichstherapie und dem Placebo mittels Fläche unter der Kurve (engl. area under the curve, AUC) über den Verlauf der jeweiligen RCT-Phase von Woche 0 bis Woche 26 dargestellt. Der dadurch über Placebo verankerte additive Behandlungseffekt von Ravulizumab gegenüber Eculizumab wurde berichtet. Für alle Werte wurde das jeweilige 95 %-KI dargestellt, welche für die AUC mittels Bootstrapping-Ansatz ermittelt wurden.

Zusätzlich zum Gesamtskalenwert des MG-ADL wurde der Behandlungseffekt anhand der durchschnittlichen Veränderung relativ zur Baseline in den Skalenwerten der Subkomponenten (siehe oben) zum Ende der RCT-Phase, sowie über den Verlauf mittels AUC dargestellt.

Neben der durchschnittlichen Veränderung relativ zur Baseline wurde auch der Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert des MG-ADL zum Ende der RCT-Phase (Woche 26) von mindestens 3 Punkten (Verringerung von ≥ 3 Punkten), sowie um mindestens 4 Punkte (Verringerung von ≥ 4 Punkten) relativ zur Baseline dargestellt. Für Patienten, deren Werte zu Woche 26 fehlten, wurden die Werte mittels LOCF (engl. last observation carried forward) imputiert. Der indirekte Vergleich von Respondern wurde unter Anwendung von log Odds Ratio (OR) mittels der Logit-Link-Funktion berechnet. Zur Bestimmung des relativen Risikos (RR) wurde die durchschnittliche Wahrscheinlichkeit des Ansprechens auf Placebo in beiden Studien verwendet, um die Wahrscheinlichkeit des Ansprechens auf die einzelnen Behandlungen zu ermitteln. Das OR und das RR zeigen die Wahrscheinlichkeit einer Verbesserung unter Ravulizumab im Vergleich zur Wahrscheinlichkeit einer Verbesserung unter Eculizumab an. Für beide Effektschätzer wurden sowohl das 95 %-KI sowie der entsprechende p-Wert ermittelt.

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 4-129: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung von Alltagsaktivitäten in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ALXN1210-MG-306 (RCT-Phase)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ECU-MG-301	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der RCT-Phase (bis Woche 26) war die Studie ALXN1210-MG-306 doppelt verblindet, randomisiert und kontrolliert. Auf Studienebene besteht somit ein geringes

Verzerrungspotential. Die Veränderung von Alltagsaktivitäten von gMG-Patienten wurde anhand des MG-ADL bei allen Studienteilnehmern valide erhoben. Die Patienten der Studie ALXN1210-MG-306 wurden gemäß Randomisierung und unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet, sodass das ITT-Prinzip adäquat erfüllt wurde. Sowohl die Studienteilnehmer wie auch die Prüfärzte und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation bzw. der Randomisierung verblindet, was unter anderem durch unabhängige externe Auswertung der Laborwerte möglich war. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Für den Endpunkt „Veränderung von Alltagsaktivitäten von gMG-Patienten anhand des MG-ADL" der Studie ALXN1210-MG-306 wird somit ein geringes Verzerrungspotential angenommen.

Falls ein Patient eines der Kriterien für einen vorzeitigen Studienaustritt wie bspw. die Early-Escape-Kriterien erfüllte, wurde er entsprechend des Protokolls entblindet und bei fortlaufender Studienteilnahme für den weiteren Verlauf der Studie zensiert.

Die Studie ECU-MG-301 bestand ebenfalls aus einer 26-wöchigen doppelt verblindeten, randomisierten und kontrollierten RCT-Phase. Die Patienten wurden gemäß Randomisierung und unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet, sodass das ITT-Prinzip adäquat erfüllt wurde. Sowohl die Studienteilnehmer wie auch die Prüfärzte und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation bzw. der Randomisierung verblindet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Für den Endpunkt „Veränderung von Alltagsaktivitäten von gMG-Patienten anhand des MG-ADL" der Studie ECU-MG-301 wird somit ein geringes Verzerrungspotential angenommen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderungen von Alltagsaktivitäten (MG-ADL) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Veränderung von Alltagsaktivitäten im Gesamtskalenwert des MG-ADL

Tabelle 4-130: Veränderung von Alltagsaktivitäten: IPW-adjustierter indirekter Vergleich der Veränderung im Gesamtskalenwert des MG-ADL relativ zur Baseline am Ende der RCT-Phase (Woche 26) und über den Verlauf bis zum Ende der RCT-Phase (Woche 0 bis 26; engl. area under the curve, AUC) in den Studien ALXN1210-MG-306 (Ravulizumab) und ECU-MG-301 (Eculizumab)

Visite	Statistik	ALXN1210-MG-306		ECU-MG-301	
		Ravulizumab	Placebo	Eculizumab	Placebo
Woche 26					
Veränderung zur Baseline	Mittelwert 95 %-KI	-3,30 -3,78; -2,80	-1,47 -1,95; -0,89	-3,82 -4,15; -3,02	-1,69 -1,78; -0,81
	Behandlungseffekt (SE) [a] 95 %-KI	-1,83 -2,58; -1,14		-2,12 -3,04; -1,50	
Indirekter Vergleich nach Bucher	Behandlungseffekt (SE) 95 %-KI p-Wert	0,29 -0,71; 1,42 0,60			

Visite	Statistik	ALXN1210-MG-306		ECU-MG-301	
		Ravulizumab	Placebo	Eculizumab	Placebo
Woche 0 bis 26 (AUC)					
Veränderung zur Baseline	Mittelwert 95 %-KI [c]	-3,11 -3,58; -2,75	-1,65 -1,99; -1,24	-3,45 -3,76; -2,83	-1,41 -1,44; -0,59
	Behandlungseffekt (SE) 95 %-KI [c]	-1,46 -2,11; -1,00		-2,04 -2,91; -1,57	
Indirekter Vergleich nach Bucher	Behandlungseffekt (SE) 95 %-KI p-Wert	0,58 -0,20; 1,49 0,21			

Die Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments. Fehlende Werte zu Woche 26 wurden mittels LOCF (engl. last observation carried forward) imputiert.

Für alle Werte wurde das jeweilige 95 % Konfidenzintervall (KI) dargestellt, welche für die AUC mittels Bootstrapping-Ansatz ermittelt wurden.

Tabelle 4-130 stellt die Ergebnisse des mittels IPW (engl. inverse-propensity weighting) adjustierten indirekten Vergleichs (engl. indirect treatment comparison, ITC) zwischen Ravulizumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Teilpopulation b Eculizumab für die Veränderung von Alltagsaktivitäten im MG-ADL-Gesamtskalenwert dar. Dafür wurden die Daten zu Ravulizumab aus der RCT ALXN1210-MG-306 über den Brückenkomparator Placebo mit den Daten zu Eculizumab aus der RCT ECU-MG-301 verglichen (siehe Abschnitt 4.2.5.6). Dargestellt sind sowohl die Werte für das Ende der jeweiligen RCT-Phase der Studien zu Woche 26 sowie die Werte über den Verlauf der Studien mittels Fläche unter der Kurve (engl. area under the curve, AUC).

Im IPW-adjustierten indirekten Vergleich lag zu Woche 26 der Studie ALXN1210-MG-306 im Ravulizumab-Arm eine Veränderung relativ zur Baseline von durchschnittlich -3,30 Punkten (KI = [-3,78; -2,80]) im MG-ADL-Gesamtskalenwert vor. Für den Placebo-Arm wurden entsprechend -1,47 Punkte (KI = [-1,95; -0,89]) als mittlere Veränderung relativ zur Baseline im MG-ADL-Gesamtskalenwert berechnet. Im Vergleich beider Studienarme zeigte sich so ein Behandlungseffekt von -1,83 Punkten (KI = [-2,58; -1,14]) zum Vorteil der Behandlung mit Ravulizumab gegenüber Placebo.

Zum Ende der RCT-Phase der Studie ECU-MG-301 (Woche 26) wurden für den Eculizumab-Arm nach IPW-Adjustierung im Mittel -3,82 Punkte (KI = [-4,15; -3,02]) Veränderung relativ zur Baseline im MG-ADL-Gesamtskalenwert berechnet. Für den Placebo-Arm dieser Studie ergaben sich nach IPW-Adjustierung durchschnittlich -1,69 Punkte (KI = [-1,78; -0,81]) Veränderung relativ zur Baseline. Daraus ergab sich ein Behandlungseffekt von Eculizumab gegenüber Placebo von -2,12 Punkten (KI = [-3,04; -1,50]) im MG-ADL-Gesamtskalenwert.

Im mittels IPW adjustierten indirekten Vergleich ergab sich für die Teilpopulation b ein Behandlungseffekt von Ravulizumab gegenüber Eculizumab von **0,29 Punkten** (KI = [-0,71; 1,42]; **p = 0,60**) und somit kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungen bezüglich der Veränderung im Gesamtskalenwert des MG-ADL. Auch im

Vergleich über den Studienverlauf von Woche 0 bis Woche 26 war der Unterschied der Behandlung mit Ravulizumab zu Eculizumab im IPW-adjustierten indirekten Vergleich nicht statistisch signifikant (**0,58 Punkte** (KI = [-0,20; 1,49]; **p = 0,21**). Somit zeigte sich zu Woche 26 eine vergleichbare Wirksamkeit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab für die Veränderung von Alltagsaktivitäten im MG-ADL-Gesamtskalenwert.

Veränderung der Alltagsaktivität im Skalenwert der Subkomponenten des MG-ADL

Tabelle 4-131: Veränderung von Alltagsaktivitäten: IPW-adjustierter indirekter Vergleich der Veränderung im Skalenwert der Subkomponenten des MG-ADL relativ zur Baseline am Ende der RCT-Phase (Woche 26) und über den Verlauf bis zum Ende der RCT-Phase (Woche 0 bis 26; engl. area under the curve, AUC) in den Studien ALXN1210-MG-306 (Ravulizumab) und ECU-MG-301 (Eculizumab)

Visite	Statistik	ALXN1210-MG-306		ECU-MG-301	
		Ravulizumab	Placebo	Eculizumab	Placebo
Bulbär					
Woche 26					
Veränderung zur Baseline	Mittelwert 95 %-KI	-1,22 -1,45; -1,00	-0,69 -0,95; -0,39	-1,35 -1,54; -1,13	-0,89 -0,96; -0,44
	Behandlungseffekt [a] 95 %-KI	-0,53 -0,93; -0,20		-0,46 -0,96; -0,26	
Indirekter Vergleich nach Bucher	Behandlungseffekt 95 %-KI p-Wert	-0,07 -0,45; 0,54 0,82			
Woche 0 bis 26 AUC					
Veränderung zur Baseline	Mittelwert 95 %-KI [c]	-1,26 -1,51; -1,15	-0,79 -0,96; -0,56	-1,28 -1,45; -1,12	-0,63 -0,61; -0,22
	Behandlungseffekt 95 %-KI [c]	-0,47 -0,85; -0,28		-0,66 -1,12; -0,59	
Indirekter Vergleich nach Bucher	Behandlungseffekt 95 %-KI p-Wert	0,19 -0,10; 0,66 0,43			
Extremitäten					
Woche 26					
Veränderung zur Baseline	Mittelwert 95 %-KI	-0,92 -1,17; -0,73	-0,55 -0,77; -0,37	-0,93 -0,97; -0,57	-0,58 -0,78; -0,33
	Behandlungseffekt [a] 95 %-KI	-0,37 -0,67; -0,11		-0,35 -0,53; 0,09	
Indirekter Vergleich nach Bucher	Behandlungseffekt 95 %-KI p-Wert	-0,02 -0,58; 0,21 0,94			
Woche 0 bis 26 AUC					
Veränderung zur Baseline	Mittelwert 95 %-KI [c]	-0,84 -1,02; -0,65	-0,49 -0,65; -0,36	-0,75 -0,79; -0,47	-0,45 -0,61; -0,24

Visite	Statistik	ALXN1210-MG-306		ECU-MG-301	
		Ravulizumab	Placebo	Eculizumab	Placebo
	Behandlungseffekt 95 %-KI [c]	-0,36 -0,57; -0,12		-0,30 -0,46; 0,03	
Indirekter Vergleich nach Bucher	Behandlungseffekt 95 %-KI p-Wert	-0,05 -0,47; 0,18 0,80			
Atmung					
Woche 26					
Veränderung zur Baseline	Mittelwert 95 %-KI	-0,32 -0,42; -0,21	-0,14 -0,25; -0,02	-0,43 -0,52; -0,31	-0,03 -0,06; 0,14
	Behandlungseffekt [a] 95 %-KI	-0,18 -0,34; -0,02		-0,40 -0,60; -0,31	
Indirekter Vergleich nach Bucher	Behandlungseffekt 95 %-KI p-Wert	0,22 0,05; 0,48 0,06			
Woche 0 bis 26 AUC					
Veränderung zur Baseline	Mittelwert 95 %-KI [c]	-0,23 -0,32; -0,15	-0,16 -0,23; -0,06	-0,39 -0,45; -0,28	0,00 -0,01; 0,12
	Behandlungseffekt 95 %-KI [c]	-0,07 -0,21; 0,03		-0,39 -0,53; -0,32	
Indirekter Vergleich nach Bucher	Behandlungseffekt 95 %-KI p-Wert	0,32 0,17; 0,49 < 0,01			
Okulär					
Woche 26					
Veränderung zur Baseline	Mittelwert 95 %-KI	-0,85 -1,03; -0,53	-0,10 -0,32; 0,22	-1,11 -1,33; -0,82	-0,20 -0,29; 0,16
	Behandlungseffekt [a] 95 %-KI	-0,75 -1,08; -0,37		-0,92 -1,33; -0,62	
Indirekter Vergleich nach Bucher	Behandlungseffekt 95 %-KI p-Wert	0,16 -0,26; 0,76 0,55			
Woche 0 bis 26 AUC					
Veränderung zur Baseline	Mittelwert 95 %-KI [c]	-0,77 -0,92; -0,56	-0,21 -0,34; -0,04	-1,02 -1,22; -0,80	-0,34 -0,40; -0,07
	Behandlungseffekt 95 %-KI [c]	-0,56 -0,80; -0,31		-0,68 -1,02; -0,49	
Indirekter Vergleich nach Bucher	Behandlungseffekt 95 %-KI p-Wert	0,13 -0,16; 0,57 0,54			

Die Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments. Fehlende Werte zu Woche 26 wurden mittels LOCF (engl. last observation carried forward) imputiert.

Für alle Werte wurde das jeweilige 95 % Konfidenzintervall (KI) dargestellt, welche für die AUC mittels

Visite	Statistik	ALXN1210-MG-306		ECU-MG-301	
		Ravulizumab	Placebo	Eculizumab	Placebo
Bootstrapping-Ansatz ermittelt wurden.					

In Tabelle 4-131 sind die Ergebnisse des IPW-adjustierten indirekten Vergleichs zur Veränderung von Alltagsaktivitäten der einzelnen Subkomponenten (Beeinträchtigungen des Bulbus, der Grobmotorik oder der Extremitäten, der Atmung und des Auges) für Patienten der beiden Studien ALXN1210-MG-306 (Ravulizumab) und ECU-MG-301 (Eculizumab) zusammengefasst. Dabei wurden die Ergebnisse der Patienten unter Behandlung mit dem Prüfmedikament Ravulizumab über den Brückenkomparator Placebo mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Teilpopulation b Eculizumab verglichen. Dargestellt sind sowohl die Werte für das Ende der jeweiligen RCT-Phase der Studien zu Woche 26 sowie die Werte über den Verlauf der Studien mittels Fläche unter der Kurve (engl. area under the curve, AUC).

Beeinträchtigung des Bulbus

Für die Subkomponente des MG-ADL, welche die Beeinträchtigung des Bulbus beschreibt, betrug die durchschnittliche Veränderung im Skalenwert am Ende der RCT-Phase (Woche 26) in der mit Ravulizumab behandelten Gruppe der Studie ALXN1210-MG-306 nach IPW-Adjustierung -1,22 Punkte (KI = [-1,45; -1,00]) relativ zur Baseline. Für die Placebo-Gruppe wurde nach 26 Wochen eine mittlere Veränderung relativ zur Baseline von -0,69 Punkten (KI = [-0,95; -0,39]) berechnet. Damit ergab sich ein Behandlungseffekt zwischen beiden Studienarmen von -0,53 Punkten (KI = [-0,93; -0,20]) im Skalenwert der MG-ADL-Subkomponente Bulbus.

In der Studie ECU-MG-301 wurde nach 26 Wochen unter der Behandlung mit Eculizumab nach IPW-Adjustierung eine durchschnittliche Veränderung im Skalenwert dieser Subkomponente von -1,35 Punkten (KI = [-1,54; -1,13]) im Vergleich zur Baseline berechnet. Für den Placebo-Arm der Studie ECU-MG-301 wurden nach IPW-Adjustierung durchschnittlich -0,89 Punkte (KI = [-0,96; -0,44]) Veränderung relativ zur Baseline im entsprechenden Skalenwert der Subkomponente des MG-ADL ermittelt. Daraus ergab sich für Woche 26 ein Behandlungseffekt der Eculizumab-Therapie gegenüber Placebo von -0,46 Punkten (KI = [-0,96; -0,26]) für diese Subkomponente.

Im IPW-adjustierten indirekten Vergleich von Ravulizumab über Placebo gegen Eculizumab für die Teilpopulation b ergab sich für die Subkomponente Bulbus des MG-ADL nach 26 Wochen ein Behandlungseffekt von **-0,07 Punkten** (KI = [-0,45; 0,54]; **p = 0,82**), welcher statistisch nicht signifikant war. Auch im Vergleich über den Studienverlauf von Woche 0 bis Woche 26 war der Unterschied der Behandlung mit Ravulizumab zu Eculizumab im IPW-adjustierten indirekten Vergleich statistisch nicht signifikant **0,19 Punkte** (KI = [-0,10; 0,66]; **p = 0,43**).

Beeinträchtigung der Extremitäten

Innerhalb der Subkomponente des MG-ADL, die eine Beeinträchtigung der Extremitäten beschreibt, lag die mittlere Veränderung im Skalenwert am Ende der RCT-Phase (Woche 26) in der mit Ravulizumab behandelten Gruppe der Studie ALXN1210-MG-306 nach IPW-Adjustierung bei -0,92 Punkten (KI = [-1,17; -0,73]) relativ zur Baseline. Die durchschnittliche Veränderung relativ zur Baseline innerhalb der Placebo-Gruppe betrug nach 26 Wochen -0,55 Punkte (KI = [-0,77; -0,37]). Daraus resultierte ein Behandlungseffekt zwischen den beiden Studienarmen innerhalb der Subkomponente Extremitäten von -0,37 Punkten (KI = [-0,67; -0,11]) im entsprechenden Skalenwert des MG-ADL.

Für die Studie ECU-MG-301 lag nach IPW-Adjustierung eine durchschnittliche Veränderung des Skalenwertes dieser Subkomponente innerhalb des Eculizumab-Behandlungsarmes nach 26 Wochen von -0,93 Punkten (KI = [-0,97; -0,57]) relativ zur Baseline vor. Für den Placebo-Arm errechnete sich eine mittlere Veränderung des Skalenwertes nach IPW-Adjustierung von -0,58 Punkten (KI = [-0,78; -0,33]) im Vergleich zur Baseline. Damit betrug der Behandlungseffekt zwischen dem Eculizumab-Arm und dem Placebo-Arm -0,35 Punkte (KI = [-0,53; 0,09]).

Der Behandlungseffekt innerhalb des IPW-adjustierten indirekten Vergleiches für Teilpopulation b von Ravulizumab über Placebo gegen Eculizumab in der Subkomponente Extremitäten des MG-ADL betrug **-0,02 Punkte** (KI = [-0,58; 0,21]; **p = 0,94**), welcher nicht signifikant war. Dieses Ergebnis konnte bei Betrachtung des Studienverlaufs von Woche 0 bis einschließlich Woche 26 mit einem Unterschied zwischen der Behandlung mit Ravulizumab und Eculizumab von **-0,05 Punkten** (KI = [-0,47; 0,18]; **p = 0,80**) im IPW-adjustierten indirekten Vergleich.

Beeinträchtigung der Atmung

In der Studie ALXN1210-MG-306 lag der Skalenwert der mittleren Veränderung relativ zur Baseline nach IPW-Adjustierung des indirekten Vergleiches innerhalb der Subkomponente Atmung in der mit Ravulizumab behandelten Gruppe nach 26 Wochen bei -0,32 Punkten (KI = [-0,42; -0,21]). Die Placebo-Gruppe zeigte dagegen eine durchschnittliche Veränderung des Skalenwertes relativ zur Baseline von -0,14 Punkten (KI = [-0,25; -0,02]). Daraus errechnete sich ein Behandlungseffekt zwischen den beiden Studienarmen innerhalb der Subkomponente Atmung von -0,18 Punkten (KI = [-0,34; -0,02]).

Die Veränderung des Skalenwertes zur Baseline der Subkomponente Atmung im Eculizumab-Arm der Studie ECU-MG-301 nach IPW-Adjustierung lag zum Ende der RCT-Phase (Woche 26) im Mittel bei -0,43 Punkten (KI = [-0,52; -0,31]). Der Placebo-Arm zeigte dagegen nach 26 Wochen für die Subkomponente Atmung eine durchschnittliche Veränderung von -0,03 Punkten (KI = [-0,06; 0,14]) relativ zur Baseline. Somit betrug der Behandlungseffekt zum Ende der Woche 26 zwischen den beiden Studiengruppen -0,40 Punkte (KI = [-0,60: -0,31]) im IPW-adjustierten Vergleich.

Für die Subkomponente zur Bewertung der Atmung wurde für Teilpopulation b im IPW-adjustierten indirekten Vergleich von Ravulizumab über Placebo gegen Eculizumab nach

26 Wochen ein nicht signifikanter Behandlungseffekt von **0,22 Punkten** (KI = [0,05; 0,48]; **p = 0,06**) bestimmt. Beim Vergleich der AUC zur Beurteilung des Verlaufs über die 26-wöchige RCT-Phase wurde zwischen Ravulizumab und Eculizumab mit **0,32 Punkten** (KI = [0,17; 0,49]; **p < 0,01**) eine statistisch signifikante Differenz im Behandlungseffekt beider Medikamente ermittelt, welche sich zum Ende der Studie als nicht mehr signifikant zeigte.

Beeinträchtigung der Augen

Für die Subgruppe Augen innerhalb des MG-ADL betrug die Veränderung des Skalenwertes relativ zur Baseline für die Ravulizumab-Gruppe in der Studie ALXN1210-MG-306 nach IPW-Adjustierung zum Ende der Woche 26 im Mittel -0,85 Punkte (KI = [1,03; -0,53]). Die Placebo-Gruppe zeigte dagegen im Durschnitt einen Wert von -0,10 Punkten (KI = [-0,32; 0,22]) für die Veränderung des Skalenwertes relativ zur Baseline nach IPW-Adjustierung. Der Behandlungseffekt für Woche 26 zwischen den beiden Behandlungsarmen berechnete sich auf -0,75 Punkte (KI = [-1,08: -0,37]).

Der Eculizumab-Arm der Studie ECU-MG-301 zeigte für die Subkomponente Augen nach Woche 26 eine durchschnittliche Veränderung relativ zur Baseline von -1,11 Punkten (KI = [-1,33; -0,82]) nach IPW-Adjustierung. Die mittlere Veränderung des Skalenwertes nach IPW-Adjustierung betrug für den Placebo-Arm -0,20 Punkte (KI = [-0,29; 0,16]) relativ zur Baseline zum Ende der Woche 26. Damit ergab sich zum Ende der RCT-Phase (Woche 26) ein Behandlungseffekt von -0,92 Punkten (KI = [-1,33; -0,62].

Innerhalb der Subkomponente Augen berechnete sich für Teilpopulation b im IPW-adjustierten indirekten Vergleich von Ravulizumab über Placebo gegen Eculizumab nach 26 Wochen kein signifikanter Behandlungseffekt von **0,16 Punkten** (KI = [-0,26; 0,76]; **p = 0,55**). Dieses Ergebnis zeigt sich auch über den gesamten Studienverlauf von Woche 0 bis Woche 26 mit einem Behandlungseffekt des IPW-adjustierten indirekten Vergleiches von **0,13 Punkten** (KI = [-0,16; 0,57]; **p = 0,54),** der auch nicht signifikant war.

Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert des MG-ADL

Tabelle 4-132: Veränderung von Alltagsaktivitäten: IPW-adjustierter indirekter Vergleich des Patientenanteils mit einer Verbesserung um mindestens 3 bzw. 4 Punkte im Gesamtskalenwert des MG-ADL relativ zur Baseline am Ende der RCT-Phase (Woche 26) in den Studien ALXN1210-MG-306 (Ravulizumab) und ECU-MG-301 (Eculizumab)

Statistik	≥ 3 Punkte		≥ 4 Punkte	
	Ravulizumab	Eculizumab	Ravulizumab	Eculizumab
Woche 26				
OR 95 %-KI p-Wert	1,29 0,50; 3,32 0,60		0,94 0,35; 2,49 0,90	
RR 95 %-KI p-Wert	1,12 0,69; 1,84 0,64		0,97 0,54; 1,73 0,91	

Statistik	≥ 3 Punkte		≥ 4 Punkte	
	Ravulizumab	Eculizumab	Ravulizumab	Eculizumab
Fehlende Werte zu Woche 26 wurden mittels LOCF (engl. last observation carried forward) imputiert. Der indirekte Vergleich von Respondern wurde unter Anwendung von log Odds Ratio (OR) mittels der Logit-Link-Funktion berechnet. Zur Bestimmung des relativen Risikos (RR) wurde die durchschnittliche Wahrscheinlichkeit des Ansprechens auf Placebo in beiden Studien verwendet, um die Wahrscheinlichkeit des Ansprechens auf die einzelnen Behandlungen zu ermitteln. Das OR und das RR zeigen die Wahrscheinlichkeit einer Verbesserung unter Ravulizumab im Vergleich zur Wahrscheinlichkeit einer Verbesserung unter Eculizumab an.				

Tabelle 4-132 stellt die Ergebnisse mittels IPW (engl. inverse-propensity weighting) adjustierten indirekten Vergleichs (engl. indirect treatment comparison, ITC) zwischen Ravulizumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Teilpopulation b Eculizumab für den Patientenanteil mit einer Verbesserung von Alltagsaktivitäten von mindestens 3 bzw. 4 Punkten im MG-ADL-Gesamtskalenwert zum Ende der RCT-Phase nach 26 Wochen dar. Dafür wurden die Daten zu Ravulizumab aus der RCT ALXN1210-MG-306 über den Brückenkomparator Placebo mit den Daten zu Eculizumab aus der RCT ECU-MG-301 verglichen (siehe Abschnitt 4.2.5.6). Dargestellt sind sowohl die Odds Ratio (OR) wie auch das Relative Risiko (RR). Ein OR bzw. RR unter 1 zeigt dabei einen Vorteil von Ravulizumab gegenüber Eculizumab an, während ein entsprechender Wert über 1 auf einen Nachteil von Ravulizumab gegenüber Eculizumab deutet.

Im IPW-adjustierten indirekten Vergleich wurde zum Ende der jeweiligen RCT-Phase (Woche 26) der Studien ALXN1210-MG-306 (Ravulizumab) und ECU-MG-301 (Eculizumab) ein OR **1,29** (KI = [0,50; 3,32]; **p = 0,60**) und ein RR von **1,12** (KI = [0,69; 1,84]; **p = 0,64**) für eine Verbesserung von mindestens 3 Punkten im Gesamtskalenwert des MG-ADL relativ zur Baseline berechnet. Damit lag für Teilpopulation b zu diesem Zeitpunkt kein signifikanter Unterschied zwischen Ravulizumab und Eculizumab vor. Für eine Verbesserung von mindestens 4 Punkten relativ zur Baseline im Vergleich von Ravulizumab gegenüber Eculizumab betrug das OR **0,94** (KI = [0,35; 2,49]; **p = 0,90**). Der entsprechende Effektschätzer RR lag bei **0,97** (KI = [0,54; 1,73]; **p = 0,91**) und wies somit ebenfalls auf keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungen bezüglich der Verbesserung von Alltagsaktivitäten im MG-ADL hin. Damit konnten die Responderanalysen zum Patientenanteil mit einer Verbesserung um mindestens 3 bzw. 4 Punkte relativ zur Baseline in Woche 26 der beiden Studien die Ergebnisse aus den Analysen zur Veränderung im MG-ADL-Gesamtskalenwert relativ zur Baseline bestätigen, bei denen mit **0,29 Punkten** (KI = [-0,71; 1,42]; **p = 0,60**) ein vergleichbarer Behandlungseffekt zwischen Ravulizumab und Eculizumab gezeigt wurde. Auch auf Ebene der Subkomponenten des MG-ADL deuteten die Ergebnisse auf eine Gleichwertigkeit der Behandlung mit Ravulizumab gegenüber Eculizumab hin. Insgesamt zeigte sich somit für die Verbesserung von Alltagsaktivitäten im MG-ADL kein signifikanter Unterschied zwischen Ravulizumab und Eculizumab für refraktäre Patienten der Teilpopulation b gezeigt werden.

4.3.2.1.3.2 Ausprägung der Muskelschwäche – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-133: Operationalisierung von Ausprägung der Muskelschwäche

Studie	Operationalisierung
Studienüber-greifend	Die Ausprägungen der Muskelschwäche bei MG-Patienten wurden mittels des krankheitsspezifischen Fragebogens Quantitative Myasthenia Gravis (QMG) und anhand des ebenfalls krankheitsspezifischen Fragebogens Myasthenia Gravis Composite (MGC) bestimmt. Bei beiden Fragebögen handelt es sich um Messinstrumente, die zur Messung des klinischen Verlaufs der Muskelschwäche genutzt werden. Im Vergleich unterscheidet sich die Skala des MGC von der des QMG in zwei wesentlichen Aspekten: Zum einen wird beim MGC eine gewichtete Skala angewandt, bei der die Symptome, die den Patienten stärker beeinträchtigen, eine höhere Punktzahl erhalten und zum anderen berücksichtigt sie die eigene Sicht bzw. Meinung des Patienten auf seine Symptome. Der QMG wird hingegen vollständig von klinischem Personal ausgefüllt und alle Symptome auf der gleichen Skala bewertet. Um beide Aspekte der patientenberichten und arztberichteten Anteile zu vereinen, wurden beide Fragebögen in einem patientenrelevanten Endpunkt der Kategorie Morbidität zusammengefasst. **Ausprägung der Muskelschwäche (QMG)** Der Fragebogen wird von ausgebildetem und zertifiziertem klinischem Personal ausgefüllt und umfasst 13 Fragen, welche in folgende funktionelle Komponenten zusammengefasst werden können: Okulär (2 Fragen), fazial (1 Frage), bulbär (2 Fragen), Grobmotorik (6 Fragen), Axialmotorik (1 Frage) und Atmung (1 Frage). Für jede Frage wird die Krankheitsschwere mit einer Abstufung von 0 Punkten bis 3 Punkten erfasst, wobei 3 Punkte der schwersten Ausprägung entspricht. Der zusammenfassende Gesamtskalenwert ergibt sich aus der Summe der einzelnen Fragen und reicht von 0 Punkten bis einschließlich 39 Punkten. **Ausprägung der Muskelschwäche (MGC)** Der MGC umfasst zehn Fragen mit jeweils vier Ausprägungen, die den Schweregrad differenzieren. Die Fragen umfassen unterschiedliche Funktionsbereiche, die am häufigsten von MG betroffen sind: Okulär (3 Fragen), bulbär (3 Fragen), respiratorisch (1 Frage), Muskelfunktion im Hals (1 Frage) und Extremitäten (2 Fragen). Die Fragen der Funktionsbereiche, die Muskelfunktionen betreffen, werden von einem Neurologen oder Versuchsleiter erfasst und die übrigen Fragen werden vom Patienten selbst bewertet. Die vier Ausprägungen sind nach ihrer klinischen Bedeutung gewichtet. Den einzelnen Funktionsbereichen der Fragen wurden demnach individuell gewichtete Punkte zugewiesen, um ihre Relevanz für den Patienten widerzuspiegeln. Zur Gewichtung wurden 42 internationale MG-Experten mit umfangreicher Erfahrung in der Behandlung von MG-Patienten befragt und gebeten die Fragen hinsichtlich ihres Einflusses auf die Lebensqualität, Gesundheitsrisiko, Prognose, geschätzte Validität und Reliabilität und weiteren Faktoren, die sie für wichtig hielten, zu bewerten, um so auch die Patientenrelevanz in die Gewichtung miteinfließen zu lassen. Beispielsweise wurde einer Frage, die den Lidschluss betrifft, geringer gewichtet als eine Frage, die die Fähigkeit zu Sprechen betrifft. Der zusammenfassende Gesamtskalenwert umfasst 0 Punkte bis einschließlich 50 Punkte, wobei ein höherer Wert eine stärkere Einschränkung indiziert.
ALXN1210-MG-306	Dargestellt in Tabelle 4-42
ECU-MG-301	Der QMG wurde in der Studie ECU-MG-301 zum Screening und zu den Zeitpunkten an Tag 1, sowie Woche 1 bis 4, 8, 10, 12, 16, 20 und 26 erhoben und jeweils als Veränderung relativ zur Baseline ausgewertet. Außerdem wurde der QMG zur Follw-Up Visite sowie bei Visiten zur Evaluation von myasthenen Krisen oder Verschlechterungen/Exazerbationen erhoben. Es handelt sich bei dem QMG um ein vom Bewerter erhobenes Instrument, welches in der Studie ECU-MG-301 von einem von Alexion geschulten und zertifizierten klinischen Bewerter

	erhoben werden sollte. Dabei sollte die Untersuchung vorzugsweise jedes Mal durch denselben klinischen Bewerter durchgeführt werden. Patienten, die einen Cholinesterase-Inhibitor einnahmen, mussten die Dosis für mindestens 10 Stunden vor der Erhebung des QMG aussetzen. Die Baseline der RCT-Phase wurde definiert als der letzte verfügbare Wert vor der Behandlung (erste Infusion des Studienmedikaments) für alle Probanden, unabhängig von der Behandlungsgruppe. Die Baseline-Bewertung war in der Regel die Bewertung an Tag 1. Wenn die Bewertung von Tag 1 fehlte oder ein Teil der Bewertung von Tag 1 fehlte (z.B. ein Item des QMG), wurde die Screening-Bewertung oder der entsprechende Teil der Screening-Bewertung als Ausgangsbewertung verwendet. In Anbetracht der Schwere der untersuchten Krankheit und der Verabreichung von Placebo war die Notfallmedikation ein wesentlicher Bestandteil des Studienprotokolls und war unter im Protokoll festgelegten Bedingungen ausdrücklich erlaubt. Im FAS waren alle randomisierten Patienten enthalten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments (Eculizumab) oder Placebo und mindestens eine Wirksamkeitsbewertung nach Infusion des Studienmedikaments erhalten haben. Die Baseline-Charakteristika sind in Abschnitt 4.2.5.1 zusammengefasst. Die verwendeten Studiendaten basieren auf einem Datenschnitt vom 01.06.2016. Die individuellen QMG Items wurden für das FAS pro Visite zusammengefasst. Zudem wurde der QMG-Gesamtskalenwert in Woche 26 abweichend vom finalen SAP (Version 3.0) basierend auf Feedback der FDA ohne das okuläre Item für das FAS berechnet.
Indirekter Vergleich	Um für Patienten mit AChR-positiver refraktärer gMG (Teilpopulation b) einen adäquaten Vergleich der Wirksamkeit der Therapie mit Ravulizumab gegenüber der entsprechenden zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab abzubilden wurde ein mittels IPW (engl. inverse-propensity weighting) adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher über den Brückenkomparator Placebo dargestellt (143). Dafür wurde der Behandlungseffekt als Differenz zwischen der durchschnittlichen Veränderung im Gesamtskalenwert des QMG relativ zur Baseline unter der Therapie mit dem Prüfmedikament Ravulizumab (ALXN1210-MG-306) und unter Placebo zum Ende der RCT-Phase (Woche 26) ausgewertet. Gleichermaßen wurde Behandlungseffekt als Differenz zwischen der mittleren Veränderung relativ zur Baseline unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Teilpopulation b Eculizumab (ECU-MG-301) und unter Placebo zum Ende der RCT-Phase (Woche 26) ermittelt. Darüber hinaus wurde der jeweilige Behandlungseffekt zwischen Prüfmedikament bzw. zweckmäßiger Vergleichstherapie und dem Placebo mittels Fläche unter der Kurve (engl. area under the curve, AUC) über den Verlauf der jeweiligen RCT-Phase von Woche 0 bis Woche 26 dargestellt. Der dadurch über Placebo verankerte additive Behandlungseffekt von Ravulizumab gegenüber Eculizumab wurde berichtet. Für alle Werte wurde das jeweilige 95 %-KI dargestellt, welche für die AUC mittels Bootstrapping-Ansatz ermittelt wurden. Neben der durchschnittlichen Veränderung relativ zur Baseline wurde auch der Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert des QMG zum Ende der RCT-Phase (Woche 26) von mindestens 3 Punkten (Verringerung von ≥ 3 Punkten), sowie um mindestens 6 Punkte (Verringerung von ≥ 6 Punkten) relativ zur Baseline dargestellt. Für Patienten, deren Werte zu Woche 26 fehlten, wurden die Werte mittels LOCF (engl. last observation carried forward) imputiert. Der indirekte Vergleich von Respondern wurde unter Anwendung von log Odds Ratio (OR) mittels der Logit-Link-Funktion berechnet. Zur Bestimmung des relativen Risikos (RR) wurde die durchschnittliche Wahrscheinlichkeit des Ansprechens auf Placebo in beiden Studien verwendet, um die Wahrscheinlichkeit des Ansprechens auf die einzelnen Behandlungen zu ermitteln. Das OR und das RR zeigen die Wahrscheinlichkeit einer Verbesserung unter Ravulizumab im Vergleich zur Wahrscheinlichkeit einer Verbesserung unter Eculizumab an. Für beide Effektschätzer wurden sowohl das 95 %-KI sowie der entsprechende p-Wert ermittelt.

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 4-134: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Ausprägung der Muskelschwäche in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ALXN1210-MG-306 (RCT-Phase)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ECU-MG-301	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der RCT-Phase (bis Woche 26) war die Studie ALXN1210-MG-306 doppelt verblindet, randomisiert und kontrolliert. Auf Studienebene besteht somit ein geringes Verzerrungspotential. Die Ausprägungen der Muskelschwäche von gMG-Patienten wurde anhand des QMG und MGC bei allen Studienteilnehmern valide erhoben. Die Patienten der Studie ALXN1210-MG-306 wurden unter Beibehaltung der randomisierten Gruppenzugehörigkeit und unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet, sodass das ITT-Prinzip adäquat erfüllt wurde. Sowohl die Studienteilnehmer wie auch die Prüfärzte und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation bzw. der Randomisierung verblindet, was unter anderem durch unabhängige externe Auswertung der Laborwerte möglich war. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Für den Endpunkt „Ausprägung der Muskelschwäche von gMG-Patienten anhand des QMG und MGC“ der Studie ALXN1210-MG-306 wird somit ein geringes Verzerrungspotential angenommen.

Falls ein Patient eines der Kriterien für einen vorzeitigen Studienaustritt wie bspw. die Early-Escape-Kriterien erfüllte, wurde er entsprechend des Protokolls entblindet und bei fortlaufender Studienteilnahme für den weiteren Verlauf der Studie zensiert.

Die Studie ECU-MG-301 bestand ebenfalls aus einer 26-wöchigen doppelt verblindeten, randomisierten und kontrollierten RCT-Phase. Die Patienten wurden gemäß Randomisierung und unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet, sodass das ITT-Prinzip adäquat erfüllt wurde. Sowohl die Studienteilnehmer wie auch die Prüfärzte und weiteres Personal, das in die Studie

involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation bzw. der Randomisierung verblindet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Für den Endpunkt „Ausprägung der Muskelschwäche von gMG-Patienten anhand des QMG und MGC“ der Studie ECU-MG-301 wird somit ein geringes Verzerrungspotential angenommen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Ausprägung der Muskelschwäche (QMG) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Ausprägung der Muskelschwäche im Gesamtskalenwert des QMG

Tabelle 4-135: Ausprägung der Muskelschwäche: IPW-adjustierter indirekter Vergleich der Veränderung im Gesamtskalenwert des QMG relativ zur Baseline am Ende der RCT-Phase (Woche 26) und über den Verlauf bis zum Ende der RCT-Phase (Woche 0 bis 26; engl. area under the curve, AUC) in den Studien ALXN1210-MG-306 (Ravulizumab) und ECU-MG-301 (Eculizumab)

Visite	Statistik	ALXN1210-MG-306		ECU-MG-301	
		Ravulizumab	Placebo	Eculizumab	Placebo
Woche 26					
Veränderung zur Baseline	Mittelwert 95 %-KI	-3,12 -3,71; -2,40	-0,80 -1,28; -0,20	-4,37 -4,76; -3,48	-1,16 -1,48; -0,33
	Behandlungseffekt [a] 95 %-KI	-2,32 -3,20; -1,42		-3,21 -4,00; -2,34	
Indirekter Vergleich nach Bucher	Behandlungseffekt 95 %-KI p-Wert	0,89 -0,33; 2,05 0,15			
Woche 0 bis 26 AUC					
Veränderung zur Baseline	Mittelwert 95 %-KI [c]	-2,86 -3,28; -2,25	-1,09 -1,47; -0,62	-2,99 -3,06; -1,95	-1,15 -1,42; -0,45
	Behandlungseffekt 95 %-KI [c]	-1,77 -2,34; -1,00		-1,83 -2,28; -0,80	
Indirekter Vergleich nach Bucher	Behandlungseffekt 95 %-KI p-Wert	0,06 -1,15; 0,82 0,90			

Die Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments. Patienten, die einen Cholinesterase-Inhibitor einnahmen, mussten die Dosis für mindestens 10 Stunden vor der Erhebung des QMG aussetzen. Fehlende Werte zu Woche 26 wurden mittels LOCF (engl. last observation carried forward) imputiert.

Für alle Werte wurde das jeweilige 95 % Konfidenzintervall (KI) dargestellt, welche für die AUC mittels Bootstrapping-Ansatz ermittelt wurden.

Tabelle 4-135 stellt die Ergebnisse des mittels IPW (engl. inverse-propensity weighting) adjustierten indirekten Vergleichs (engl. indirect treatment comparison, ITC) zwischen Ravulizumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Teilpopulation b Eculizumab für die Ausprägung der Muskelschwäche im Gesamtskalenwert des QMG dar. Dafür wurden die

entsprechenden Daten zu Ravulizumab (ALXN1210-MG-306) über den Brückenkomparator Placebo mit den Daten zu Eculizumab (ECU-MG-301) verglichen (siehe Abschnitt 4.2.5.6). Dargestellt sind sowohl die Werte für das Ende der jeweiligen RCT-Phase der Studien zu Woche 26 sowie die Werte über den Verlauf der Studien mittels Fläche unter der Kurve (engl. area under the curve, AUC).

Innerhalb des IPW-adjustierten indirekten Vergleichs lag am Ende der RCT-Phase (Woche 26) der Studie ALXN1210-MG-306 im Ravulizumab-Arm im Mittel eine Veränderung relativ zur Baseline von -3,12 Punkten (KI = [-3,71; -2,40]) innerhalb des QMG vor. Für den Placebo Arm betrug die entsprechende durchschnittliche Veränderung relativ zur Baseline nach IPW-Adjustierung -0,80 Punkte (KI = [-1,28; -0,20]). Zwischen den beiden Studienarmen ergab sich ein Behandlungseffekt von -2,32 Punkten (KI = [-3,20; -1,42]).

Nach 26 Wochen errechnete sich für den Eculizumab-Arm der Studie ECU-MG-301 nach IPW-Adjustierung eine durchschnittliche Veränderung im QMG-Gesamtskalenwert relativ zur Baseline von -4,37 Punkten (KI = [-4,76; -3,48]). Innerhalb des Placebo-Armes dieser Studie betrug die IPW-adjustierte mittlere Veränderung relativ zur Baseline durchschnittlich -1,16 Punkte (KI = [-1,48; -0,33]). Daraus resultierte ein Behandlungseffekt von Eculizumab gegenüber Placebo von -3,21 Punkten (KI = [-4,00; -2,34]).

Mit einem Behandlungseffekt von **0,89 Punkten** (KI = [-0,33; 2,05]; **p = 0,15**) von Ravulizumab gegenüber Eculizumab innerhalb des adjustierten indirekten Vergleiches ergab sich für Teilpopulation b kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen bezüglich der Veränderung im Gesamtskalenwert des QMG. Auch der adjustierte indirekte Vergleich über den gesamten Studienverlauf von Woche 0 bis Woche 26 zeigte zwischen den Behandlungen mit Ravulizumab und Eculizumab keine statistisch signifikante Veränderung des Gesamtskalenwerts. Der Behandlungseffekt für diese Veränderung betrug **0,06 Punkte** (KI = [-1,15; 0,82]; **p = 0,90**. Dies deutete auf eine vergleichbare Wirksamkeit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab für die Verbesserung der Muskelschwäche im Gesamtskalenwert des QMG.

Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert des QMG

Tabelle 4-136: Ausprägung der Muskelschwäche: IPW-adjustierter indirekter Vergleich des Patientenanteils mit einer Verbesserung um mindestens 3 bzw. 6 Punkte im Gesamtskalenwert des QMG relativ zur Baseline am Ende der RCT-Phase (Woche 26) in den Studien ALXN1210-MG-306 (Ravulizumab) und ECU-MG-301 (Eculizumab)

Statistik	≥ 3 Punkte		≥ 6 Punkte	
	Ravulizumab	Eculizumab	Ravulizumab	Eculizumab
Woche 26				
OR 95 %-KI p-Wert	1,69 0,65; 4,41 0,28		1,10 0,31; 3,91 0,88	
RR 95 %-KI	1,31 0,76; 2,26		1,07 0,39; 2,95	

Statistik	≥ 3 Punkte		≥ 6 Punkte	
	Ravulizumab	Eculizumab	Ravulizumab	Eculizumab
p-Wert	0,34		0,89	

Patienten, die einen Cholinesterase-Inhibitor einnahmen, mussten die Dosis für mindestens 10 Stunden vor der Erhebung des QMG aussetzen. Fehlende Werte zu Woche 26 wurden mittels LOCF (engl. last observation carried forward) imputiert.

Der indirekte Vergleich von Respondern wurde unter Anwendung von log Odds Ratio (OR) mittels der Logit-Link-Funktion berechnet. Zur Bestimmung des relativen Risikos (RR) wurde die durchschnittliche Wahrscheinlichkeit des Ansprechens auf Placebo in beiden Studien verwendet, um die Wahrscheinlichkeit des Ansprechens auf die einzelnen Behandlungen zu ermitteln. Das OR und das RR zeigen die Wahrscheinlichkeit einer Verbesserung unter Ravulizumab im Vergleich zur Wahrscheinlichkeit einer Verbesserung unter Eculizumab an.

Tabelle 4-136 stellt die Ergebnisse des mittels IPW (engl. inverse-propensity weighting) adjustierten indirekten Vergleichs (engl. indirect treatment comparison, ITC) zwischen Ravulizumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Teilpopulation b Eculizumab für den Patientenanteil mit einer Verbesserung von Ausprägung der Muskelschwäche um mindestens 3 bzw. 6 Punkte im Gesamtskalenwert des QMG nach 26 Wochen unter der jeweiligen Behandlung (Ende der RCT-Phase) dar. Dafür wurden die Daten zu Ravulizumab aus der RCT ALXN1210-MG-306 über den Brückenkomparator Placebo mit den Daten zu Eculizumab aus der RCT ECU-MG-301 verglichen (siehe Abschnitt 4.2.5.6). Dargestellt sind sowohl die Odds Ratio (OR) wie auch das Relative Risiko (RR). Ein OR bzw. RR unter 1 zeigt dabei einen Vorteil von Ravulizumab gegenüber Eculizumab an, während ein entsprechender Wert über 1 auf einen Nachteil von Ravulizumab gegenüber Eculizumab deutet.

Im IPW-adjustierten indirekten Vergleich wurde zu Woche 26 der jeweiligen RCT-Phase der Studien ALXN1210-MG-306 (Ravulizumab) und ECU-MG-301 (Eculizumab) anhand des Unterschieds an Patienten mit einer Verbesserung von mindestens 3 Punkten relativ zur Baseline im QMG-Gesamtskalenwert ein OR von **1,69** (KI = [0,65; 4,41]; **p = 0,28**) und ein RR von **1,31** (KI = [0,76; 2,26]; **p = 0,34**) bestimmt. Somit wurde für Teilpopulation b kein signifikanter Unterschied zwischen Ravulizumab und Eculizumab geschätzt. Die OR für eine Verbesserung von mindestens 6 Punkten relativ zur Baseline im Vergleich von Ravulizumab gegenüber Eculizumab lag bei **1,10** (KI = [0,31; 3,91]; **p = 0,88**), der entsprechende Effektschätzer RR betrug **1,07** (KI = [0,39; 2,95]; **p = 0,89**). Damit wurde auch bezüglich der Verbesserung der Muskelschwäche um mindestens 6 Punkte im QMG-Gesamtskalenwert auf keinen signifikanten Unterschied zwischen der Behandlung mit Ravulizumab gegenüber Eculizumab hingewiesen. Insgesamt decken sich diese Ergebnisse aus den Responderanalysen zum Patientenanteil mit einer Verbesserung um mindestens 3 bzw. 6 Punkte relativ zur Baseline mit dem nicht signifikanten Behandlungseffekt von **0,89 Punkten** (KI = [-0,33; 2,05]; **p = 0,15**) von Ravulizumab gegenüber Eculizumab zum Ende der RCT-Phase der Studien in Woche 26. Bezüglich der Ausprägung der Muskelschwäche im QMG konnte somit kein signifikanter Unterschied zwischen Ravulizumab und Eculizumab für refraktäre Patienten der Teilpopulation b gezeigt werden.

4.3.2.1.3.3 Allgemeiner Gesundheitszustand – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-137: Operationalisierung des allgemeinen Gesundheitszustands

Studie	Operationalisierung
Studien-übergreifend	Der allgemeine Gesundheitszustand von gMG-Patienten wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life 5 Dimensions (EQ-5D) ermittelt. Das Instrument EQ-5D wurde als standardisierter, generischer, nicht-krankheitsspezifischer Fragebogen zur Selbsteinschätzung und Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität entwickelt. Die Auswertung des Fragebogens erfolgt mittels der VAS. Diese Komponente besteht aus einer vertikalen 20 cm langen Skala mit einem Wertebereich von 0 bis 100, wobei 0 den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 den besten vorstellbaren Gesundheitszustand anzeigen. Zur Ermittlung des VAS-Wertes schätzen die Patienten ihren eigenen aktuellen Gesundheitszustand auf der Skala selbst ein. Somit gehört dieses Instrument in die Kategorie der patientenberichteten Endpunkte (engl. patient reported outcome, PRO).
ALXN1210-MG-306	Dargestellt in Tabelle 4-60
ECU-MG-301	Der EQ-5D VAS wurde in der Studie ECU-MG-301 zu den Zeitpunkten an Tag 1, sowie Woche 4, 8, 12, 16, 20 und 26 erhoben und jeweils als Veränderung relativ zur Baseline ausgewertet. Im FAS waren alle randomisierten Patienten enthalten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments (Eculizumab) oder Placebo und mindestens eine Wirksamkeitsbewertung nach Infusion des Studienmedikaments erhalten haben. Die Baseline der RCT-Phase wurde definiert als der letzte verfügbare Wert vor der Behandlung (erste Infusion des Studienmedikaments) für alle Probanden, unabhängig von der Behandlungsgruppe. Die Baseline-Bewertung war in der Regel die Bewertung an Tag 1. Wenn die Bewertung von Tag 1 fehlte oder ein Teil der Bewertung von Tag 1 fehlte (z.B. ein Item aus einer der Wirksamkeitsbewertungen), wurde die Screening-Bewertung oder der entsprechende Teil der Screening-Bewertung als Ausgangsbewertung verwendet. Die verwendeten Studiendaten basieren auf einem Datenschnitt vom 01.06.2016.
Indirekter Vergleich	Um für Patienten mit AChR-positiver refraktärer gMG (Teilpopulation b) einen adäquaten Vergleich der Wirksamkeit der Therapie mit Ravulizumab gegenüber der entsprechenden zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab abzubilden wurde ein mittels IPW (engl. inverse-propensity weighting) adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher über den Brückenkomparator Placebo dargestellt (143). Dafür wurde der Behandlungseffekt als Differenz zwischen der durchschnittlichen Veränderung im Skalenwert der EQ-5D VAS relativ zur Baseline unter der Therapie mit dem Prüfmedikament Ravulizumab (ALXN1210-MG-306) und unter Placebo zum Ende der RCT-Phase (Woche 26) ausgewertet. Gleichermaßen wurde Behandlungseffekt als Differenz zwischen der mittleren Veränderung relativ zur Baseline unter der zweckmäßigen Vergleichstherapieder Teilpopulation b Eculizumab (ECU-MG-301) und unter Placebo zum Ende der RCT-Phase (Woche 26) ermittelt. Darüber hinaus wurde der jeweilige Behandlungseffekt zwischen Prüfmedikament bzw. zweckmäßiger Vergleichstherapie und dem Placebo mittels Fläche unter der Kurve (engl. area under the curve, AUC) über den Verlauf der jeweiligen RCT-Phase von Woche 0 bis Woche 26 dargestellt. Der dadurch über Placebo verankerte additive Behandlungseffekt von Ravulizumab gegenüber Eculizumab wurde berichtet. Für alle Werte wurde das jeweilige 95 %-KI dargestellt, welche für die AUC mittels Bootstrapping-Ansatz ermittelt wurden. Neben der durchschnittlichen Veränderung relativ zur Baseline wurde auch der Patientenanteil mit einer Verbesserung im Skalenwert der EQ-5D VAS zum Ende der RCT-Phase (Woche 26) von mindestens 10 Punkten (Erhöhung um ≥ 10 Punkte), sowie um mindestens 15 Punkte (Erhöhung um ≥ 15 Punkte) relativ zur Baseline dargestellt. Für Patienten, deren Werte zu

Studie	Operationalisierung
	Woche 26 fehlten, wurden die Werte mittels LOCF (engl. last observation carried forward) imputiert. Der indirekte Vergleich von Respondern wurde unter Anwendung von log Odds Ratio (OR) mittels der Logit-Link-Funktion berechnet. Zur Bestimmung des relativen Risikos (RR) wurde die durchschnittliche Wahrscheinlichkeit des Ansprechens auf Placebo in beiden Studien verwendet, um die Wahrscheinlichkeit des Ansprechens auf die einzelnen Behandlungen zu ermitteln. Das OR und das RR zeigen die Wahrscheinlichkeit einer Verbesserung unter Ravulizumab im Vergleich zur Wahrscheinlichkeit einer Verbesserung unter Eculizumab an. Für beide Effektschätzer wurden sowohl das 95 %-KI sowie der entsprechende p-Wert ermittelt.

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 4-138: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den allgemeinen Gesundheitszustand in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ALXN1210-MG-306	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ECU-MG-301	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der RCT-Phase (bis Woche 26) war die Studie ALXN1210-MG-306 doppelt verblindet, randomisiert und kontrolliert. Auf Studienebene besteht somit ein geringes Verzerrungspotential. Der allgemeine Gesundheitszustand von gMG-Patienten wurde anhand des EQ-5D VAS bei allen Studienteilnehmern valide erhoben.

Die Patienten der Studie ALXN1210-MG-306 wurden unter Beibehaltung der randomisierten Gruppenzugehörigkeit und unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet, sodass das ITT-Prinzip adäquat erfüllt wurde. Sowohl die Studienteilnehmer wie auch die Prüfärzte und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation bzw. der Randomisierung verblindet, was unter anderem durch unabhängige externe Auswertung der Laborwerte möglich war. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Für den Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand von gMG-

Patienten anhand des EQ-5D VAS“ der Studie ALXN1210-MG-306 wird somit ein geringes Verzerrungspotential angenommen.

Falls ein Patient eines der Kriterien für einen vorzeitigen Studienaustritt wie bspw. die Early-Escape-Kriterien erfüllte, wurde er entsprechend des Protokolls entblindet und bei fortlaufender Studienteilnahme für den weiteren Verlauf der Studie zensiert.

Die Studie ECU-MG-301 bestand ebenfalls aus einer 26-wöchigen doppelt verblindeten, randomisierten und kontrollierten RCT-Phase. Die Patienten wurden gemäß Randomisierung und unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet, sodass das ITT-Prinzip adäquat erfüllt wurde. Sowohl die Studienteilnehmer wie auch die Prüfärzte und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation bzw. der Randomisierung verblindet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Für den Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand von gMG-Patienten anhand des EQ-5D VAS“ der Studie ECU-MG-301 wird somit ein geringes Verzerrungspotential angenommen.

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

Allgemeiner Gesundheitszustand – Veränderung im EQ-5D VAS-Skalenwert

Tabelle 4-139: Allgemeiner Gesundheitszustand: IPW-adjustierter indirekter Vergleich der Veränderung im EQ-5D VAS-Skalenwert relativ zur Baseline am Ende der RCT-Phase (Woche 26) und über den Verlauf bis zum Ende der RCT-Phase (Woche 0 bis 26; engl. area under the curve, AUC) in den Studien ALXN1210-MG-306 (Ravulizumab) und ECU-MG-301 (Eculizumab)

Visite	Statistik	ALXN1210-MG-306		ECU-MG-301	
		Ravulizumab	Placebo	Eculizumab	Placebo
Woche 26					
Veränderung zur Baseline	Mittelwert 95 %-KI	3,26 -1,86; 6,05	3,95 1,73; 6,87	13,63 9,13; 14,37	9,63 7,08; 12,61
	Behandlungseffekt [a] 95 %-KI	-0,69 -6,93; 2,78		4,00 -2,24; 5,68	
Indirekter Vergleich nach Bucher	Behandlungseffekt 95 %-KI p-Wert	-4,69 -10,56; 1,98 0,14			
Woche 0 bis 26 AUC					
Veränderung zur Baseline	Mittelwert 95 %-KI [c]	4,80 1,64; 6,74	3,72 2,24; 6,01	9,05 4,86; 8,93	7,88 5,87; 9,88
	Behandlungseffekt 95 %-KI [c]	1,08 -2,84; 3,45		1,17 -3,87; 1,83	
Indirekter Vergleich nach Bucher	Behandlungseffekt 95 %-KI p-Wert	-0,08 -3,39; 5,53 0,97			

Visite	Statistik	ALXN1210-MG-306		ECU-MG-301	
		Ravulizumab	Placebo	Eculizumab	Placebo
Die Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments. Fehlende Werte zu Woche 26 wurden mittels LOCF (engl. last observation carried forward) imputiert. Für alle Werte wurde das jeweilige 95 % Konfidenzintervall (KI) dargestellt, welche für die AUC mittels Bootstrapping-Ansatz ermittelt wurden.					

Tabelle 4-139 zeigt die Ergebnisse des mittels IPW (engl. inverse-propensity weighting) adjustierten indirekten Vergleichs (engl. indirect treatment comparison, ITC) zwischen Ravulizumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Teilpopulation b Eculizumab für den allgemeinen Gesundheitszustand im Skalenwert der EQ-5D VAS. Dafür wurden die Daten von Patienten unter der Behandlung mit Ravulizumab (ALXN1210-MG-306) über den Brückenkomparator Placebo mit den Daten von Patienten unter Eculizumab (ECU-MG-301) verglichen (siehe Abschnitt 4.2.5.6). Dargestellt sind sowohl die Werte nach 26 Wochen unter der jeweiligen Behandlung (Ende der jeweiligen RCT-Phase) sowie die Werte über den Verlauf der Studien mittels Fläche unter der Kurve (engl. area under the curve, AUC).

Innerhalb des Ravulizumab-Arms der Studie ALXN1210-MG-306 zeigte sich nach 26 Wochen für den IPW-adjustierten indirekten Vergleich eine durchschnittliche Veränderung relativ zur Baseline von 3,26 Punkten (KI = [-1,86; 6,05]) im EQ-5D VAS-Skalenwert. Für die Patienten des Placebo-Arms wurde hingegen für den IPW-adjustierten Vergleich eine Veränderung von durchschnittlich 3,95 Punkten (KI = [1,73; 6,87]) relativ zur Baseline erfasst. Der Vergleich zwischen den beiden Studienarmen zeigte nach einer jeweiligen Behandlungsdauer von 26 Wochen einen Behandlungseffekt von -0,69 Punkten (KI = [-6,93; 2,78]).

Innerhalb der Studie ECU-MG-301 wurde zu Woche 26 für die Eculizumab-Gruppe nach IPW-Adjustierung durchschnittlich eine Veränderung relativ zur Baseline von 13,63 Punkten (KI = [9,13; 14,37]) innerhalb des EQ-5D VAS-Skalenwertes angezeigt. Für die Placebo-Gruppe berechnete sich im Mittel nach IPW-Adjustierung eine Veränderung von 9,63 Punkten (KI = [7,08; 12,61]) relativ zur Baseline. Im EQ-5D VAS-Skalenwert ergab sich folgend ein Behandlungseffekt von 4,00 Punkten (KI = [-2,24; 5,68]).

Insgesamt zeigte sich kein statistisch in der Teilpopulation b signifikanter Behandlungseffekt im Unterschied von Ravulizumab gegenüber Eculizumab von **-4,69 Punkten** (KI = [-10,56;1,98]; **p = 0,14**) innerhalb der EQ-5D VAS Skala. Da auch der Unterschied der Behandlung von Ravulizumab zu Eculizumab zwischen Woche 0 und Woche 26 im IPW-adjustierten indirekten Vergleich nicht signifikant war (**-0,08 Punkte** (KI = [-3,39; 5,53]; **p = 0,97**), ließ sich eine vergleichbare Wirksamkeit zwischen Ravulizumab und Eculizumab für den allgemeinen Gesundheitszustand im EQ-5D VAS-Skalenwert ableiten.

4.3.2.1.3.4 Fatigue – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-140: Operationalisierung der Fatigue

Studie	Operationalisierung
Studienüber-greifend	Zur Erfassung der Fatigue wurde das Instrument Quality of Life in Neurological Disorders Fatigue (Neuro-QoL-Fatigue) verwendet. Bei diesem Instrument handelt es sich um einen generischen, durch Patienten auszufüllenden Fragebogen mit 19 Fragen, das die Fatigue und deren Einfluss auf alltägliche Aktivitäten und das Funktionsniveau innerhalb der letzten 7 Tage erfasst. Die Fragen des Neuro-QoL-Fatigue erfassen diverse Ausprägungen der Fatigue und werden jeweils mit den folgenden Abstufungen bewertet: „Nie“ (1 Punkt), „Selten“ (2 Punkte), „Manchmal“ (3 Punkte), „Oft“ (4 Punkte) und „Immer“ (5 Punkte). Der Gesamtskalenwert reicht von 19 Punkten bis einschließlich 95 Punkten, wobei höhere Werte eine stärkere Fatigue anzeigen.
ALXN1210-MG-306	Dargestellt in Tabelle 4-72
ECU-MG-301	Der Neuro-QoL-Fatigue wurde in der Studie ECU-MG-301 zu den Zeitpunkten an Tag 1, sowie Woche 4, 8, 12, 16, 20 und 26 erhoben und jeweils als Veränderung relativ zur Baseline ausgewertet. Im FAS waren alle randomisierten Patienten enthalten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments (Eculizumab) oder Placebo und mindestens eine Wirksamkeitsbewertung nach Infusion des Studienmedikaments erhalten haben. Die Baseline wurde definiert als der letzte verfügbare Wert vor der Behandlung (erste Infusion des Studienmedikaments) für alle Probanden, unabhängig von der Behandlungsgruppe. Die Baseline-Bewertung war in der Regel die Bewertung an Tag 1. Wenn die Bewertung von Tag 1 fehlte oder ein Teil der Bewertung von Tag 1 fehlte (z.B. ein Item aus einer der Wirksamkeitsbewertungen), wurde die Screening-Bewertung oder der entsprechende Teil der Screening-Bewertung als Ausgangsbewertung verwendet. Die Studiendaten basieren auf einem Datenschnitt vom 01.06.2016.
Indirekter Vergleich	Um für Patienten mit AChR-positiver refraktärer gMG (Teilpopulation b) einen adäquaten Vergleich der Wirksamkeit der Therapie mit Ravulizumab gegenüber der entsprechenden zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab abzubilden wurde ein mittels IPW (engl. inverse-propensity weighting) adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher über den Brückenkomparator Placebo dargestellt (143). Dafür wurde der Behandlungseffekt als Differenz zwischen der durchschnittlichen Veränderung im Gesamtskalenwert des Neuro-QoL-Fatigue relativ zur Baseline unter der Therapie mit dem Prüfmedikament Ravulizumab (ALXN1210-MG-306) und unter Placebo zum Ende der RCT-Phase (Woche 26) ausgewertet. Gleichermaßen wurde Behandlungseffekt als Differenz zwischen der mittleren Veränderung relativ zur Baseline unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Teilpopulation b Eculizumab (ECU-MG-301) und unter Placebo zum Ende der RCT-Phase (Woche 26) ermittelt. Darüber hinaus wurde der jeweilige Behandlungseffekt zwischen Prüfmedikament bzw. zweckmäßiger Vergleichstherapie und dem Placebo mittels Fläche unter der Kurve (engl. area under the curve, AUC) über den Verlauf der jeweiligen RCT-Phase von Woche 0 bis Woche 26 dargestellt. Der dadurch über Placebo verankerte additive Behandlungseffekt von Ravulizumab gegenüber Eculizumab wurde berichtet. Für alle Werte wurde das jeweilige 95 %-KI dargestellt, welche für die AUC mittels Bootstrapping-Ansatz ermittelt wurden. Neben der durchschnittlichen Veränderung relativ zur Baseline wurde auch der Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert des Neuro-QoL-Fatigue zum Ende der RCT-Phase (Woche 26) von mindestens 3 Punkten (Verringerung von $\geq$ 3 Punkten), sowie um mindestens 6 Punkte (Verringerung von $\geq$ 6 Punkten) relativ zur Baseline dargestellt. Für Patienten, deren Werte zu Woche 26 fehlten, wurden die Werte mittels LOCF (engl. last observation carried forward) imputiert. Der indirekte Vergleich von Respondern wurde unter Anwendung von log Odds Ratio (OR) mittels der Logit-Link-Funktion berechnet. Zur Bestimmung des relativen Risikos (RR) wurde die durchschnittliche Wahrscheinlichkeit des Ansprechens auf Placebo in beiden Studien verwendet, um die Wahrscheinlichkeit des Ansprechens auf die einzelnen Behandlungen zu ermitteln. Das OR

Studie	Operationalisierung
	und das RR zeigen die Wahrscheinlichkeit einer Verbesserung mit Ravulizumab im Vergleich zur Wahrscheinlichkeit einer Verbesserung mit Eculizumab an. Für beide Effektschätzer wurden sowohl das 95 %-KI sowie der entsprechende p-Wert ermittelt.

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 4-141: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Fatigue in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ALXN1210-MG-306 (RCT-Phase)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ECU-MG-301	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der RCT-Phase (bis Woche 26) war die Studie ALXN1210-MG-306 doppelt verblindet, randomisiert und kontrolliert. Auf Studienebene besteht somit ein geringes Verzerrungspotential. Die Fatigue von gMG-Patienten wurde anhand des Neuro-QoL-Fatigue bei allen Studienteilnehmern valide erhoben.

Die Patienten der Studie ALXN1210-MG-306 wurden unter Beibehaltung der randomisierten Gruppenzugehörigkeit und unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet, sodass das ITT-Prinzip adäquat erfüllt wurde. Sowohl die Studienteilnehmer wie auch die Prüfärzte und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation bzw. der Randomisierung verblindet, was unter anderem durch unabhängige externe Auswertung der Laborwerte möglich war. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Für den Endpunkt „Fatigue von gMG-Patienten anhand des Neuro-QoL-Fatigue“ der Studie ALXN1210-MG-306 wird somit ein geringes Verzerrungspotential angenommen.

Falls ein Patient eines der Kriterien für einen vorzeitigen Studienaustritt wie bspw. die Early-Escape-Kriterien erfüllte, wurde er entsprechend des Protokolls entblindet und bei fortlaufender Studienteilnahme für den weiteren Verlauf der Studie zensiert.

Die Studie ECU-MG-301 bestand ebenfalls aus einer 26-wöchigen doppelt verblindeten, randomisierten und kontrollierten RCT-Phase. Die Patienten wurden gemäß Randomisierung und unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet, sodass das ITT-Prinzip adäquat erfüllt wurde. Sowohl die Studienteilnehmer wie auch die Prüfärzte und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation bzw. der Randomisierung verblindet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Für den Endpunkt „Fatigue von gMG-Patienten anhand des Neuro-QoL-Fatigue" der Studie ECU-MG-301 wird somit ein geringes Verzerrungspotential angenommen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Fatigue (Neuro-QoL-Fatigue) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Fatigue – Veränderung im Neuro-QoL-Fatigue-Gesamtskalenwert

Tabelle 4-142: Verbesserung der Fatigue: IPW-adjustierter indirekter Vergleich der Veränderung im Neuro-QoL-Fatigue-Gesamtskalenwert relativ zur Baseline am Ende der RCT-Phase (Woche 26) und über den Verlauf bis zum Ende der RCT-Phase (Woche 0 bis 26; engl. area under the curve, AUC) in den Studien ALXN1210-MG-306 (Ravulizumab) und ECU-MG-301 (Eculizumab)

Visite	Statistik	ALXN1210-MG-306		ECU-MG-301	
		Ravulizumab	Placebo	Eculizumab	Placebo
Woche 26					
Veränderung zur Baseline	Mittelwert 95 %-KI	-8,34 -11,06; -5,73	-5,48 -8,14; -3,19	-16,49 -18,82; -12,97	-8,11 -10,63; -5,37
	Behandlungseffekt [a] 95 %-KI	-2,85 -6,60; 0,96		-8,38 -11,56; -3,95	
Indirekter Vergleich nach Bucher	Behandlungseffekt 95 %-KI p-Wert	5,53 -0,19; 10,24 0,05			
Woche 0 bis 26 AUC					
Veränderung zur Baseline	Mittelwert 95 %-KI [c]	-8,42 -10,92; -6,59	-5,46 -7,29; -3,88	-12,09 -13,35; -8,86	-7,37 -9,06; -5,54
	Behandlungseffekt 95 %-KI [c]	-2,96 -6,05; -0,39		-4,72 -6,68; -1,02	
Indirekter Vergleich nach Bucher	Behandlungseffekt 95 %-KI p-Wert	1,76 -3,10; 4,84 0,49			

Die Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments. Fehlende Werte zu Woche 26 wurden mittels LOCF (engl. last observation carried forward) imputiert.

Für alle Werte wurde das jeweilige 95 % Konfidenzintervall (KI) dargestellt, welche für die AUC mittels

Visite	Statistik	ALXN1210-MG-306		ECU-MG-301	
		Ravulizumab	Placebo	Eculizumab	Placebo
Bootstrapping-Ansatz ermittelt wurden.					

Tabelle 4-142 stellt die Ergebnisse des IPW (engl. inverse-propensity weighting)- adjustierten indirekten Vergleichs (engl. indirect treatment comparison, ITC) zwischen Ravulizumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Teilpopulation b Eculizumab für die Veränderung im Neuro-QoL-Fatigue-Gesamtskalenwert dar. Die Daten zum Behandlungseffekt von Ravulizumab aus der RCT ALXN1210-MG-306 wurden über den Brückenkomparator Placebo mit den Daten zum Behandlungseffekt von Eculizumab aus der RCT ECU-MG-301 verglichen (siehe Abschnitt 4.2.5.6). Dargestellt sind sowohl die Werte für das Ende der jeweiligen RCT-Phase der Studien zu Woche 26 sowie die Werte über den Verlauf der Studien mittels Fläche unter der Kurve (engl. area under the curve, AUC).

Innerhalb des IPW-adjustierten indirekten Vergleiches lag zu Woche 26 in der Studie ALX1210-306 für die Ravulizumab-Gruppe eine durchschnittliche Veränderung relativ zur Baseline im Neuro-QoL-Fatigue-Gesamtskalenwert von -8,34 Punkten (KI = [-11,06; -5,73]) vor. Der Placebo-Arm zeigte dagegen im IPW-adjustierten indirekten Vergleich eine Veränderung relativ zur Baseline von durchschnittlich -5,48 Punkten (KI = [-8,14; -3,19]). Im Vergleich der beiden Studiengruppen ergab sich ein Behandlungseffekt von -2,85 Punkten (KI = [-6,60; 0,96]).

Nach 26 Wochen lag die Veränderung relativ zur Baseline des Eculizumab-Arms innerhalb der ECU-MG-301 Studie nach IPW-Adjustierung bei durchschnittlich -16,49 Punkten (KI = [-18,82; -12,97]). Die Patienten des Placebo-Arms zeigten zu Woche 26 nach IPW-Adjustierung eine Veränderung relativ zur Baseline von im Mittel -8,11 Punkten (KI = [-10,63; -5,37]). Daraus wurde für den Neuro-QoL-Fatigue-Gesamtskalenwert ein Behandlungseffekt von -8,38 Punkten (KI = [-11,56; -3,95]) berechnet.

Im adjustierten indirekten Vergleich zeigte sich für die Teilpopulation b ein statistisch nicht signifikant unterschiedlicher Behandlungseffekt von **5,53 Punkten** (KI = [-0,19; 10,24]; **p = 0,05**) von Ravulizumab zu Eculizumab bezüglich der Veränderung des Neuro-QoL-Fatigue-Gesamtskalenwertes. Auch im Vergleich über den Studienverlauf von Woche 0 bis Woche 26 war der Unterschied der Behandlung mit Ravulizumab zu Eculizumab im IPW-adjustierten indirekten Vergleich nicht statistisch signifikant (**1,76 Punkte**; KI = [-3,10; 4,84]; **p = 0,49**). Damit zeigte sich für refraktäre Patienten der Teilpopulation b für die Verbesserung der Fatigue im Neuro-QoL-Fatigue-Gesamtskalenwert eine vergleichbare Wirksamkeit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab.

4.3.2.1.3.5 Unerwünschte Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-143: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
Studienübergreifend	Die Sicherheit von Ravulizumab (ALXN1210-MG-306) und Eculizumab (ECU-MG-301) wurde durch Messung verschiedener Parameter untersucht. Dies schloss unerwünschte Ereignisse (UE) ein. Ein UE wurde definiert als jegliches unerwünschte medizinische Zeichen bei einem Patienten, dem ein Arzneimittel verabreicht wurde, unabhängig davon, ob es in einem kausalen Zusammenhang mit dieser Behandlung stand. Ein UE konnte daher jedes ungünstige oder unbeabsichtigte Zeichen (z.B. ein abnormaler Laborbefund), ein Symptom oder eine Krankheit sein, die zeitlich mit der Anwendung des Studienmedikaments zusammenhing.
ALXN1210-MG-306	Dargestellt in Tabelle 4-86
ECU-MG-301	Die Analysen wurden für das Safety Set. Im Safety Set sind alle randomisierten Patienten enthalten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments oder Placebo erhalten haben. **Inzidenz UE und schwerwiegenden UE (SUE)** Die Gesamtzahl der erlebten UE und SUE wurde während der RCT-Phase berichtet und nach SOC und bevorzugter Bezeichnung unter Verwendung von MedDRA v. 18.1 klassifiziert. Alle in diesem Abschnitt beschriebenen UE und SUE traten während oder nach der ersten Infusion des Studienmedikaments auf. Bei Schweregrad-/Verhältnis-Tabellen wurde das am höchsten eingestufte/am meisten auftretende damit verbundene Ereignis des Patienten innerhalb einer Kategorie gezählt. Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der behandelten Patienten innerhalb einer Behandlungsgruppe und der Gesamtzahl. Die Tabellen wurden nach absteigender Häufigkeit der SOC und nach absteigender Häufigkeit der bevorzugten Bezeichnung innerhalb der SOC sortiert, basierend auf dem Ravulizumab-Behandlungsarm. Für die aufgetretenen UE und SUE in der RCT-Phase wurde die Anzahl der Patienten (n, %) und die Gesamtzahl der Ereignisse dargestellt (E). Ein **SUE** ist jegliches UE, für das Folgendes zutrifft oder das zu Folgendem führt: - Tod, - unmittelbar lebensbedrohlich, - benötigt stationäre Hospitalisierung oder Verlängerung einer bereits bestehenden Hospitalisierung, - persistierende oder signifikante Behinderung oder Erwerbsunfähigkeit, - kongenitale Anomalie/Geburtsfehler, - ein wichtiges medizinisches Ereignis, das – basierend auf medizinischer Einschätzung – den Patienten gefährdet und medizinisches oder chirurgisches Eingreifen notwendig machen könnte, um eines der oben gelisteten Ereignisse zu verhindern. Der Schweregrad der UE wurde anhand der folgenden Parameter eingestuft: - **Mild**: Die Ereignisse erforderten eine minimale oder gar keine Behandlung und beeinträchtigten den Patienten nicht in seinen täglichen Aktivitäten - **Moderat**: Ereignisse führten zu einem geringen Maß an Unannehmlichkeiten oder Bedenken hinsichtlich der therapeutischen Maßnahmen; kann eine gewisse Beeinträchtigung der Funktionsfähigkeit verursacht haben - **Schwer**: Ereignisse, die die üblichen täglichen Aktivitäten des Patienten unterbrechen und möglicherweise eine systemische Arzneimitteltherapie oder andere Behandlung; schwere Ereignisse sind in der Regel behindernd Die UE und SUE wurden hinsichtlich ihrer **Kausalität** bzw. ihres **Zusammenhangs mit der Studienmedikation** basierend auf der medizinischen Einschätzung des Prüfarztes und der beobachteten Symptome, die mit dem Ereignis assoziiert waren, als wie folgt eingeschätzt: - **Kein Zusammenhang**: Es besteht keine Beziehung zwischen der Studienmedikation und dem berichteten Ereignis. - **Zusammenhang unwahrscheinlich**: Das klinische Bild entspricht weitestgehend einer anderen Ursache als der Studienmedikation, die Attribution kann jedoch nicht mit absoluter Sicherheit vorgenommen werden. Dennoch wird das UE als nicht mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend eingeschätzt. - **Möglicherweise besteht ein Zusammenhang**: Die Behandlung mit der Studienmedikation könnte das UE verursacht oder dazu beigetragen haben. Das

Studie	Operationalisierung
	heißt, das Ereignis trat in einer logischen zeitlichen Abfolge nach dem Zeitpunkt der Behandlung mit der Studienmedikation auf und folgt einem bekannten Muster von Reaktionen auf die Studienmedikation. Das UE könnte jedoch auch anderen Faktoren zugeschrieben werden. - **Zusammenhang wahrscheinlich**: Es besteht eine logische zeitliche Abfolge des Ereignisses und der Behandlung mit der Studienmedikation und es besteht wahrscheinlich eine Beziehung zu der Studienmedikation. Diese Einschätzung sollte auf dem bekannten pharmakologischen Mechanismus der Studienmedikation, auf bekannten oder bereits berichteten unerwünschten Reaktionen auf die Studienmedikation oder Wirkstoffklasse oder auf der klinischen Erfahrung des Prüfarztes basieren. - **Definitiver Zusammenhang**: Der zeitliche Zusammenhang mit der Studienmedikation und/oder anderen Bedingungen (zeitgleiche Erkrankung, Reaktion auf begleitende Medikation oder Progression bzw. Ausdruck des Krankheitsstadiums) können das Ereignis nicht erklären, das Ereignis passt zum bekannten pharmakologischen Profil, nach Beendigung der Behandlung wird eine Verbesserung des Ereignisses beobachtet und das Ereignis tritt bei erneuter Exposition erneut auf.

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 4-144: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT für indirekte Vergleiche

udie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ALXN1210-MG-306 (RCT-Phase)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ECU-MG-301	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der RCT-Phase (bis Woche 26) war die Studie ALXN1210-MG-306 doppelt verblindet, randomisiert und kontrolliert. Auf Studienebene besteht somit ein geringes Verzerrungspotential. Die unerwünschten Ereignisse von gMG-Patienten wurden bei allen Studienteilnehmern valide erhoben.

Die Patienten der Studie ALXN1210-MG-306 wurden unter Beibehaltung der randomisierten Gruppenzugehörigkeit und unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet, sodass das ITT-Prinzip adäquat erfüllt wurde. Sowohl die Studienteilnehmer wie auch die Prüfärzte und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation bzw. der Randomisierung verblindet, was unter anderem durch unabhängige externe Auswertung der Laborwerte möglich war. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse" der Studie ALXN1210-MG-306 wird somit ein geringes Verzerrungspotential angenommen.

Falls ein Patient eines der Kriterien für einen vorzeitigen Studienaustritt wie bspw. die Early-Escape-Kriterien erfüllte, wurde er entsprechend des Protokolls entblindet und bei fortlaufender Studienteilnahme für den weiteren Verlauf der Studie zensiert.

Die Studie ECU-MG-301 bestand ebenfalls aus einer 26-wöchigen doppelt verblindeten, randomisierten und kontrollierten RCT-Phase. Die Patienten wurden gemäß Randomisierung und unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet, sodass das ITT-Prinzip adäquat erfüllt wurde. Sowohl die Studienteilnehmer wie auch die Prüfärzte und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation bzw. der Randomisierung verblindet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse" der Studie ECU-MG-301 wird somit ein geringes Verzerrungspotential angenommen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassen.

Deskriptiver Vergleich der Studien ALXN1210-MG-306 und ECU-MG-301 (Safety Set)

Übersicht über alle unerwünschten Ereignisse während der RCT-Phase

Tabelle 4-145: Übersicht über alle unerwünschten Ereignisse und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse unter Therapie mit Ravulizumab und Eculizumab (Safety Set) während der RCT-Phase der Studien ALXN1210-MG-306 bzw. ECU-MG-301

Unerwünschtes Ereignis	Safety Set			
	Eculizumab N = 62		Ravulizumab N = 86	
	n (%)	E	n (%)	E
Unerwünschte Ereignisse (UE)	**53 (85,5)**	**361**	**78 (90,7)**	**350**
Zusammenhang mit der Studienmedikation				
Zusammenhang	30 (48,4)	109	29 (33,7)	56
Kein Zusammenhang	49 (79,0)	252	76 (88,4)	294
Schweregrad der UE (ALXN1210-MG-306)				
Grad 1	–	–	65 (75,6)	223

Unerwünschtes Ereignis	Safety Set			
	Eculizumab N = 62		Ravulizumab N = 86	
	n (%)	E	n (%)	E
Grad 2	–	–	39 (45,3)	85
Grad 3	–	–	19 (22,1)	36
Grad 4	–	–	4 (4,7)	4
Grad 5	–	–	2 (2,3)	2
Schweregrad der UE (ECU-MG-301)				
Mild	49 (79,0)	264	–	–
Moderat	26 (41,9)	74	–	–
Schwer	8 (12,9)	23	–	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	**9 (14,5)**	**17**	**20 (23,3)**	**35**
Zusammenhang mit der Studienmedikation				
Zusammenhang	5 (8,1)	10	2 (2,3)	2
Kein Zusammenhang	5 (8,1)	7	18 (20,9)	33
UE, die zum Abbruch der Behandlung führten	**4 (6,5)**	–	**2 (2,3)**	–
SUE, die zum Abbruch der Behandlung führten	**4 (6,5)**	–	**2 (2,3)**	–
UE, die zum Tod führten	**0 (0,0)**	–	**2 (2,3)**	–
AESI (Meningokokken-Infektionen)	**0 (0,0)**	–	**0 (0,0)**	–

Der Schweregrad der UE wurde in der Studie ALXN1210-MG-306 nach CTCAE Version 5.0 folgendermaßen klassifiziert: Grad 1 = mild, Grad 2 = moderat, Grad 3 = schwer, Grad 4 = lebensbedrohlich, Grad 5 = Tod.

E: Anzahl der Ereignisse; N: Anzahl an Patienten im Analyseset; n: Anzahl an Patienten; n.b.: nicht berechenbar; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 4-145 zeigt eine Übersicht über alle unerwünschten Ereignisse (UE) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) unter Therapie mit Ravulizumab und Eculizumab (Safety Set) während der RCT-Phase der Studien ALXN1210-MG-306 bzw. ECU-MG-301.

Insgesamt traten bei 90,7 % (n/N = 78/86) der Patienten, die Ravulizumab erhielten, 350 UE und bei 85,5% (n/N = 53/62) der Patienten, die Eculizumab bekamen, 361 UE auf. Als im Zusammenhang mit der Gabe der Studienmedikation stehend wurden vom Prüfarzt 56 UE von 33,7 % (n/N = 29/86) der Patienten in der Ravulizumab-Gruppe und 109 UE von 48,4 %

(n/N = 30/62) der Patienten in der Eculizumab-Gruppe eingeschätzt. Als nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend wurden bei 88,4 % (n/N = 76/86) der Patienten unter Ravulizumab-Therapie 294 UE und bei 79,0 % (n/N = 49/62) der Patienten unter Eculizumab-Therapie 252 UE bewertet.

Aufgeschlüsselt nach den Schweregraden wurden bei den Patienten unter Ravulizumab-Behandlung bei 75,6 % (n/N = 65/86) der Patienten 223 milde UE festgestellt. Bei 45,3 % (n/N = 39/86) der Patienten unter der Behandlung mit Ravulizumab waren 85 erlebte UE moderat. Schwere UE erlitten mit 36 UE innerhalb der Ravulizumab-Gruppe 22,1 % (n/N = 19/86) der Patienten. Lebensbedrohliche UE wurden bei 4,7 % (n/N = 4/86) der Patienten des Ravulizumab-Arms diagnostiziert. Zum Tod führten UE bei 2,3 % (n/N = 2/86) der Patienten unter Ravulizumab-Behandlung.

Nach Schweregrad aufgeschlüsselte UE unter Eculizumab-Behandlung zeigen, dass milde UE bei 79,0 % (n/N = 49/62) der Patienten mit insgesamt 264 milden UE diagnostiziert wurden. Bei 41,9 % (n/N = 26/62) der Patienten wurden 74 moderate UE erfasst und der Anteil an Patienten mit schweren UE betrug 12,9 % (n/N = 8/62) mit 23 erlebten schweren UE.

Insgesamt erlitten 23,3 % (n/N = 20/86) der Patienten unter Ravulizumab-Therapie 35 SUE. Unter Eculizumab-Therapie wurden 17 SUE bei 14,5 % (n/N = 9/62) der Patienten festgestellt. Als im Zusammenhang mit der Gabe der Studienmedikation stehend wurden 2 SUE von 2,3 % (n/N = 2/86) unter den Patienten in der Ravulizumab-Gruppe und 10 SUE von 8,1 % (n/N = 5/62) unter den Patienten in der Eculizumab-Gruppe eingeschätzt. Als nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend wurden hingegen 33 SUE von 20,9 % (n/N = 18/86) der Patienten unter Ravulizumab-Therapie und 7 SUE von 8,1 % (n/N = 5/62) der Patienten unter Eculizumab-Therapie eingeschätzt.

Zum Abbruch der Ravulizumab-Behandlung führten UE bei 2,3 % (n/N = 2/86) der Patienten. Die Behandlung in der Eculizumab-Gruppe wurde von 6,5 % (n/N = 4/62) der Patienten aufgrund UE abgebrochen. SUE waren bei 2,3 % (n/N = 2/86) der Patienten der Ravulizumab-Gruppe Grund für den Abbruch der Behandlung, während 6,5 % (n/N = 4/62) der Patienten unter Eculizumab wegen SUE die Behandlung abbrachen.

Zum Tod führten insgesamt UE bei 2,3 % (n/N = 2/86) der Patienten unter Ravulizumab-Behandlung und bei keinem Pateinten unter Eculizumab-Behandlung. Ein Patient starb an den Folgen einer Hirnblutung (Zerebralblutung), welche laut Prüfarzt nicht mit der Studienmedikation im Zusammenhang stand. Der zweite Patient verstarb an einer COVID-19-Pneumonie, welche ebenfalls als nicht im Zusammenhang mit der Prüfmedikation stehend eingeschätzt wurde.

Eine Meningokokkeninfektion (AESI) trat weder bei Patienten unter Ravulizumab- noch bei Patienten unter Eculizumab-Behandlung auf.

Tabelle 4-146: Unerwünschte Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten unter Therapie mit Ravulizumab und Eculizumab (Safety Set) während der RCT-Phase der Studie ALXN1210-MG-306 bzw. ECU-MG-301 auftraten, nach SOC und PT

Parameter UE nach Systemorganklasse	Safety Set			
	Eculizumab N = 62		Ravulizumab N = 86	
	n (%)	E	n (%)	E
UE	**53 (85,5)**	**361**	**78 (90,7)**	**350**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**41 (66,1)**	**77**	**38 (44,2)**	**63**
Nasopharyngitis	9 (14,5)	13	**3 (3,5)**	**3**
Infektionen der oberen Atemwege	10 (16,1)	14	**3 (3,5)**	**3**
Erkrankungen des Nervensystems	**28 (45,2)**	**60**	**30 (34,9)**	**44**
Kopfschmerzen	10 (16,1)	25	16 (18,6)	19
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**22 (35,5)**	**45**	**29 (33,7)**	**52**
Diarrhoe	8 (12,9)	10	13 (15,1)	14
Übelkeit	8 (12,9)	11	9 (10,5)	13
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	**18 (29,0)**	**34**	**23 (26,7)**	**39**
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**16 (25,8)**	**26**	**22 (25,6)**	**31**
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	**3 (4,8)**	**4**	**15 (17,4)**	**18**
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	**7 (11,3)**	**7**	**3 (3,5)**	**3**
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	**8 (12,9)**	**14**	**13 (15,1)**	**22**
Untersuchungen	**6 (9,7)**	**6**	**11 (12,8)**	**20**
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	**9 (14,5)**	**12**	**7 (8,1)**	**7**
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	**15 (24,2)**	**29**	**6 (7,0)**	**8**
Gefäßerkrankungen	**7 (11,3)**	**12**	**5 (5,8)**	**8**

Parameter UE nach Systemorganklasse	Safety Set			
	Eculizumab N = 62		Ravulizumab N = 86	
	n (%)	E	n (%)	E
E: Anzahl der Ereignisse; N: Anzahl an Patienten im Analyseset; n: Anzahl an Patienten; UE: Unerwünschtes Ereignis.				

In der Tabelle 4-146 sind UE nach SOC und PT dargestellt, die bei mindestens 10 % der Patienten unter Therapie mit Ravulizumab und Eculizumab (Safety Set) während der RCT-Phase der Studie ALXN1210-MG-306 bzw. ECU-MG-301 auftraten.

Innerhalb der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ wurden bei 44,2% (n/N = 38/86) der Patienten, die Ravulizumab erhielten, 63 UE und bei 66,1 % (n/N = 41/62) der Patienten, die Eculizumab bekamen, 77 UE festgestellt. Bei den Patienten unter Ravulizumab wurde jeweils bei 3,5 % (n/N = 3/86) eine Nasopharyngitis und Infektionen der oberen Atemwege mit jeweils 3 UE diagnostiziert. Bei den Patienten unter Eculizumab-Therapie trat eine Nasopharyngitis bei 14,5 % (n/N = 9/62) der Patienten mit 13 UE auf. Eine Infektion der Atemwege wurde mit 14 UE von 16,1 % (n/N = 10/62) der Patienten unter Eculizumab-Therapie erlebt.

An Erkrankungen des Nervensystems litten 34,9 % (n/N = 30/86) der Patienten mit 44 festgestellten UE in der Ravulizumab-Gruppe und 45,2 % (n/N = 28/62) der Patienten unter Eculizumab mit 60 UE. Kopfschmerzen traten mit 19 UE bei 18,6 % (n/N = 16/86) der Patienten unter Ravulizumab und mit 25 UE bei 16,1 % (n/N = 10/62) der Patienten mit Eculizumab auf.

Innerhalb der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ wurden 52 UE bei 33,7% (n/N = 29/86) der Patienten, die Ravulizumab erhielten diagnostiziert. Bei 35,5 % (n/N = 22/62) der Patienten, die Eculizumab bekamen, wurden 45 UE festgestellt. Für die Patienten der Ravulizumab-Gruppe waren 15,1 % (n/N = 13/86) der Patienten mit 14 UE von einer Diarrhoe betroffen. Der entsprechende Patientenanteil in der Eculizumab-Gruppe lag bei 12,9 % (n/N = 8/62) mit 10 UE. An Übelkeit litten 10,5 % (n/N = 9/86) der Patienten mit Ravulizumab bei 13 erfassten UE und 12,9 % (n/N = 8/62) der Patienten mit Eculizumab mit 11 UE.

An Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen litten 17,4 % (n/N = 15/86) der Ravulizumab behandelten Patienten mit 18 UE und bei 4,8 % (n/N = 3/62) der Eculizumab behandelten Patienten wurde eine Stoffwechsel- und Ernährungsstörung mit 4 UE diagnostiziert.

Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen traten bei der Ravulizumab-Gruppe bei 7,0 % (n/N = 6/62) der Patient mit 8 UE auf. Dieser Patientenanteil lag für die Eculizumab-Gruppe bei 24,2 % (n/N = 15/62) Patienten mit 29 UE.

Tabelle 4-147: Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad, die bei den Patienten unter Therapie mit Ravulizumab und Eculizumab (Safety Set) während der RCT-Phase der Studie ALXN1210-MG-306 bzw. ECU-MG-301 auftraten, nach SOC und PT

Parameter UE nach Systemorganklasse	Safety Set			
	Eculizumab N = 62		Ravulizumab N = 86	
	n (%)	E	n (%)	E
UE	**53 (85,5)**	**361**	**78 (90,7)**	**350**
Grad < 3	–	–	77 (89,5)	308
Grad ≥ 3	–	–	20 (23,3)	42
Mild	49 (79,0)	–	–	–
Moderat	26 (41,9)	–	–	–
Schwer	8 (12,9)	–	–	–
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**41 (66,1)**	**77**	**38 (44,2)**	**63**
Grad < 3	–	–	35 (40,7)	50
Grad ≥ 3	–	–	8 (9,3)	13
Mild	31 (50,0)	–	–	–
Moderat	13 (21,0)	–	–	–
Schwer	2 (3,2)	–	–	–
Nasopharyngitis	9 (14,5)	13	3 (3,5)	3
Grad < 3	–	–	3 (3,5)	3
Mild	8 (12,9)	–	–	–
Moderat	2 (3,2)	–	–	–
Schwer	0 (0,0)	–	–	–
Infektionen der oberen Atemwege	10 (16,1)	14	3 (3,5)	3
Grad < 3	–	–	3 (3,5)	3
Mild	9 (14,5)	–	–	–
Moderat	2 (3,2)	–	–	–
Schwer	0 (0,0)	–	–	–
Erkrankungen des Nervensystems	**28 (45,2)**	**60**	**30 (34,9)**	**44**
Grad < 3	–	–	28 (32,6)	36
Grad ≥ 3	–	–	5 (5,8)	8
Mild	25 (40,3)	–	–	–
Moderat	5 (8,1)	–	–	–

Parameter UE nach Systemorganklasse	Safety Set			
	Eculizumab N = 62		Ravulizumab N = 86	
	n (%)	E	n (%)	E
Schwer	4 (6,5)	–	–	–
Kopfschmerzen	10 (16,1)	25	16 (18,6)	19
Grad < 3	–	–	16 (18,6)	19
Mild	9 (14,5)	–	–	–
Moderat	1 (1,6)	–	–	–
Schwer	0 (0,0)	–	–	–
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**22 (35,5)**	**45**	**29 (33,7)**	**52**
Grad < 3	–	–	28 (32,6)	50
Mild	18 (29,0)	–	–	–
Moderat	8 (12,9)	–	–	–
Schwer	1 (1,6)			
Diarrhoe	8 (12,9)	10	13 (15,1)	14
Grad < 3	–	–	13 (15,1)	14
Mild	7 (11,3)	–	–	–
Moderat	1 (1,6)	–	–	–
Schwer	0 (0,0)	–	–	–
Übelkeit	8 (12,9)	11	9 (10,5)	13
Grad < 3	–	–	9 (10,5)	12
Mild	5 (8,1)	–	–	–
Moderat	3 (4,8)	–	–	–
Schwer	0 (0,0)	–	–	–
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	**18 (29,0)**	**34**	**23 (26,7)**	**39**
Grad < 3	–	–	21 (24,4)	35
Mild	15 (24,2)	–	–	–
Moderat	5 (8,1)	–	–	–
Schwer	2 (3,2)	–	–	–
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**16 (25,8)**	**26**	**22 (25,6)**	**31**
Grad < 3	–	–	21 (24,4)	28
Mild	12 (19,4)	–	–	–
Moderat	6 (9,7)	–	–	–

Parameter UE nach Systemorganklasse	Safety Set			
	Eculizumab N = 62		Ravulizumab N = 86	
	n (%)	E	n (%)	E
Schwer	1 (1,6)	–	–	–
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	**3 (4,8)**	**4**	**15 (17,4)**	**18**
Grad < 3	–	–	14 (16,3)	15
Mild	1 (1,6)	–	–	–
Moderat	2 (3,2)	–	–	–
Schwer	0 (0,0)	–	–	–
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	**8 (12,9)**	**14**	**13 (15,1)**	**22**
Grad < 3	–	–	13 (15,1)	20
Mild	8 (12,9)	–	–	–
Moderate	2 (3,2)	–	–	–
Schwer	1 (1,6)	–	–	–
Untersuchungen	**6 (9,7)**	**6**	**11 (12,8)**	**20**
Grad < 3	–	–	10 (11,6)	19
Mild	4 (6,5)	–	–	–
Moderat	1 (1,6)	–	–	–
Schwer	1 (1,6)	–	–	–
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	**9 (14,5)**	**12**	**7 (8,1)**	**7**
Grad < 3	–	–	7 (8,1)	7
Mild	7 (11,3)	–	–	–
Moderate	2 (3,2)	–	–	–
Schwer	0 (0,0)	–	–	–
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	**15 (24,2)**	**29**	**6 (7,0)**	**8**
Grad < 3	–	–	6 (7,0)	8
Mild	13 (21,0)	–	–	–
Moderat	3 (4,8)	–	–	–
Schwer	1 (1,6)	–	–	–
Gefäßerkrankungen	**7 (11,3)**	**12**	**5 (5,8)**	**8**
Grad < 3	–	–	5 (5,8)	7

Parameter UE nach Systemorganklasse	Safety Set			
	Eculizumab N = 62		Ravulizumab N = 86	
	n (%)	E	n (%)	E
Mild	3 (4,8)	–	–	–
Moderat	6 (9,7)	–	–	–
Schwer	0 (0,0)	–	–	–

Der Schweregrad der UE wurde nach CTCAE Version 5.0 folgendermaßen klassifiziert: Grad 1 = mild, Grad 2 = moderat, Grad 3 = schwer, Grad 4 = lebensbedrohlich, Grad 5 = Tod.

E: Anzahl der Ereignisse; N: Anzahl an Patienten im Analyseset; n: Anzahl an Patienten; UE: Unerwünschtes Ereignis.

In Tabelle 4-147 sind alle Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad nach SOC und PT dargestellt, die bei den Patienten unter Therapie mit Ravulizumab und Eculizumab (Safety Set) während der RCT-Phase der Studien ALXN1210 MG 306 bzw. ECU-MG-301 auftraten.

Es wurden bei 89,5 % (n/N = 77/86) der Patienten, die Ravulizumab erhielten, insgesamt 308 nicht schwere UE und bei 23,3 % (n/N = 20/86) der Patienten 42 schwere UE festgestellt. Bei den Patienten, die Eculizumab erhielten, wurde bei 79,0 % (n/N = 49/62) der Patienten milde UE, bei 41,9 % (n/N = 26/62) moderate und bei 12,9 % (n/N = 8/62) schwere UE erfasst.

Schwere UE der Patienten der Ravulizumab-Gruppe (Grad ≥ 3) wurden zum einen in die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ eingeordnet und von 9,3 % (n/N = 8/86) der Patienten mit 13 schweren UE erlebt. Zum anderen wurden innerhalb der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ bei 5,8 % (n/N = 5/86) der Patienten, die Ravulizumab bekamen, 8 schwere UE festgestellt.

Am häufigsten wurden nicht schwere UE unter Ravulizumab-Behandlung innerhalb der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ bei 40,7 % (n/N = 35/86) der Patienten mit 50 UE erfasst. An einer Nasopharyngitis und an Infektionen der oberen Atemwege litten 3,5 % (n/N = 3/86) der Patienten mit jeweils 3 UE. Innerhalb der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ traten bei 32,6 % (n/N = 28/86) der Patienten insgesamt 36 UE auf. Unter Kopfschmerzen litten 18,6 % (n/N = 16/86) der Patienten mit 19 UE. In der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ traten bei 32,6 % (n/N = 28/86) der Patienten 50 nicht schwere UE auf. Eine Diarrhoe erlebten 15,1 % (n/N = 13/86) der Patienten mit 14 UE und an Übelkeit litten 10,5 % (n/N = 9/86) der Patienten mit 12 UE.

Bei den Patienten der Eculizumab-Gruppe traten schwere UE in der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ bei 1,6 % (n/N = 1/62) der Patienten auf. Innerhalb der SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ wurden bei 3,2 % (n/N = 2/62) der Patienten schwere UE erfasst. Innerhalb der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ und „Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte

Komplikationen“ wurden unter Eculizumab-Therapie jeweils bei 1,6 % (n/N = 1/62) der Patienten schwere UE erfasst.

Bei den Patienten der Eculizumab-Gruppe wurden am häufigsten moderate UE bei 21,0 % (n/N = 13/62) der Patienten innerhalb der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ erfasst. An einer moderaten Nasopharyngitis litten 3,2 % (n/N = 2/62) der Patienten der Eculizumab-Gruppe. Moderate Infektionen der oberen Atemwege wurden bei 3,2 % (n/N = 2/62) der Patienten festgestellt. Innerhalb der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ traten bei 9,7 % (n/N = 6/62) der Patienten moderate UE auf. Innerhalb der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ wurde bei 12,9 % (n/N = 8/62) der Patienten der Eculizumab-Gruppe moderate UE angegeben. An einer moderaten Diarrhoe litten 1,6 (n/N = 1/62) der Patienten und moderate Übelkeit trat bei 4,8 % (n/N = 3/62) der Patienten unter Eculizumab-Therapie auf.

Milde UE traten in der Eculizumab-Gruppe bei 50,0 % (n/N = 31/62) der Patienten innerhalb der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ auf. An einer milden Nasopharyngitis litten 12,9 % (n/N = 8/62) der Patienten und an milden Infektionen der oberen Atemwege 14,5 % (n/N = 9/62) der Patienten. Innerhalb der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ erlebten 40,3 % (n/N = 25/62) der Patienten milde UE. Unter milden Kopfschmerzen litten 14,5 (n/N = 9/62) der Patienten unter Eculizumab-Therapie. Innerhalb der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ wurden bei 29,0 % (n/N = 18/62) der Patienten milde UE diagnostiziert. An einer milden Diarrhoe litten 11,3 (n/N = 7/62) der Patienten und milde Übelkeit trat bei 8,1 % (n/N = 5/62) der Patienten unter Eculizumab-Behandlung auf.

Tabelle 4-148: Unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der Studienmedikation, die bei mindestens 10 % der Patienten unter Therapie mit Ravulizumab und Eculizumab (Safety Set) während der RCT-Phase der Studie ALXN1210-MG-306 bzw. ECU-MG-301 auftraten, nach SOC und PT

Parameter UE nach Systemorganklasse	**Safety Set**	
	Eculizumab N = 62	**Ravulizumab N = 86**
	n (%)	**n (%)**
UE		
Im Zusammenhang	30 (48,4)	29 (33,7)
Nicht im Zusammenhang	49 (79,0)	49 (57,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Im Zusammenhang	18 (29,0)	–
Nicht im Zusammenhang	27 (43,5)	32 (37,2)
Infektionen der oberen Atemwege		
Im Zusammenhang	3 (4,8)	1 (1,2)
Nicht im Zusammenhang	8 (12,9)	2 (2,3)
Erkrankungen des Nervensystems		

Parameter UE nach Systemorganklasse	Safety Set	
	Eculizumab N = 62	Ravulizumab N = 86
	n (%)	n (%)
Im Zusammenhang	10 (16,1)	8 (9,3)
Nicht im Zusammenhang	21 (33,9)	22 (25,6)
Kopfschmerzen		
Im Zusammenhang	3 (4,8)	6 (7,0)
Nicht im Zusammenhang	7 (11,3)	10 (11,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Im Zusammenhang	9 (14,5)	9
Nicht im Zusammenhang	15 (24,2)	18 (20,9)
Diarrhoe		
Im Zusammenhang	6 (9,7)	–
Nicht im Zusammenhang	3 (4,8)	9 (10,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Im Zusammenhang	3 (4,8)	–
Nicht im Zusammenhang	16 (25,8)	16 (18,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Im Zusammenhang	7 (11,3)	–
Nicht im Zusammenhang	11 (17,7)	18 (20,9)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Im Zusammenhang	0 (0,0)	–
Nicht im Zusammenhang	3 (4,8)	13 (15,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Im Zusammenhang	2 (3,2)	–
Nicht im Zusammenhang	7 (11,3)	12 (14,0)
Untersuchungen		
Im Zusammenhang	1 (1,6)	–
Nicht im Zusammenhang	5 (8,1)	9 (10,5)
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Im Zusammenhang	3 (4,8)	–
Nicht im Zusammenhang	13 (21,0)	5 (5,8)

E: Anzahl der Ereignisse; N: Anzahl an Patienten im Analyseset; n: Anzahl an Patienten; UE: Unerwünschtes Ereignis.

In Tabelle 4-148 sind UE nach SOC und PT dargestellt sowie Ereignisse im Zusammenhang mit der Studienmedikation, die bei mindestens 10 % der Patienten unter Therapie mit Ravulizumab und Eculizumab (Safety Set) während der RCT-Phase der Studien ALXN1210-MG-306 bzw. ECU-MG-301 auftraten.

Bei den Patienten unter Ravulizumab-Behandlung wurde insgesamt bei 33,7 % (n/N = 29/86) der Patienten UE im Zusammenhang mit der Studienmedikation und bei 57,0 % (n/N = 49/86) der Patienten UE ohne Zusammenhang mit der Studienmedikation eingeschätzt. Bei den Patienten, die mit Eculizumab behandelt wurden, wurden UE bei 48,4 % (n/N = 30/62) der Patienten vom Prüfarzt in Zusammenhang mit der Studienmedikation eingeschätzt und bei 79,0 % (n/N = 49/62) der Patienten waren die erlebten UE laut Prüfarzt nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation.

Kopfschmerzen wurden in die Ravulizumab-Gruppe bei 7,0 % (n/N = 6/86) der Patienten im Zusammenhang mit der Studienmedikation eingeschätzt. Nicht im Zusammenhang traten Kopfschmerzen bei 11,6 % (n/N = 10/86) der Patienten unter Ravulizumab-Behandlung auf. Unter Eculizumab-Behandlung wurden bei 4,8 % (n/N = 3/62) der Patienten Kopfschmerzen im Zusammenhang mit der Studienmedikation vom Prüfarzt beurteilt. 11,3 % (n/N = 7/62) der Patienten litten hingegen an Kopfschmerzen ohne einen festgestellten Zusammenhang mit der Studienmedikation.

„Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ traten in der Ravulizumab-Gruppe laut Prüfarzt bei keinem der Patienten im Zusammenhang mit der Studienmedikation auf. Ohne einen Zusammenhang zur Studienmedikation litten hingegen 20,9 % (n/N = 18/86) der Patienten an Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort. In der Eculizumab-Gruppe wurden die UE innerhalb der SOC „Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ bei 11,3 % (n/N = 7/62) der Patienten im Zusammenhang mit der Studienmedikation eingeschätzt. Ohne Zusammenhang traten UE dieser SOC laut Prüfarzt bei 17,7 % (n/N = 11/62) der Patienten auf.

Schwerwiegende unerwünschten Ereignisse während der RCT-Phase

Tabelle 4-149: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), die bei mindestens 5 % der Patienten unter Therapie mit Ravulizumab und Eculizumab (Safety Set) während der RCT-Phase der Studie ALXN1210-MG-306 bzw. ECU-MG-301 auftraten, nach SOC und PT

Parameter SUE nach Systemorganklasse	Safety Set			
	Eculizumab N = 62		Ravulizumab N = 86	
	n (%)	E	n (%)	E
SUE	**9 (14,5)**	**17**	**20 (23,3)**	**35**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**2 (3,2)**	**4**	**7 (8,1)**	**11**
Erkrankungen des Nervensystems	**5 (8,1)**	**6**	**5 (5,8)**	**6**

Parameter SUE nach Systemorganklasse	Safety Set			
	Eculizumab N = 62		Ravulizumab N = 86	
	n (%)	E	n (%)	E
E: Anzahl der Ereignisse; N: Anzahl an Patienten im Analyseset; n: Anzahl an Patienten; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.				

In Tabelle 4-149 sind SUE nach SOC und PT dargestellt, die bei mindestens 5 % der Patienten unter Therapie mit Ravulizumab und Eculizumab (Safety Set) während der RCT-Phase der Studien ALXN1210-MG-306 bzw. ECU-MG-301 auftraten.

Insgesamt traten bei 23,3 % (n/N = 20/86) der Patienten unter Ravulizumab 35 SUE und bei 14,5 % (n/N = 9/62) der Patienten unter Eculizumab-Therapie 17 SUE auf. Bei mindestens 5 % der Patienten des Versuchsarms traten in den SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und „Erkrankungen des Nervensystems“ SUE auf. Infektionen und parasitäre Erkrankungen erlitten 8,1 % (n/N = 7/86) der Patienten mit 11 SUE unter Ravulizumab und 3,2 % (n/N = 2/62) der Patienten mit 4 SUE unter Eculizumab-Behandlung. SUE, die Erkrankungen des Nervensystems betrafen, wurden bei 5,8 % (n/N = 5/86) der mit Ravulizumab behandelten Patienten mit 6 SUE und bei 8,1 % (n/N = 5/62) der mit Eculizumab behandelten Patienten mit 6 SUE festgestellt.

Tabelle 4-150: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) im Zusammenhang mit der Studienmedikation, die bei mindestens 5 % der Patienten unter Therapie mit Ravulizumab und Eculizumab (Safety Set) während der RCT-Phase der Studie ALXN1210-MG-306 bzw. ECU-MG-301 auftraten, nach SOC und PT

Parameter SUE nach Systemorganklasse	Safety Set	
	Eculizumab N = 62	Ravulizumab N = 86
	n (%)	n (%)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)		
Im Zusammenhang	5 (8,1)	–
Nicht im Zusammenhang	5 (8,1)	18 (20,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Im Zusammenhang	2 (3,2)	–
Nicht im Zusammenhang	0 (0,0)	7 (8,1)
Erkrankungen des Nervensystems		
Im Zusammenhang	1 (1,6)	–
Nicht im Zusammenhang	4 (6,5)	5 (5,8)
Myasthenia gravis		
Im Zusammenhang	1 (1,6)	0

Parameter SUE nach Systemorganklasse	Safety Set	
	Eculizumab N = 62	Ravulizumab N = 86
	n (%)	n (%)
Nicht im Zusammenhang	4 (6,5)	0

E: Anzahl der Ereignisse; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl an Patienten im Analyseset; n: Anzahl an Patienten; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.

Wie zuvor in Tabelle 4-149 beschrieben, wurden in den SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und „Erkrankungen des Nervensystems“ SUE festgestellt. In Tabelle 4-150 ist jeweils der vom Prüfarzt eingeschätzte Zusammenhang mit der Studienmedikation dieser SUE nach SOC und PT dargestellt, die bei mindestens 5 % der Patienten unter Therapie mit Ravulizumab und Eculizumab (Safety Set) während der RCT-Phase der Studien ALXN1210-MG-306 bzw. ECU-MG-301 auftraten.

Insgesamt wurde in der Ravulizumab-Gruppe bei keinem Patienten ein SUE im Zusammenhang mit der Studienmedikation eingeschätzt. Bei den Patienten unter Eculizumab-Behandlung wurden SUE im Zusammenhang mit der Studienmedikation bei 8,1 % (n/N = 5/62) der Patienten vom Prüfarzt angegeben. SUE ohne einen Zusammenhang mit der Studienmedikation wurden vom Prüfarzt bei 20,9 % (n/N = 18/86) der Patienten der Ravulizumab-Gruppe und bei 8,1 % (n/N = 5/62) der Patienten der Eculizumab-Gruppe diagnostiziert. Innerhalb der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ wurde bei keinem der Ravulizumab-Patienten und bei 3,2 % (n/N = 2/62) der Eculizumab-Patienten SUE im Zusammenhang mit der Studienmedikation diagnostiziert. Ohne einen Zusammenhang traten SUE bei 8,1 % (n/N = 7/86) der Patienten unter Ravulizumab und bei keinem der Patienten unter Eculizumab-Therapie auf. Innerhalb der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ wurden SUE mit einem Zusammenhang lediglich unter Eculizumab-Therapie bei 1,6 % (n/N = 1/62) der Patienten erfasst. Ohne einen Zusammenhang mit der Studienmedikation wurden in der Ravulizumab-Gruppe 5,8 % (n/N = 5/86) der Patienten und in der Eculizumab-Gruppe 6,5 % (n/N = 4/62) der Patienten mit einem SUE diagnostiziert. Eine Myasthenia gravis trat ausschließlich bei Patienten der Eculizumab-Gruppe auf. Diese wurde bei 1,6 % (n/N = 1/62) der Patienten im Zusammenhang mit der Studienmedikation wurden und bei 6,5 % (n/N = 4/62) der Patienten ohne einen Zusammenhang mit der Studienmedikation eingeschätzt.

Gesamtschau der Ergebnisse

Zusammenfassend zeigt sich, dass in beiden Studien mit 90,7 % (n/N = 78/86) der Patienten unter Ravulizumab bzw. 85,5 % (n/N = 53/62) der Patienten unter Eculizumab bis zum Ende der RCT-Phase (Woche 26) der jeweiligen Studie bei einer vergleichbaren Anzahl von Patienten mindestens ein UE auftrat. Dabei wurden unter der Behandlung mit Ravulizumab bei 33,7 % (n/N = 29/86) der Patienten bzw. unter Eculizumab bei 48,4 % (n/N = 30/62) der Patienten die UE vom Prüfarzt als im Zusammenhang mit der Gabe der Studienmedikation stehend eingeschätzt. Insgesamt wurde bei 23,3 % (n/N = 20/86) der Patienten unter Ravulizumab-Therapie und bei 14,5 % (n/N = 9/62) der Patienten unter Eculizumab-Therapie

mindestens ein schwerwiegendes UE (SUE) festgestellt. Als im Zusammenhang mit der Gabe der Studienmedikation stehend wurden dabei die SUE von 2,3 % (n/N = 2/86) der Patienten der Ravulizumab-Gruppe und von 8,1 % (n/N = 5/62) der Patienten der Eculizumab-Gruppe eingeschätzt. In keiner der beiden Studien traten Infektionen mit Meningokokken auf (UE von besonderem Interesse). Insgesamt traten UE ähnlicher SOC auf, sodass beide Komplementinhibitoren ein vergleichbares Sicherheitsprofil aufweisen. Zum Ende beider Studien wurden keinem Patienten ADA (engl. anti-drug antibodies) nachgewiesen.

Während der RCT-Phase der Studie ALXN1210-MG-306 wurden zwei Todesfälle berichtet. Ein Patient starb an den Folgen einer Hirnblutung (Zerebralblutung), welche laut Prüfarzt nicht mit der Studienmedikation im Zusammenhang stand. Der zweite Patient verstarb an einer COVID-19-Pneumonie, die laut Prüfarzt ebenfalls nicht mit dem Studienmedikament im Zusammenhang stand.

Somit sind die Gesamtraten der im Verlauf der Studien ALXN1210-MG-306 und ECU-MG-301 aufgetretenen UE und SUE numerisch vergleichbar. Es ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Teilpopulation b Eculizumab im Hinblick auf die Inzidenz von UE.

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. 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.

4.3.2.1.3.6 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.6.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Zu bewertendes Arzneimittel Ravulizumab

- Studie ALXN1210-MG-306 (148-150)

Zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab

- ECU-MG-301 (22, 56, 155-157, 159-169)

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-151: 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 4-152: 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 4-153: 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 4-154: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.6.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-155: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-156: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.6.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Evidenzstufe und Verzerrungspotenzial

Die Studie ALXN1210-MG-306 ist eine randomisierte, Placebo-kontrollierte und doppelt verblindete Interventionsstudie und entspricht damit der höchsten Evidenzstufe (Ib). Die Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität wurde anhand des CONSORT-Statements (siehe Anhang 4-E) überprüft und für hoch bewertet. Dies trifft insbesondere für die RCT-Phase zu, in der die Patienten insgesamt 26 Wochen nach randomisierter Zuteilung verblindet entweder mit Ravulizumab oder mit Placebo jeweils unter einer Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe behandelt wurden. Aufgrund der sich aus dem Studiendesign ergebenden hohen qualitativen Ergebnissicherheit liefern die Ergebnisse der Studie ALXN1210-MG-306 einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber einer Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe (zVT für Teilpopulation a).

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der Studie ALXN1210-MG-306 wurde anhand der Cochrane-Kriterien überprüft (siehe 0). Die Studie umfasste eine 26-wöchige, mittels adäquat

erzeugter Randomisierungssequenz randomisierte Behandlungsphase mit Verdeckung der Gruppenzuteilung und Verblindung von Patienten und behandelnden Personen. Dabei erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte und es lagen keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte vor, welche zu Verzerrungen hätten führen können. Daher wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für diese Phase insgesamt als gering eingeschätzt. Während der offenen Extensionsphase wurden alle Patienten mit Ravulizumab behandelt, sodass für diese Phase kein Kontrollarm mehr gegeben war. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für diese Phase daher insgesamt als hoch eingeschätzt.

Für den Vergleich von Ravulizumab gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT Eculizumab für erwachsene Patienten mit AChR-Antikörper-positiver refraktärer gMG (refraktäre Teilpopulation b) konnte keine direkt vergleichende Studie identifiziert werden, sodass zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens für diese Teilpopulation ein mittels IPW (engl. inverse-propensity weighting) adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher über den Brückenkomparator Placebo vorgelegt wird. Auch bei der Studie ECU-MG-301 (Eculizumab) handelt es sich um eine randomisierte, Placebo-kontrollierte und verblindete Interventionsstudie der höchsten Evidenzstufe (Ib). Die Studie ECU-MG-301 wies für die RCT-Phase mit einem zu ALXN1210-MG-306 vergleichbaren Studienaufbau ein geringes Verzerrungspotenzial auf Studienebene auf.

Validität der Endpunkte

Die Validität der im Nutzendossier dargestellten Endpunkte ist als hoch einzuschätzen. So werden die verschiedenen und für Patienten relevanten Auswirkungen der Muskelschwäche durch die gMG in verschiedenen, zum Teil durch Patienten berichtete Fragebögen erhoben.

Mit dem krankheitsspezifischen Fragebogen Myasthenia Gravis – Activities of Daily Living (MG-ADL) wurde erfasst, wie gut die Patienten bestimmte Aktivitäten des täglichen Lebens bewältigen können und wie sich diese Fähigkeiten über den Studienverlauf veränderten (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Dieser Fragebogen hat sich in der klinischen Bewertung der gMG etabliert und ist ein bewährtes Maß zur Erfassung der Krankheitsschwere und des Erfolgs therapeutischer Interventionen (11, 14, 37, 72, 73, 76, 84, 170, 171). Mit dem MG-ADL werden mit acht Fragen die am häufigsten betroffenen Funktionalitäten von den Patienten selbst bewertet: Beeinträchtigungen des Auges, Beeinträchtigungen des Bulbus, Beeinträchtigungen der Atmung und der Grobmotorik oder der Extremitäten (12, 13, 172). Insgesamt fragt der Fragebogen MG-ADL somit verschiedene patientenrelevante und für die gMG spezifische Symptome und Fähigkeiten ab, die im Falle von gMG-bedingter Muskelschwäche stark eingeschränkt sein können. Der MG-ADL ist ein zuverlässiges, sensitives, spezifisches und valides Instrument, das in klinischen Studien und Beobachtungsstudien zur Messung von gMG-Symptomen und der Reaktion auf die Behandlung zur Verbesserung von Alltagsaktivitäten verwendet wird (14, 37, 55). Die Relevanz der mittels des MG-ADL erhobenen Fragen für Patienten mit gMG wurde vom G-BA in einem Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2020 B 356) nach § 8 AM-NutzenV am 8. September 2021 bestätigt (57).

Die krankheitsspezifischen Fragebögen Quantitative Myasthenia Gravis (QMG) und Myasthenia Gravis Composite (MGC) wurden verwendet, um die Ausprägungen der Muskelschwäche bei gMG-Patienten zu bestimmen (siehe Abschnitt 4.2.5.2) (66-69, 82). Der QMG-Fragebogen wird von ausgebildetem und zertifiziertem klinischem Personal ausgefüllt und umfasst 13 Fragen, welche in folgende funktionelle Komponenten zusammengefasst werden können: Okulär, fazial, bulbär, Grobmotorik, Axialmotorik und Atmung. Die Validität wurde mehrfach bestätigt (16, 17, 75) und der QMG zielt auf alltagsrelevante Muskelgruppen und damit das patientenrelevante motorische Funktionsniveau ab (76).

Der MGC umfasst zehn Fragen mit jeweils vier Ausprägungen, die den Schweregrad der Muskelschwäche differenzieren. Die Fragen schließen unterschiedliche Funktionsbereiche, die am häufigsten von gMG betroffen sind, ein: Okulär, bulbär, respiratorisch, Muskelfunktion im Hals und Extremitäten. Dabei wird durch einige Fragen die Krankengeschichte der Patienten erhoben, während weitere Fragen anhand von Untersuchungen durch einen Neurologen oder Prüfarzt den Einfluss der gMG auf die Muskelfunktionen einschätzen. Wie in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben ist der MGC ein valides Instrument zur Erhebung der Muskelschwäche (17, 82-84).

Die Patientenrelevanz von Endpunkten im Bereich Morbidität zur Erfassung von gMG-spezifischen Symptomen wie Muskelschwäche (Parese), Dyspnoe, Exazerbation, okulomotorische Störungen (Doppelbilder) und Sprechstörungen, wie sie zum Teil auch im QMG und MGC erhoben werden, wurden vom G-BA in einem Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2020 B 356) bestätigt (57). Da es sich bei der aus der Muskelschwäche ergebenden Symptomatik und deren Auswirkungen auf den Alltag der Patienten, wie sie in den Fragebögen erfasst werden, um für Betroffene bedeutsame und für ihr Leben zentrale Funktionen handelt, sind die entsprechenden Instrumente MG-ADL, QMG und MGC als unmittelbar patientenrelevant einzustufen.

Das Therapieansprechen wurde mittels Myasthenia Gravis Foundation of America – Post-Intervention Status (MGFA-PIS) bestimmt, welches der Beurteilung des klinischen Zustandes von MG-Patienten nach einer Behandlung durch einen geschulten Facharzt dient (siehe Abschnitt 4.2.5.2) (70). Dabei differenziert der MGFA-PIS zwischen „kompletter stabiler Remission“, „pharmakologischer Remission“ und „minimaler Manifestation“, welche in weitere Unterkategorien (0 bis 3) unterteilt werden kann. Dabei kann sich im MGFA-PIS eine „Verbesserung“, „Verschlechterung“ oder ein „unveränderter“ Status ableiten lassen. Insgesamt bildet der MGFA-PIS demnach differenziert und valide das Ansprechen von MG-Patienten auf eine Therapie ab. Eine Verbesserung, Verschlechterung oder klinische Manifestation der MG nach einer Behandlung ist als patientenrelevant einzustufen

Der allgemeine Gesundheitszustand der Patienten wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des generischen Instruments European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level (EQ-5D-5L) bestimmt und gilt aufgrund der breiten Auswirkungen der gMG auf Betroffene als relevant für Patienten (siehe Abschnitt 4.2.5.2) (19). Die EQ-5D VAS ist ein valides Instrument (86) und die Patientenrelevanz in mehreren Indikationen durch den G-BA bestätigt (92-101).

Patienten mit gMG können bei unzureichendem Therapieansprechen Exazerbationen und myasthene Krisen erleiden, welche eine Hospitalisierung notwendig machen, um die dramatische Symptomatik intensivmedizinisch behandeln zu können (siehe Abschnitt 4.2.5.2) (7). Die Hospitalisierungsrate wurde in der Studie ALXN1210-MG-306 während der gesamten RCT-Phase erhoben. Dabei wurden Besuche in der Notaufnahme im Zusammenhang mit gMG (mit oder ohne stationäre Aufnahme unabhängig von der Dauer) und ungeplante, auch krankheitsunabhängige Einweisung in eine Gesundheitseinrichtung sowie stationäre Verabreichung einer gMG-bezogenen Infusion oder anderen Behandlungen in einer Krankenhauseinrichtung (z.B. Beatmungsunterstützung zur Behandlung einer myasthenen Krise) objektiv erfasst. Aufgrund der hohen Belastung und der zum Teil lebensgefährlichen Situation, in der sich Patienten durch die Notwendigkeit der Hospitalisierung befinden, ist dieser Endpunkt patientenrelevant.

Zur Erfassung von Fatigue wurde mit dem generischen, nicht-krankheitsspezifischen Instrument Neuro-QoL-Fatigue ein validiertes und anerkanntes Messinstrument eingesetzt (siehe Abschnitt 4.2.5.2) (21-24). Der Neuro-QoL-Fatigue ist ein von den Patienten selbst auszufüllender Fragebogen mit 19 Fragen, der die Fatigue und deren Einfluss auf alltägliche Aktivitäten und das Funktionsniveau innerhalb der letzten 7 Tage erfasst und der anhand von Literaturrecherchen, Experteninterviews, Fokusgruppen und Patienten mit unterschiedlichen neurologischen Störungen und deren Angehörigen sowie individuellen Interviews entwickelt wurde (25). Die durch diesen Fragebogen erfasste Symptomatik ist als patientenrelevant einzustufen.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der gMG-Patienten wurde mittels des patientenberichteten Revised 15-Component Myasthenia Gravis Quality of Life (MG-QoL15r) Fragebogens erfasst (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Der Fragebogen (26, 115) umfasst 15 Fragen zur Mobilität, zu Symptomen, zum emotionalen Wohlbefinden und zur allgemeinen Zufriedenheit mit jeweils drei Antwortmöglichkeiten umfasst. Der MG-QoL15 wurde zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei einer Vielzahl von MG-Kohorten verwendet (19, 44, 47, 48, 124-129). Die Studien zeigten durchweg, dass schwere Symptome der Muskeln und die dadurch resultierenden Behinderungen im Alltag mit höheren Werten im MG-QoL15r und damit einer niedrigeren gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden sind (11, 125, 126, 129). Die Skala des MG-QoL15r zeigt mit drei Abstufungen bessere klinimetrische Eigenschaften als die vorherige Version mit vier oder fünf Antwortmöglichkeiten (26). Die Patientenrelevanz des MG-QoL15r für Patienten mit gMG wurde vom G-BA in einem Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2020 B 356) bestätigt (57). Zusammenfassend stellt das Instrument MG-QoL15r einen praktikablen und patientenrelevanten Fragebogen mit einer hohen Augenscheinvalidität dar.

Schließlich wurden ebenfalls verschiedene Endpunkte im Rahmen der Sicherheit erfasst, welche durch ihre standardisierte Erhebung eine hohe Validität besitzen. Dazu zählen die Bestimmung der Inzidenz von unerwünschten sowie schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen wie auch die Erfassung von suizidalen Gedanken und suizidalem Verhalten durch

die valide und als patientenrelevant anerkannte C-SSRS (engl. Columbia-Suicide Severity Rating Scale) (139-142).

Verzerrungspotenzial und Aussagekraft der Nachweise basierend auf einem adjustierten indirekten Vergleich

Um eine Verzerrung der Ergebnisse eines indirekten Vergleichs aufgrund von Unterschieden zwischen den Patientenpopulationen beider Studien hinsichtlich demografischer und krankheitsbezogener Charakteristika zur Baseline unter Verwendung von Propensity Scores auszugleichen, wurde eine IPW-Adjustierung (engl. inverse-propensity weighting) unter Verwendung des Propensity Scores angewendet. So ermöglicht dieses statistische Verfahren einen adäquaten Vergleich von Ravulizumab und der zVT der Teilpopulation b Eculizumab. Zur Durchführung des indirekten Vergleichs standen der Alexion Pharma Germany GmbH jeweils die individuellen Studiendaten auf Patientenebene sowohl der Studie ALXN1210-MG-306 mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab als auch der Studie ECU-MG-301 mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) der Teilpopulation b Eculizumab zur Verfügung, sodass alle relevanten Parameter direkt, d.h. ohne zusätzliche Approximation, geschätzt werden konnten.

Aufgrund dieser Datenbasis sowie der angewendeten IPW-Adjustierung erfüllt der hier angewandte adjustierte indirekte Vergleich über den adäquaten Brückenkomparator Placebo die Anforderungen des IQWiG (8) und der Evidenzgrad ist als hoch zu bewerten.

Vergleichbarkeit der Studiendesigns

Die Ähnlichkeit der für den indirekten Vergleich von Ravulizumab gegenüber der zVT der Teilpopulation b Eculizumab herangezogenen Studie ALXN1210-MG-306 und der Studie ECU-MG-301 wurde anhand der folgenden Parameter überprüft:

- Studiendesign: Studiendauer und -phasen, Anzahl der Studienteilnehmer, Operationalisierung der Endpunkte;
- Studienpopulation: Ein- und Ausschlusskriterien, demografische und krankheitsbezogene Charakteristika zur Baseline;
- Intervention: Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab bzw. mit der zVT Eculizumab (Teilpopulation b) gemäß Produktinformationen, Art und Umfang supportiver Maßnahmen;
- Ort der Durchführung und Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Das Design der Ravulizumab-Studie und der Eculizumab-Studie weist dabei eine hohe Vergleichbarkeit auf. Bei beiden Studien handelt es sich um RCTs mit einer 26-wöchigen randomisierten, doppelt verblindeten Behandlungsphase im Vergleich gegen Placebo. Eine genaue Beschreibung des Studiendesigns und der Patientencharakteristika erfolgt für die Studie ALXN1210-MG-306 in Abschnitt 4.3.1.2.1 und für Studie ECU-MG-301 in Abschnitt

4.3.2.1.3. In beiden Studien wurde eine vergleichbare Anzahl an Patienten in europäischen Studienzentren behandelt: 36,6 % der Patienten der Studie ALXN1210-MG-306 und 40,8 % der Patienten der Studie ECU-MG-301.

Die Auswahl der Endpunkte ist in den im Nutzendossier verglichenen Studien ebenfalls sehr ähnlich. So wurden in beiden Studien der MG-ADL, der QMG, der Neuro-QoL-Fatigue und EQ-5D VAS erhoben und für den adjustierten indirekten Vergleich verwendet. Diese Instrumente wurden auf vergleichbare Art und Weise operationalisiert und sind daher für den indirekten Vergleich geeignet. Der MG-ADL und der Neuro-QoL-Fatigue wurden in beiden Studien mit dem identischen Fragebogen erhoben. Auch die in beiden Studien verwendete visuelle Analogskala (VAS) des EQ-5D ermöglichte einen Vergleich zwischen Ravulizumab und der zVT dieser Teilpopulation.

Qualität der eingeschlossenen Studien

Die klinischen Studien ALXN1210-MG-306 bzw. ECU-MG-301 wurden gemäß den Vorgaben des jeweiligen Studienprotokolls entsprechend der Richtlinien ICH (engl. International Conference on Harmonization) E6 (R2) bzw. ICH E6 (R1) für gute klinische Praxis (engl. good clinical practice, GCP) durchgeführt. Alle Patienten wurden gemäß der Produktinformation für Ravulizumab bzw. für Eculizumab im Anwendungsgebiet gMG und daher entsprechend der klinischen Praxis behandelt.

In der Studie ALXN1210-MG-306 brachen 5,4 % der Patienten die Behandlung im Versuchs- und Kontrollarm während der RCT-Phase ab, während in der Studie ECU-MG-301 6,3 % der Patienten während der 26-wöchigen RCT-Phase die Behandlung abbrachen. Somit wurde in beiden Studien von einem vergleichbaren Anteil an Studienteilnehmern ein Abbruch während der doppelt verblindeten, kontrollierten Behandlungsphase verzeichnet.

Darüber hinaus waren im Falle der Studie ALXN1210-MG-306 auch Heiminfusionen und Remote-Visiten erlaubt, um die Infusion der Studienmedikation und die Einhaltung von Visiten trotz Einschränkungen durch die COVID-19-Pandemie entsprechend dem Studienprotokoll durchführen zu können (Administrative Letter 7 COVID-19, 31. März 2020). Entsprechende Leitlinien wurden den Studienzentren zur Verfügung gestellt (COVID-19 Contingency Guideline for Protocol Assessments). Dadurch kam es lediglich bei 4,6 % der Patienten (n/N = 8/175) zu Protokollabweichungen in Bezug auf die Applikation der Studienmedikation

Insgesamt zeigten die Studienteilnehmer in beiden Studien eine vergleichbar hohe Adhärenz (patient compliance) hinsichtlich der Studienmedikation. Dies ermöglichte eine adäquate und umfassende Darlegung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ravulizumab und der zVT der Teilpopulation b Eculizumab.

Es wurden jeweils alle Patienten des FAS in die Analysen eingeschlossen, sodass das ITT-Prinzip in beiden Studien adäquat umgesetzt wurde. Zudem liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Die Ein- und Ausschlusskriterien waren in beiden Studien klar definiert und weitestgehend übereinstimmend zwischen den Studien. Um eine adäquate Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ravulizumab und der zVT der

Teilpopulation b Eculizumab im Anwendungsgebiet erwachsener Patienten mit refraktärer AChR-Antikörper-positiver gMG zu gewährleisten, wurde die RCT-Phase jeweils mit einer Dauer von 26 Wochen durchgeführt. Diese Studiendauer ist für die Bewertung des Zusatznutzens der Behandlung mit Ravulizumab gegenüber Eculizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet als ausreichend lang zu bewerten.

Aus den genannten Gründen ist die Studienqualität im Hinblick auf Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität inklusive eines angemessenen Beobachtungszeitraums der beiden herangezogenen Studien als hoch einzuschätzen.

Vergleichbarkeit der in den Studien untersuchten Patienten

Die Populationen der in den Studien untersuchten Patienten zeigten nach Anwendung der IPW-Adjustierung bezüglich demografischer und gMG-typischer Charakteristika, wie zum Beispiel der MGFA-Klasse, dem MG-ADL- und QMG-Gesamtskalenwert zur Baseline sowie der Zeit seit Diagnose, keine statistisch signifikanten Unterschiede und waren somit im Rahmen des indirekten Vergleichs nach Bucher vergleichbar (144).

Fazit zur Aussagekraft der Nachweise anhand des adjustierten indirekten Vergleichs

Trotz der Seltenheit der Erkrankung gMG liefern die für dieses Nutzendossier zur Beurteilung der Wirksamkeit von Ravulizumab sowie der zVT der Teilpopulation b Eculizumab herangezogenen randomisierten, Placebo-kontrollierten und doppelt verblindeten Studien mit einer RCT-Phase von 26 Wochen und einem niedrigen Verzerrungspotenzial jeweils eine besonders hohe Evidenzstufe (1b). Es besteht zwischen den beiden Studien zudem eine hohe Vergleichbarkeit des Studiendesigns sowie der in den Studien untersuchten Therapieregime. Außerdem wurden ausschließlich valide und zwischen den Studien übereinstimmende Endpunkte zum Nachweis des Zusatznutzens von Ravulizumab gegenüber der zVT der Teilpopulation b Eculizumab herangezogen.

Laut Verfahrensordnung des G-BA sind beim Fehlen von Studien höchster Evidenzstufe Nachweise der bestverfügbaren Evidenz einzureichen (130). Dieser Anforderung ist die Alexion Pharma Germany GmbH mit der im vorliegenden Nutzendossier vorgelegten Evidenz in vollem Umfang nachgekommen und liefert einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher (8).

Zur Durchführung des adjustierten indirekten Vergleichs standen der Alexion Pharma Germany GmbH jeweils die individuellen Studiendaten auf Patientenebene sowohl der Ravulizumab-Studie ALXN1210-MG-306 als auch der Eculizumab-Studie ECU-MG-301 zur Verfügung. Somit wurden die Patientenpopulationen anhand der individuellen Daten mithilfe des IPW (engl. inverse-propensity weighting) hinsichtlich demografischer und für gMG typischer krankheitsbezogener Charakteristika bestmöglich angeglichen, sodass zwischen den gematchten Studienpopulationen im Hinblick auf die untersuchten Merkmale zur Baseline keine statistisch signifikanten Unterschiede mehr bestanden. Auf dieser Datengrundlage konnte das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des indirekten Vergleichs auf Studien- sowie auf Endpunkteben erheblich reduziert werden. Der Evidenzgrad des im vorliegenden Nutzendossiers dargelegten indirekten Vergleichs nach Bucher ist somit als hoch zu bewerten

und die vorgelegten Ergebnisse liefern jeweils einen Anhaltspunkt zum Zusatznutzen von Ravulizumab.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d.h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ravulizumab basiert auf der randomisierten, kontrollierten und verblindeten Studie ALXN1210-MG-306, in der erwachsene Patienten mit AChR-Antikörper-positiver gMG mit anhaltender Symptomatik (MG-ADL ≥ 6) mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab und einer Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe sowie im Kontrollarm mit Placebo und einer Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe behandelt wurden. Diese Studie diente der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ravulizumab gegenüber der zVT Therapie nach ärztlicher Maßgabe für erwachsene Patienten mit AChR-Antikörper-positiver gMG, die für immunsuppressive Basistherapie infrage kommen (nicht-refraktäre Teilpopulation a). Die Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie basiert auf einer post-hoc durchgeführten Analyse der nicht-refraktären Teilpopulation der Studie ALXN1210-MG-306 (Methodik siehe 4.2.1). Der Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zur zVT Eculizumab

für erwachsene Patienten mit AChR-Antikörper-positiver refraktärer gMG (Teilpopulation b) wurde schließlich anhand der Ergebnisse des mittels IPW adjustierten indirekten Vergleichs auf Basis der Studien ALXN1210-MG-306 und ECU-MG-301 abgeleitet.

Tabelle 4-157 gibt einen Überblick über alle im Dossier eingeschlossenen patientenrelevanten Endpunkte aus den Studien mit Ravulizumab bzw. Eculizumab. Für den adjustierten indirekten Vergleich (mit Ausnahme der Endpunkte der Kategorie Sicherheit) wurden jeweils die Endpunkte herangezogen, die sowohl in der Ravulizumab-Studie (ALXN1210-MG-306) als auch mit vergleichbarer Operationalisierung in der Eculizumab-Studie (ECU-MG-301) erhoben wurden.

Tabelle 4-157: Übersicht aller im Dossier eingeschlossenen Studienendpunkte mit Ravulizumab, der Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Studie ALXN1210-MG-306, zweckmäßige Vergleichstherapie der nicht-refraktären Teilpopulation a) und Eculizumab (Studie ECU-MG-301, zweckmäßige Vergleichstherapie der refraktären Teilpopulation b)

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	Teilpopulation a	Teilpopulation b	
			ALXN1210-MG-306	ALXN1210-MG-306	ECU-MG-301
Mortalität	Tod	Inzidenz von Tod	X		–
Morbidität	Veränderung von Alltagsaktivitäten	Veränderung im Gesamtskalenwert des MG-ADL	X[1]	X[1]	X[1]
		Veränderung im Skalenwert der Subkomponenten des MG-ADL	X[E]	X[E]	X[3]
		Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert des MG-ADL	X[2]	X[2]	X[2]
	Ausprägung der Muskelschwäche	Veränderung im Gesamtskalenwert des QMG	X[2]	X[2]	X[2]
		Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert des QMG	X[2]	–	–
		Veränderung im Skalenwert der Subkomponenten des QMG	X[E]	X[E]	X[2]
		Veränderung im Gesamtskalenwert des MGC	X[E]	–	–
		Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert des MGC	X[4]	–	–
	Therapieansprechen	MGFA-PIS-Kategorie	X[E]	–	–
	Allgemeiner Gesundheitszustand	Veränderung im Skalenwert der EQ-5D VAS	X[E]	X[E]	X[3]
		Patientenanteil mit einer Verbesserung im Skalenwert der EQ-5D VAS	X[4]	–	–
	Hospitalisierung	Inzidenz von Hospitalisierungen/ Hospitalisierungen im Zusammenhang mit MG	X[E]	–	–
		Inzidenz von klinischer Verschlechterung oder myasthenen Krisen	X[E]	–	–

	Fatigue	Veränderung im Gesamtskalenwert des Neuro-QoL-Fatigue	X[2]	X[2]	X[3]
		Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert des Neuro-QoL-Fatigue	X[4]	–	–
Lebensqualität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Veränderung im Gesamtskalenwert des MG-QoL15r	X[E]	–	–
		Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert des MG-QoL15r	X[4]	–	–
Sicherheit	UE und SUE	Inzidenz von UE und SUE	X	X	X
	Immunogenität	ADA	X	–	–
	Suizidalität	Patientenanteil mit Suizidgedanken anhand der C-SSRS	X	–	–
PK/PD Parameter [a]	PK Parameter	Maximale Serumkonzentration und Serumkonzentration von Ravulizumab am Ende eines Dosierungsintervalls	X[E]	–	–
	PD Parameter	Serumkonzentration von freiem Komplementfaktor C5	X[E]	–	–

X: Endpunkt wurde erhoben; X[1]: primärer Endpunkt; X[2]: sekundärer Endpunkt; X[3]: tertiärer Endpunkt; X[4]: diese Operationalisierung wurde post-hoc berechnet; X[E]: explorativer Endpunkt.

a: Die Ergebnisse zur Pharmakokinetik und Pharmakodynamik sind in Modul 2 dargestellt.

ADA: Anti-drug antibodies; C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; EQ-5D-5L VAS: European Quality of Life 5-Dimensions 5-Level visuelle Analogskala; MG: Myasthenia gravis; MG-ADL: Myasthenia Gravis – Activities of Daily Living; MGC: Myasthenia Gravis Composite; MGFA-PIS: Myasthenia Gravis Foundation of America Post-Intervention Status; MG-QoL15r: Revised 15-Component Myasthenia Gravis Quality of Life; Neuro-QoL-Fatigue: Neurological Quality of Life-Fatigue; PK: Pharmakokinetik; PD: Pharmakodynamik; QMG: Quantitative Myasthenia Gravis; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Nicht-refraktäre Patienten der Teilpopulation a

Morbidität

Veränderung von Alltagsaktivitäten im MG-ADL

Tabelle 4-158: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Veränderung der Alltagsaktivität“ der Kategorie Morbidität der Studie ALXN1210-MG-306 (Ravulizumab mit Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe gegen zweckmäßige Vergleichstherapie der nicht-refraktären Teilpopulation a Placebo mit Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe)

Statistik	Placebo ALXN1210-MG-306	Ravulizumab ALXN1210-MG-306	Behandlungs-effekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
Veränderung von Alltagsaktivitäten im MG-ADL (Kategorie Morbidität)				
MG-ADL-Gesamtskalenwert				
Gesamtskalenwert des MG-ADL zur Baseline				–
n	29	37	–	
Mittelwert (SD)	9,2 (2,47)	9,5 (3,18)	–	
Median	10,0	9,0	–	
Min; Max	6,0; 14,0	6,0; 24,0	–	
Veränderung von Alltagsaktivitäten im Gesamtskalenwert des MG-ADL relativ zur Baseline in Woche 26 [a]				Kein Zusatznutzen belegt
n	25	36	–	
Mittelwert (SD)	-1,8 (2,43)	-3,6 (3,15)	–	
Median	-2,0	-3,5	–	
Min; Max	-7,0; 3,0	-9,0; 2,0	–	
LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	-1,1 (0,69) -2,5; 0,3	-3,1 (0,64) -4,4; -1,9	–	
Differenz (SE) 95 %-KI p-Wert	–	–	-2,0 (0,74) -3,5; -0,5 0,0083	
Hedges‘ g 95 %-KI	–	–	-0,55 -1,07; -0,03	
Subkomponenten des MG-ADL				
Skalenwert der Subkomponente „bulbär“ des MG-ADL zur Baseline				–
n	29	37	–	
Mittelwert (SD)	2,9 (1,44)	2,8 (1,58)	–	
Median	3,0	3,0	–	
Min; Max	0,0; 5,0	0,0; 9,0	–	

Statistik	Placebo ALXN1210-MG-306	Ravulizumab ALXN1210-MG-306	Behandlungs-effekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
Veränderung von Alltagsaktivitäten in der Subkomponente „bulbär" des MG-ADL relativ zur Baseline in Woche 26 [a]				Kein Zusatznutzen belegt
n	25	36	–	
Mittelwert (SD)	-0,8 (1,32)	-1,2 (1,39)	–	
Median	-1,0	-1,0	–	
Min; Max	-3,0; 2,0	-4,0; 2,0	–	
LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	-0,6 (0,32) -1,3; 0,0	-1,2 (0,30) -1,8; -0,6	–	
Differenz (SE) 95 %-KI p-Wert	–	–	-0,5 (0,35) -1,2; 0,2 0,1225	
Hedges' g 95 %-KI	–	–	-0,32 -0,83; 0,20	
Skalenwert der Subkomponente „Extremitäten" des MG-ADL zur Baseline				–
n	29	37	–	
Mittelwert (SD)	2,8 (1,24)	2,6 (1,27)	–	
Median	3,0	3,0	–	
Min; Max	1,0; 5,0	0,0; 6,0	–	
Veränderung von Alltagsaktivitäten in der Subkomponente „Extremitäten" des MG-ADL relativ zur Baseline in Woche 26 [a]				Kein Zusatznutzen belegt
n	25	36	–	
Mittelwert (SD)	-0,6 (1,08)	-0,9 (1,29)	–	
Median	0,0	-1,0	–	
Min; Max	-4,0; 1,0	-4,0; 1,0	–	
LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	-0,4 (0,28) -0,9; 0,2	-0,7 (0,26) -1,3; -0,2	–	
Differenz (SE) 95 %-KI p-Wert	–	–	-0,4 (0,29) -1,0; 0,2 0,1813	
Hedges' g 95 %-KI	–	–	-0,26 -0,77; 0,25	
Skalenwert der Subkomponente „Atmung" des MG-ADL zur Baseline				–
n	29	37	–	
Mittelwert (SD)	1,2 (0,51)	1,1 (0,68)	–	
Median	1,0	1,0	–	
Min; Max	0,0; 2,0	0,0; 3,0	–	

Statistik	Placebo ALXN1210-MG-306	Ravulizumab ALXN1210-MG-306	Behandlungs-effekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
Veränderung von Alltagsaktivitäten in der Subkomponente „Atmung“ des MG-ADL relativ zur Baseline in Woche 26 [a]				Kein Zusatznutzen belegt
n	25	36	–	
Mittelwert (SD)	-0,2 (0,66)	-0,4 (0,72)	–	
Median	0,0	0,0	–	
Min; Max	-2,0; 1,0	-2,0; 1,0	–	
LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	-0,2 (0,15) -0,5; 0,1	-0,4 (0,13) -0,7; -0,1	–	
Differenz (SE) 95 %-KI p-Wert	–	–	-0,2 (0,16) -0,6; 0,1 0,1401	
Hedges‘ g 95 %-KI	–	–	-0,31 -0,82; 0,21	
Skalenwert der Subkomponente „okulär“ des MG-ADL zur Baseline				–
n	29	37	–	
Mittelwert (SD)	2,3 (1,54)	3,0 (1,51)		
Median	2,0	3,0		
Min; Max	0,0; 6,0	0,0; 6,0		
Veränderung von Alltagsaktivitäten in der Subkomponente „okulär“ des MG-ADL relativ zur Baseline in Woche 26 [a]				Kein Zusatznutzen belegt
n	25	36	–	
Mittelwert (SD)	-0,2 (1,39)	-1,2 (1,54)	–	
Median	0,0	-1,0	–	
Min; Max	-3,0; 4,0	-5,0; 2,0	–	
LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	0,0 (0,35) -0,7; 0,6	-0,9 (0,32) -1,6; -0,3	–	
Differenz (SE) 95 %-KI p-Wert	–	–	-0,9 (0,38) -1,6; -0,1 0,0276	
Hedges‘ g 95 %-KI	–	–	-0,47 -0,98; 0,05	
Patientenanteil mit einer Verbesserung im MG-ADL-Gesamtskalenwert				
Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert des MG-ADL um ≥ 3 Punkte relativ zur Baseline in Woche 26 [b]				Beträchtlicher Zusatznutzen
n/N (%) 95 %-KI	8/25 (32,0) 14,9; 53,5	22/36 (61,1) 43,5; 76,9	–	
OR 95 %-KI	–	–	6,4 1,7; 24,7	
RR	–	–	2,2	

Statistik	Placebo ALXN1210-MG-306	Ravulizumab ALXN1210-MG-306	Behandlungs-effekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
95 %-KI			1,2; 4,1	
p-Wert	–	–	0,0061	
Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert des MG-ADL um ≥ 4 Punkte relativ zur Baseline in Woche 26 [b]				Kein Zusatznutzen belegt
n/N (%) 95 %-KI	7/25 (28,0) 12,1; 49,4	18/36 (50,0) 32,9; 67,1	–	
OR 95 %-KI	–	–	3,6 1,0; 12,2	
RR 95 %-KI	–	–	2,0 1,0; 4,1	
p-Wert	–	–	0,0439	

Die Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments.

n/N: Anteil der Patienten an der Anzahl der Patienten, die zur entsprechenden Visite untersucht wurden.

a: Die LS Mittelwerte und der Behandlungseffekt wurden anhand eines MMRM berechnet, welches Behandlungsgruppe, den Stratifizierungsfaktor „Region", den MG-ADL (Gesamt-) Skalenwert zu Beginn der Studie, die Visite und die Interaktion zwischen Visite und Behandlungsgruppe berücksichtigte.
Der p-Wert stammt aus der eingeschränkten maximalen wahrscheinlichkeitsbasierten (REML) MMRM Analyse, die prüft, ob die LS Mittelwerte für die beiden Behandlungsgruppen identisch sind. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet.
Die Effektgröße wurde mit Hilfe von standardisierten Mittelwertdifferenzen nach Hedges' g mit exakten 95 %-KI angegeben.

b: Das 95 %-Konfidenzintervall für den Patientenanteil wurde mittels der Clopper-Pearson-Methode berechnet.
Das 95 %-Konfidenzintervall der Effektschätzer wurde auf der Grundlage der Wald-Methode mit Kontinuitätskorrektur berechnet.
Der p-Wert wurde mittels des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests berechnet, der den Unterschied der Proportionen zwischen den Behandlungsgruppen prüft. Der Wert wurde um den Stratifikationsfaktor Region bereinigt.

KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; N: Gesamtanzahl an Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patienten im Analyseset; MW: Mittelwert; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Die sich auf verschiedene Bereiche des Körpers auswirkende belastungsabhängige Muskelschwäche, die sich bei gMG in unterschiedlichem Maße und patientenindividuell ausbildet, ist der zentrale und namensgebende Aspekt dieser Erkrankung. Die Muskelschwäche kann neben den okulären Muskeln alle quergestreiften Muskelgruppen wie die des Bulbus (Zungen-, Schlund- und Kehlkopfmuskulatur) und der proximalen Gliedmaßen betreffen (3, 9, 10). Die Patienten leiden entsprechend an Schluck- und Sprechproblemen, Problemen den Kopf zu halten, Atembeschwerden und einer Schwäche bzw. Ermüdung der Arm- und Beinmuskulatur, sodass praktisch alle Lebensbereiche betroffen sind (11). In der klinischen Bewertung der Erkrankung haben sich validierte, spezifische und objektiv einsetzbare Instrumente etabliert, welche der heterogenen und zum Teil stark fluktuierenden Ausprägung der Muskelschwäche erfassen und so Überwachung des Krankheitsverlaufs und damit eine

Beurteilung des Therapieerfolges ermöglichen. Dazu gehört, neben dem QMG und dem MGC (siehe unten zur „Ausprägung der Muskelschwäche"), der MG-ADL, welcher zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ravulizumab im Hinblick auf eine Veränderung von Alltagsaktivitäten in der Studie ALXN1210-MG-306 (Ravulizumab gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie der Teilpopulation a Placebo und eine Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe) herangezogen wurde (siehe Tabelle 4-158) (12-14).

Zur Baseline betrug in Teilpopulation a der Studie ALXN1210-MG-306 der durchschnittliche MG-ADL-Gesamtskalenwert in der Ravulizumab-Gruppe 9,5 Punkte (SD = 3,18; Median = 9,0). Nach einer Behandlungsdauer von 26 Wochen zeigte mit einer durchschnittlichen Veränderung relativ zur Baseline von -3,6 Punkten (SD = 3,15; Median = -3,5) und einem entsprechenden LS Mittelwert von -3,1 Punkten (SE = 0,64; 95 %-KI = [-4,4; -1,9]) eine deutliche Verbesserung der Alltagsaktivitäten für nicht-refraktäre Patienten unter Ravulizumab. Für die nicht-refraktären Patienten im Placebo-Arm wurde zur Baseline ein MG-ADL-Gesamtskalenwert von durchschnittlich 9,2 Punkten (SD = 2,47; Median = 10,0) gemessen. Nach 26 Wochen im Kontrollarm wurde bei diesen Patienten eine Veränderung relativ zur Baseline von im Durchschnitt -1,8 Punkten (SD = 2,43; Median = -2,0) und einem LS Mittelwert von -1,1 Punkten (SE = 0,69; 95 %-KI = [-2,5; 0,3]) bestimmt. Der Vergleich beider Studienarme der Teilpopulation a zeigte im Behandlungseffekt mit -2,0 Punkten (SE = 0,74; 95 %-KI = [-3,5; -0,5]; **p = 0,0083**) in Woche 26 einen statistisch signifikanten Vorteil von Ravulizumab gegenüber Placebo. Eine Verbesserung von 3 bis 4 Punkten im Gesamtskalenwert des MG-ADL, wie sie unter Ravulizumab-Behandlung der Fall war, kann bereits eine spürbare Verbesserung der Alltagaktivitäten und dadurch an Wohlbefinden bedeuten. Verbessert sich der MG-ADL-Gesamtskalenwert beispielsweise um einen Punkt in der Subkomponente des Bulbus, kann dies für die Patienten bedeuten, dass sie weniger Lallen oder durch weniger nasales Sprechen besser zu verstehen sind oder beim Essen besser kauen und schlucken können und eine geringere Gefahr laufen sich zu Verschlucken und Erstickungsanfälle zu erleiden. Eine Verbesserung um einen Punkt in der Subkomponente der Extremitäten kann für die Patienten bedeuten, dass sie weniger Schwierigkeiten dabei haben sich vom Stuhl zu erheben, weniger Ruhepausen beim Haare kämmen oder Zähneputzen benötigen oder diese Tätigkeiten überhaupt selbstständig durchführbar sind. Eine Änderung um lediglich einen Punkt in der Subkomponente der Atmung kann für den Patienten eine spürbare Verbesserung der Kurzatmigkeit mit oder ohne Anstrengung bedeuten. Mit einer Verbesserung in der Subkomponente der Augen können die Patienten beispielsweise weniger oder keine Doppelbilder mehr sehen und weniger oder keine hängenden Augenlider mehr haben. Dies kann eine sicherere Mobilität aufgrund eines verbesserten Blickfelds bedeuten. Jede Verbesserung im MG-ADL kann somit eine Steigerung der Lebensqualität durch eine Verbesserung Selbstständigkeit und der Anteilnahme an (sozialen) Alltagsaktivitäten bedeuten, die für gesunde Patienten als selbstverständlich erscheinen. Um die Verbesserungen von Alltagsaktivitäten genauer zu lokalisieren, sind im weiteren Verlauf die Skalenwerte der einzelnen Subkomponenten darstellt. Mit einem **Hedges' g von -0,55** (95 %-KI = [-1,07; 0,03]) konnte ein Zusatznutzen durch Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Therapie nach ärztlicher Maßgabe nicht belegt werden, jedoch zeigte sich ein statistisch

signifikanter Vorteil dieser Behandlung gegenüber Placebo und somit eine Verbesserung der Alltagsaktivitäten gemessen am MG-ADL-Gesamtskalenwert.

Beeinträchtigung des Bulbus

In der bulbären Subkomponente des MG-ADL betrug der durchschnittliche Skalenwert zur Baseline in der Ravulizumab-Gruppe 2,8 Punkte (SD = 1,58; Median = 3,0). Zu Woche 26 zeigte sich in der Ravulizumab-Gruppe eine Veränderung relativ zur Baseline von durchschnittlich -1,2 Punkten (SD = 1,39; Median = -1,0) mit einem entsprechenden LS Mittelwert zu dieser Veränderung von -1,2 Punkten (SE = 0,30; 95 %-KI = [-1,8; -0,6]). In der Placebo-Gruppe lag der Skalenwert der bulbären Subkomponente in der Teilpopulation a zur Baseline im Mittel bei 2,9 Punkten (SD = 1,44; Median = 3,0). Die Veränderung relativ zur Baseline lag nach 26 Wochen im Durchschnitt bei -0,8 Punkten (SD = 1,32; Median = -1,0) und der LS Mittelwert dieser Veränderung betrug -0,6 Punkte (SE = 0,32; 95 %-KI = [-1,3; 0,0]). Im Vergleich der nicht-refraktären Patienten der Ravulizumab- und der Placebo-Gruppe lag der Behandlungseffekt bei -0,5 Punkten (SE = 0,35; 95 %-KI = [-1,2; 0,2]; **p = 0,1225**). Nach einer Behandlungsdauer von 26 Wochen zeigte die Behandlung mit Ravulizumab eine Verbesserung der Alltagsaktivität in der bulbären Subkomponente des Skalenwerts im Vergleich zu Placebo. Bereits eine Verbesserung um einen Punkt kann für die Patienten bedeuten, dass sie durch weniger Lallen oder nasales Sprechen besser zu verstehen sind und wieder rege an Konversationen teilhaben können oder beim Essen besser kauen und schlucken können und eine geringere Gefahr haben sich zu Verschlucken und Erstickungsanfälle erleiden und dadurch wieder Freude am Essen empfinden können. Ebenso kann bei schweren Fällen der gMG weniger häufig eine Magensonde zur Ernährung notwendig werden. Die Effektgröße **Hedges' g betrug zu Woche 26 -0,32** (95 %-KI = [-0,83; 0,2]). Nach 26 Wochen war die Behandlung mit Ravulizumab numerisch im Vorteil, ein Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Therapie nach ärztlicher Maßgabe konnte nicht belegt werden.

Beeinträchtigung der Extremitäten

In der MG-ADL Subkomponente der Extremitäten betrug der durchschnittliche Skalenwert zur Baseline in der Ravulizumab-Gruppe 2,6 Punkte (SD = 1,27; Median = 3,0). Nach einer Behandlungsdauer von 26 Wochen lag die Veränderung relativ zur Baseline bei durchschnittlich -0,9 Punkten (SD = 1,29; Median = -1,0) mit einem entsprechenden LS Mittelwert von -0,7 Punkten (SE = 0,26; 95 %-KI = [-1,3; -0,2]). In der Placebo-Gruppe lag der Skalenwert der Subkomponente „Extremitäten" des MG-ADL zur Baseline im Mittel bei 2,8 Punkten (SD = 1,24; Median = 3,0). Die Veränderung relativ zur Baseline lag hier im Durchschnitt bei -0,6 Punkten (SD = 1,08; Median = 0,0). Der LS Mittelwert dieser Veränderung betrug -0,4 Punkte (SE = 0,28; 95 %-KI = [-0,9; 0,2]). Im Vergleich der nicht-refraktären Patienten der Ravulizumab- und der Placebo-Gruppe lag der Behandlungseffekt bei -0,4 Punkten (SE = 0,29; 95 %-KI = [-1,0; 0,2]; **p = 0,1813**) und zeigte einen numerischen Vorteil im Skalenwerts der Subkomponente „Extremitäten" für die Ravulizumab-Behandlung. Eine Verbesserung um einen Punkt in der Subkomponente der Extremitäten bedeutet für die Patienten, dass sie beispielsweise weniger Schwierigkeiten dabei haben sich vom Stuhl zu erheben, weniger Ruhepausen beim Haare kämmen oder Zähneputzen benötigen oder diese

Tätigkeiten bei schweren Fällen der gMG überhaupt selbstständig durchführbar sind. Somit können die Patienten ihren Alltag besser selbstständig bewältigen, was eine Steigerung des Wohlbefindens, des Selbstvertrauens und der Lebensqualität bedeuten kann. Die Effektgröße **Hedges' g betrug zu Woche 26 -0,26** (95 %-KI = [-0,77; 0,25]). Ein Zusatznutzen von Ravulizumab in der Subkomponente „Extremitäten" des MG-ADL konnte gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Therapie nach ärztlicher Maßgabe nicht belegt werden.

Beeinträchtigung der Atmung

In der Subkomponente „Atmung" des MG-ADL lag der durchschnittliche Skalenwert zur Baseline in der Ravulizumab-Gruppe bei 1,1 Punkten (SD = 0,68; Median = 1,0). Zu Woche 26 betrug die Veränderung relativ zur Baseline durchschnittlich -0,4 Punkte (SD = 0,72; Median = 0,0) mit einem entsprechenden LS Mittelwert von -0,4 Punkten (SE = 0,13; 95 %-KI = [-0,7; -0,1]). In der Placebo-Gruppe lag der Skalenwert der Subkomponente „Atmung" zur Baseline im Mittel bei 1,2 Punkten (SD = 0,51; Median = 1,0) und die Veränderung relativ zur Baseline bei durchschnittlich -0,2 Punkten (SD = 0,66; Median = 0,0). Der LS Mittelwert dieser Veränderung betrug -0,2 Punkte (SE = 0,15; 95 %-KI = [-0,5; 0,1]). Im Vergleich der nicht-refraktären Patienten der Ravulizumab- und der Placebo-Gruppe lag der Behandlungseffekt bei -0,2 Punkten (SE = 0,16; 95 %-KI = [-0,6; 0,1]; **p = 0,1401**) und zeigte einen numerischen Vorteil der Ravulizumab-Behandlung. Eine Verringerung um lediglich einen Punkt im Skalenwert kann für die Patienten eine deutliche Verbesserung der Kurzatmigkeit mit oder ohne Anstrengung bedeuten. Dadurch können die Patienten z.B. wieder Spazierengehen, ohne Ruhepausen zu benötigen, und dadurch vermehrt am Familien- und Sozialleben teilhaben. Bei schweren Fällen der gMG kann es für die Patienten bedeuten, dass diese nicht mehr abhängig von einem Beatmungsgerät sind. Die Effektgröße **Hedges' g betrug zu Woche 26 -0,31** (95 %-KI = [-0,82; 0,21]). Ein Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Therapie nach ärztlicher Maßgabe konnte für die Subkomponente „Atmung" des MG-ADL somit nicht belegt werden.

Beeinträchtigung der Augen

In der okulären Subkomponente des MG-ADL betrug der durchschnittliche Skalenwert der Teilpopulation a zur Baseline in der Ravulizumab-Gruppe 3,0 Punkte (SD = 1,51; Median = 3,0). Nach einer Behandlungsdauer von 26 Wochen zeigte sich eine Veränderung relativ zur Baseline von durchschnittlich -1,2 Punkten (SD = 1,54; Median = -1,0) mit einem entsprechenden LS Mittelwert von -0,9 Punkten (SE = 0,32; 95 %-KI = [-1,6; -0,3]). In der Placebo-Gruppe lag dieser Skalenwert zur Baseline im Mittel bei 2,3 Punkten (SD = 1,54; Median = 2,0) und veränderte sich nach 26 Wochen relativ zur Baseline um durchschnittlich -0,2 Punkte (SD = 1,39; Median = 0,0). Der LS Mittelwert dieser Veränderung betrug 0,0 Punkte (SE = 0,35; 95 %-KI = [-0,7; 0,6]). Der Behandlungseffekt im Vergleich der nicht-refraktären Patienten der Ravulizumab- und der Placebo-Gruppe lag bei -0,9 Punkten (SE = 0,38; 95 %-KI = [-1,6; -0,1]; **p = 0,0276**). Nach einer Behandlungsdauer von 26 Wochen konnte damit eine Verbesserung des Skalenwerts in der okulären Subkomponente mit einem statistisch signifikanten Vorteil der Ravulizumab-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe festgestellt werden. Die Effektgröße **Hedges' g betrug zu Woche 26 -0,47** (95 %-KI = [-0,98; 0,05]). Es verbesserte sich der okuläre Skalenwert in der Ravulizumab-Gruppe deutlich um

mehr als einen Punkt relativ zur Baseline, was einen spürbaren Effekt für den Patienten widerspiegelt. Die nicht-refraktären gMG-Patienten litten somit beispielsweise weniger an konstanten Doppelbildern oder hängenden Augenlidern was eine verbesserte Lebensqualität bedeuten kann. Ein Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Therapie nach ärztlicher Maßgabe konnte in der okulären Subkomponente des MG-ADL nicht belegt werden.

Patientenanteil mit einer Verbesserung der Alltagsaktivität im MG-ADL-Gesamtskalenwert

Der Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert des MG-ADL im Vergleich zur Baseline um mindestens 3 Punkte (klinisch relevantes Responsekriterium) lag zu Woche 26 bei 61,1 % der nicht-refraktären Patienten die Ravulizumab (n/N = 22/36; 95 %-KI = [43,5; 76,9]) und bei 32,0 % der nicht-refraktären Patienten, die Placebo erhielten (n/N = 8/25; 95 %-KI = [14,9; 53,5]). Die **OR** betrug dabei **6,4** (95 %-KI = [1,7; 24,7]) und das **RR** lag bei **2,2** (95 %-KI = [1,2; 4,1]). Beides zeigte sich mit einem **p-Wert** von **0,0061**. Der Vergleich des Patientenanteils in den Behandlungsgruppen war somit nach einer Behandlungsdauer von 26 Wochen statistisch signifikant zugunsten von Ravulizumab. Eine klinisch relevante Verbesserung von mindestens 3 Punkten im Gesamtskalenwert des, wie es unter Ravulizumab-Behandlung bei über 60 % der Patienten der Fall war, stellt sich bereits in einer erheblichen Verbesserung der Alltagaktivitäten und dadurch verbessertem Wohlbefinden dar. So ist bei den Patienten beispielsweise die Kommunikation verbessert, eine selbstständige Nahrungsaufnahme möglich (Subkomponente „Bulbär“), des Weiteren eine unabhängige Versorgung durch eine Verringerung der Muskelschwäche in den Extremitäten (Subkomponente „Extremitäten“) und weniger Atemprobleme (Subkomponente „Atmung“) sowie reduzierte Einschränkungen der Augen bzw. beim Sehen (Subkomponente „Okulär“) (11). Alexion Pharma Germany GmbH sieht insgesamt für den Patientenanteil mit einer Verbesserung um mindestens 3 Punkte im Gesamtskalenwert des MG-ADL **mindestens einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Therapie nach ärztlicher Maßgabe belegt.

Eine Verbesserung um mindestens 4 Punkte (universelles Responsekriterium) im Gesamtskalenwert des MG-ADL im Vergleich zur Baseline erreichten nach einer Behandlungsdauer von 26 Wochen 50,0 % der nicht-refraktären Patienten die Ravulizumab (n/N = 18/36; 95 %-KI = [32,9; 67,1]) und 28,0 % der nicht-refraktären Patienten, die Placebo erhielten (n/N = 7/25; 95 %-KI = [12,1; 49,4]). Sowohl im **OR** mit **3,6** (95 %-KI = [1,0; 12,2]) als auch im **RR** mit **2,0** (95 %-KI = [1,0; 4,1]) zeigte sich mit einem **p-Wert** von **0,0439** ein statistisch signifikanter Vorteil der Therapie mit Ravulizumab. Auch für dieses Responsekriterium verbesserten sich somit die Alltagsaktivitäten bei deutlich mehr gMG-Patienten der Ravulizumab-Gruppe als in der Placebo-Gruppe, was eine größere Steigerung des Wohlbefindens und der Lebensqualität der Patienten bedeuten kann. Ein Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Therapie nach ärztlicher Maßgabe konnte für eine Verbesserung um mindestens 4 Punkte im Gesamtskalenwert des MG-ADL nicht belegt werden.

Ausprägung der Muskelschwäche im QMG und MGC

Tabelle 4-159: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Ausprägung der Muskelschwäche“ der Kategorie Morbidität der Studie ALXN1210-MG-306 (Ravulizumab mit Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe gegen zweckmäßige Vergleichstherapie der nicht-refraktären Teilpopulation a Placebo mit Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe)

Statistik	Placebo ALXN1210-MG-306	Ravulizumab ALXN1210-MG-306	Behandlungs-effekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
Ausprägung der Muskelschwäche im QMG (Kategorie Morbidität)				
QMG-Gesamtskalenwert				
Gesamtskalenwert des QMG zur Baseline				–
n	29	37	–	
Mittelwert (SD)	15,1 (5,35)	14,9 (6,37)	–	
Median	15,0	14,0	–	
Min; Max	7,0; 25,0	6,0; 39,0	–	
Ausprägung der Muskelschwäche im Gesamtskalenwert des QMG relativ zur Baseline in Woche 26 [a]				Kein Zusatznutzen belegt
n	22	34	–	
Mittelwert (SD)	-0,2 (3,88)	-3,9 (4,33)	–	
Median	0,5	-3,5	–	
Min; Max	-8,0; 8,0	-13,0; 3,0	–	
LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	-0,4 (0,98) -2,4; 1,5	-3,6 (0,88) -5,4; -1,9	–	
Differenz (SE) 95 %-KI p-Wert	–	–	-3,2 (1,09) -5,4; -1,0 0,0044	
Hedges‘ g 95 %-KI	–	–	-0,65 -1,20; -0,10	
Subkomponenten des QMG				
Skalenwert der Subkomponente „bulbär“ des QMG zur Baseline				–
n	29	37	–	
Mittelwert (SD)	1,5 (1,53)	1,3 (1,45)	–	
Median	1,0	1,0	–	
Min; Max	0,0; 4,0	0,0; 6,0	–	
Veränderung im Skalenwert der Subkomponente „bulbär“ des QMG relativ zur Baseline in Woche 26 [a]				Kein Zusatznutzen belegt
n	24	34	–	
Mittelwert (SD)	-0,2 (1,06)	-0,7 (1,26)	–	
Median	0,0	0,0	–	

Statistik	Placebo ALXN1210-MG-306	Ravulizumab ALXN1210-MG-306	Behandlungs-effekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
Min; Max	-3,0; 2,0	-4,0; 1,0	–	
LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	-0,4 (0,25) -0,9; 0,2	-0,8 (0,24) -1,3; -0,3	–	
Differenz (SE) 95 %-KI p-Wert	–	–	-0,5 (0,26) -1,0; 0,1 0,0792	
Hedges‘ g 95 %-KI	–	–	-0,35 -0,88; 0,18	
Skalenwert der Subkomponente „Extremitäten“ des QMG zur Baseline				–
n	29	37	–	
Mittelwert (SD)	9,1 (3,50)	9,1 (3,43)	–	
Median	9,0	9,0	–	
Min; Max	3,0; 18,0	2,0; 21,0	–	
Veränderung im Skalenwert der Subkomponente „Extremitäten“ des QMG relativ zur Baseline in Woche 26 [a]				Kein Zusatznutzen belegt
n	23	34	–	
Mittelwert (SD)	-0,3 (2,70)	-1,8 (2,89)	–	
Median	0,0	-1,5	–	
Min; Max	-8,0; 6,0	-9,0; 4,0	–	
LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	-0,4 (0,64) -1,7; 0,8	-2,0 (0,58) -3,2; -0,9	–	
Differenz (SE) 95 %-KI p-Wert	–	–	-1,6 (0,72) -3,0; -0,1 0,0311	
Hedges‘ g 95 %-KI	–	–	-0,49 -1,02; 0,05	
Skalenwert der Subkomponente „Atmung“ des QMG zur Baseline				–
n	29	37	–	
Mittelwert (SD)	1,0 (0,94)	0,6 (0,86)	–	
Median	1,0	0,0	–	
Min; Max	0,0; 3,0	0,0; 3,0	–	
Veränderung im Skalenwert der Subkomponente „Atmung“ des QMG relativ zur Baseline in Woche 26 [a]				Kein Zusatznutzen belegt
n	23	34	–	
Mittelwert (SD)	0,1 (0,73)	0,2 (0,63)	–	
Median	0,0	0,0	–	
Min; Max	-2,0; 1,0	-1,0; 2,0	–	

Statistik	Placebo ALXN1210-MG-306	Ravulizumab ALXN1210-MG-306	Behandlungs-effekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	0,1 (0,15) -0,2; 0,4	0,2 (0,14) -0,1; 0,4	–	
Differenz (SE) 95 %-KI p-Wert	–	–	0,0 (0,18) -0,3; 0,4 0,8452	
Hedges‘ g 95 %-KI	–	–	0,05 -0,48; 0,57	
Skalenwert der Subkomponente „okulär“ des QMG zur Baseline				–
n	29	37	–	
Mittelwert (SD)	3,5 (1,86)	3,8 (2,23)		
Median	4,0	4,0		
Min; Max	0,0; 7,0	1,0; 9,0		
Veränderung im Skalenwert der Subkomponente „okulär“ des QMG relativ zur Baseline in Woche 26 [a]				Kein Zusatznutzen belegt
n	24	34	–	
Mittelwert (SD)	0,1 (1,83)	-1,5 (1,89)	–	
Median	0,0	-1,0	–	
Min; Max	-4,0; 3,0	-6,0; 2,0	–	
LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	0,3 (0,43) -0,5; 1,2	-1,1 (0,38) -1,9; -0,3	–	
Differenz (SE) 95 %-KI p-Wert	–	–	-1,4 (0,48) -2,4; -0,5 0,0041	
Hedges‘ g 95 %-KI	–	–	-0,65 -1,19; -0,11	
Patientenanteil mit einer Verbesserung im QMG-Gesamtskalenwert				
Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert des QMG um ≥ 3 Punkte relativ zur Baseline in Woche 26 [b]				Kein Zusatznutzen belegt
n/N (%) 95 %-KI	7/22 (31,8) 13,9; 54,9	20/34 (58,8) 40,7; 75,4	–	
OR 95 %-KI	–	–	3,3 1,0; 10,7	
RR 95 %-KI	–	–	1,9 0,9; 3,8	
p-Wert	–	–	0,0522	
Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert des QMG um ≥ 6 Punkte relativ zur Baseline in Woche 26 [b]				Beträchtlicher Zusatznutzen
n/N (%) 95 %-KI	1/22 (4,5) 0,1; 22,8	11/34 (32,4) 17,4; 50,5	–	

Statistik	Placebo ALXN1210-MG-306	Ravulizumab ALXN1210-MG-306	Behandlungs-effekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
OR 95 %-KI	–	–	11,6 1,2; 110,1	
RR 95 %-KI	–	–	7,6 0,9; 62,0	
p-Wert	–	–	0,0158	
Ausprägung der Muskelschwäche im MGC (Kategorie Morbidität)				
MGC-Gesamtskalenwert				
Gesamtskalenwert des MGC zur Baseline				–
n	29	37	–	
Mittelwert (SD)	17,1 (5,99)	17,2 (7,28)	–	
Median	17,0	17,0	–	
Min; Max	6,0; 31,0	5,0; 50,0	–	
Ausprägung der Muskelschwäche im Gesamtskalenwert des MGC relativ zur Baseline in Woche 26 [a]				Kein Zusatznutzen belegt
n	24	34	–	
Mittelwert (SD)	-3,4 (4,94)	-7,9 (6,61)	–	
Median	-2,5	-8,5	–	
Min; Max	-15,0; 4,0	-21,0; 2,0	–	
LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	-2,3 (1,43) -5,1; 0,6	-6,7 (1,31) -9,3; -4,1	–	
Differenz (SE) 95 %-KI p-Wert	–	–	-4,4 (1,55) -7,5; -1,3 0,0057	
Hedges' g 95 %-KI	–	–	-0,60 -1,13; -0,06	
Patientenanteil mit einer Verbesserung im MGC-Gesamtskalenwert				
Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert des MGC um ≥ 8 Punkte relativ zur Baseline in Woche 26 [b]				Beträchtlicher Zusatznutzen
n/N (%) 95 %-KI	5/24 (20,8) 7,1; 42,2	19/34 (55,9) 37,9; 72,8	–	
OR 95 %-KI	–	–	4,6 1,4; 15,1	
RR 95 %-KI	–	–	2,6 1,2; 5,9	
p-Wert	–	–	0,0099	

Die Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments. Patienten, die einen Cholinesterase-Inhibitor einnahmen, mussten die Dosis für mindestens 10 Stunden vor der Erhebung des QMG bzw. des MGC aussetzen.

n/N: Anteil der Patienten an der Anzahl der Patienten, die zur entsprechenden Visite untersucht wurden.

Statistik	Placebo ALXN1210-MG-306	Ravulizumab ALXN1210-MG-306	Behandlungs-effekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
a: Die LS Mittelwerte und der Behandlungseffekt wurden anhand eines MMRM berechnet, welches Behandlungsgruppe, den Stratifizierungsfaktor „Region“, den (Gesamt-) Skalenwert des QMG bzw. des MGC zu Beginn der Studie, die Visite und die Interaktion zwischen Visite und Behandlungsgruppe berücksichtigte. Der p-Wert stammt aus der eingeschränkten maximalen wahrscheinlichkeitsbasierten (REML) MMRM Analyse, die prüft, ob die LS Mittelwerte für die beiden Behandlungsgruppen identisch sind. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet. Die Effektgröße wurde mit Hilfe von standardisierten Mittelwertdifferenzen nach Hedges' g mit exakten 95 %-KI angegeben. b: Das 95 %-Konfidenzintervall für den Patientenanteil wurde mittels der Clopper-Pearson-Methode berechnet. Das 95 %-Konfidenzintervall der Effektschätzer wurde auf der Grundlage der Wald-Methode mit Kontinuitätskorrektur berechnet. Der p-Wert wurde mittels des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests berechnet, der den Unterschied der Proportionen zwischen den Behandlungsgruppen prüft. Der Wert wurde um den Stratifikationsfaktor Region bereinigt. KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; N: Gesamtanzahl an Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patienten im Analyseset; MW: Mittelwert; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.				

Die Autoimmunerkrankung gMG ist durch fluktuierende, individuelle Muskelschwächen gekennzeichnet, die den Patienten das alltägliche Leben erschweren und stark beeinträchtigen (siehe oben, Abschnitt MG-ADL). Die Erfassung der Ausprägung der Muskelschwäche anhand des QMG und MGC ist daher unmittelbar patientenrelevant. In der Studie ALXN1210-MG-306 (Ravulizumab gegen Placebo und die zweckmäßige Vergleichstherapie Therapie nach ärztlicher Maßgabe) wurde nach 26 Wochen die Veränderung im Gesamtskalenwert relativ zur Baseline, die Veränderung im Skalenwert der Subkomponenten „bulbär“, „Extremitäten“, „Atmung“ und „okulär“ des QMG relativ zur Baseline sowie der Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert um mindestens 3 Punkte und mindestens 6 Punkte für den QMG bzw. um mindestens 8 Punkte für den MGC relativ zur Baseline erfasst (siehe Ergebnisse für Teilpopulation a in Tabelle 4-166). Bei beiden Fragebögen handelt es sich um Messinstrumente, die zur Messung des klinischen Verlaufs der Muskelschwäche genutzt werden (15). Die Skala des QMG umfasst 13 Fragen, welche die Krankheitsschwere mit einer Abstufung von 0 bis 3 Punkten erfasst, wobei 3 Punkte der schwersten Ausprägung entspricht. Der zusammenfassende Gesamtskalenwert ergibt sich aus der Summe der einzelnen Fragen und reicht von 0 bis einschließlich 39 Punkten (16, 17). Im Gegensatz zum patientenberichteten MG-ADL, ist der QMG Fragebogen arztberichtet und misst das Ausmaß der Muskelschwäche an quantifizierbaren Messgrößen, wie beispielsweise die Sekunden ein Arm oder Bein ausgestreckt halten zu können oder den Händedruck in Kilogramm (15). Beim MGC wird eine gewichtete Skala angewandt, bei der die Symptome, die den Patienten stärker beeinträchtigen, eine höhere Punktzahl erhalten und zum anderen wird die Patientensicht auf dessen Symptome berücksichtigt. Die Fragen umfassen ähnliche Funktionsbereiche wie der MG-ADL und QMG, die am häufigsten von gMG betroffen sind. Der zusammenfassende Gesamtskalenwert umfasst 0 Punkte bis einschließlich 50 Punkte, wobei ein höherer Wert eine stärkere Einschränkung

indiziert. Um beide Aspekte der patientenberichten und arztberichteten Anteile zu vereinen, wurden beide Fragebögen in einem patientenrelevanten Endpunkt der Kategorie Morbidität zusammengefasst.

Ausprägung der Muskelschwäche im Gesamtskalenwert des QMG

Innerhalb der Teilpopulation a betrug der durchschnittliche QMG-Gesamtskalenwert in der Ravulizumab-Gruppe zur Baseline 14,9 Punkte (SD = 6,37; Median = 14,0). Nach einer Behandlungsdauer von 26 Wochen zeigte sich unter Ravulizumab-Therapie eine Veränderung relativ zur Baseline von durchschnittlich -3,9 Punkten (SD = 4,33; Median = -3,5) und ein korrespondierender LS Mittelwert für diese Veränderung von -3,6 Punkten (SE = 0,88; 95 %-KI = [-5,4; -1,9]). In der Placebo-Gruppe lag der QMG-Gesamtskalenwert zur Baseline im Mittel bei 15,1 Punkten (SD = 5,35; Median = 15,0) und die Veränderung relativ zur Baseline lag im Durchschnitt bei -0,2 Punkten (SD = 3,88; Median = 0,5). Der LS Mittelwert betrug zu diesem Zeitpunkt -0,4 Punkte (SE = 0,98; 95 %-KI = [-2,4; 1,5]). Der statistisch signifikante Behandlungseffekt zugunsten der Ravulizumab-Therapie betrug nach 26 Wochen -3,2 Punkte (SE = 1,09; 95 %-KI = [-5,4; -1,0]; **p = 0,0044**) und zeigte somit eine deutliche Verbesserung bei der Ausprägung der Muskelschwäche im Vergleich zu Placebo. Eine Verbesserung um einen Punkt im QMG-Gesamtskalenwert kann für die Patienten bereits eine spürbare Verbesserung der Muskelschwäche bedeuten und dadurch einen Gewinn an Lebensqualität. Eine Verbesserung der bulbären Subkomponente wird beispielsweise an der Ermüdung beim Zählen von 1 bis 50 gemessen. Dies kann für die Patienten bedeuten, dass sie beispielsweise besser an Konversationen teilhaben können. Eine Verbesserung in der Subkomponente der Extremitäten bedeutet für die Patienten, dass sie einen stärkeren Handgriff haben oder einen ausgestreckten Arm oder ein ausgestrecktes Bein länger halten können. Dadurch kann es den Patienten ermöglicht werden eine Tasse oder ein Glas länger halten oder Spazierengehen zu können. Eine Verbesserung der Subkomponente der Atmung bedeutet eine bessere Vitalkapazität und eine Verbesserung der okulären Subkomponente ein verzögertes Auftreten von Doppelbildern beim Blick zur Seite und hängenden Augenlidern beim Blick nach oben, was das Autofahren und dadurch eine gewisse Selbständigkeit wieder ermöglichen kann. Die Effektgröße **Hedges' g lag zu Woche 26 bei -0,65** (95 %-KI = [-1,2; -0,1]), sodass für die Veränderung im Gesamtskalenwert des QMG kein Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Therapie nach ärztlicher Maßgabe belegt werden konnte.

Beeinträchtigung des Bulbus

In der bulbären Subkomponente des QMG lag der durchschnittliche Skalenwert in der mit Ravulizumab behandelten Gruppe in der Teilpopulation a zur Baseline bei 1,3 Punkten (SD = 1,45; Median = 1,0). Zum Ende der RCT-Phase nach 26 Wochen zeigte sich eine mittlere Veränderung des Skalenwerts relativ zur Baseline von -0,7 Punkten (SD = 1,26; Median = 0,0). Der korrespondierende LS Mittelwert für diese Veränderung lag bei -0,8 Punkten (SE = 0,24; 95 %-KI = [-1,3; -0,3]). Bei den nicht-refraktären Patienten in der Placebo-Gruppe lag der Skalenwert bezüglich der Beeinträchtigung des Bulbus zur Baseline im Mittel bei 1,5 Punkten (SD = 1,53; Median = 1,0). Die durchschnittliche Veränderung relativ zur Baseline lag bei -0,2 Punkten (SD = 1,06; Median = 0,0) und der LS Mittelwert für diese Veränderung

betrug -0,4 Punkte (SE = 0,25; 95 %-KI = [-0,9; 0,2]). Im Vergleich zur Kontrollgruppe lag der Behandlungseffekt bei -0,5 Punkten (SE = 0,26; 95 %-KI = [-1,0; 0,1]; **p = 0,0792**) und zeigte somit einen statistischen Trend zugunsten der Ravulizumab-Behandlung. Die Patienten der Ravulizumab-Gruppe verspürten somit eine Verbesserung der Muskelschwäche um ungefähr einen Skalenpunkt. Dies bedeutet für die Patienten, dass sie beim Zählen von 1 bis 50 beispielsweise statt bei „9" erst bei „10 bis 29" eine Ermüdung der Sprache zeigen oder sich beim Trinken von ca. 100 ml Wasser weniger verschlucken oder würgen müssen. Durch die Effektgröße **Hedges' g zu Woche 26 von -0,35** (95 %-KI = [-0,88; 0,18]) konnte kein Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Therapie nach ärztlicher Maßgabe in der Subkomponente „bulbär" des QMG belegt werden.

Beeinträchtigung der Extremitäten

Bei der Subkomponente des QMG, die die Beeinträchtigung der Extremitäten erfasst, wurde im Versuchsarm mit Ravulizumab in der Teilpopulation a zur Baseline ein durchschnittlicher Skalenwert von 9,1 Punkten (SD = 3,43; Median = 9,0) berichtet. Die durchschnittliche Veränderung relativ zur Baseline nach 26 Wochen unter Ravulizumab-Behandlung lag bei -1,8 Punkten (SD = 2,89; Median = -1,5) und der korrespondierenden LS Mittelwert für diese Veränderung bei -2,0 Punkten (SE = 0,58; 95 %-KI = [-3,2; -0,9]). In der Placebo-Gruppe lag der Skalenwert in der Subkomponente der Extremitäten zur Baseline im Mittel bei 9,1 Punkten (SD = 3,50; Median = 9,0), die Veränderung relativ zur Baseline lag bei durchschnittlich -0,3 Punkten (SD = 2,70; Median = 0,0) und der LS Mittelwert für diese Veränderung betrug -0,4 Punkte (SE = 0,64; 95 %-KI = [-1,7; 0,8]). Bezüglich der Beeinträchtigung von Extremitäten zeigte die Behandlung im Skalenwert der entsprechenden Subkomponente mit einem Behandlungseffekt von -1,6 Punkten (SE = 0,72; 95 %-KI = [-3,0; -0,1]; **p = 0,0311**) einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von Ravulizumab im Vergleich zu Placebo. Eine Therapie mit Ravulizumab konnte demnach zu einer Verbesserung der Beeinträchtigung der Extremitäten beitragen. Insgesamt verbesserte sich der Skalenwert um nahezu 2 Punkte. Dies bedeutet für die Patienten, dass sich unter der Behandlung mit Ravulizumab beispielsweise der Händedruck von 0 bis 4 kg auf 15 bis 44 kg verstärkte oder sie ein Arm oder ein Bein, die sie zuvor nicht heben konnten nach der Behandlung bis zu 119 Sekunden ausgestreckt halten können. Die Effektgröße **Hedges' g betrug zu Woche 26 -0,49** (95 %-KI = [-1,02; 0,05]). Ein Zusatznutzen in der Subkomponente „Extremitäten" des QMG von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Therapie nach ärztlicher Maßgabe wurde nicht belegt.

Beeinträchtigung der Atmung

Bei der Subkomponente des QMG, der die Beeinträchtigung der Atmung abbildet, wurde im Versuchsarm der Teilpopulation a unter Ravulizumab-Behandlung zur Baseline ein durchschnittlicher Skalenwert von 0,6 Punkten (SD = 0,86; Median = 0,0) dokumentiert. Zu Woche 26 konnte eine Veränderung relativ zur Baseline von durchschnittlich 0,2 Punkten (SD = 0,63; Median = 0,0) mit einem LS Mittelwert für diese Veränderung von 0,2 Punkten (SE = 0,14; 95 %-KI = [-0,1; 0,4]) festgestellt werden. In der Placebo-Gruppe betrug der Skalenwert der Subkomponente zur Baseline durchschnittlich 1,0 Punkte (SD = 1,00; Median = 1,0). Für diese nicht-refraktäre Patientengruppe ergab sich nach 26 Wochen eine

durchschnittliche Veränderung relativ zur Baseline von 0,1 Punkten (SD = 0,73; Median = 0,0) bei einem LS Mittelwert von 0,1 Punkten (SE = 0,15; 95 %-KI = [-0,2; 0,4]). Im Vergleich der Studienarme wurde ein Behandlungseffekt von 0,0 Punkten (SE = 0,18; 95 %-KI = [-0,3; 0,4]; **p = 0,8452**) berechnet. Die Effektgröße **Hedges' g betrug zu Woche 26 0,05** (95 %-KI = [-0,48; 0,57]) und belegte somit keinen Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Therapie nach ärztlicher Maßgabe in der Subkomponente „Atmung" des QMG.

Beeinträchtigung der Augen

Für die Subkomponente zur Erfassung von Beeinträchtigung der Augen wurden in der Ravulizumab-Gruppe der Teilpopulation a zur Baseline durchschnittlich 3,8 Punkte (SD = 2,23; Median = 4,0) im entsprechenden Skalenwert angegeben. Innerhalb dieser Population zeigte sich im Vergleich zur Baseline eine durchschnittliche Veränderung im Skalenwert von -1,5 Punkten (SD = 1,89; Median = -1,0). Der LS Mittelwert dieser Veränderung ergab -1,1 Punkte (SE = 0,38; 95 %-KI = [-1,9; -0,3]). In der Placebo-Gruppe lag der Skalenwert der Subkomponente Augen zur Baseline im Mittel bei 3,5 Punkten (SD = 1,86; Median = 4,0). Diese Gruppe der nicht-refraktären Patienten zeigten eine Veränderung relativ zur Baseline von 0,1 Punkten (SD = 1,83; Median = 0,0). Der LS Mittelwert für diese Veränderung betrug 0,3 Punkte (SE = 0,43; 95 %-KI = [-0,5; 1,2]). Im Vergleich der Versuchsarme lag der Behandlungseffekt bei -1,4 Punkten (SE = 0,48; 95 %-KI = [-2,4; -0,5]; **p = 0,0041**) und zeigte sich durch den statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Ravulizumab-Behandlung eine deutliche Verbesserung in der dieser Subkomponente an. Somit traten bei den Patienten bei einer Verbesserung um mehr als einen Skalenpunkt in der Ravulizumab-Gruppe beispielsweise erst nach 60 Sekunden im Seitwärtsblick Doppelbilder oder im Aufwärtsblick hängende Augenlider auf satt nach bereits 1 bis 10 Sekunden. Die Effektgröße **Hedges' g betrug zu Woche 26 -0,65** (95 %-KI = [-1,19; -0,11]). Ein Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Therapie nach ärztlicher Maßgabe wurde in der okulären Subkomponente des QMG nicht belegt.

Patientenanteil mit einer Verbesserung im QMG-Gesamtskalenwert

Eine klinisch relevante Verbesserung relativ zur Baseline von mindestens 3 Punkten im QMG-Gesamtskalenwert erreichten in Woche 26 innerhalb der Ravulizumab-Gruppe (Teilpopulation a) 58,8 % der Patienten (n/N = 20/34; 95 %-KI = [40,7; 75,4]) der Ravulizumab-Gruppe. Für die Patienten der Placebo-Gruppe wurde eine solche Verbesserung im Vergleich zur Baseline bei 31,8% der Patienten (n/N = 7/22; 95 %-KI = [13,9; 54,9]) erfasst. Die **OR mit 3,3 (95 %-KI = [1,0; 10,7])** und das **RR mit 1,9** (95 %-KI = [0,9; 3,8]) mit einem **p-Wert** von **0,0522** einen statistischen Trend zum Vorteil von Ravulizumab im Vergleich zu Placebo. Somit erlebten nach einer Behandlungsdauer von 26 Wochen fast doppelt so viele Patienten unter Ravulizumab-Behandlung eine klinisch relevante und spürbare Verbesserung für die Ausprägung der Muskelschwäche als die Patienten unter Placebo-Behandlung. Für den Patientenanteil mit einer Verbesserung von mindestens 3 Punkten relativ zur Baseline im QMG-Gesamtskalenwert konnte kein Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Therapie nach ärztlicher Maßgabe belegt werden.

Eine Verbesserung um mindestens 6 Punkte im Vergleich zur Baseline im QMG-Gesamtskalenwert wurde in Woche 26 für die Teilpopulation a bei 32,4 % der Patienten (n/N = 11/34; 95 %-KI = [17,4; 50,5]) unter Behandlung mit Ravulizumab und bei 4,5 % der Patienten (n/N = 1/22; 95 %-KI = [0,1; 22,8]) unter Behandlung mit Placebo beobachtet. Für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen lag **die OR zu Woche 26 bei 11,6** (95 %-KI = [1,2; 110,1]) und **das RR betrug 7,6** (95 %-KI = [0,9; 62,0]). Damit zeigte sich zu diesem Zeitpunkt für die OR und das RR mit einem **p-Wert** von **0,0158** eine statistisch signifikante Überlegenheit der Therapie mit Ravulizumab gegenüber der Placebo-Therapie. QMG-Gesamtskalenwert. Eine Verbesserung im QMG-Gesamtskalenwert kann für die Patienten eine deutliche Verbesserung der Muskelschwäche bedeuten und dadurch ein Gewinn an Lebensqualität, wie oben im Abschnitt „Ausprägung der Muskelschwäche im Gesamtskalenwert des QMG“ näher erläutert. Insgesamt konnte für den Patientenanteil mit einer Verbesserung von mindestens 6 Punkten im QMG-Gesamtskalenwert ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Therapie nach ärztlicher Maßgabe abgeleitet werden.

Ausprägung der Muskelschwäche im Gesamtskalenwert des MGC

Zur Baseline wurde für die nicht-refraktären Patienten der Ravulizumab-Gruppe ein durchschnittlicher Gesamtskalenwert des MGC von 17,2 Punkten (SD = 7,28; Median = 17,0) beobachtet. Zum Ende der RCT-Phase nach 26 Wochen zeigte sich in dieser Patientengruppe eine Veränderung relativ zur Baseline von durchschnittlich -7,9 Punkten (SD = 6,61; Median = -8,5). Der korrespondierende LS Mittelwert wurde bei -6,7 Punkten (SE = 1,31; 95 %-KI = [-9,3; -4,1]) berechnet. Für die Patienten der Placebo-Gruppe betrug der MGC-Gesamtskalenwert zur Baseline im Mittel 17,1 Punkte (SD = 5,99; Median = 17,0) und veränderte sich nach 26 Wochen um durchschnittlich -3,4 Punkte (SD = 4,94; Median = -2,5). Der LS Mittelwert zum gleichen Zeitpunkt betrug für die Placebo-Gruppe -2,3 Punkte (SE = 1,43; 95 %-KI = [-5,1; 0,6]). Im Vergleich der Behandlungsgruppen zeigte der Behandlungseffekt mit einer Ausprägung von -4,4 Punkten (SE = 1,55; 95 %-KI = [-7,5; -1,3]; **p = 0,0057**) einen statistisch signifikanten Vorteil der Behandlung mit Ravulizumab bezüglich der Ausprägung der Muskelschwäche. Die Patienten unter Ravulizumab-Therapie können z.B. besser sprechen, sprachen weniger nasal und waren besser zu verstehen, konnten besser feste Nahrung kauen und verschluckten sich weniger oder mussten beim Essen weniger würgen. Auch Doppelbilder können beim Blick zur Seite später auftreten oder die Patienten litten später an hängenden Augenlidern beim Blick nach oben. Des Weiteren können die Patienten eine geringere Ermüdung der Flexion der Hüfte oder des Nackens oder Abduktion der Schultern erleben, was zusammengefasst eine Steigerung der Lebensqualität der Patienten bedeuten kann. Die Effektgröße **Hedges' g betrug zu Woche 26 -0,60** (95 %-KI = [-1,13; -0,06]). Ein Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Therapie nach ärztlicher Maßgabe konnte für eine Verbesserung im Gesamtskalenwert des MGC nicht belegt werden.

Patientenanteil mit einer Verbesserung im MGC-Gesamtskalenwert

Eine Verbesserung um mindestens 8 Punkte (universelles Responsekriterium) relativ zur Baseline im MGC-Gesamtskalenwert erreichten nach Woche 26 55,9 % der Patienten der

Ravulizumab-Gruppe (n/N = 19/34; 95 %-KI = [37,9; 72,8]). Für die Placebo-Patienten wurde eine solche Verbesserung nach 26 Wochen hingegen bei 20,8% der Patienten (n/N = 5/24; 95 %-KI = [7,1; 42,2]) beobachtet. Sowohl im **OR mit 4,6** (95 %-KI = [1,4; 15,1]) als auch im **RR mit 2,6** (95 %-KI = [1,2; 5,9]) zeigte sich mit einem **p-Wert** von **0,0099** eine statistisch signifikante Überlegenheit der Therapie mit Ravulizumab gegenüber dem Kontrollarm. Nach einer Behandlungsdauer von 26 Wochen erlebten statistisch signifikant mehr Patienten unter der Ravulizumab-Behandlung eine Verbesserung der Ausprägung der Muskelschwäche als die Patienten unter Placebo-Behandlung. Die Patienten unter Ravulizumab-Therapie können z.B. besser sprechen und sich besser artikulieren, was durch eine bessere Konversationsmöglichkeit soziale Kontakte wieder möglich machen kann. Des Weiteren kann eine Verbesserung der Punktzahl bedeuten, dass die Patienten besser kauen und schlucken können, was dazu führen kann, dass sie Patienten dadurch eine Mahlzeit bis zur Sättigung zu Ende führen können. Die Patienten sehen beim Ermüdungstest (Blick zur Seite oder nach oben über eine Minute) später Doppelbilder oder leiden später an hängenden Augenlidern und können dadurch mehr Selbstvertrauen erlangen und mehr am Sozialleben teilhaben. Auch können die Patienten eine geringere Ermüdung der Extremitäten verspüre. Insgesamt kann dadurch die Lebensqualität der Patienten gesteigert werden. Somit sieht die Alexion Pharma Germany GmbH für den Patientenanteil mit einer Verbesserung um mindestens 8 Punkte relativ zur Baseline im MGC-Gesamtskalenwert **mindestens einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Ravulizumab gegenüber Placebo als belegt.

Gesamtschau zur Ausprägung der Muskelschwäche im QMG und MGC

Zusammenfassend lässt sich mit einer **OR zu Woche 26 von 11,6** (95 %-KI = [1,2; 110,1]) und **einem RR von 7,6** (95 %-KI = [0,9; 62,0]) für den Patientenanteil mit einer Verbesserung von mindestens 6 Punkten im QMG-Gesamtskalenwert sowie dem Patientenanteil mit einer Verbesserung von mindestens 8 Punkten im MGC-Gesamtskalenwert relativ zur Baseline mit einer **OR von 4,6** (95 %-KI = [1,4; 15,1]) sowie einem **RR von 2,6** (95 %-KI = [1,2; 5,9]) ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Therapie nach ärztlicher Maßgabe bezüglich der Ausprägung der Muskelschwäche belegt werden.

Therapieansprechen anhand der MGFA-PIS-Kategorie

Tabelle 4-160: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Therapieansprechen“ der Kategorie Morbidität der Studie ALXN1210-MG-306 (Ravulizumab mit Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe gegen zweckmäßige Vergleichstherapie der nicht-refraktären Teilpopulation a Placebo mit Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe)

Kategorie	Placebo ALXN1210-MG-306	Ravulizumab ALXN1210-MG-306	Behandlungs-effekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
Therapieansprechen anhand der MGFA-PIS-Kategorie (Kategorie Morbidität)				
Therapieansprechen anhand der MGFA-PIS-Kategorie in Woche 26				Erheblicher Zusatznutzen
verbessert und MM	1/24 (4,2)	10/35 (28,6)		

Kategorie	Placebo ALXN1210-MG-306	Ravulizumab ALXN1210-MG-306	Behandlungs-effekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
erreicht, n/N (%)			OR = 4,234 95 %-KI = [1,349; 13,289] p = 0,0134	
verbessert und MM nicht erreicht, n/N (%)	3/24 (12,5)	7/35 (20,0)		
unverändert, n/N (%)	18/24 (75,0)	16/35 (45,7)		
verschlechtert, n/N (%)	2/24 (8,3)	2/35 (5,7)		

Die Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments.

n/N: Anteil der Patienten an der Anzahl der Patienten, die zur entsprechenden Visite untersucht wurden.

Das 95 %-Konfidenzintervall der Differenz der Proportionen wurde auf der Grundlage der Wald-Methode mit Kontinuitätskorrektur berechnet.

Der p-Wert der OR wurde mittels des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests berechnet und um den Stratifikationsfaktor Region bereinigt.

KI: Konfidenzintervall; MM: Minimale Manifestation; N: Anzahl an Patienten im Analyseset; n: Anzahl an Patienten mit Daten zur Baseline und jeweiligen Visite; OR: Odds Ratio

Bei der gMG handelt es sich um eine chronische Autoimmunerkrankung mit meist lebenslanger Therapie, in der Regel durch immunsuppressive Therapien, welche mit diversen Nebenwirkungen verbunden sind (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.2) (18). Daher ist es als Therapieerfolg und als patientenrelevant zu werten, wenn Patienten eine verbesserte Symptomatik aufweisen und/oder eine Reduktion ihrer Medikation erreicht werden kann. Zur Bewertung des Therapieansprechens wurde in der Studie ALXN1210-MG-306 (Ravulizumab gegen Placebo und die zweckmäßige Vergleichstherapie Therapie nach ärztlicher Maßgabe) daher die MGFA-PIS-Kategorie zur Beurteilung des klinischen Zustandes von MG-Patienten nach einer Behandlung erfasst. Der Behandlungseffekt anhand der durchschnittlichen Veränderung des Skalenwerts relativ zur Baseline in Woche 26 wurde in Tabelle 4-167 für Teilpopulation a dargestellt. Die Änderung der MGFA-PIS-Kategorie erfasst die Verbesserung oder Verschlechterung der Symptome und der stabilen und pharmakologischen Remission nach einer Behandlung. Eine Verbesserung bedeutet hier z.B. einen wesentlichen Rückgang der klinischen Symptome, die vor der Behandlung diagnostiziert wurden oder eine anhaltende wesentliche Reduzierung der MG-Medikation.

Nach einer Behandlungsdauer von 26 Wochen, dem Ende der RCT-Phase, verbesserte sich der MGFA-PIS unter Erreichen einer minimalen Manifestation (MM) in der Teilpopulation a mit 28,6 % (n/N = 10/35) der Patienten deutlich häufiger unter Ravulizumab als bei Patienten unter Placebo, von denen nur 4,2 % (n/N = 1/24) eine Verbesserung ihres Status erreichten. Bei 20,0 % (n/N = 7/35) der nicht-refraktären Patienten der Ravulizumab-Gruppe und bei 12,5 % (n/N = 3/24) der nicht-refraktären Patienten der Placebo-Gruppe verbesserte sich der MGFA-PIS ebenfalls, jedoch erreichten die Patienten nicht die MM. Ein unveränderter Status wurde bei 45,7 % (n/N = 16/35) der der Ravulizumab-Patienten und bei 75,0 % (n/N = 18/24)

der Placebo-Patienten beschrieben. Bei insgesamt 5,7 % (n/N = 2/35) der Patienten unter Ravulizumab und bei 8,3 % (n/N = 2/24) der Patienten unter Placebo verschlechterte sich der MGFA-PIS. Die **OR** für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen **lag bei 4,234** (95 %-KI = [1,349; 13,289]; **p = 0,0134**). Insgesamt veränderte sich der MGFA-PIS nach 26 Wochen statistisch signifikant zugunsten der Ravulizumab-Behandlung im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Die nicht-refraktären Patienten sprachen somit insgesamt statistisch signifikant besser auf die Therapie mit Ravulizumab als mit Placebo an und die Daten belegten einen **Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen** für Ravulizumab gegenüber zVT bezogen auf ein Therapieansprechen anhand der MGFA-PIS-Kategorie.

Allgemeiner Gesundheitszustand im EQ-5D VAS

Tabelle 4-161: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand" der Kategorie Morbidität der Studie ALXN1210-MG-306 (Ravulizumab mit Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe gegen zweckmäßige Vergleichstherapie der nicht-refraktären Teilpopulation a Placebo mit Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe)

Statistik	Placebo ALXN1210-MG-306	Ravulizumab ALXN1210-MG-306	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
Allgemeiner Gesundheitszustand im EQ-5D VAS (Kategorie Morbidität)				
EQ-5D VAS Skalenwert				
Skalenwert des EQ-5D VAS zur Baseline				–
n	29	37	–	
Mittelwert (SD)	62,6 (20,60)	60,2 (19,76)	–	
Median	55,0	60,0	–	
Min; Max	30,0; 100,0	18,0; 100,0	–	
Allgemeiner Gesundheitszustand im Skalenwert des EQ-5D VAS relativ zur Baseline in Woche 26 [a]				Kein Zusatznutzen belegt
n	25	35	–	
Mittelwert (SD)	1,7 (15,74)	4,5 (18,07)	–	
Median	0,0	0,0	–	
Min; Max	-35,0; 38,0	-25,0; 50,0	–	
LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	-3,8 (4,07) -11,9; 4,3	-1,4 (3,72) -8,8; 6,0	–	
Differenz (SE) 95 %-KI p-Wert	–	–	2,4 (4,41) -6,5; 11,2 0,5939	

Statistik	Placebo ALXN1210-MG-306	Ravulizumab ALXN1210-MG-306	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
Hedges‘ g 95 %-KI	–	–	0,11 -0,40; 0,62	
Patientenanteil mit einer Verbesserung im EQ-5D VAS Skalenwert				
Patientenanteil mit einer Verbesserung im Skalenwert des EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte relativ zur Baseline in Woche 26 [b]				Kein Zusatznutzen belegt
n/N (%) 95 %-KI	8/25 (32,0) 14,9; 53,5	15/35 (42,9) 26,3; 60,6	–	
OR 95 %-KI	–	–	1,6 0,5; 5,0	
RR 95 %-KI	–	–	1,4 0,7; 2,7	
p-Wert	–	–	0,3906	
Patientenanteil mit einer Verbesserung im Skalenwert des EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte relativ zur Baseline in Woche 26 [b]				Kein Zusatznutzen belegt
n/N (%) 95 %-KI	5/25 (20,0) 6,8; 40,7	10/35 (28,6) 14,6; 46,3	–	
OR 95 %-KI	–	–	1,8 0,5; 6,6	
RR 95 %-KI	–	–	1,5 0,6; 3,8	
p-Wert	–	–	0,3583	

Die Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments.

n/N: Anteil der Patienten an der Anzahl der Patienten, die zur entsprechenden Visite untersucht wurden.

a: Die LS Mittelwerte und der Behandlungseffekt wurden anhand eines MMRM berechnet, welches Behandlungsgruppe, den Stratifizierungsfaktor „Region“, den EQ-5D VAS Skalenwert zu Beginn der Studie, die Visite und die Interaktion zwischen Visite und Behandlungsgruppe berücksichtigte.
Der p-Wert stammt aus der eingeschränkten maximalen wahrscheinlichkeitsbasierten (REML) MMRM Analyse, die prüft, ob die LS Mittelwerte für die beiden Behandlungsgruppen identisch sind. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet.
Die Effektgröße wurde mit Hilfe von standardisierten Mittelwertdifferenzen nach Hedges’ g mit exakten 95 %-KI angegeben.

b: Das 95 %-Konfidenzintervall für den Patientenanteil wurde mittels der Clopper-Pearson-Methode berechnet.
Das 95 %-Konfidenzintervall der Effektschätzer wurde auf der Grundlage der Wald-Methode mit Kontinuitätskorrektur berechnet.
Der p-Wert wurde mittels des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests berechnet, der den Unterschied der Proportionen zwischen den Behandlungsgruppen prüft. Der Wert wurde um den Stratifikationsfaktor Region bereinigt.

KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; N: Gesamtanzahl an Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patienten im Analyseset; MW: Mittelwert; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Bei Patienten mit gMG lässt sich durch eine Verminderung der körperlichen Leistungsfähigkeit eine Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustands erkennen, wie im Abschnitt „Verbesserung von Alltagsaktivitäten (MG-ADL)" beschrieben (siehe oben). Dies kann je nach Ausprägung deutliche Auswirkungen auf alle Bereiche des Lebens wie das Sozial- oder das Arbeitsleben haben. Daher ist der Gesundheitszustand für diese Patienten von besonderer Bedeutung (19). Um den allgemeinen Gesundheitszustand zu bewerten, wurde in der Studie ALXN1210-MG-306 (Ravulizumab gegen Placebo und die zweckmäßige Vergleichstherapie Therapie nach ärztlicher Maßgabe) der EQ-5D VAS erhoben. Der Behandlungseffekt anhand der durchschnittlichen Veränderung des Skalenwerts sowie der Patientenanteil mit einer Verbesserung um mindestens 10 Punkte und mindestens 15 Punkte relativ zur Baseline in Woche 26 wurde für Teilpopulation a in Tabelle 4-167 dargestellt. Die Selbsteinschätzung des allgemeinen Gesundheitszustands der Patienten erfolgte mittels der VAS. Diese Komponente besteht aus einer vertikalen Skala mit einem Wertebereich von 0 bis 100, wobei 0 den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 den besten vorstellbaren Gesundheitszustand anzeigen. Zur Ermittlung des VAS-Wertes schätzen die Patienten ihren eigenen aktuellen Gesundheitszustand auf der Skala selbst ein (20).

Zur Baseline betrug der VAS Skalenwert des EQ-5D in der Ravulizumab-Gruppe der Teilpopulation a durchschnittlich 60,2 Punkte (SD = 19,76; Median = 60,0). Nach 26 Wochen der Ravulizumab-Behandlung verbesserte sich der allgemeine Gesundheitszustand im EQ-5D VAS in der Ravulizumab-Gruppe im Vergleich zur Baseline um 4,5 Punkte (SD = 18,07; Median = 0,0). Der LS Mittelwert für diese Veränderung betrug -1,4 Punkte (SE = 3,72; 95 %-KI = [-8,8; 6,0]). In der Placebo-Gruppe lag der VAS Skalenwert zur Baseline im Mittel bei 62,6 Punkten (SD = 20,60; Median = 55,0). Zu Woche 26 betrug die mittlere Veränderung relativ zur Baseline 1,7 Punkte (SD = 15,74; Median = 0,0) und der entsprechende LS Mittelwert für diese Veränderung wurde mit -3,8 Punkten (SE = 4,07; 95 %-KI = [-11,9; 4,3]) berechnet. Im Vergleich zwischen der Ravulizumab- und der Placebo-Gruppe lag der Behandlungseffekt bei 2,4 Punkten (SE = 4,41; 95 %-KI = [-6,5; 11,2]; **p = 0,5939**) und für die Effektgröße **Hedges' g wurde ein Wert von 0,11** (95 %-KI = [-0,40; 0,62]) berechnet. Somit verbesserte sich der EQ-5D VAS Skalenwert numerisch zum Vorteil der Ravulizumab-Behandlung gegenüber der Kontrollbehandlung, was eine Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands und somit auch eine Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit bedeuten kann. Ein Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Therapie nach ärztlicher Maßgabe konnte anhand des EQ-5D VAS nicht belegt werden.

Eine klinisch relevante Verbesserung des EQ-5D VAS Skalenwerts von mindestens 10 Punkten relativ zur Baseline erreichten in Woche 26 42,9 % der nicht-refraktären Patienten, die Ravulizumab erhielten (n/N = 15/35; 95 %-KI = [26,3; 60,6]) und 32,0 % der nicht-refraktären Patienten, die Placebo bekamen (n/N = 8/25; 95 %-KI = [14,9; 53,5]). Die **OR mit 1,6** (95 %-KI = [0,5; 5,0]) und das **RR mit 1,4** (95 %-KI = [0,7; 2,7]) zeigten einen **p-Wert** von **0,3906** und wiesen somit keinen Zusatznutzen der Ravulizumab-Therapie gegenüber Placebo auf. Es wurde bei mehr nicht-refraktären Patienten unter Ravulizumab als unter Placebo eine Verbesserung um mindestens 10 Punkte relativ zur Baseline im Skalenwert des EQ-5D VAS

beobachtet. Für den Anteil an Patienten mit einer solchen Verbesserung im Skalenwert des EQ-5D VAS konnte kein Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Therapie nach ärztlicher Maßgabe belegt werden.

Eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte im EQ-5D VAS Skalenwert im Vergleich zur Baseline erreichten in der Teilpopulation a nach einer Behandlungsdauer von 26 Wochen 28,6 % der nicht-refraktären Patienten der Ravulizumab-Gruppe (n/N = 10/35; 95 %-KI = [14,6; 46,3]) und 20,0 % der nicht-refraktären Patienten der Placebo-Gruppe (n/N = 5/25; 95 %-KI = [6,8; 40,7]). Die **OR lag bei 1,8** (95 %-KI = [0,5; 6,6]) und das **RR bei 1,5** (95 %-KI = [0,6; 3,8]). Die OR sowie das RR wiesen einen **p-Wert** von **0,3583** auf. Zusammenfassend wurde eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte relativ zur Baseline im Skalenwert des EQ-5D VAS bei mehr nicht-refraktären Patienten unter Ravulizumab als unter Placebo beobachtet. Ein Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Therapie nach ärztlicher Maßgabe konnte nicht belegt werden.

Hospitalisierungen

Tabelle 4-162: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Hospitalisierungen“ der Kategorie Morbidität der Studie ALXN1210-MG-306 (Ravulizumab mit Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe gegen zweckmäßige Vergleichstherapie der nicht-refraktären Teilpopulation a Placebo mit Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe)

Placebo ALXN1210-MG-306	Ravulizumab ALXN1210-MG-306	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
Hospitalisierungen (Kategorie Morbidität)			
Anzahl der hospitalisierten Patienten während der RCT-Phase			Kein Zusatznutzen belegt
n (%) = 6 (20,7) Adj. = 22,44 95 %-KI = [6,59; 54,26]	n (%) = 3 (8,1) Adj. = 8,31 95 %-KI = [1,78; 31,20]	OR = 0,313 95 %-KI = [0,076; 1,298] p = 0,1096	
Anzahl der im Zusammenhang mit MG hospitalisierten Patienten in der RCT-Phase			Kein Zusatznutzen belegt
n (%) = 3 (10,3) Adj. = n.b. 95 %-KI = [n.b.]	n (%) = 0 Adj. = n.b. 95 %-KI = [n.b.]	OR = n.b. 95 %-KI = [n.b.] p = n.b.	

Die Effektschätzer basieren auf einem logistischen Regressionsmodell unter Berücksichtigung der Behandlungsgruppe und des Stratifikationsfaktors Region. Für die OR wurde jeweils das exakte 95 %-KI ermittelt und der p-Wert berechnet. Die Adjustierung nach Firth wurde angewandt.

Adj.: Adjustierte Prozentzahl; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl an Patienten mit Daten zur Baseline und jeweiligen Visite; OR: Odds Ratio; n.b.: nicht berechenbar.

Patienten mit gMG müssen sich häufig stationären Behandlungen unterziehen. Dazu zählen beispielsweise Verabreichungen gMG-bezogener Infusionen. Insbesondere bei einer myasthenen Krise, einer Komplikation der gMG, ist eine intensivmedizinische Behandlung erforderlich. Die myasthene Krise ist durch eine Verschlimmerung der Muskelschwäche gekennzeichnet, die mit Atemversagen einhergeht und eine Intubation und mechanische

Beatmung erfordert. Ebenfalls kann das Legen einer Magensonde zur Unterstützung der Ernährung und zur Verhinderung von Aspiration im Zusammenhang mit Dysphagie nötig sein (7). Zur Bewertung der Hospitalisierungen wurde in der Studie ALXN1210-MG-306 die Anzahl der hospitalisierten Patienten erfasst. Der daraus abgeleitete Behandlungseffekt in Teilpopulation a zu wurde in Tabelle 4-167 dargestellt.

Während der RCT-Phase der Studie ALXN1210-MG-306 wurden 8,1 % der Patienten im Versuchsarm (n/N = 3/37) hospitalisiert, während im Kontrollarm 20,7 % der Patienten (n/N = 6/29) hospitalisiert wurden. Die **OR** für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen der Teilpopulation a für die RCT-Phase der Studie lag bei **0,313** (95 %-KI = [0,076; 1,298]; **p = 0,1096**). Im Zusammenhang mit MG wurden in der RCT-Phase keine Patienten unter Ravulizumab hospitalisiert, während 3 Patienten (10,3 %) unter Placebo hospitalisiert werden mussten. Die Patientenzahl war zu gering, um den Behandlungseffekt statistisch zu beurteilen. Insgesamt ließ sich bezüglich der Anzahl hospitalisierter Patienten ein Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Therapie nach ärztlicher Maßgabe nicht belegen.

Fatigue im Neuro-QoL-Fatigue

Tabelle 4-163: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Fatigue“ der Kategorie Morbidität der Studie ALXN1210-MG-306 (Ravulizumab mit Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe gegen zweckmäßige Vergleichstherapie der nicht-refraktären Teilpopulation a Placebo mit Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe)

Statistik	Placebo ALXN1210-MG-306	Ravulizumab ALXN1210-MG-306	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
Fatigue im Neuro-QoL-Fatigue (Kategorie Morbidität)				
Neuro-QoL-Fatigue Gesamtskalenwert				
Gesamtskalenwert des Neuro-QoL-Fatigue relativ zur Baseline				–
n	29	37	–	
Mittelwert (SD)	62,4 (21,14)	59,4 (11,66)	–	
Median	64,0	57,0	–	
Min; Max	19,0; 95,0	35,0; 86,0	–	
Fatigue im Gesamtskalenwert des Neuro-QoL-Fatigue relativ zur Baseline in Woche 26 [a]				Kein Zusatznutzen belegt
n	25	35	–	
Mittelwert (SD)	-2,0 (11,00)	-9,5 (15,55)	–	
Median	0,0	-7,0	–	
Min; Max	-23,0; 21,0	-42,0; 28,0	–	
LS Mittelwert (SE) [95 %-KI]	0,6 (3,38) [-6,2; 7,3]	-7,0 (3,18) [-13,3; -0,6]	–	

Statistik	Placebo ALXN1210-MG-306	Ravulizumab ALXN1210-MG-306	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
95 %-KI				
Differenz (SE) 95 %-KI p-Wert	–	–	-7,6 (3,52) -14,6; -0,5 0,0360	
Hedges‘ g 95 %-KI	–	–	-0,42 -0,94; 0,10	
Patientenanteil mit einer Verbesserung im Neuro-QoL-Fatigue Gesamtskalenwert				
Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert des Neuro-QoL-Fatigue um ≥ 12 Punkte relativ zur Baseline in Woche 26 [b]				Kein Zusatznutzen belegt
n/N (%) 95 %-KI	7/25 (28,0) 12,1; 49,4	14/35 (40,0) 23,9; 57,9	–	
OR 95 %-KI	–	–	2,1 0,7; 6,4	
RR 95 %-KI	–	–	1,6 0,8; 3,3	
p-Wert	–	–	0,2178	

Die Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments.

n/N: Anteil der Patienten an der Anzahl der Patienten, die zur entsprechenden Visite untersucht wurden.

a: Die LS Mittelwerte und der Behandlungseffekt wurden anhand eines MMRM berechnet, welches Behandlungsgruppe, den Stratifizierungsfaktor „Region“, den Neuro-QoL-Fatigue Gesamtskalenwert zu Beginn der Studie, die Visite und die Interaktion zwischen Visite und Behandlungsgruppe berücksichtigte. Der p-Wert stammt aus der eingeschränkten maximalen wahrscheinlichkeitsbasierten (REML) MMRM Analyse, die prüft, ob die LS Mittelwerte für die beiden Behandlungsgruppen identisch sind. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet.
Die Effektgröße wurde mit Hilfe von standardisierten Mittelwertdifferenzen nach Hedges’ g mit exakten 95 %-KI angegeben.

b: Das 95 %-Konfidenzintervall für den Patientenanteil wurde mittels der Clopper-Pearson-Methode berechnet.
Das 95 %-Konfidenzintervall der Effektschätzer wurde auf der Grundlage der Wald-Methode mit Kontinuitätskorrektur berechnet.
Der p-Wert wurde mittels des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests berechnet, der den Unterschied der Proportionen zwischen den Behandlungsgruppen prüft. Der Wert wurde um den Stratifikationsfaktor Region bereinigt.

KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; N: Gesamtanzahl an Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patienten im Analyseset; MW: Mittelwert; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Patienten mit gMG leiden häufig unter Muskelermüdung bzw. Muskelfatigue (Schwierigkeiten Muskelaktivitäten zu initiieren oder aufrechtzuerhalten) und unter wahrgenommener Fatigue, also dem Gefühl von Fatigue, Energiemangel und Konzentrationsschwierigkeiten (21, 22). Diese Erschöpfungszustände im Zusammenspiel mit Bewegungsschwierigkeiten können das Familienleben, den Beruf und die Lebensqualität deutlich einschränken und sich folglich zu einer psychischen Belastung entwickeln (23, 24). Zur Bewertung der Fatigue wurde in der

Studie ALXN1210-MG-306 (Ravulizumab gegen Placebo und die zweckmäßige Vergleichstherapie Therapie nach ärztlicher Maßgabe) der Neuro-QoL-Fatigue erhoben. Der Behandlungseffekt anhand der durchschnittlichen Veränderung des Gesamtskalenwerts sowie des Patientenanteils der Teilpopulation a mit einer Verbesserung um mindestens 12 Punkte relativ zur Baseline in Woche 26 wurde in Tabelle 4-167 dargestellt. Bei dem Neuro-QoL-Fatigue handelt es sich um einen durch Patienten auszufüllenden Fragebogen mit 19 Fragen, der die Fatigue und deren Einfluss auf alltägliche Aktivitäten und das Funktionsniveau innerhalb der letzten 7 Tage erfasst (25). Der Gesamtskalenwert reicht von 19 Punkten bis einschließlich 95 Punkten, wobei höhere Werte eine stärkere Fatigue anzeigen.

Zur Baseline betrug der Gesamtskalenwert des Neuro-QoL-Fatigue in der Ravulizumab-Gruppe der Teilpopulation a im Durchschnitt 59,4 Punkte (SD = 11,66; Median = 57,0) und es wurde zu Woche 26 eine Veränderung des Gesamtskalenwerts um durchschnittlich -9,5 Punkte (SD = 15,55; Median = -7,0) festgestellt. Der LS Mittelwert für diese Veränderung innerhalb der Ravulizumab-Gruppe betrug -7,0 Punkte (SE = 3,18; 95 %-KI = [-13,3; -0,6]). In der Placebo-Gruppe lag der Neuro-QoL-Fatigue Gesamtskalenwert zur Baseline im Mittel bei 62,4 Punkten (SD = 21.14; Median = 64,0). Die Veränderung des Gesamtskalenwerts relativ zur Baseline betrug im Mittel -2,0 Punkte (SD = 11,00; Median = 0,0) und der LS Mittelwert dieser Veränderung zu Woche 26 wurde mit 0,6 Punkten (SE = 3,38; 95 %-KI = [-6,2; 7,3]) berechnet. Im Vergleich beider Behandlungsgruppen zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt von -7,6 Punkten (SE = 3,52; 95 %-KI = [-14,6; -0,5]; **p = 0,0360**) zum Vorteil der Ravulizumab-Behandlung gegenüber der Kontrollgruppe. Die Patienten unter Ravulizumab-Therapie litten somit insgesamt statistisch signifikant weniger unter Muskelermüdung oder Muskelfatigue und hatten damit weniger Schwierigkeiten Muskelaktivitäten zu initiieren oder aufrechtzuerhalten. Zudem fühlten sie sich insgesamt weniger müde, hatten mehr Energie und konnten sich besser konzentrieren (21, 22). Für die Effektgröße **Hedges' g wurde ein Wert von -0,42** (95 %-KI = [-0,94; 0,10]) berechnet. Es konnte kein Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Therapie nach ärztlicher Maßgabe belegt werden.

Eine Verbesserung um mindestens 12 Punkte im Gesamtskalenwert des Neuro-QoL-Fatigue im Vergleich zur Baseline wurde nach einer Behandlungsdauer von 26 Wochen bei 40,0 % der nicht-refraktären Patienten die Ravulizumab (n/N = 14/35; 95 %-KI = [23,9; 57,9]) und bei 28,0 % der nicht-refraktären Patienten, die Placebo erhielten (n/N = 7/25; 95 %-KI = [12,1; 49,4]), festgestellt. Mit einer **OR von 2,1** (95 %-KI = [0,7; 6,4]), einem **RR von 1,6** (95 %-KI = [0,8; 3,3]) und einem gemeinsamen **p-Wert von 0,2178** zeigte sich ein numerischer Vorteil der Therapie mit Ravulizumab für den Patientenanteil mit einer Verbesserung um mindestens 12 Punkte relativ zur Baseline im Gesamtskalenwert des Neuro-QoL-Fatigue. Ein Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Therapie nach ärztlicher Maßgabe konnte für diesen Endpunkt nicht belegt werden.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität im MG-QoL15r

Tabelle 4-164: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität" der Kategorie Morbidität der Studie

ALXN1210-MG-306 (Ravulizumab mit Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe gegen zweckmäßige Vergleichstherapie der nicht-refraktären Teilpopulation a Placebo mit Begleittherapie nach ärztlicher Maßgabe)

Statistik	Placebo ALXN1210-MG-306	Ravulizumab ALXN1210-MG-306	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
Gesundheitsbezogene Lebensqualität im MG-QoL15r (Kategorie Morbidität)				
Gesamtskalenwert des MG-QoL15r				
Gesamtskalenwert des MG-QoL15r zur Baseline				–
n	29	37	–	
Mittelwert (SD)	17,3 (8,00)	15,6 (5,73)	–	
Median	18,0	14,0	–	
Min; Max	0,0; 30,0	3,0; 28,0	–	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität im Gesamtskalenwert des MG-QoL15r relativ zur Baseline in Woche 26 [a]				Kein Zusatznutzen belegt
n	25	36	–	
Mittelwert (SD)	-1,4 (4,49)	-4,0 (6,29)	–	
Median	-1,0	-2,5	–	
Min; Max	-16,0; 5,0	-22,0; 5,0	–	
LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	-0,1 (1,39) -2,8; 2,7	-2,8 (1,31) -5,4; -0,2	–	
Differenz (SE) 95 %-KI p-Wert	–	–	-2,8 (1,43) -5,6; 0,1 0,0584	
Hedges‘ g 95 %-KI	–	–	-0,37 -0,88; 0,15	
Verbesserung im MG-QoL15r-Gesamtskalenwert				
Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert des MG-QoL15r um ≥ 5 Punkte relativ zur Baseline in Woche 26 [b]				Kein Zusatznutzen belegt
n/N (%) 95 %-KI	5/25 (20,0) 6,8; 40,7	13/36 (36,1) 20,8; 53,8	–	
OR 95 %-KI	–	–	2,1 0,7; 7,0	
RR 95 %-KI	–	–	1,7 0,7; 4,1	
p-Wert	–	–	0,2074	

Die Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments.
n/N: Anteil der Patienten an der Anzahl der Patienten, die zur entsprechenden Visite untersucht wurden.

Statistik	Placebo ALXN1210-MG-306	Ravulizumab ALXN1210-MG-306	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

a: Die LS Mittelwerte und der Behandlungseffekt wurden anhand eines MMRM berechnet, welches Behandlungsgruppe, den Stratifizierungsfaktor „Region“, den MG-QoL15r-Gesamtskalenwert zu Beginn der Studie, die Visite und die Interaktion zwischen Visite und Behandlungsgruppe berücksichtigte.
Der p-Wert stammt aus der eingeschränkten maximalen wahrscheinlichkeitsbasierten (REML) MMRM Analyse, die prüft, ob die LS Mittelwerte für die beiden Behandlungsgruppen identisch sind. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet.
Die Effektgröße wurde mit Hilfe von standardisierten Mittelwertdifferenzen nach Hedges' g mit exakten 95 %-KI angegeben.

b: Das 95 %-Konfidenzintervall für den Patientenanteil wurde mittels der Clopper-Pearson-Methode berechnet.
Das 95 %-Konfidenzintervall der Effektschätzer wurde auf der Grundlage der Wald-Methode mit Kontinuitätskorrektur berechnet.
Der p-Wert wurde mittels des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests berechnet, der den Unterschied der Proportionen zwischen den Behandlungsgruppen prüft. Der Wert wurde um den Stratifikationsfaktor Region bereinigt.

KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; N: Gesamtanzahl an Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patienten im Analyseset; MW: Mittelwert; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Insgesamt kann gMG die Lebensqualität der Patienten deutlich einschränken, wie oben für die weiteren krankheitsspezifischen Fragebögen bereits beschrieben wurde. Zur Bewertung der krankheitsbezogenen Lebensqualität wurde in der Studie ALXN1210-MG-306 der MG-QoL15r erhoben. Der Behandlungseffekt in Teilpopulation a anhand der durchschnittlichen Veränderung des Gesamtskalenwerts sowie des Patientenanteils mit einer Verbesserung um mindestens 5 Punkte relativ zur Baseline in Woche 26 wurde in Tabelle 4-167 dargestellt. Der MG-QoL15r umfasst gezielte Fragen, die auf die krankheitsspezifische Lebensqualität abzielen, wie die Mobilität, MG-Symptome, das emotionale Wohlbefinden und die allgemeine Zufriedenheit. Für jede Frage wird die Krankheitsschwere mit einer Abstufung von 0 bis 2 Punkten erfasst, wobei 2 Punkte der schwersten Ausprägung entspricht. Insgesamt kann ein Gesamtskalenwert von 0 bis einschließlich 30 Punkten erreicht werden (26).

Beim MG-QoL15r zeigte sich in der Ravulizumab-Gruppe zur Baseline ein durchschnittlicher Gesamtskalenwert von 15,6 Punkten (SD = 5,73; Median = 14,0), welcher sich zu Woche 26 in dieser Gruppe im Schnitt um -4,0 Punkte (SD = 6,29; Median = -2,5) veränderte. Der LS Mittelwert für diese Veränderung betrug -2,8 Punkte (SE = 1,31; 95 %-KI = [-5,4; -0,2]). Bei den mit Placebo behandelten nicht-refraktären Patienten lag der durchschnittliche Gesamtskalenwert des MG-QoL15r zur Baseline bei 17,3 Punkten (SD = 8,0; Median = 18,0). Die entsprechende Veränderung relativ zur Baseline betrug in der Placebo-Gruppe durchschnittlich -1,4 Punkte (SD = 4,49; Median = -1,0) und der LS Mittelwert für diese Veränderung zu Woche 26 wurde mit -0,1 Punkten (SE = 1,39; 95 %-KI = [-2,8; 2,7]) berechnet. Im Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen lag der Behandlungseffekt bei -2,8 Punkten (SE = 1,43; 95 %-KI = [-5,6; 0,1]; **p = 0,0584**) und zeigte somit einen statistischen Trend zum Vorteil von Ravulizumab. Die nicht-refraktären Patienten verspürten demnach unter Ravulizumab eine numerisch höhere Lebensqualität, gemessen am

Gesamtskalenwert des MG-QoL15r, als die nicht-refraktären Patienten unter Placebo. Für die Effektgröße **Hedges' g wurde ein Wert von -0,37** (95 %-KI = [-0,88; 0,15]) berechnet, ein Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Therapie nach ärztlicher Maßgabe wurde nicht belegt.

Der Patientenanteil mit einer Verbesserung um mindestens 5 Punkte im Vergleich zur Baseline im Gesamtskalenwert des MG-QoL15r lag in Woche 26 bei 36,1 % der mit Ravulizumab behandelten nicht-refraktären Patienten (n/N = 13/36; 95 %-KI = [20,8; 53,8]) und bei 20,0 % der nicht-refraktären Patienten, die Placebo erhielten (n/N = 5/25; 95 %-KI = [6,8; 40,7]). Die Effektschätzer **OR mit 2,1** (95 %-KI = [0,7; 7,0]) und **RR mit 1,7** (95 %-KI = [0,7; 4,1]) zeigten **zu Woche 26** mit einem **p-Wert von 0,2074** keinen statistisch signifikanten Behandlungseffekt an, sodass auch für die Responderanalysen des MG-QoL15r kein Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Therapie nach ärztlicher Maßgabe belegt werden konnte.

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Zur Bewertung der Sicherheit wurden in der Studie ALXN1210-MG-306 (Ravulizumab gegen Placebo und die zweckmäßige Vergleichstherapie der Teilpopulation a Therapie nach ärztlicher Maßgabe) sämtliche unerwünschten Ereignisse (UE) nach Systemorganklasse (engl. system organ class, SOC) und bevorzugtem Term (engl. preferred term, PT) erfasst. Die Ergebnisse zur Sicherheit von Ravulizumab in Teilpopulation a sind unter Abschnitt 4.3.1.3.8 detailliert dargestellt.

In beiden Behandlungsarmen zeigte sich während der RCT-Phase bis Woche 26 eine vergleichbare Anzahl an UE jeglichen Grades (OR von 0,4 mit 95 %-KI = [0,0; 4,1]; RR von 1,0 mit 95 %-KI = [0,8; 1,1]; p = 0,6248). Bei den schweren UE (≥ Grad 3) wurden ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Versuchs- und dem Kontrollarm verzeichnet (OR von 0,3 mit 95 %-KI = [0,1; 1,2]; p = 0,0916). UE jeglichen Grades kamen in beiden Armen am häufigsten in den SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen" (OR von 2,9 mit 95 %-KI = [1,0; 8,9]; RR von 2,1 mit 95 %-KI = [0,9; 4,7]; p = 0,0685) und „Erkrankungen des Nervensystems" (OR von 1,1 mit 95 %-KI = [0,4; 2,9]; RR von 1,0 mit 95 %-KI = [0,6; 1,8]; p = 1,0000) vor.

Für die SOC „Verletzungen; Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen bei ≥ 10 % der Patienten" wurden signifikante Unterschiede zum Vorteil von Ravulizumab gegenüber der zVT beobachtet (OR von 0,1 mit 95 %-KI = [0,0; 0,3]; RR von 0,1 mit 95 %-KI = [0,0; 0,5]; p = 0,0002). Die Ereignisse in dieser SOC wurden mit einem Grad < 3 auch für mindestens 5 % der Patienten identifiziert und zeigten dabei ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil von Ravulizumab gegenüber der zVT (OR von 0,1 mit 95 %-KI = [0,0; 0,5]; RR von 0,1 mit 95 %-KI = [0,0; 0,6]; p = 0,0014). Gleichermaßen wurden in dieser SOC statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Ravulizumab in den als nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend eingeschätzten UE festgestellt (OR von 0,2 mit 95 %-KI = [0,0; 0,7]; RR von 0,2 mit 95 %-KI = [0,0; 0,7]; p = 0,0034). Die in dieser SOC

erfassten Ereignisse sind im Einzelnen medizinisch nicht auf die Behandlung zurückzuführen, sodass kein Zusatznutzen bezüglich der UE in der SOC „Verletzungen; Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ abgeleitet wird.

Auch in der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ wurden statistisch signifikante Unterschiede zwischen beiden Studienarmen festgestellt. Dabei gab es im Versuchsarm unter Ravulizumab bei den als nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend eingeschätzten UE mehr Patienten und somit formal einen Nachteil durch diese Behandlung gegenüber der zVT (OR von 2,7 mit 95 %-KI = [1,0; 7,5]; RR von 2,7 mit 95 %-KI = [1,0; 7,5]; p = 0,0498). Demgegenüber steht ein statistisch signifikanter Vorteil von Ravulizumab im Vergleich zum Kontrollarm für die als im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend eingeschätzten UE in der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ (OR von 0,2 mit 95 %-KI = [0,0; 0,8]; RR von 0,2 mit 95 %-KI = [0,0; 0,9]; p = 0,0171). Dieser Vorteil zeigte sich insbesondere im PT „Kopfschmerzen“, für den ebenfalls statistisch signifikant mehr Patienten im Kontrollarm als im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend eingeschätzte UE aufwiesen als im Versuchsarm unter Ravulizumab (OR von 0,1 mit 95 %-KI = [0,0; 0,6]; RR von 0,1 mit 95 %-KI = [0,0; 0,7]; p = 0,0079). Bei Kopfschmerzen handelt es sich um eine bekannte Nebenwirkung der Therapie mit Ravulizumab (1), sodass die formale, statistisch signifikante Überlegenheit durch die Behandlung mit Ravulizumab im Versuchsarm gegenüber dem Kontrollarm medizinisch nicht auf die Behandlung zurückzuführen ist. Aufgrund dessen wird bezüglich der als im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend eingeschätzten UE in der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ insgesamt, wie auch in der PT „Kopfschmerzen“ kein Zusatznutzen für Ravulizumab abgeleitet.

Für weitere unter Abschnitt 4.3.1.3.8 dargestellten UE konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Versuchsarm und dem Kontrollarm beobachtet werden. Somit konnte für diese UE ein Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Therapie nach ärztlicher Maßgabe nicht belegt werden.

Insgesamt betrachtet zeichnet sich für die Teilpopulation a im hier zu bewertenden Anwendungsgebiet ein günstiges Sicherheitsprofil ab. Da die in der etablierten Standardbehandlung eingesetzten immunsuppressiven Therapeutika wie beispielsweise Glukokortikoide, Azathioprin und Mycophenolat Mofetil ein breites Nebenwirkungsspektrum aufweisen (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.2) (27), bedeutet das hier für Ravulizumab dargestellte Sicherheitsprofil im Vergleich zur Kontrolle keine Belastung durch zusätzliche unerwünschte Ereignisse, sondern im Gegenteil eine gute Verträglichkeit und sichere Anwendung für Patienten mit gMG.

Refraktäre Patienten der Teilpopulation b

Morbidität

Verbesserung von Alltagsaktivitäten im MG-ADL

Tabelle 4-165: Ergebnisse aus dem mittels IPW adjustierten indirekten Vergleich zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Verbesserung von

Alltagsaktivitäten“ der Kategorie Morbidität der Studien ALXN1210-MG-306 (Ravulizumab) und ECU-MG-301 (zweckmäßige Vergleichstherapie der refraktären Teilpopulation b Eculizumab)

Ravulizumab ALXN1210-MG-306	Eculizumab ECU-MG-301	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
Verbesserung von Alltagsaktivitäten im MG-ADL (Kategorie Morbidität)			
Verbesserung von Alltagsaktivitäten im Gesamtskalenwert des MG-ADL relativ zur Baseline in Woche 26			
-1,83 Punkte 95 %-KI = [-2,58; -1,14]	-2,12 Punkte 95 %-KI = [-3,04; -1,50]	0,29 Punkte 95 %-KI = [-0,71; 1,42] p = 0,60	Kein Zusatznutzen belegt
Verbesserung von Alltagsaktivitäten in der Subkomponente Bulbär des MG-ADL relativ zur Baseline in Woche 26			
-0,53 Punkte 95 %-KI = [-0,93; -0,20]	-0,46 Punkte 95 %-KI = [-0,96; -0,26]	-0,07 Punkte 95 %-KI = [-0,45; 0,54] p = 0,82	Kein Zusatznutzen belegt
Verbesserung von Alltagsaktivitäten in der Subkomponente Extremitäten des MG-ADL relativ zur Baseline in Woche 26			
-0,37 Punkte 95 %-KI = [-0,67; -0,11]	-0,35 Punkte 95 %-KI = [-0,53; 0,09]	-0,02 Punkte 95 %-KI = [-0,58; 0,21] p = 0,94	Kein Zusatznutzen belegt
Verbesserung von Alltagsaktivitäten in der Subkomponente Atmung des MG-ADL relativ zur Baseline in Woche 26			
-0,18 Punkte 95 %-KI = [-0,34; -0,02]	-0,40 Punkte 95 %-KI = [-0,60; -0,31]	0,22 Punkte 95 %-KI = [0,05; 0,48] p = 0,06	Kein Zusatznutzen belegt
Verbesserung von Alltagsaktivitäten in der Subkomponente okulär des MG-ADL relativ zur Baseline in Woche 26			
-0,75 Punkte 95 %-KI = [-1,08; -0,37]	-0,92 Punkte 95 %-KI = [-1,33; -0,62]	0,16 Punkte 95 %-KI = [-0,26; 0,76] p = 0,55	Kein Zusatznutzen belegt
Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert des MG-ADL um ≥ 3 Punkte relativ zur Baseline in Woche 26			
–	–	RR = 1,12 95 %-KI = [0,69; 1,84] p = 0,64 OR = 1,29 95 %-KI = [0,50; 3,32] p = 0,60	Kein Zusatznutzen belegt
Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert des MG-ADL um ≥ 4 Punkte relativ zur Baseline in Woche 26			
–	–	RR = 0,97 95 %-KI = [0,54; 1,73] p = 0,91 OR = 0,94 95 %-KI = [0,35; 2,49] p = 0,90	Kein Zusatznutzen belegt

Ravulizumab ALXN1210-MG-306	Eculizumab ECU-MG-301	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
Die Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments. Fehlende Werte zu Woche 26 wurden mittels LOCF (engl. last observation carried forward) imputiert. Zur Bestimmung des relativen Risikos (RR) wurde die durchschnittliche Wahrscheinlichkeit des Ansprechens auf Placebo in beiden Studien verwendet, um die Wahrscheinlichkeit des Ansprechens auf die einzelnen Behandlungen zu ermitteln.			

Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ravulizumab im Hinblick auf eine Verbesserung von Alltagsaktivitäten im MG-ADL wurden in den Studien ALXN1210-MG-306 (Ravulizumab) und ECU-MG-301 (zweckmäßige Vergleichstherapie der Teilpopulation b Eculizumab) zu Woche 26 die Veränderung im Gesamtskalenwert des MG-ADL relativ zur Baseline, die Veränderung im Skalenwert der Subkomponenten bulbär, Extremitäten, Atmung und okulär des MG-ADL relativ zur Baseline und der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert des MG-ADL um mindestens 3 Punkte relativ zur Baseline erfasst (siehe Tabelle 4-165).

Im mittels IPW adjustierten indirekten Vergleich zeigten die Patienten unter Ravulizumab zu Woche 26 der Studie ALXN1210-MG-306 einen Behandlungseffekt von durchschnittlich -1,83 Punkten (95 %-KI = [-2,58; -1,14]) zum Vorteil gegenüber Placebo. In der Studie ECU-MG-301 wurde für Eculizumab ein entsprechender durchschnittlicher Behandlungseffekt zum Ende der RCT-Phase (Woche 26) von -2,12 Punkten (95 %-KI = [-3,04; -1,50]) berechnet. Im indirekten Vergleich von Ravulizumab gegenüber Eculizumab nach Bucher ergab sich so im Mittel ein Behandlungseffekt von **0,29 Punkten** (95 %-KI = [-0,71; 1,42]; **p = 0,60**), der auf keinen statistisch signifikanten Unterschied hinwies. Damit ist im Hinblick auf die Veränderung im Gesamtskalenwert des MG-ADL relativ zur Baseline ein Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie der Teilpopulation b Eculizumab nicht belegt.

In der bulbären Subkomponente wurden nach IPW-Adjustierung unter der Behandlung mit Ravulizumab ein Vorteil gegenüber Placebo von durchschnittlich -0,53 Punkten (95 %-KI = [-0,93; -0,20]) zu Woche 26 der Studie ALXN1210-MG-306 ermittelt. Im Vergleich von Eculizumab gegenüber Placebo zeigte sich in der Studie ECU-MG-301 im Mittel ein entsprechender Behandlungseffekt von -0,46 Punkten (95 %-KI = [-0,96; -0,26]) für Woche 26. Daraus ergab sich im indirekten Vergleich nach Bucher unter Ravulizumab gegenüber Eculizumab ein Behandlungseffekt von durchschnittlich **-0,07 Punkten** (95 %-KI = [-0,45; 0,54]; **p = 0,82**) und somit kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungen bezüglich der Beeinträchtigung des Bulbus. In der MG-ADL-Subkomponente zu Extremitäten wurden nach Adjustierung mittels IPW -0,37 Punkte (95 %-KI = [-0,67; -0,11]) für den durchschnittlichen Behandlungseffekt von Ravulizumab gegenüber Placebo zu Woche 26 berechnet. Für Eculizumab zeigte sich in Woche 26 ein entsprechender mittlerer Behandlungseffekt von -0,35 Punkten (95 %-KI = [-0,53; 0,09]) gegenüber Placebo. Daraus ergab sich kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt von Ravulizumab gegenüber

Eculizumab (**-0,02 Punkte**; 95 %-KI = [-0,58; 0,21]; **p = 0,94**) in Bezug auf die Beeinträchtigung der Extremitäten. Im indirekten Vergleich wurden nach IPW-Adjustierung -0,18 Punkte (95 %-KI = [-0,34; -0,02]) für den durchschnittlichen Behandlungseffekt von Ravulizumab gegenüber Placebo in Woche 26 für die MG-ADL-Subkomponente Atmung ermittelt. Für den Behandlungseffekt von Eculizumab gegenüber Placebo ergaben sich im Mittel -0,40 Punkte (95 %-KI = [-0,60; -0,31]). Damit lag der Behandlungseffekt von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab im Mittel bei **0,22 Punkten** (95 %-KI = [0,05; 0,48]; **p = 0,06**), sodass in der Subkomponente Atmung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Komplementinhibitoren festgestellt wurde. In der okulären Subkomponente des MG-ADL zeigte sich zu Woche 26 für Ravulizumab ein Behandlungseffekt von durchschnittlich -0,75 Punkten (95 %-KI = [-1,08; -0,37]) gegenüber Placebo. Für den entsprechenden Behandlungseffekt von Eculizumab ergaben sich -0,92 Punkte (95 %-KI = [-1,33; -0,62]) gegenüber Placebo. Der daraus abgeleitete Behandlungseffekt von Ravulizumab gegenüber Eculizumab lag im IPW-adjustierten indirekten Vergleich bei durchschnittlich **0,16 Punkten** (95 %-KI = [-0,26; 0,76]; **p = 0,55**) und war dementsprechend nicht statistisch signifikant. Damit ist im Hinblick auf die Veränderung im Skalenwert der vier Subkomponenten des MG-ADL ein Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie der Teilpopulation b Eculizumab nicht belegt.

Im indirekten Vergleich nach Bucher zeigte sich nach IPW-Adjustierung zwischen der Behandlung mit Ravulizumab gegenüber der Behandlung mit Eculizumab nach 26 Wochen für die Verbesserung um mindestens 3 Punkte im MG-ADL-Gesamtskalenwert ein OR von **1,29** (95 %-KI = [0,50; 3,32]; **p = 0,60**) und ein RR von **1,12** (95 %-KI = [0,69; 1,84]; **p = 0,64**). Somit deutete dies auf keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen beiden Komplementinhibitoren. Somit ist im Hinblick auf den Anteil an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 3 Punkte im MG-ADL-Gesamtskalenwert ein Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie der Teilpopulation b Eculizumab nicht belegt.

Für die Verbesserung um mindestens 4 Punkte im MG-ADL-Gesamtskalenwert wies der indirekte Vergleich zwischen der Behandlung mit Ravulizumab und der Behandlung mit Eculizumab nach Bucher nach IPW-Adjustierung ein OR von **0,94** (95 %-KI = [0,35; 2,49]; **p = 0,90**) auf. Das RR lag bei **0,97** (95 %-KI = [0,54; 1,73]; **p = 0,91**). Somit zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Komplementinhibitoren. Auch im Hinblick auf den Anteil an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 4 Punkte im MG-ADL-Gesamtskalenwert ist folglich ein Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie der Teilpopulation b Eculizumab nicht belegt.

Ausprägung der Muskelschwäche im QMG

Tabelle 4-166: Ergebnisse aus dem mittels IPW adjustierten indirekten Vergleich zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Ausprägung der Muskelschwäche“ der Kategorie Morbidität der Studien ALXN1210-MG-306 (Ravulizumab)

und ECU-MG-301 (zweckmäßige Vergleichstherapie der refraktären Teilpopulation b Eculizumab)

Ravulizumab ALXN1210-MG-306	Eculizumab ECU-MG-301	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
Ausprägung der Muskelschwäche im QMG (Kategorie Morbidität)			
Ausprägung der Muskelschwäche im Gesamtskalenwert des QMG relativ zur Baseline in Woche 26			
-2,32 Punkte 95 %-KI = [-3,20; -1,42]	-3,21 Punkte 95 %-KI = [-4,00; -2,34]	0,89 Punkte 95 %-KI = [-0,33; 2,05] p = 0,15	Kein Zusatznutzen belegt
Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert des QMG um ≥ 3 Punkte relativ zur Baseline in Woche 26			
–	–	RR = 1,31 95 %-KI = [0,76; 2,26] p = 0,34 OR = 1,69 95 %-KI = [0,65; 4,41] p = 0,28	Kein Zusatznutzen belegt
Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert des QMG um ≥ 6 Punkte relativ zur Baseline in Woche 26			
–	–	RR = 1,07 95 %-KI = [0,39; 2,95] p = 0,89 OR = 1,10 95 %-KI = [0,31; 3,91] p = 0,88	Kein Zusatznutzen belegt
Die Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments. Fehlende Werte zu Woche 26 wurden mittels LOCF (engl. last observation carried forward) imputiert. Zur Bestimmung des relativen Risikos (RR) wurde die durchschnittliche Wahrscheinlichkeit des Ansprechens auf Placebo in beiden Studien verwendet, um die Wahrscheinlichkeit des Ansprechens auf die einzelnen Behandlungen zu ermitteln.			

Die Ausprägung der Muskelschwäche wurde in den Studien ALXN1210-MG-306 (Ravulizumab) und ECU-MG-301 (zweckmäßige Vergleichstherapie der Teilpopulation b Eculizumab) unter anderem anhand des QMG erhoben. Hierbei wurde nach 26 Wochen die Veränderung im Gesamtskalenwert relativ zur Baseline sowie der Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert um mindestens 3 Punkte relativ zur Baseline erfasst (siehe Tabelle 4-166).

Im indirekten Vergleich zeigten die Patienten nach IPW-Adjustierung unter Ravulizumab zu Woche 26 der Studie ALXN1210-MG-306 einen durchschnittlichen Behandlungseffekt von -2,32 Punkten (95 %-KI = [-3,20; -1,42]) zum Vorteil gegenüber Placebo. In der Studie ECU-MG-301 wurde für Eculizumab nach 26 Wochen ein entsprechender Behandlungseffekt von durchschnittlich -3,21 Punkten (95 %-KI = [-4,00; -2,34]) ermittelt. Daraus wurde im indirekten Vergleich von Ravulizumab gegenüber Eculizumab nach Bucher im Mittel ein Behandlungseffekt von **0,89 Punkten** (95 %-KI = [-0,33; 2,05]; **p = 0,15**) bestimmt, der auf

keinen statistisch signifikanten Unterschied hinwies. Dementsprechend ist im Hinblick auf die Veränderung im Gesamtskalenwert des QMG relativ zur Baseline ein Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie der Teilpopulation b Eculizumab nicht belegt.

Zwischen der Therapie mit Ravulizumab gegenüber der Therapie mit Eculizumab zeigte sich im IPW-adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher zu Woche 26 für die Verbesserung um mindestens 3 Punkte im Gesamtskalenwert des QMG ein RR von 1,31 (95 %-KI = [0,76; 2,26]; p = 0,34) und somit kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapieoptionen. Demnach ist auch im Hinblick auf den Anteil an Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 3 Punkte im MG-ADL-Gesamtskalenwert ein Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie der Teilpopulation b Eculizumab nicht belegt.

Allgemeiner Gesundheitszustand im EQ-5D VAS

Tabelle 4-167: Ergebnisse aus dem mittels IPW adjustierten indirekten Vergleich zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand" der Kategorie Morbidität der Studien ALXN1210-MG-306 (Ravulizumab) und ECU-MG-301 (zweckmäßige Vergleichstherapie der refraktären Teilpopulation b Eculizumab)

Ravulizumab ALXN1210-MG-306	Eculizumab ECU-MG-301	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
Allgemeiner Gesundheitszustand im EQ-5D VAS (Kategorie Morbidität)			
Allgemeiner Gesundheitszustand im Skalenwert des EQ-5D VAS relativ zur Baseline in Woche 26			
-0,69 Punkte 95 %-KI = [-6,93; 2,78]	4,00 Punkte 95 %-KI = [-2,24; 5,68]	-4,69 Punkte 95 %-KI = [-10,56; 1,98] p = 0,14	Kein Zusatznutzen belegt
Die Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments. Fehlende Werte zu Woche 26 wurden mittels LOCF (engl. last observation carried forward) imputiert. Zur Bestimmung des relativen Risikos (RR) wurde die durchschnittliche Wahrscheinlichkeit des Ansprechens auf Placebo in beiden Studien verwendet, um die Wahrscheinlichkeit des Ansprechens auf die einzelnen Behandlungen zu ermitteln.			

Zur Bewertung des allgemeinen Gesundheitszustands wurde in den Studien ALXN1210-MG-306 (Ravulizumab) und ECU-MG-301 (zweckmäßige Vergleichstherapie der Teilpopulation b Eculizumab) der EQ-5D VAS erhoben. Der Behandlungseffekt anhand der durchschnittlichen Veränderung des Skalenwerts relativ zur Baseline in Woche 26 wurde in Tabelle 4-167 dargestellt.

Im IPW-adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher zeigten die Patienten unter der Therapie mit Ravulizumab zum Ende der RCT-Phase (Woche 26) der Studie ALXN1210-MG-306 einen Behandlungseffekt von durchschnittlich -0,69 Punkten (95 %-KI = [-6,93; 2,78]) gegenüber Placebo. Für Eculizumab wurde in der Studie ECU-MG-301 ein entsprechender mittlerer

Behandlungseffekt zu Woche 26 von 4,00 Punkten (95 %-KI = [-2,24; 5,68]) ermittelt. Im indirekten Vergleich von Ravulizumab gegenüber Eculizumab ergab sich mit durchschnittlich -4,69 Punkten (95 %-KI = [-10,56; 1,98]; p = 0,14) im Behandlungseffekt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapien. Damit ist im Hinblick auf die Veränderung im Skalenwert des EQ-5D VAS relativ zur Baseline ein Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie der Teilpopulation b Eculizumab nicht belegt.

Fatigue im Neuro-QoL-Fatigue

Tabelle 4-168: Ergebnisse aus dem mittels IPW adjustierten indirekten Vergleich zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Fatigue“ der Kategorie Morbidität der Studien ALXN1210-MG-306 (Ravulizumab) und ECU-MG-301 (zweckmäßige Vergleichstherapie der refraktären Teilpopulation b Eculizumab)

Ravulizumab ALXN1210-MG-306	**Eculizumab ECU-MG-301**	**Behandlungseffekt**	**Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene**
Fatigue im Neuro-QoL-Fatigue (Kategorie Morbidität)			
Fatigue im Gesamtskalenwert des Neuro-QoL-Fatigue relativ zur Baseline in Woche 26			
-2,85 Punkte 95 %-KI = [-6,60; 0,96]	-8,38 Punkte 95 %-KI = [-11,56; -3,95]	5,53 Punkte 95 %-KI = [-0,19; 10,24] p = 0,05	Kein Zusatznutzen belegt
Die Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments. Fehlende Werte zu Woche 26 wurden mittels LOCF (engl. last observation carried forward) imputiert. Zur Bestimmung des relativen Risikos (RR) wurde die durchschnittliche Wahrscheinlichkeit des Ansprechens auf Placebo in beiden Studien verwendet, um die Wahrscheinlichkeit des Ansprechens auf die einzelnen Behandlungen zu ermitteln.			

Fatigue wurde in den Studien ALXN1210-MG-06 (Ravulizumab) und ECU-MG-301 (zweckmäßige Vergleichstherapie der Teilpopulation b Eculizumab) anhand des Neuro-QoL-Fatigue erfasst (siehe Tabelle 4-168). Es wurde die mittlere Veränderung im Gesamtskalenwert relativ zur Baseline zum Ende der jeweiligen RCT-Phase (Woche 26) dargestellt.

Für Patienten unter der Behandlung mit Ravulizumab zeigte sich im mittels IPW adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher zum Ende der RCT-Phase (Woche 26) der Studie ALXN1210-MG-306 im Mittel ein Behandlungseffekt von -2,85 Punkten (95 %-KI = [-6,60; 0,96]) im Gesamtskalenwert des Neuro-QoL-Fatigue gegenüber Placebo. Für Eculizumab wurde zu Woche 26 in der Studie ECU-MG-301 ein entsprechender durchschnittlicher Behandlungseffekt von -8,38 Punkten (95 %-KI = [-11,56; -3,95]) gezeigt. Der Unterschied von 5,53 Punkten (95 %-KI = [-0,19; 10,24]; p = 0,05) im indirekten Vergleich von Ravulizumab und Eculizumab war statistisch nicht signifikant, sodass sich im Hinblick auf die Veränderung im Gesamtskalenwert des Neuro-QoL-Fatigue relativ zur Baseline kein Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie der Teilpopulation b Eculizumab belegen ließ.

Sicherheit

Die Sicherheit von Ravulizumab und Eculizumab wurde in den Studien ALXN1210-MG-306 (Ravulizumab) und ECU-MG-301 (zweckmäßige Vergleichstherapie der Teilpopulation b Eculizumab) anhand von unerwünschten Ereignissen (UE) und schweren unerwünschten Ereignissen (SUE) erfasst und sind unter Abschnitt 4.3.2.1.3.5 dargestellt. Das Auftreten der UE wurde gemäß MedDRA kodiert. Der Prüfarzt beurteilte für jedes Ereignis die Schwere und den Zusammenhang mit der Studienmedikation.

Im deskriptiven Vergleich beider Studien berichteten mit 90,7 % (n/N = 78/86) der Patienten unter Ravulizumab bzw. 85,5 % (n/N = 53/62) der Patienten unter Eculizumab bis zum Ende der RCT-Phase (Woche 26) der jeweiligen Studie eine vergleichbare Anzahl an Patienten von mindestens einem UE. Dabei wurden unter der Behandlung mit Ravulizumab bei 33,7 % (n/N = 29/86) der Patienten bzw. unter Eculizumab bei 48,4 % (n/N = 30/62) der Patienten die UE vom Prüfarzt als im Zusammenhang mit der Gabe der Studienmedikation stehend eingeschätzt. Insgesamt wurde bei 23,3 % (n/N = 20/86) der Patienten unter Ravulizumab-Therapie und bei 14,5 % (n/N = 9/62) der Patienten unter Eculizumab-Therapie schwerwiegende UE (SUE) festgestellt. Als im Zusammenhang mit der Gabe der Studienmedikation stehend wurden dabei die SUE von 2,3 % (n/N = 2/86) der Patienten der Ravulizumab-Gruppe und von 8,1 % (n/N = 5/62) der Patienten der Eculizumab-Gruppe eingeschätzt. In keiner der beiden Studien traten Infektionen mit Meningokokken auf (UE von besonderem Interesse). Insgesamt traten UE ähnlicher SOC auf, sodass beide Komplementinhibitoren ein vergleichbares Sicherheitsprofil aufweisen. Auch im Hinblick auf das Auftreten von SUE auf Ebene der SOC und PT ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Teilpopulation b Eculizumab. Zum Ende beider Studien wurden keinem Patienten ADA (engl. anti-drug antibodies) nachgewiesen.

Während der RCT-Phase der Studie ALXN1210-MG-306 wurden zwei Todesfälle berichtet. Ein Patient starb an den Folgen einer Hirnblutung (Zerebralblutung), welche laut Prüfarzt nicht mit der Studienmedikation im Zusammenhang stand. Der zweite Patient verstarb an einer COVID-19-Pneumonie, die laut Prüfarzt ebenfalls nicht mit dem Studienmedikament im Zusammenhang stand.

Somit sind die Gesamtraten der im Verlauf der Studien ALXN1210-MG-306 und ECU-MG-301 aufgetretenen UE und SUE numerisch vergleichbar. Es ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Teilpopulation b Eculizumab im Hinblick auf die Inzidenz von UE. Ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Bei gMG handelt es sich um seltene autoimmune neurologische Störung, bei der das Komplementsystem eine entscheidende Rolle spielt und die durch eine Störung der neuromuskulären Übertragung bedingt ist. Zur Behandlung kommt zunächst eine symptomatische Kontrolle durch Cholinesterase-Inhibitoren wie Pyridostigmin zur

Anwendung. In der Basistherapie kommen insbesondere die in der Langzeittherapie mit ausgeprägten Nebenwirkungen verbundenen Glukokortikoide zur Immunsuppression zum Einsatz, welche durch ein Steroid-sparendes Erhaltungsimmunsuppressivum wie Azathioprin ergänzt werden (27). Auch die Erhaltungsimmunsuppressiva sind mit vielfältigen Nebenwirkungen verbunden. Auch wenn diese Optionen sich in der Therapie bewährt haben, reichen sie nicht aus, um alle Patienten mit gMG dauerhaft und verträglich zu behandeln. Auch zeigt sich in der Eskalationstherapie, in der sich durch Eculizumab bereits ein in Relation zu Ravulizumab häufig zu applizierender Komplementinhibitor etabliert hat, ein Bedarf für verbesserte Therapieoptionen. Daher besteht ein erheblicher medizinischer Bedarf für eine individualisierte und gut verträgliche Therapie von gMG, die zudem die alltäglichen Aktivitäten der Patienten weniger beeinträchtigt.

Zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ravulizumab gegenüber der zVT Therapie nach ärztlicher Maßgabe für erwachsene Patienten mit AChR-Antikörper-positiver gMG, die für immunsuppressive Basistherapie infrage kommen (Teilpopulation a), wurde die randomisierte, Placebo-kontrollierte und doppelt verblindete Interventionsstudie ALXN1210-MG-306 mit niedrigem Verzerrungspotenzial herangezogen, welche die höchste Evidenzstufe (Ib) liefert. Somit erlauben die vorgelegten Ergebnisse, einen Hinweis zum Zusatznutzen von Ravulizumab in Teilpopulation a abzuleiten.

Zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ravulizumab gegenüber der zVT Eculizumab für erwachsene Patienten mit refraktärer AChR-Antikörper-positiver gMG (Teilpopulation b) wurde neben der Studie ALXN1210-MG-306 die randomisierte, Placebo-kontrollierte und doppelt verblindete Interventionsstudie ECU-MG-301 mit niedrigem Verzerrungspotenzial für einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Placebo herangezogen (8). Somit erlauben die vorgelegten Ergebnisse, einen Hinweis zum Zusatznutzen von Ravulizumab in Teilpopulation b abzuleiten. Da der Alexion Pharma Germany GmbH für beide Studien die individuellen Daten auf Patientenebene vorlagen, konnten die relevanten demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Patienten zur Baseline mittels IPW-Adjustierung zwischen den entsprechenden Patientenpopulationen angeglichen werden. Dadurch wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studien- sowie auf Endpunktebene minimiert, sodass für die Nutzenbewertung die beste verfügbare Evidenz mit hoher Aussagekraft generiert werden konnte.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für die nicht-refraktäre Teilpopulation a

Ravulizumab wird angewendet als Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung bei erwachsenen AChR-Antikörper-positiven Patienten mit gMG. Im direkten Vergleich von Ravulizumab mit der zVT Therapie nach ärztlicher Maßgabe konnte in der Studie ALXN1210-MG-306 für die nicht-refraktären AChR-Antikörper-positiven gMG-Patienten, die für immunsuppressive Basistherapie infrage kommen, (Teilpopulation a) über mehrere Endpunkte hinweg konsistent und statistisch signifikant der Vorteil von Ravulizumab gegenüber der zVT demonstriert werden.

So zeigte sich am Ende der RCT-Phase (Woche 26) im patientenberichteten, krankheitsspezifischen Fragebogen MG-ADL zur Erfassung von Veränderungen in der Fähigkeit Alltagsaktivitäten auszuüben ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungseffekt von Ravulizumab gegenüber der zVT Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Positive Effekte von Ravulizumab zeigten sich ergänzend in den einzelnen Subkomponenten dieses Instruments. Anhand dieser Ergebnisse konnte mindestens ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Ravulizumab gegenüber der zVT Therapie nach ärztlicher Maßgabe belegt werden. Diese Ergebnisse wurden konsistent durch den vom Neurologen bzw. Prüfarzt über klinische Messungen patientenrelevanter Funktionalitäten im Messinstrument QMG bestätigt. Damit konnte auch im Endpunkt Ausprägung der Muskelschwäche anhand des QMG ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Ravulizumab gegenüber der zVT Therapie nach ärztlicher Maßgabe abgeleitet werden. Der ebenfalls zur Einschätzung der Ausprägung der Muskelschwäche herangezogene Fragebogen MGC, welcher sowohl die Krankheitsgeschichte der Patienten berücksichtigt als auch vom Arzt objektiv bewertete Funktionalitäten erfasst, zeigte ebenfalls statistisch signifikante Vorteile im Behandlungseffekt von Ravulizumab gegenüber der zVT. Aufgrund dieser Ergebnisse konnte auch für den MGC **mindestens ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet werden.

Das Ansprechen auf die Therapie mit dem Komplementinhibitor Ravulizumab wurde mittels des MGFA-PIS bewertet. Demnach verbesserte sich der MGFA-PIS am Ende der RCT-Phase unter Ravulizumab für wesentlich mehr bei Patienten als unter der Kontrolltherapie. Die Ergebnisse belegten einen **Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen** für Ravulizumab gegenüber zVT Therapie nach ärztlicher Maßgabe bezogen auf den Endpunkt Therapieansprechen anhand der MGFA-PIS-Kategorie.

Auch in den weiteren Endpunkten zeigten sich stets numerische und zum Teil auch statistisch signifikante Vorteile von Ravulizumab gegenüber der zVT der Teilpopulation a Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Da jedoch die entsprechenden Schwellenwerte zur Ableitung des Zusatznutzens entsprechend der Kriterien des IQWiG anhand der verwendeten Effektmaße nicht über- bzw. unterschritten wurden, konnte für diese Endpunkte aus formalen Gründen kein Zusatznutzen von Ravulizumab belegt werden (8). Diese Ergebnisse unterstützen dennoch den Vorteil von Ravulizumab für die nicht-refraktären Patienten der Teilpopulation a gegenüber der zVT Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Darüber hinaus zeigte sich unter der Zusatztherapie mit Ravulizumab, als welche der Komplementinhibitor laut dem hier vorliegenden Anwendungsgebiet eingesetzt werden soll, ein mit der zVT vergleichbares und in einigen Bereichen sogar günstigeres Sicherheitsprofil.

Zusammenfassend zeigten sich somit konsistent statistisch signifikante Behandlungseffekte von Ravulizumab gegenüber der zVT Therapie nach ärztlicher Maßgabe für die Verbesserung der Muskelschwäche und die damit verbundenen Verbesserungen bezüglich Alltagsaktivitäten, sowie für das Ansprechen auf die Behandlung mit Ravulizumab, welche insgesamt einen **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für erwachsene Patienten mit AChR-Antikörper-positiver gMG, die für immunsuppressive Basistherapie infrage kommen, (Teilpopulation a) liefern.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für die refraktäre Teilpopulation b

Im indirekten Vergleich von Ravulizumab gegen Eculizumab zeigte sich für beide Wirkstoffe eine hohe Wirksamkeit im Hinblick auf die Verbesserung von Alltagsaktivitäten im MG-ADL und dessen Subkomponenten, die Reduzierung der Muskelschwäche im QMG, den allgemeinen Gesundheitszustand im EQ-5D VAS sowie für die mittels Neuro-QoL-Fatigue erhobene Fatigue. Anhand der von den Patienten berichteten bzw. vom Prüfarzt evaluierten Symptome zeigte sich eine sehr gute und für beide Therapien vergleichbare Symptomkontrolle. Außerdem wiesen beide Wirkstoffe ein ähnlich gutes Sicherheitsprofil auf. Ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels Ravulizumab im Vergleich zur zVT der Teilpopulation b Eculizumab ist für erwachsene Patienten mit AChR-Antikörper-positiver refraktärer gMG somit nicht belegt.

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 4-169: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit Acetylcholinrezeptor (AChR) -Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis (gMG), die für immunsuppressive Basistherapie infrage kommen (Teilpopulation a)	Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Erwachsene mit Acetylcholinrezeptor (AChR) -Antikörper-positiver refraktärer generalisierter Myasthenia gravis (gMG) (Teilpopulation b)	Kein Zusatznutzen belegt

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.

Ravulizumab wird angewendet als Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung bei erwachsenen AChR-Antikörper-positiven Patienten mit gMG. In einem Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2021-B-458) nach § 8 AM-NutzenV für den Wirkstoff Ravulizumab hat der G-BA für die Teilpopulation b, welche Erwachsene mit AChR-Antikörper-positiver refraktärer gMG einschließt, als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) Eculizumab bestimmt (32). Die einzige über eine systematische bibliografische Literaturrecherche identifizierte randomisierte, kontrollierte Studie mit Ravulizumab im Anwendungsgebiet gMG war die Phase 3-Studie ALXN1210-MG-306 (siehe Abschnitt 4.3.1.1.2), in der Ravulizumab über einen 26-wöchigen Zeitraum doppelt verblindet gegen Placebo verglichen wurde. Als einzige RCT mit der zVT der Teilpopulation b Eculizumab im Anwendungsgebiet gMG konnte mittels systematischer bibliografischer Literaturrecherche die Phase 3 Studie ECU-MG-301 identifiziert werden (siehe Abschnitt 4.3.2.1.1.2), in der Eculizumab ebenfalls über einen 26-wöchigen Zeitraum doppelt verblindet gegen Placebo verglichen wurde. Beide Studien bieten mit ihrem Studiendesign und dem jeweils niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studien, sowie Endpunktebene für die RCT-Phase die höchste Evidenzstufe (1b).

Zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ravulizumab gegenüber der zVT Eculizumab für Patienten der Teilpopulation b wurde daher neben der Studie ALXN1210-MG-306 die Studie ECU-MG-301 für einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Placebo herangezogen, wie sie vom IQWiG für einen solchen indirekten Vergleich gefordert wird (8).

Aufgrund der hohen Vergleichbarkeit der Studien ALXN1210-MG-306 (Ravulizumab) und ECU-MG-301 (Eculizumab) im Hinblick auf die Patientenpopulationen, das Therapieregime, das Studiendesign und patientenrelevante Endpunkte sind die ausgewählten Studien aus Sicht der Alexion Pharma Germany GmbH jeweils für einen adjustierten indirekten Vergleich von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Teilpopulation b Eculizumab über den Brückenkomparator Placebo und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch den indirekten Vergleich geeignet.

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]).

[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.

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.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z.B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte

[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.

Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z.B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Alexion Europe SAS. Fachinformation: Ultomiris®. 2022.
2. Conti-Fine BM, Milani M, Kaminski HJ. Myasthenia gravis: past, present, and future. J Clin Invest. 2006;116(11):2843-54.
3. Grob D, Brunner N, Namba T, Pagala M. Lifetime course of myasthenia gravis. Muscle Nerve. 2008;37(2):141-9.
4. Fang F, Sveinsson O, Thormar G, Granqvist M, Askling J, Lundberg IE, et al. The autoimmune spectrum of myasthenia gravis: a Swedish population-based study. Journal of Internal Medicine. 2014;277(5):594-604.
5. Li F, Hotter B, Swierzy M, Ismail M, Meisel A, Ruckert JC. Generalization after ocular onset in myasthenia gravis: a case series in Germany. J Neurol. 2018;265(12):2773-82.
6. Hendricks TM, Bhatti MT, Hodge DO, Chen JJ. Incidence, Epidemiology, and Transformation of Ocular Myasthenia Gravis: A Population-Based Study. Am J Ophthalmol. 2019;205:99-105.
7. Wendell LC, Levine JM. Myasthenic crisis. Neurohospitalist. 2011;1(1):16-22.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden 6.1 vom 24.01.2022. Nationalbibliothek BIdD, editor2022.
9. Gwathmey KG, Burns TM. Myasthenia Gravis. Semin Neurol. 2015;35(4):327-39.
10. Gilhus NE, Tzartos S, Evoli A, Palace J, Burns TM, Verschuuren JJGM. Myasthenia gravis. Nat Rev Dis Primers. 2019;5(1):30.
11. Lehnerer S, Jacobi J, Schilling R, Grittner U, Marbin D, Gerischer L, et al. Burden of disease in myasthenia gravis: taking the patient's perspective. J Neurol. 2022;269(6):3050-63.
12. Wolfe GI, Herbelin L, Nations SP, Foster B, Bryan WW, Barohn RJ. Myasthenia gravis activities of daily living profile. Neurology. 1999;52(7):1487-9.
13. Thomsen JLS, Andersen H. Outcome Measures in Clinical Trials of Patients With Myasthenia Gravis. Frontiers in Neurology. 2020;11.
14. Muppidi S, Wolfe GI, Conaway M, Burns TM, Composite M, Group M-QS. MG-ADL: still a relevant outcome measure. Muscle Nerve. 2011;44(5):727-31.
15. Barohn RJ, Herbelin L. The Quantitative Myasthenia Gravis (QMG) Test: The Manual. . St Paul, MN: Myasthenia Gravis Foundation of America, Inc. 2000.
16. Sharshar T, Chevret S, Mazighi M, Chillet P, Huberfeld G, Berreotta C, et al. Validity and reliability of two muscle strength scores commonly used as endpoints in assessing treatment of myasthenia gravis. Journal of neurology. 2000;247(4):286-90.
17. Bedlack RS, Simel DL, Bosworth H, Samsa G, Tucker-Lipscomb B, Sanders DB. Quantitative myasthenia gravis score: assessment of responsiveness and longitudinal validity. Neurology. 2005;64(11):1968-70.
18. Sanders DB, Evoli A. Immunosuppressive therapies in myasthenia gravis. Autoimmunity. 2010;43(5-6):428-35.
19. Boldingh MI, Dekker L, Maniaol AH, Brunborg C, Lipka AF, Niks EH, et al. An up-date on health-related quality of life in myasthenia gravis -results from population based cohorts. Health and Quality of Life Outcomes. 2015;13(1):115.
20. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. Ann Med. 2001;33(5):337-43.
21. Elsais A, Wyller VB, Loge JH, Kerty E. Fatigue in myasthenia gravis: is it more than muscular weakness? BMC Neurology. 2013;13(1):132.

22. Andersen H, Mantegazza R, Wang JJ, O'Brien F, Patra K, Howard JF, Jr. Eculizumab improves fatigue in refractory generalized myasthenia gravis. Qual Life Res. 2019;28(8):2247-54.
23. Schneider-Gold C, Hagenacker T, Melzer N, Ruck T. Understanding the burden of refractory myasthenia gravis. Ther Adv Neurol Disord. 2019;12:1756286419832242.
24. Howard JFJ, Utsugisawa K, Benatar M, Murai H, Barohn RJ, Illa I, et al. Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. The Lancet Neurology. 2017;16(12):976-86.
25. NINDS NIoNDaS. Manual for the Quality of Life in Neurological Disorders (Neuro-QoL) Measures, Version 2.0. 2015.
26. Burns TM, Sadjadi R, Utsugisawa K, Gwathmey KG, Joshi A, Jones S, et al. International clinimetric evaluation of the MG-QOL15, resulting in slight revision and subsequent validation of the MG-QOL15r. Muscle Nerve. 2016;54(6):1015-22.
27. Wiendl H. Diagnostik und Therapie der Myasthenia gravis und des Lambert-Eaton-Syndroms – Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. AWMF2017.
28. Brodsky RA, Peffault De Latour R, Rottinghaus ST, Röth A, Risitano AM, Weitz IC, et al. A Prospective Analysis of Breakthrough Hemolysis in 2 Phase 3 Randomized Studies of Ravulizumab (ALXN1210) Versus Eculizumab in Adults with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. Blood. 2018;132(Supplement 1):2330-.
29. Sheridan D, Yu ZX, Zhang Y, Patel R, Sun F, Lasaro MA, et al. Design and preclinical characterization of ALXN1210: A novel anti-C5 antibody with extended duration of action. PLoS One. 2018;13(4):e0195909.
30. Noris M, Remuzzi G. Overview of Complement Activation and Regulation. Semin Nephrol. 2013;33(6):479-92.
31. Schroeter M, Thayssen G, Kaiser J. Myasthenia Gravis – Exacerbation and Crisis. Neurology International. 2018;45(04):271-7.
32. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV Beratungsanforderungen 2021-B-458 Ravulizumab zur Behandlung von Myasthenia Gravis (gMG). 2022.
33. European Medicines Agency. Soliris, Eculizumab: EPAR Product Information. Stand: 09.09.2021.
34. Alexion Pharmaceuticals Inc. ALXN1210-MG-306 Protocol Amendment 1. 2019.
35. 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):451-5.
36. Nair AG, Patil-Chhablani P, Venkatramani DV, Gandhi RA. Ocular myasthenia gravis: A review. Indian J Ophthalmol. 2014;62(10):985-91.
37. Muppidi S, Silvestri NJ, Tan R, Riggs K, Leighton T, Phillips GA. Utilization of MG-ADL in myasthenia gravis clinical research and care. Muscle & Nerve. 2022;65(6).
38. Alanazy MH, Abuzinadah AR, Muayqil T. Translation and validation of the arabic version of the revised 15-item myasthenia gravis quality-of-life questionnaire. Muscle Nerve. 2018;57(4):581-5.
39. Raggi A, Antozzi C, Baggi F, Leonardi M, Maggi L, Mantegazza R. Validity, reliability, and sensitivity to change of the myasthenia gravis activities of daily living profile in a sample of Italian myasthenic patients. Neurol Sci. 2017;38(11):1927-31.

40. de Meel RHP, Barnett C, Bril V, Tannemaat MR, Verschuuren JJGM. Myasthenia Gravis Impairment Index: Sensitivity for Change in Generalized Muscle Weakness. J Neuromuscul Dis. 2020;7(3):297-300.
41. Rozmilowska I, Adamczyk-Sowa M, Pierzchala K, Czyzewski D. Validity and reliability of the Polish version of myasthenia gravis - Quality of life questionnaire - 15 item. Neurol Neurochir Pol. 2017;51(4):311-8.
42. Thabit AAM, Rosli N, Solehan HM, Pilus Z, Lotfie MM, Sahathevan R, et al. Validation study of the Malay version of the Myasthenia Gravis Quality of Life (MGQOL)15 and Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (MGADL) questionnaires. Neurology Asia. 2016;21:33-9.
43. Howard JF, Jr., Freimer M, O'Brien F, Wang J, Collins S, Kissel JT, et al. QMG and MG-ADL Correlations: Study of Eculizumab Treatment of Myasthenia Gravis. Muscle & nerve. 2016;56.
44. Jeong A, Min JH, Kang YK, Kim J, Choi M, Seok JM, et al. Factors associated with quality of life of people with Myasthenia Gravis. PloS one. 2018;13(11):e0206754-e.
45. Cereda E, Beltramolli D, Pedrolli C, Costa A. Refractory myasthenia gravis, dysphagia and malnutrition: A case report to suggest disease-specific nutritional issues. Nutrition. 2008;25(10):1067-72.
46. Nicolle MW, Rask S, Koopman WJ, George CFP, Adams J, Wiebe S. Sleep apnea in patients with myasthenia gravis. Neurology. 2006;67(1):140-2.
47. Martìnez de Lapiscina EH, Erro ME, Ayuso T, Jericó I. Myasthenia gravis: sleep quality, quality of life, and disease severity. Muscle Nerve. 2012;46(2):174-80.
48. Basta IZ, Pekmezović TD, Perić SZ, Kisić-Tepavčević DB, Rakočević-Stojanović VM, Stević ZD, et al. Assessment of health-related quality of life in patients with myasthenia gravis in Belgrade (Serbia). Neurol Sci. 2012;33(6):1375-81.
49. Braz NFT, Rocha NP, Vieira ELM, Barbosa IG, Gomez RS, Kakehasi AM, et al. Muscle strength and psychiatric symptoms influence health-related quality of life in patients with myasthenia gravis. J Clin Neurosci. 2018;50:41-4.
50. Gavrilov YV, Alekseeva TM, Kreis OA, Valko PO, Weber KP, Valko Y. Depression in myasthenia gravis: a heterogeneous and intriguing entity. J Neurol. 2020;267(6):1802-11.
51. Grob D, Arsura EL, Brunner NG, Namba T. The Course of Myasthenia Gravis and Therapies Affecting Outcomea. Annals of the New York Academy of Sciences. 1987;505(1):472-99.
52. Hehir MK, Silvestri NJ. Generalized Myasthenia Gravis: Classification, Clinical Presentation, Natural History, and Epidemiology. Neurologic Clinics. 2018;36(2):253-60.
53. Woodruff G, O'Reilly C, Kraft SP. Functional Scoring of the Field of Binocular Single Vision in Patients with Diplopia. Ophthalmology. 1987;94(12):1554-61.
54. Richards HS, Jenkinson E, Rumsey N, Harrad RA. The Psychosocial Impact of Ptosis as a Symptom of Myasthenia Gravis: A Qualitative Study. Orbit. 2014;33(4):263-9.
55. Koopman WJ, LeBlanc N, Fowler S, Nicolle MW, Hulley D. Hope, Coping, and Quality of Life in Adults with Myasthenia Gravis. Canadian Journal of Neuroscience Nursing. 2016;38(1):56-64.
56. Vissing J, Jacob S, Fujita KP, O'Brien F, Howard JF, group Rs. 'Minimal symptom expression' in patients with acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalized myasthenia gravis treated with eculizumab. J Neurol. 2020;267(7):1991-2001.
57. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV Beratungsanforderungen 2021-B-218 Ravulizumab zur Behandlung von Myasthenia Gravis. 2021.

58. Zinman L, Ng E, Bril V. IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis: a randomized controlled trial. Neurology. 2007;68(11):837-41.
59. Muscle Study Group. A trial of mycophenolate mofetil with prednisone as initial immunotherapy in myasthenia gravis. Neurology. 2008;71(6):394-9.
60. Barth D, Nabavi Nouri M, Ng E, Nwe P, Bril V. Comparison of IVIg and PLEX in patients with myasthenia gravis. Neurology. 2011;76(23):2017-23.
61. Zhou L, Liu W, Li W, Li H, Zhang X, Shang H, et al. Tacrolimus in the treatment of myasthenia gravis in patients with an inadequate response to glucocorticoid therapy: randomized, double-blind, placebo-controlled study conducted in China. Ther Adv Neurol Disord. 2017;10(9):315-25.
62. Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, Minisman G, Kuo HC, Marx A, et al. Randomized trial of thymectomy in myasthenia gravis. New England Journal of Medicine. 2016;375(6):511-22.
63. Howard JF, Jr., Bril V, Burns TM, Mantegazza R, Bilinska M, Szczudlik A, et al. Randomized phase 2 study of FcRn antagonist efgartigimod in generalized myasthenia gravis. Neurology. 2019;92(23):e2661-e73.
64. Bril V, Benatar M, Brock M, Greve B, Kiessling P, Woltering F, et al. Proof-of-Concept and Safety of the Anti-FcRn Antibody Rozanolixizumab in Patients with Moderate-to-Severe Generalized Myasthenia Gravis (GMG): A Phase 2a Study (S43.001). Neurology. 2019;92(15 Supplement):S43.001.
65. Howard JF, Jr, Nowak RJ, Wolfe GI, Freimer ML, Vu TH, Hinton JL, et al. Clinical Effects of the Self-administered Subcutaneous Complement Inhibitor Zilucoplan in Patients With Moderate to Severe Generalized Myasthenia Gravis: Results of a Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Clinical Trial. JAMA Neurology. 2020;77(5):582-92.
66. Besinger UA, Toyka KV, Homberg M, Heininger K, Hohlfeld R, Fateh-Moghadam A. Myasthenia gravis: long-term correlation of binding and bungarotoxin blocking antibodies against acetylcholine receptors with changes in disease severity. Neurology. 1983;33(10):1316-21.
67. Tindall RSA, Rollins JA, Phillips JT, Greenlee RG, Wells L, Belendiuk G. Preliminary results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of cyclosporine in myasthenia gravis. The New England Journal of Medicine. 1987;316(12):719-24.
68. Tindall RSA, Phillips JT, Rollins JA, Wells L, Hall K. A clinical therapeutic trial of cyclosporine in myasthenia gravis. The New England Journal of Medicine. 1993;681(1):539-51.
69. Barohn RJ, McIntire D, Herbelin L, Wolfe GI, Nations S, Bryan WW. Reliability testing of the quantitative myasthenia gravis score. Ann N Y Acad Sci. 1998;841(1):769-72.
70. Jaretzki A, 3rd, Barohn RJ, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Keesey JC, Penn AS, et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Neurology. 2000;55(1):16-23.
71. Benatar M, Sanders DB, Burns TM, Cutter GR, Guptill JT, Baggi F, et al. Recommendations for myasthenia gravis clinical trials. Muscle Nerve. 2012;45(6):909-17.
72. Sanders DB, Hart IK, Mantegazza R, Shukla SS, Siddiqi ZA, De Baets MH, et al. An international, phase III, randomized trial of mycophenolate mofetil in myasthenia gravis. Neurology. 2008;71(6):400-6.
73. Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, Minisman G, Kuo HC, Marx A, et al. Long-term effect of thymectomy plus prednisone versus prednisone alone in patients with non-

thymomatous myasthenia gravis: 2-year extension of the MGTX randomised trial. Lancet Neurol. 2019;18(3):259-68.
74. Frisaldi E, Shaibani A, Vollert J, Ferrero B, Carrino R, Ibraheem HD, et al. The placebo response in myasthenia gravis assessed by quantitative myasthenia gravis score: A meta-analysis. Muscle Nerve. 2019;59(6):671-8.
75. Sanders DB, Tucker-Lipscomb B, Massey JM. A simple manual muscle test for myasthenia gravis: validation and comparison with the QMG score. Ann N Y Acad Sci. 2003;998:440-4.
76. Barnett C, Herbelin L, Dimachkie MM, Barohn RJ. Measuring Clinical Treatment Response in Myasthenia Gravis. Neurol Clin. 2018;36(2):339-53.
77. Meriggioli MN, Rowin J, Richman JG, Leurgans S. Mycophenolate Mofetil for Myasthenia Gravis: A Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study. Ann N Y Acad Sci. 2003;998:494-9.
78. Soliven B, Rezania K, Gundogdu B, Harding-Clay B, Oger J, Arnason BG. Terbutaline in myasthenia gravis: a pilot study. J Neurol Sci. 2009;277(1-2):150-4.
79. Howard JF, Jr., Barohn RJ, Cutter GR, Freimer M, Juel VC, Mozaffar T, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of eculizumab in patients with refractory generalized myasthenia gravis. Muscle Nerve. 2013;48(1):76-84.
80. Hewett K, Sanders DB, Grove RA, Broderick CL, Rudo TJ, Bassiri A, et al. Randomized study of adjunctive belimumab in participants with generalized myasthenia gravis. Neurology. 2018;90(16):e1425-e34.
81. Katzberg HD, Barnett C, Merkies IS, Bril V. Minimal clinically important difference in myasthenia gravis: outcomes from a randomized trial. Muscle Nerve. 2014;49(5):661-5.
82. Burns TM, Conaway MR, Cutter GR, Sanders DB. Construction of an efficient evaluative instrument for myasthenia gravis: the MG composite. Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine. 2008;38(6):1553-62.
83. Burns TM. The MG composite: an outcome measure for myasthenia gravis for use in clinical trials and everyday practice. Annals of the New York Academy of Sciences. 2012;1274(1):99-106.
84. Burns TM, Conaway M, Sanders DB. The MG Composite: A valid and reliable outcome measure for myasthenia gravis. Neurology. 2010;74(18):1434-40.
85. EuroQol Group. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. Health Policy. 1990;16(3):199-208.
86. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health Qual Life Outcomes. 2007;5:70.
87. Gringeri A, Leissinger C, Cortesi PA, Jo H, Fusco F, Riva S, et al. Health-related quality of life in patients with haemophilia and inhibitors on prophylaxis with anti-inhibitor complex concentrate: results from the Pro-FEIBA study. Haemophilia. 2013;19(5):736-43.
88. Nauck MA, Buse JB, Mann JFE, Pocock S, Bosch-Traberg H, Frimer-Larsen H, et al. Health-related quality of life in people with type 2 diabetes participating in the LEADER trial. Diabetes Obes Metab. 2019;21(3):525-32.
89. Bingham C, Weinblatt M, Han C, Gathany T, Kim L, Lo K, et al. The Effect of Intravenous Golimumab on Health-related Quality of Life in Rheumatoid Arthritis: 24-week Results of the Phase III GO-FURTHER Trial. The Journal of rheumatology. 2014;41.
90. Joyce VR, Barnett PG, Bayoumi AM, Griffin SC, Kyriakides TC, Yu W, et al. Health-related quality of life in a randomized trial of antiretroviral therapy for advanced HIV disease. J Acquir Immune Defic Syndr. 2009;50(1):27-36.

91. Hong JY, Lee SA, Kim SY, Chung KS, Moon SW, Kim EY, et al. Factors associated with quality of life measured by EQ-5D in patients with nontuberculous mycobacterial pulmonary disease. Qual Life Res. 2014;23(10):2735-41.
92. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 – Emicizumab. 2018.
93. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 - Emicizumab. 2018.
94. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nintedanib (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze). 2019.
95. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 790, Nintedanib (idiopathische Lungenfibrose) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2019.
96. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 Nintedanib (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze). 2019.
97. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 – Dolutegravir/Rilpivirin. 2018.
98. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 663, Dolutegravir/Rilpivirin (HIV-Infektion) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2018.
99. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 – Dolutegravir/Rilpivirin. 2018.
100. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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: Patisiran. 2019.
101. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 – Patisiran. 2019.
102. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 – Nivolumab (neues Anwendungsgebiet Melanom, adjuvante Behandlung). 2019.
103. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 - Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom, adjuvante Behandlung). 2019.

104. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dacomitinib. 2019.
105. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 Dacomitinib. 2019.
106. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, nicht-plattenepithelial, Erstlinie, Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie). 2019.
107. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, nicht-plattenepithelial, Erstlinie, Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie). 2019.
108. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dapagliflozin (neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz). 2021.
109. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Luspatercept (β-Thalassämie). 2021.
110. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 Tafamidis (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: Amyloidose bei Kardiomyopathie). 2021.
111. Miller DM, Bethoux F, Victorson D, Nowinski CJ, Buono S, Lai JS, et al. Validating Neuro-QoL short forms and targeted scales with people who have multiple sclerosis. Mult Scler. 2016;22(6):830-41.
112. Victorson D, Cavazos JE, Holmes GL, Reder AT, Wojna V, Nowinski C, et al. Validity of the Neurology Quality-of-Life (Neuro-QoL) measurement system in adult epilepsy. Epilepsy Behav. 2014;31:77-84.
113. Nowinski CJ, Siderowf A, Simuni T, Wortman C, Moy C, Cella D. Neuro-QoL health-related quality of life measurement system: Validation in Parkinson's disease. Movement Disorders. 2016;31(5):725-33.
114. Cook KF, Victorson DE, Cella D, Schalet BD, Miller D. Creating meaningful cut-scores for Neuro-QOL measures of fatigue, physical functioning, and sleep disturbance using standard setting with patients and providers. Qual Life Res. 2015;24(3):575-89.
115. Burns TM, Conaway MR, Cutter GR, Sanders DB, Group MS. Less is more, or almost as much: a 15-item quality-of-life instrument for myasthenia gravis. Muscle & nerve. 2008;38(2):957-63.
116. Masuda M, Utsugisawa K, Suzuki S, Nagane Y, Kabasawa C, Suzuki Y, et al. The MG-QOL15 Japanese version: validation and associations with clinical factors. Muscle & nerve. 2012;46(2):166-73.

117. Ostovan VR, Fatehi F, Davoudi F, Nafissi S. Validation of the 15-item myasthenia gravis quality of life questionnaire (MG-QOL15) Persian version. Muscle Nerve. 2016;54(1):65-70.
118. Birnbaum S, Ghout I, Demeret S, Bolgert F, Eymard B, Sharshar T, et al. Translation, cross-cultural adaptation, and validation of the french version of the 15-item Myasthenia Gravis Quality Of life scale. Muscle Nerve. 2017;55(5):639-45.
119. Raggi A, Leonardi M, Ayadi R, Antozzi C, Maggi L, Baggi F, et al. Validation of the italian version of the 15-item Myasthenia Gravis Quality-of-Life questionnaire. Muscle Nerve. 2017;56(4):716-20.
120. Rozmilowska IM, Adamczyk-Sowa MH, Czyzewski D. The Myasthenia Gravis-specific Activities of Daily Living scale as a useful outcome measure and in routine clinical management in Polish patients. Neurol Neurochir Pol. 2018;52(3):368-73.
121. Miao X, Lian Z, Liu J, Chen H, Shi Z, Li M, et al. Translation, cross-cultural adaptation, and validation of the chinese version of the 15-item myasthenia gravis quality of life questionnaire. Muscle Nerve. 2019;59(1):95-9.
122. Mullins LL, Carpentier MY, Paul RH, Sanders DB, Muscle Study G. Disease-specific measure of quality of life for myasthenia gravis. Muscle Nerve. 2008;38(2):947-56.
123. Burns TM, Grouse CK, Wolfe GI, Conaway MR, Sanders DB, Composite MG, et al. The MG-QOL15 for following the health-related quality of life of patients with myasthenia gravis. Muscle Nerve. 2011;43(1):14-8.
124. Blum S, Lee D, Gillis D, McEniery DF, Reddel S, McCombe P. Clinical features and impact of myasthenia gravis disease in Australian patients. J Clin Neurosci. 2015;22(7):1164-9.
125. Padua L, Evoli A, Aprile I, Caliandro P, Mazza S, Padua R, et al. Health-related quality of life in patients with myasthenia gravis and the relationship between patient-oriented assessment and conventional measurements. Neurol Sci. 2001;22(5):363-9.
126. Paul RH, Nash JM, Cohen RA, Gilchrist JM, Goldstein JM. Quality of life and well-being of patients with myasthenia gravis. Muscle Nerve. 2001;24(4):512-6.
127. Raggi A, Leonardi M, Antozzi C, Confalonieri P, Maggi L, Cornelio F, et al. Concordance between severity of disease, disability and health-related quality of life in myasthenia gravis. Neurol Sci. 2010;31(1):41-5.
128. Twork S, Wiesmeth S, Klewer J, Pöhlau D, Kugler J. Quality of life and life circumstances in German myasthenia gravis patients. Health and quality of life outcomes. 2010;8:129-.
129. Yang Y, Zhang M, Guo J, Ma S, Fan L, Wang X, et al. Quality of life in 188 patients with myasthenia gravis in China. Int J Neurosci. 2016;126(5):455-62.
130. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses 2022 [Available from: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2667/VerfO_2021-11-04_iK-2021-12-09.pdf.
131. Garcês S, Demengeot J, Benito-Garcia E. The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review of the literature with a meta-analysis. Ann Rheum Dis. 2013;72(12):1947-55.
132. Bartelds GM, Krieckaert CL, Nurmohamed MT, van Schouwenburg PA, Lems WF, Twisk JW, et al. Development of antidrug antibodies against adalimumab and association with disease activity and treatment failure during long-term follow-up. Jama. 2011;305(14):1460-8.
133. Kulkantrakorn K, Jarungkiatkul W. Quality of Life of Myasthenia Gravis Patients. J Med Assoc Thai. 2010;93(10):1167-71.

134. Kulkantrakorn K, Sawanyawisuth K, Tiamkao S. Factors correlating quality of life in patients with myasthenia gravis. Neurol Sci. 2010;31(5):571-3.
135. Leonardi M, Raggi A, Antozzi C, Confalonieri P, Maggi L, Cornelio F, et al. The relationship between health, disability and quality of life in myasthenia gravis: results from an Italian study. J Neurol. 2010;257(1):98-102.
136. Liu F, Chen X, Guo L, Liu X. Evaluation of A Scale of Patient-Reported Outcomes for the Assessment of Myasthenia Gravis Patients in China. Chin J Integr Med. 2012;18(10):737-45.
137. Engel-Nitz NM, Boscoe A, Wolbeck R, Johnson J, Silvestri NJ. Burden of illness in patients with treatment refractory myasthenia gravis. Muscle & Nerve. 2018;58(1):99-105.
138. Kulaksizoglu IB. Mood and Anxiety Disorders in Patients with Myasthenia Gravis. CNS Drugs. 2007;21(6):473-81.
139. Posner K, Brown GK, Stanley B, Brent DA, Yershova KV, Oquendo MA, 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.
140. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung für Orphan Drugs, Gemeinsamer Bundesausschuss, Berlin 2021 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: Fenfluramin. 2021.
141. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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: Cannabidiol – AWG B. 2020.
142. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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. 2021.
143. 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):683-91.
144. Alexion Pharmaceuticals Inc. Efficacy of ravulizumab relative to eculizumab for the treatment of generalized myasthenia gravis, ITC report, July 12, 2022. 2022.
145. Ho DE, Imai K, King G, Stuart EA. MatchIt: Nonparametric Preprocessing for Parametric Causal Inference. Journal of Statistical Software. 2011;42(8).
146. Faria R, Manca A, ., Wailoo A. NICE DSU Technical Support Document 17: The use of observational data to inform estimates of treatment effectiveness in technology appraisal: Methods for comparative individual patient data. 2015.
147. Alexion Pharmaceuticals Inc. ITC program code: Efficacy of ravulizumab relative to eculizumab for the treatment of generalized myasthenia gravis. 2022.
148. ClinicalTrials.gov. NCT03920293: Safety and Efficacy Study of Ravulizumab in Adults With Generalized Myasthenia Gravis. 2022.
149. EU Clinical Trials Register. 2018-003243-39: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ravulizumab in Complement-Inhibitor-Naïve Adult Patients With Generalized Myasthenia Gravis. 2022.
150. ICTRP. EUCTR2018-003243-39-DE: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ravulizumab in Complement-Inhibitor-Naïve Adult Patients With Generalized Myasthenia Gravis - Safety and Efficacy Study of Ravulizumab in Adults With Generalized Myasthenia Gravis. 2022.

151. Alexion Pharmaceuticals Inc. ALXN1210-MG-306: Clinical Study Report (PRIMARY ANALYSIS). 2021.
152. ClinicalTrials.eu. Study to evaluate the safety and efficacy of ravulizumab in adult patients with generalized Myasthenia Gravis who have never been treated with a complement inhibitor. 2022.
153. Alexion Pharmaceuticals Inc. ALXN1210-MG-306 CSR: 16.1.1 Protocol or amendment. 2021.
154. Alexion Pharmaceuticals Inc. ALXN1210-MG-306 CSR: 16.1.9 Statistical methods analysis plan. 2021.
155. ClinicalTrials.gov. NCT01997229: Safety and Efficacy of Eculizumab in Refractory Generalized Myasthenia Gravis (REGAIN Study). 2019.
156. EU Clinical Trials Register. 2013-003589-15: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Center Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Eculizumab in Subjects With Refractory Generalized Myasthenia Gravis (gMG). 2017.
157. ICTRP. NCT01997229: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Center Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Eculizumab in Subjects With Refractory Generalized Myasthenia Gravis (gMG). 2020.
158. Alexion Pharmaceuticals Inc. ECU-MG-301: Clinical Study Report. 2016.
159. ClinicalTrials.eu. Study Of Eculizumab In Refractory Generalized Myasthenia Gravis (gMG) Subjects. 2014.
160. ClinicalTrials.gov. Safety and Efficacy of Eculizumab in Refractory Generalized Myasthenia Gravis (REGAIN Study). 2013.
161. Dhillon S. Eculizumab: A Review in Generalized Myasthenia Gravis. Drugs. 2018;78(3):367-76.
162. Howard JF, Jr., Karam C, Yountz M, O'Brien FL, Mozaffar T, Group RS. Long-term efficacy of eculizumab in refractory generalized myasthenia gravis: responder analyses. Ann Clin Transl Neurol. 2021;8(7):1398-407.
163. Howard JF, Jr., Utsugisawa K, Benatar M, Murai H, Barohn RJ, Illa I, et al. Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. Lancet Neurol. 2017;16(12):976-86.
164. Jacob S, Murai H, Utsugisawa K, Nowak RJ, Wiendl H, Fujita KP, et al. Response to eculizumab in patients with myasthenia gravis recently treated with chronic IVIg: a subgroup analysis of REGAIN and its open-label extension study. Ther Adv Neurol Disord. 2020;13:1756286420911784.
165. Mantegazza R, Levine T, Oreja-Guevara C, Carrillo-Infante C, Laudon-Meyer E, Shang S, et al. Safety of eculizumab in NMOSD and MG: Analysis of the phase 3 studies prevent and regain, and their extensions. Journal of the Neurological Sciences. 2021;429.
166. Mantegazza R, O'Brien FL, Yountz M, Howard JF, Jr., group Rs. Consistent improvement with eculizumab across muscle groups in myasthenia gravis. Ann Clin Transl Neurol. 2020;7(8):1327-39.
167. Mantegazza R, Wolfe GI, Muppidi S, Wiendl H, Fujita KP, O'Brien FL, et al. Post-intervention Status in Patients With Refractory Myasthenia Gravis Treated With Eculizumab During REGAIN and Its Open-Label Extension. Neurology. 2021;96(4):e610-e8.
168. Murai H, Suzuki S, Hasebe M, Fukamizu Y, Rodrigues E, Utsugisawa K. Safety and effectiveness of eculizumab in Japanese patients with generalized myasthenia gravis: interim analysis of post-marketing surveillance. Ther Adv Neurol Disord. 2021;14:17562864211001995.

169. Murai H, Uzawa A, Suzuki Y, Imai T, Shiraishi H, Suzuki H, et al. Long-term efficacy and safety of eculizumab in Japanese patients with generalized myasthenia gravis: A subgroup analysis of the REGAIN open-label extension study. J Neurol Sci. 2019;407:116419.
170. Salari N, Fatahi B, Bartina Y, Kazeminia M, Fatahian R, Mohammadi P, et al. Global prevalence of myasthenia gravis and the effectiveness of common drugs in its treatment: a systematic review and meta-analysis. Journal of Translational Medicine. 2021;19(1):516.
171. Alhaidar MK, Abumurad S, Soliven B, Rezania K. Current Treatment of Myasthenia Gravis. Journal of Clinical Medicine. 2022;11(6):1597.
172. Petersson M, Feresiadou A, Jons D, Ilinca A, Lundin F, Johansson R, et al. Patient-Reported Symptom Severity in a Nationwide Myasthenia Gravis Cohort: Cross-sectional Analysis of the Swedish GEMG Study. Neurology. 2021.
173. Alexion Pharmaceuticals Inc. ECU-MG-301 CSR: 16.1.1 Protocol or amendment 2016.
174. Alexion Pharmaceuticals Inc. ECU-MG-301 CSR: 16.1.9 Statistical methods analysis plan 2016.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z.B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z.B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z.B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[21]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

[21] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)
Suchoberfläche	Cochrane Library
Datum der Suche	25.08.2022
Zeitsegment	1991 bis 25.08.2022 (Datum der Suche)
Suchfilter	–

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Myasthenia Gravis/	236
2	myasthenia gravis.mp.	772
3	erb goldflam disease*.mp.	0
4	generali#ed MG.mp.	63
5	gMG.ti,ab.	102
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	790
7	Ravulizumab.mp.	102
8	Ultomiris.mp.	9
9	(ALXN-1210 or ALXN 1210 or ALXN1210).mp.	41
10	(ALXN-1810 or ALXN 1810 or ALXN1810).mp.	0
11	1803171-55-2.rn.	0
12	7 or 8 or 9 or 10 or 11	110
13	6 and 12	8
14	remove duplicates from 13	6

Datenbankname	Medline
Suchoberfläche	Dialog
Datum der Suche	25.08.2022
Zeitsegment	1946 bis 25.08.2022 (Datum der Suche)
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. (2006) [22]

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Myasthenia Gravis/	16567
2	myasthenia gravis.mp.	19580
3	erb goldflam disease*.mp.	16
4	generali#ed MG.mp.	394

[22] 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

5	gMG.ti,ab.	366
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	20405
7	Ravulizumab.mp.	117
8	Ultomiris.mp.	7
9	(ALXN-1210 or ALXN 1210 or ALXN1210).mp.	15
10	(ALXN-1810 or ALXN 1810 or ALXN1810).mp.	0
11	1803171-55-2.rn.	0
12	7 or 8 or 9 or 10 or 11	118
13	6 and 12	5
14	randomized controlled trial.pt.	575562
15	randomi#ed.mp.	1018179
16	placebo*.mp.	253039
17	14 or 15 or 16	1092311
18	13 and 17	3
19	limit 18 to (english or german)	3
20	remove duplicates from 19	3

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	Dialog	
Datum der Suche	25.08.2022	
Zeitsegment	1974 bis 25.08.2022 (Datum der Suche)	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. (2006) [23]	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp myasthenia gravis/	24529
2	myasthenia gravis.mp.	26378
3	erb goldflam disease*.mp.	3
4	generali#ed MG.mp.	623
5	gMG.ti,ab.	542
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	26647
7	exp ravulizumab/	396
8	Ravulizumab.mp.	435
9	Ultomiris.mp.	42
10	(ALXN-1210 or ALXN 1210 or ALXN1210).mp.	63

[23] 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

11	(ALXN-1810 or ALXN 1810 or ALXN1810).mp.	0
12	1803171-55-2.rn.	383
13	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	441
14	6 and 13	46
15	random*.tw.	1824660
16	placebo*.mp.	499688
17	double-blind*.tw.	232875
18	15 or 16 or 17	2094041
19	14 and 18	14
20	19 not Medline.cr.	14
21	limit 20 to (english or german)	14
22	remove duplicates from 21	12

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	25.08.2022	
Zeitsegment	1999 bis 25.08.2022 (Datum der Suche)	
Suchfilter	–	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp Myasthenia Gravis/	236
2	myasthenia gravis.mp.	772
3	erb goldflam disease*.mp.	0
4	generali#ed MG.mp.	63
5	gMG.ti,ab.	102
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	790
7	Eculizumab.mp.	407
8	Soliris.mp.	37
9	Alexion.mp.	136
10	("5G1.1" or 5G1-1 or 5G1 1 or 5G11).mp.	1
11	("H5G1.1" or H5G1-1 or H5G1 1 or H5G11).mp.	11
12	219685-50-4.rn.	0
13	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	521
14	6 and 13	69
15	remove duplicates from 14	19

Datenbankname	Medline
Suchoberfläche	Dialog
Datum der Suche	25.08.2022
Zeitsegment	1946 bis 25.08.2022 (Datum der Suche)
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. (2006) [24]

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Myasthenia Gravis/	16567
2	myasthenia gravis.mp.	19580
3	erb goldflam disease*.mp.	16
4	generali#ed MG.mp.	394
5	gMG.ti,ab.	366
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	20405
7	Eculizumab.mp.	2365
8	Soliris.mp.	56
9	Alexion.mp.	56
10	("5G1.1" or 5G1-1 or 5G1 1 or 5G11).mp.	14
11	("H5G1.1" or H5G1-1 or H5G1 1 or H5G11).mp.	7
12	219685-50-4.rn.	0
13	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	2406
14	6 and 13	126
15	randomized controlled trial.pt.	575562
16	randomi#ed.mp.	1018179
17	placebo*.mp.	253039
18	15 or 16 or 17	1092311
19	14 and 18	32
20	limit 19 to (english or german)	32
21	remove duplicates from 20	32

[24] 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

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	Dialog	
Datum der Suche	25.08.2022	
Zeitsegment	1974 bis 25.08.2022 (Datum der Suche)	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. (2006) [25]	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp myasthenia gravis/	24529
2	myasthenia gravis.mp.	26378
3	erb goldflam disease*.mp.	3
4	generali#ed MG.mp.	623
5	gMG.ti,ab.	542
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	26647
7	exp eculizumab/	8079
8	Eculizumab.mp.	8399
9	Soliris.mp.	602
10	Alexion.mp.	1849
11	("5G1.1" or 5G1-1 or 5G1 1 or 5G11).mp.	21
12	("H5G1.1" or H5G1-1 or H5G1 1 or H5G11).mp.	11
13	219685-50-4.rn.	7056
14	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	8837
15	6 and 14	380
16	random*.tw.	1824660
17	placebo*.mp.	499688
18	double-blind*.tw.	232875
19	16 or 17 or 18	2094041
20	15 and 19	103
21	20 not Medline.cr.	101
22	limit 21 to (english or german)	101
23	remove duplicates from 22	73

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

[25] 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

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z.B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z.B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	31.08.2022
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	((generalized AND myasthenia AND gravis) OR (generalised AND myasthenia AND gravis) OR gMG) AND (Ravulizumab OR Ultomiris OR "ALXN-1210" OR "ALXN 1210" OR "ALXN1210") [OTHER TERMS]
Treffer	1

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	02.09.2022
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	(Ravulizumab OR ALXN1210 OR Ultomiris OR "ALXN-1210" OR "ALXN 1210") AND ((generalized AND myasthenia AND gravis) OR (generalised AND myasthenia AND gravis) OR gMG)
Treffer	1

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP Search Portal)
Internetadresse	https://trialsearch.who.int
Datum der Suche	02.09.2022
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Ravulizumab AND generalized myasthenia gravis OR Ravulizumab AND generalised myasthenia gravis OR Ravulizumab AND gMG OR ALXN1210 AND generalized myasthenia gravis OR ALXN1210 AND generalised myasthenia gravis OR ALXN1210 AND gMG OR ALXN1210 AND gMG OR Ultomiris AND generalized myasthenia gravis OR Ultomiris AND generalised myasthenia gravis OR Ultomiris AND gMG
Treffer	1

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	02.09.2022
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	((generalized AND myasthenia AND gravis) OR (generalised AND myasthenia AND gravis) OR gMG) AND (Eculizumab OR Soliris) [OTHER TERMS]
Treffer	5

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	02.09.2022
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	(Eculizumab OR Soliris) AND ((generalized AND myasthenia AND gravis) OR (generalised AND myasthenia AND gravis) OR gMG)
Treffer	4

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP Search Portal)
Internetadresse	https://trialsearch.who.int
Datum der Suche	02.09.2022
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Eculizumab AND generalized myasthenia gravis OR Eculizumab AND generalised myasthenia gravis OR Eculizumab AND gMG OR Soliris AND generalized myasthenia gravis OR Soliris AND generalised myasthenia gravis OR Soliris AND gMG
Treffer	32 Einträge, davon 9 Studien

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z.B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Ausgeschlossene Publikation	Ausschlussgrund
Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab		
1	Howard, J. F., et al. (2022). "Long-term Efficacy and Safety of Ravulizumab, a Long-acting Terminal Complement Inhibitor, in Adults with Anti-Acetylcholine Receptor Antibody-Positive Generalized Myasthenia Gravis: results from the Phase 3 CHAMPION MG Open-label Extension." Neurology 98(18 SUPPL).	A8: Keine Volltextpublikation mit primären Studiendaten: Abstract
2	Vu, T., et al. (2022). "Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Ravulizumab in Adults with Generalized Myasthenia Gravis: Results from the Phase 3 CHAMPION MG Study (P3-1.002)." Neurology 98(18 SUPPL).	A8: Keine Volltextpublikation mit primären Studiendaten: Abstract
3	Vu, T., et al. (2022). "Efficacy and Safety of Ravulizumab, a Long-acting Terminal Complement Inhibitor, in Adults with Anti-Acetylcholine Receptor Antibody-Positive Generalized Myasthenia Gravis: Results from the Phase 3 CHAMPION MG Study (P1-1.Virtual)." Neurology 98(18 SUPPL).	A8: Keine Volltextpublikation mit primären Studiendaten: Abstract

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nr.	Ausgeschlossene Publikation	Ausschlussgrund
Suche nach RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Teilpopulation b Eculizumab		
1	ICTRP (2009). "A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Cross-Over, Multi-Center Study of Eculizumab in Patients with Generalized Myasthenia Gravis (gMG) Who Have Moderate to Severe Muscle Weakness Despite Treatment with Immunosuppressants. - C08-001."	A6: Beobachtungsdauer kürzer als 26 Wochen
2	Howard, J. F. (2017). "Corrections: Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study." The Lancet Neurology 16(12): 954.	A8: Keine Volltextpublikation mit primären Studiendaten: Korrektur
3	ClinicalTrials.gov (2014). "ECU-MG-302: An Extension Trial of ECU-MG-301 to Evaluate Safety and Efficacy of Eculizumab in Refractory Generalized Myasthenia Gravis."	A2: Keine Prüfintervention

Nr.	Ausgeschlossene Publikation	Ausschlussgrund
4	Howard, J., et al. (2012). "Randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover, multicenter, phase II study of eculizumab in patients with refractory generalized myasthenia gravis (GMG)." Neurology 78.	A8: Keine Volltextpublikation mit primären Studiendaten: Konferenzbeitrag
5	Howard, J. F., Jr., et al. (2013). "A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of eculizumab in patients with refractory generalized myasthenia gravis." Muscle Nerve 48(1): 76-84.	A6: Beobachtungsdauer kürzer als 26 Wochen
6	Levine T, et al. (2020). "Infection risk in patients with complement-mediated neurological disorders receiving eculizumab: findings from two phase 3 studies and their extensions in aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder (AQP4+ NMOSD) and acetylcholine-receptor antibody-positive refractory generalized myasthenia gravis (ACHR+ gMG)." Neurology 94(11).	A8: Keine Volltextpublikation mit primären Studiendaten: Abstract
7	Mercedes, M. G. and B. I. Yolanda (2019). "Eculizumab in refractory generalized myasthenia gravis." European journal of clinical pharmacy 21(3): 155-159.	A8: Keine Volltextpublikation mit primären Studiendaten
8	ClinicalTrials.gov (2008). "Safety and Efficacy Study of Eculizumab in Patients With Refractory Generalized Myasthenia Gravis."	A6: Beobachtungsdauer kürzer als 26 Wochen
9	Suzuki, S. (2021). "Targeted molecular therapy for myasthenia gravis." Lancet Neurol 20(7): 499-500.	A8: Keine Volltextpublikation mit primären Studiendaten: Kommentar
10	Tice, J. A., et al. (2022). "The effectiveness and value of eculizumab and efgartigimod for generalized myasthenia gravis." J Manag Care Spec Pharm 28(1): 119-124.	A8: Keine randomisiert kontrollierte Studie
11	Tran, C., et al. (2021). "Performance of different criteria for refractory myasthenia gravis." Eur J Neurol 28(4): 1375-1384.	A5: Keine randomisiert kontrollierte Studie
12	Vissing, J., et al. (2018). "Correlation between myasthenia gravis-activities of daily living (MG-ADL) and quantitative myasthenia gravis (QMG) assessments of anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalized myasthenia gravis in the phase 3 regain study." Muscle Nerve 58(2): E21-E22.	A8: Keine Volltextpublikation mit primären Studiendaten: Brief

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z.B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Register-nummer	Studie/ Einträge	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov für das zu bewertende Arzneimittel Ravulizumab			
Nicht zutreffend			
EU Clinical Trials Register für das zu bewertende Arzneimittel Ravulizumab			
Nicht zutreffend			
International Clinical Trials Registry Platform Search Portal für das zu bewertende Arzneimittel Ravulizumab			
Nicht zutreffend			
Arzneimittel-Informationssystem (AMIS)			
1	–	Ultomiris 300 mg/3 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	A8: Keine Volltextpublikation mit primären Studiendaten: Fachinformation
2	–	Ultomiris Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	A8: Keine Volltextpublikation mit primären Studiendaten: Fachinformation
3	–	Ultomiris 1.100 mg/11 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	A8: Keine Volltextpublikation mit primären Studiendaten: Fachinformation

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nr.	Register-nummer	Studie/ Einträge	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov für die zweckmäßige Vergleichstherapie der Teilpopulation b Eculizumab			
1	NCT02301624	Extension Study of ECU-MG-301 to Evaluate Safety and Efficacy of Eculizumab in Refractory Generalized Myasthenia Gravis	A2: Keine Prüfintervention
2	NCT03759366	A Phase 3 Open-Label Study of Eculizumab in Pediatric Participants With Refractory Generalized Myasthenia Gravis (gMG)	A1: Studienpopulation < 18 Jahre alt

Nr.	Register-nummer	Studie/ Einträge	Ausschlussgrund
3	NCT00727194	Safety and Efficacy Study of Eculizumab in Patients With Refractory Generalized Myasthenia Gravis	A6: Beobachtungsdauer kürzer als 26 Wochen
4	NCT04202341	Registry of Participants With Generalized Myasthenia Gravis Treated With C5 Inhibition Therapies	A5: Keine randomisiert kontrollierte Studie
EU Clinical Trials Register für die zweckmäßige Vergleichstherapie der Teilpopulation b Eculizumab			
5	2016-001384-37	An Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Eculizumab in Pediatric Patients with Refractory Generalized Myasthenia Gravis	A1: Studienpopulation < 18 Jahre alt
6	2013-002191-41	A Phase III, Open-label Extension Trial of ECU-MG-301 to Evaluate the Safety and Efficacy of Eculizumab in Subjects with Refractory Generalized Myasthenia Gravis (gMG)	A2: Keine Prüfintervention
7	2009-014669-13	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Cross-Over, Multi-Center Study of Eculizumab in Patients with Generalized Myasthenia Gravis (gMG) Who Have Moderate to Severe Muscle Weakness Despite Treatment with Immunosuppressants	
International Clinical Trials Registry Platform Search Portal für die zweckmäßige Vergleichstherapie der Teilpopulation b Eculizumab			
8	EUCTR2016-001384-37-NL	An Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Eculizumab in Pediatric Patients with Refractory Generalized Myasthenia Gravis (gMG)	A1: Studienpopulation < 18 Jahre alt
9	JPRN-jRCTs031190015	Prospective multi-center study on pathophysiological features of generalized myasthenia gravis (MG) patients treated with eculizumab: Chronological changes of blood complement proteins and MG-related antibody titers in Japanese patients - PREDICT-MG	A3: Keine Vergleichsintervention
10	EUCTR2016-001384-37-DE	An Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Eculizumab in Pediatric Patients with Refractory Generalized Myasthenia Gravis (gMG)	A1: Studienpopulation < 18 Jahre alt
11	NCT03759366	An Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Eculizumab in Pediatric Patients With Refractory Generalized Myasthenia Gravis	A1: Studienpopulation < 18 Jahre alt
12	EUCTR2013-002191-41-BE	A phase III, open-label, extension trial of ECU-MG-301 to evaluate the safety and efficacy of eculizumab in subjects with refractory	A3: Keine Vergleichsintervention

Nr.	Register-nummer	Studie/ Einträge	Ausschlussgrund
		generalized Myasthenia gravis (gMG)	
13	EUCTR2013-002191-41-DE	A Phase III, Open-Label, Extension Trial Of ECU-MG-301 To Evaluate The Safety And Efficacy Of Eculizumab In Subjects With Refractory Generalized Myasthenia Gravis (gMG)	A3: Keine Vergleichsintervention
14	EUCTR2013-002191-41-DK	A Phase III, Open-Label, Extension Trial Of ECU-MG-301 To Evaluate The Safety And Efficacy Of Eculizumab In Subjects With Refractory Generalized Myasthenia Gravis (gMG)	A3: Keine Vergleichsintervention
15	EUCTR2013-002191-41-FI	A Phase III, Open-Label, Extension Trial Of ECU-MG-301 To Evaluate The Safety And Efficacy Of Eculizumab In Subjects With Refractory Generalized Myasthenia Gravis (gMG)	A3: Keine Vergleichsintervention
16	EUCTR2013-002191-41-NL	A Phase III, Open-Label, Extension Trial Of ECU-MG-301 To Evaluate The Safety And Efficacy Of Eculizumab In Subjects With Refractory Generalized Myasthenia Gravis (gMG)	A3: Keine Vergleichsintervention
17	EUCTR2013-002191-41-IT	A Phase III, Open-Label, Extension Trial Of ECU-MG-301 To Evaluate The Safety And Efficacy Of Eculizumab In Subjects With Refractory Generalized Myasthenia Gravis (gMG)	A3: Keine Vergleichsintervention
18	EUCTR2013-002191-41-SE	A Phase III, Open-Label, Extension Trial Of ECU-MG-301 To Evaluate The Safety And Efficacy Of Eculizumab In Subjects With Refractory Generalized Myasthenia Gravis (gMG)	A3: Keine Vergleichsintervention
19	EUCTR2009-014669-13-GB	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Cross-Over, Multi-Center Study of Eculizumab in Patients with Generalized Myasthenia Gravis (gMG) Who Have Moderate to Severe Muscle Weakness Despite Treatment with Immunosuppressants - C08-001	A6: Beobachtungsdauer kürzer als 26 Wochen
20	NCT00727194	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Cross-Over, Multi-Center Study of Eculizumab in Patients With Generalized Myasthenia Gravis (gMG) Who Have Moderate to Severe Muscle Weakness Despite Treatment With Immunosuppressants	A6: Beobachtungsdauer kürzer als 26 Wochen
Arzneimittel-Informationssystem (AMIS)			
21	–	Soliris – Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	A8: Keine Volltextpublikation mit primären Studiendaten: Fachinformation

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-170 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 4-170 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-170 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ALXN1210-MG-306

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von Ravulizumab bei Komplement-Inhibitor-naiven erwachsenen Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z.B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelt verblindete, Placebo-kontrollierte, multizentrische Phase-3-Studie Studie im Zuteilungsverhältnis 1:1 mit 26-wöchiger doppelt verblindeter Behandlungsphase und anschließender offener Extensionsphase mit Ravulizumab-Behandlung bis zu 4 Jahre.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z.B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es werden nachstehend für das Studiendesign relevante Änderungen des Studienprotokolls, die in Abschnitt 16.1.1 des Studienberichts zusammenfasst sind, dargestellt (153). Eine ausführliche Darstellung der Änderungen des Studienprotokolls findet sich im CSR „Protocol and amendments“ (153). **Amendment 1 (Global):** • Klarstellung, dass die Bewertung der C-SSRS Baseline-/Screening-Version an Tag 1 erfolgt und die Bewertung der C-SSRS Version seit dem letzten Besuch bei den folgenden Visiten stattfindet • EQ-5D-5L und MG-QoL15r wurden aus dem Abschnitt zur Zuständigkeit durch klinische Gutachter sowie MG-Beurteilungen entfernt, da diese Instrumente von den Patienten ausgefüllt werden. • Aktualisierte Zeitpunkte und Dosierungen für die Verabreichung zusätzlicher Studienmedikation, wenn eine Plasmaaustausch/ Plasmapherese- oder IVIg-Notfallmedikation durchgeführt wird • Angabe, dass der C-SSRS durch den Prüfarzt oder einen entsprechend geschulten Beauftragten verwaltet wird • Hinzufügen einer Sprache beim Bericht von SUSARs zur Angleichung an regulatorisches Feedback zum Ravulizumab Programm **Amendment 1.1/1.2 (Deutschland/Frankreich):** • Hinzufügen von 3 neuen Ausschlusskriterien für ungeklärte Infektionen, aktive Infektionen innerhalb von 14 Tagen oder Fieber innerhalb von 7 Tagen nach Verabreichung der Studienmedikation (gefordert vom Paul-Ehrlich-Institut/Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé) **Amendment 2 (Global):** • Erweiterung der explorativen Endpunkte um die Veränderung der MG-ADL- und QMG-Subkomponentenskalenwerte relativ zur Baseline sowie um die Inzidenz von Hospitalisierungen/MG-bezogenen Hospitalisierungen und klinischer Verschlechterung/myasthenen Krise. Es wurde klargestellt, dass die Endpunkte während der gesamten Studie bewertet werden.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Bewertung der Myasthenia gravis Foundation of America -Post-Interventional Status (MGFA-PIS) entfällt an Tag 1 • Visiten in den Wochen 3, 8, 14, 22 und 40 wurden gestrichen; die Anzahl der Visiten, bei denen MG-QoL15r, Neuro-QoL Fatigue und EQ-5D-5L erhoben werden, wurde reduziert; erweitertes Besuchsfenster und reduzierte/verlegte PK/Freie C5 und ADA Erhebungen während der Verlängerungsphase. • Präzisierung der Datenerhebung zur MG-Anamnese, einschließlich der 2-Jahres-Krankenhausanamnese. Entfernung einer falschen Aussage über die Beibehaltung eines Patienten, der während des Screenings eine klinische Verschlechterung/myasthene Krise während des Screening-Zeitraums erlitt (im Widerspruch zu Abschnitt 5.4). • Überarbeitung von Einschlusskriterium 2 und 3 zur Klarstellung, dass die MG-Diagnose mindestens 6 Monate vor dem Screening erfolgen muss und dass die Eignung durch ein positives AChR-Antikörper Testergebnis beim Screening und durch einen abnormalen neuromuskulären Übertragungstest und/oder Verbesserung der MG-Symptome mit Behandlung mit oralen Cholinesterase-Inhibitoren entweder in der Vergangenheit oder während des Screenings bestätigt werden muss. • Überarbeitung von Ausschlusskriterium 1 und 2, um Patienten mit Thymom im Stadium 1 oder 2 (kein Thymuskarzinom), die behandelt wurden zuzulassen und Patienten mit Thymektomie oder jeglicher Thymusoperation auszuschließen • Hinzufügen von 3 neuen Ausschlusskriterien für ungeklärte Infektionen, aktive Infektionen innerhalb von 14 Tagen oder Fieber innerhalb von 7 Tagen nach Verabreichung der Studienmedikation (auf globaler Ebene) • Hinzugefügt, dass MG-spezifische Medikamente oder Therapien (z.B. Thymektomie, ISTs einschließlich Glukokortikoide, IVIg und Plasmaaustausch/Plasmapherese) innerhalb von 2 Jahren vor dem Screening erfasst werden sollen • Hinzufügen chronischer Plasmaaustausch/Plasmapherese - und IVIg-Therapien als unzulässige Medikamente und Therapien • Neuer Abschnitt zur Beschreibung der Bewertung der klinischen MGFA Klassifikation an Tag 1 • Hinzufügen von Zeitpunkten (Lebenszeit und das letzte Jahr [12 Monate]) für die Bewertung von Suizidgedanken und Verhaltensweisen (C-SSRS) **Administrative Change Letter 4:** • Veränderung des MG-ADL-Skalenwerts von 3 Punkten oder eine Verschlechterung um 2 Skalenpunkte relativ zur Baseline bei einer der einzelnen MG-Aktivitäten des täglichen Lebens, mit Ausnahme von Diplopie oder Ptosis, die nach Einschätzung des Prüfarztes mit einer signifikanten symptomatischen Verschlechterung verbunden sind **Amendment 2.1 (Vereinigtes Königreich):**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Bewertung der Myasthenia gravis Foundation of America-Post-Interventional Status (MGFA-PIS) an Tag 1 entfällt • Visite in den Wochen 3, 8, 14, 22 und 40 wurden gestrichen; Anzahl der Visiten, bei denen MG-QoL15r und Neuro-QoL Fatigue erhoben werden, wurde reduziert • Hinzufügen der Erhebung des Körpergewichts in alle Visiten, um eine korrekte Dosierung sicherzustellen • Klarstellung der Erfassung der MG-Anamnese, einschließlich Hospitalisierungen in den letzten 2 Jahren • Festlegung, dass zuerst der MG-ADL-Fragebogen durchgeführt werden muss und der QMG-Fragebogen an zweiter Stelle • Überarbeitung von Einschlusskriterium 2 und 3 zur Klarstellung, dass die MG-Diagnose mindestens 6 Monate vor dem Screening erfolgen muss und dass die Eignung durch ein positives AChR-Antikörper Testergebnis beim Screening und durch einen abnormalen neuromuskulären Übertragungstest und/oder Verbesserung der MG-Symptomen mit Behandlung mit oralen Cholinesterase-Inhibitoren entweder in der Vergangenheit oder während des Screenings bestätigt werden muss. • Überarbeitung von Ausschlusskriterium 1 und 2, um Patienten mit Thymom im Stadium 1 oder 2 (kein Thymuskarzinom), die behandelt wurden zuzulassen und Patienten mit Thymektomie oder jeglicher Thymusoperation auszuschließen • Hinzufügen von 3 neuen Ausschlusskriterien für ungeklärte Infektionen, aktive Infektionen innerhalb von 14 Tagen oder Fieber innerhalb von 7 Tagen nach Verabreichung der Studienmedikation • Hinzugefügt, dass MG-spezifische Medikamente oder Therapien (z.B. Thymektomie, ISTs einschließlich Glukokortikoide, IVIg und Plasmaaustausch/Plasmapherese) innerhalb von 2 Jahren vor dem Screening erfasst werden sollen • In Tabelle 7 und Tabelle 8 (Sektion 6.5.1.4) sind die anwendbaren Tage der ergänzenden Dosierung hinzugefügt worden sowie die Dosen. Die entsprechenden Verdünnungsmittel und Gesamtvolumina in der Placebo-Gruppe (offene Extensionsphase) in Verbindung mit der verblindeten Ravulizumab Initialdosis, die an Tag 183 verabreicht wurde, wurden korrigiert • Hinzufügen chronischer Plasmaaustausch/Plasmapherese- und IVIg-Therapien als unzulässige Medikamente und Therapien • Hinzufügen von Zeitpunkten (Lebenszeit und das letzte Jahr [12 Monate]) für die Bewertung von Suizidgedanken und Verhaltensweisen (C-SSRS) **Administrative Change Letter 6:** • Klärung, dass wenn Plasmaaustausch/Plasmapherese oder IVIg bei planmäßigen Dosierungsvisiten verabreicht wird, die reguläre Dosierung innerhalb von 4 Stunden nach Beendigung von Plasmaaustausch/Plasmapherese oder IVIg begonnen wird **Amendment 2.3/2.4 (Deutschland/Japan/Spanien/ Frankreich):** • Umstellung aller Patienten in den betroffenen Ländern von der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		10 mg/ml-Formulierung auf die 100 mg/ml-Formulierung von Ravulizumab während der Extensionsphase
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien** Ein für die Studie geeigneter Patient musste alle folgenden Einschlusskriterien erfüllen, um für diese Studie in Frage zu kommen: 1. Männliche und weibliche Patienten müssen zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung ≥18 Jahre alt sein. 2. Die Diagnose Myasthenia gravis (MG) muss mindestens 6 Monate (180 Tage) vor dem Datum des Screening-Termins gestellt worden sein, wie durch protokollspezifische Kriterien bestätigt (siehe unten). 3. Die MG-Diagnose muss durch die folgenden Tests gestellt werden: a. Positiver serologischer Test auf Acetylcholinrezeptor (AChR) -Antikörper, wie beim Screening bestätigt, und b. Einer der folgenden Punkte: • Anamnese eines abnormalen neuromuskulären Übertragungstests, nachgewiesen durch Einzelfaser-Elektromyographie oder repetitive Elektromyographie • Positiver Anti-Cholinesterase-Test in der Vorgeschichte (z.B. Edrophonium-Test) • Nachgewiesene Verbesserung der MG-Symptome unter oralen Cholinesterase-Inhibitoren beurteilt durch den Prüfarzt 4. Myasthenia gravis Foundation of America Klinische Klassifikation Klasse II bis IV liegt beim Screening vor. 5. Myasthenia gravis – Activities of Daily Living (MG-ADL) -Profil muss beim Screening und bei der Randomisierung (Tag 1) ≥6 sein. 6. Patienten, die mit einer der folgenden Substanzen behandelt werden, müssen eine konstante Dosierung für die unten angegebenen Zeiträume vor dem Datum des Screening-Besuchs erhalten haben: • Azathioprin: Patienten müssen seit ≥6 Monaten (180 Tagen) mit Azathioprin behandelt worden sein und seit ≥2 Monaten (60 Tagen) eine konstante Dosierung erhalten. • Immunsuppressive Therapien (d.h. Mycophenolat-Mofetil, Methotrexat, Ciclosporin, Tacrolimus oder Cyclophosphamid), müssen seit ≥3 Monaten (90 Tagen) mit der IST behandelt worden sein und seit ≥1 Monat (30 Tagen) eine konstante Dosierung erhalten haben. • Orale Glukokortikoide müssen seit ≥4 Wochen (28 Tagen) in einer stabilen Dosis eingenommen worden sein. • Ein Cholinesterase-Inhibitor muss zum Zeitpunkt des Screening-Besuchs bereits seit ≥2 Wochen (14 Tagen) in einer stabilen Dosis verabreicht worden sein. 7. Um das Risiko einer Meningokokken-Infektion (*N. meningitidis*) zu verringern, müssen alle Patienten gegen Meningokokken geimpft sein, und zwar innerhalb der letzten 3 Jahre vor oder zum Zeitpunkt der Einleitung der Studienmedikation. Patienten, die weniger als 2 Wochen nach einer Meningokokken-Impfung mit der Behandlung mit der Studienmedikation beginnen, müssen bis 2 Wochen nach der Impfung mit geeigneten prophylaktischen Antibiotika behandelt

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		werden. 8. Körpergewicht ≥40 kg zum Zeitpunkt der Untersuchung. 9. Patienten im gebärfähigen Alter und Patienten mit Partnern im gebärfähigen Alter müssen die im Protokoll festgelegten Verhütungsvorschriften zur Vermeidung einer Schwangerschaft während der Behandlung und für 8 Monate nach der letzten Dosis der Studienmedikation einhalten. 10. Patienten müssen in der Lage sein, eine unterzeichnete Einwilligung nach Aufklärung zu geben. Dies schließt die Einhaltung der Anforderungen und Einschränkungen ein, die in der Einverständniserklärung (ICF) und in diesem Prüfplan aufgeführt sind. **Ausschlusskriterien** Ein Patient, der eines der folgenden Ausschlusskriterien erfüllte, kam für diese Studie nicht in Frage: 1. Vorhandensein eines aktiven oder unbehandelten Thymoms sowie Thymuskarzinoms oder bösartiger Erkrankungen des Thymus in der Vorgeschichte, es sei denn, sie gelten durch eine angemessene Behandlung als geheilt und es gibt keine Anzeichen für ein Wiederauftreten seit ≥5 Jahren vor dem Screening. 2. Thymektomie in der Vorgeschichte innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening. 3. Überempfindlichkeit gegen einen der Bestandteile der Studienmedikation in der Vorgeschichte, einschließlich Überempfindlichkeit gegen murine Proteine. 4. Anamnese einer *N. meningitidis*-Infektion. 5. Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV), nachgewiesen durch HIV-1- oder HIV-2-Antikörper Titer. 6. Bekannter medizinischer oder psychologischer Zustand oder Risikofaktor, der nach Ansicht des Prüfarztes die uneingeschränkte Teilnahme des Patienten an der Studie beeinträchtigen, ein zusätzliches Risiko für den Patienten darstellt oder die Beurteilung des Patienten oder das Ergebnis der Studie beeinträchtigen könnten. 7. Krankenhausaufenthalt von ≥24 Stunden, unabhängig der Gründe, innerhalb der letzten 4 Wochen (28 Tage) vor dem Screening. 8. Klinische Merkmale, die nach Ansicht des Prüfarztes auf eine myasthene Krise/Exazerbation oder klinische Verschlechterung zum Zeitpunkt des Screening-Besuchs oder zu einem Zeitpunkt vor der Randomisierung hindeuten. 9. Weibliche Patienten, die schwanger werden wollen oder derzeit schwanger sind oder stillen. 10. Patientinnen, die beim Screening oder an Tag 1 einen positiven Schwangerschaftstest vorweisen können. 11. Anwendung der folgenden Substanzen innerhalb des unten angegebenen Zeitraums: • IVIg innerhalb der letzten 4 Wochen (28 Tage) vor der Randomisierung (Tag 1) • Anwendung von Plasmaaustausch innerhalb der letzten 4 Wochen (28 Tage) vor der Randomisierung (Tag 1) • Anwendung von Rituximab innerhalb der letzten 6 Monate

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		(180 Tage) vor dem Screening 12. Patienten, die zuvor eine Behandlung mit Komplementinhibitoren erhalten haben (z.B. Eculizumab). 13. Teilnahme an einer anderen interventionellen Behandlungsstudie oder Anwendung einer experimentellen Therapie innerhalb von 30 Tagen vor Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation an Tag 1 in dieser Studie oder innerhalb von 5 Halbwertszeiten der Studienmedikation, je nachdem, welcher Wert größer ist.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Sponsor war Alexion Pharmaceuticals, Inc, 121 Seaport Boulevard Boston, MA 02210 USA. Es waren insgesamt 85 Studienzentren in 13 Ländern beteiligt: Kanada, Tschechische Republik, Dänemark, Frankreich, Deutschland, Israel, Italien, Japan, Niederlande, Niederlanden, Südkorea, Spanien, Schweiz und die Vereinigten Staaten. Die Studienzentren wurden in regelmäßigen Abständen von einer klinischen Forschungsorganisation (CRO; Syneos Health, Inc.) besucht und überwacht (vor den COVID-19-Beschränkungen ab März 2020). Die Monitore waren für die Überprüfung der Einhaltung des Protokolls und der guten klinischen Praxis, sowie der Vollständigkeit, Genauigkeit und Konsistenz der Daten zuständig.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Studienphase: 26 Wochen** Während der doppelt verblindeten Studienphase erhielten die Patienten, je nachdem in welche Gruppe sie randomisiert wurden entweder die Prüfintervention (Ravulizumab) oder die Vergleichsintervention (Placebo): *Prüfintervention* Ravulizumab (Ultomiris®), verdünnt in 0,9 % NaCl, verabreicht als intravenöse Infusion mit körpergewichtsabhängiger folgender Dosierung: Initialdosis an Tag 1: ≥40 bis <60 kg: 2400 mg ≥60 bis < 100 kg: 2700 mg ≥100 kg: 3000 mg Erhaltungsdosis an Tag 15 und anschließend alle 8 Wochen bis zum Ende der randomisierten Behandlungsphase: ≥40 bis <60 kg: 3000 mg ≥60 bis <100 kg: 3300 mg ≥100 kg: 3600 mg *Vergleichsintervention* Das Placebo wurde nach dem gleichen Schema wie die Prüfintervention und ebenfalls als intravenöse Infusion verabreicht. **Extensionsphase: bis 4 Jahre** Nach Abschluss der Untersuchungen an Tag 183 (Woche 26) erhielten die Patienten in der Placebo-Gruppe und die Patienten in der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Ravulizumab-Gruppe eine verblindete Ravulizumab-Dosis von 900 mg (Initialdosis für die Placebo-Gruppe), um die Verblindung der der RCT-Phase aufrechtzuerhalten. Ab Woche 28 begannen alle Patienten mit offenen Ravulizumab-Erhaltungsdosen alle 8 Wochen.
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	**Primärer Endpunkt:** Der primäre Endpunkt war der Nachweis der Wirksamkeit von Ravulizumab im Vergleich zu Placebo, beruhend auf der Veränderung im Gesamtskalenwert des Myasthenia gravis – Activities of Daily Living (MG-ADL) Fragebogens von der Baseline bis zum Ende der doppelt verblindeten Studienphase (Woche 26). **Sekundäre Endpunkte:** Der sekundäre Endpunkt war die Wirksamkeit von Ravulizumab im Vergleich zu Placebo der anhand folgender Kriterien aufzuzeigen war: • Veränderung im Gesamtskalenwert des Quantitative Myasthenia gravis (QMG) Fragebogens • Veränderung im Gesamtskalenwert des Revised 15-Component Myasthenia gravis Quality of Life (MG-QoL15r) Fragebogens • Veränderung im Gesamtskalenwert des Quality of Life in Neurological Disorders Fatigue (Neuro-QoL Fatigue) Fragebogens • Verbesserung um mindestens 3 Punkte im MG-ADL-Gesamtskalenwert Fragebogen • Verbesserung um mindestens 5 Punkte im QMG-Gesamtskalenwert **Explorative Endpunkte:** • Veränderung des MGC-Gesamtskalenwerts • Klinische MGFA-PIS Kategorie • Veränderung des EQ-5D-5L Skalenwertes • Veränderung des MG-ADL-Skalenwert der Subkomponenten (bulbär, Extremitäten, Atmung und okulär) • Veränderung des QMG-Skalenwerts der Subkomponenten (bulbär, Extremitäten, Atmung und okulär) • Inzidenz von Hospitalisierungen/MG-bedingten Hospitalisierungen. • Inzidenz der klinischen Verschlechterung/myasthenen Krisen **PK/PD Parameter:** • Veränderung der Serum-Ravulizumab-Konzentration über die Zeit • Veränderung der Konzentration von freiem C5 im Serum im Laufe der Zeit. • Auftreten von behandlungsbedingten Anti-drug Antikörpern (ADA) im Zeitverlauf. **Gesundheitsbezogene Lebensqualität:** • Ermittelt anhand des Revised 15-Component Myasthenia gravis Quality of Life (MG-QoL15r) Fragebogens als Veränderung im Gesamtskalenwert sowie Patientenanteil mit einer Verbesserung im

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Gesamtskalenwert **Sicherheit:** • Inzidenz von unerwünschten Ereignissen und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen • Veränderungen bei Vitalparametern und Laborwerten **Erhebungszeitpunkte:** • MG-ADL: Visite 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, sowie ggf. Early Escape Visite und/ oder Visite bei klinischer Verschlechterung • QMG: Visite 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, sowie ggf. Early Escape Visite und/ oder Visite bei klinischer Verschlechterung • MG-QoL15r: Visite 1, 2, 5, 7, 8, 9, sowie ggf. Early Escape Visite • Neuro-QoL Fatigue: Visite 1, 2, 5, 7, 8, 9, sowie ggf. Early Escape Visite • MGC-Gesamtskalenwert: Visite 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, sowie ggf. Early Escape Visite und/ oder Visite bei klinischer Verschlechterung • MGFA-PIS: Visite 5, 7, 8, 9, sowie ggf. Early Escape Visite • EQ-5D-5L: Visite 1, 2, 5, 7, 8, 9, sowie ggf. Early Escape Visite • Inzidenz von Hospitalisierungen/MG-bedingten Hospitalisierungen: Visite 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, sowie ggf. Early Escape Visite und/ oder Visite bei klinischer Verschlechterung • Klinische Labortests: Visite 1, 2, 4, 6, 8, 9, sowie ggf. Early Escape Visite und/ oder Visite bei klinischer Verschlechterung • Veränderung der Konzentration von freiem C5 im Serum im Laufe der Zeit: Visite 2, 4, 6, 8, 9, sowie ggf. Early Escape Visite und/ oder Visite bei klinischer • Auftreten von behandlungsbedingten Anti-drug Antikörpern (ADA) im Zeitverlauf: Visite 2, 6, 8, 9, sowie ggf. Early Escape Visite und/ oder Visite bei klinischer • UE: Visite 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, sowie ggf. Early Escape Visite und/ oder Visite bei klinischer Verschlechterung • Vitalparameter und Laborwerte: Visite 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, sowie ggf. Early Escape Visite und/ oder Visite bei klinischer Verschlechterung
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Im Zuge des Amendments 2/2.1 wurden sekundäre und explorative Endpunkte überarbeitet, um die Belastung der Patienten durch eine Verringerung der Besuchshäufigkeit zu verringern.
7	**Fallzahl**	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Circa 160 Patienten wurden zufällig Ravulizumab und Placebo in einem Verhältnis von 1:1 (Ravulizumab:Placebo) zugeteilt, stratifiziert nach dem Faktor „Region“ (Nordamerika, Europa, Asien-Pazifik und Japan), um mindestens 90 % nominale Power zu gewährleisten, um die Nullhypothese eines fehlenden Behandlungsunterschieds für die primären und sekundären Endpunkte auf der Grundlage eines zweiseitigen Typ I-Fehlers (α) =5 % auszuschießen. Die Annahmen für

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		die Berechnung der statistischen Power basieren auf der Studie ALXN1210-MG-306. Nähere Informationen sind in Abschnitt 10.15 (Appendix 15) zu finden.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für die Studie ALXN1210-MG-306 ist während der RCT-Phase keine Zwischenanalyse geplant. Die primäre Analyse wurde durchgeführt, nachdem der letzte Patient die RCT-Phase abgeschlossen hat, die Datenbank gesperrt war und der Randomisierungsplan der Studie entblindet war. Die endgültige Analyse und Berichterstattung erfolgte nach Abschluss der Studie.
8	**Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge**	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden am ersten Tag randomisiert, nachdem der Prüfarzt ihre Eignung festgestellt hatte. Die Patienten wurden 1:1 entweder einer IV-Infusion mit Ravulizumab oder einer IV-Infusion mit Placebo zugeteilt. Die Patienten wurden zentral anhand IRT randomisiert. Der randomisierte Code wurde vom IRT-Anbieter verwaltet. Während der Open-Label-Extension wurden regelmäßige Analysen und Berichte gemäß den gesetzlichen Bestimmungen durchgeführt.
8b	Einzelheiten (z.B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patienten wurden nach dem Faktor „Region“ (Nordamerika, Europa, Asien-Pazifik und Japan) stratifiziert.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z.B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nach Abschluss der Untersuchungen der RCT-Phase an Tag 183 (Woche 26) erhielten die Patienten in der Placebo-Gruppe und die Patienten in der Ravulizumab-Gruppe eine verblindete Ravulizumab-Dosis von 900 mg (Initialdosis für die Placebo-Gruppe), um die Verblindung der der RCT-Phase aufrechtzuerhalten. Ab Woche 28 begannen alle Patienten mit offenen Ravulizumab-Erhaltungsdosen alle 8 Wochen.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Keine näheren Angaben. Die Randomisierung innerhalb der einzelnen Strata fand mittels interactive response technology (IRT) statt.
11	**Verblindung**	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die	a) Die Patienten waren während der 26-wöchigen doppelt verblindeten Studienphase verblindet.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	b) Diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten (Prüfärzte und jegliches Personal am Studienstandort, jegliches Personal des Sponsors und von diesem beauftragte Personen), waren während der 26-wöchigen doppelt verblindeten Studienphase verblindet. c) Diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten waren ebenfalls verblindet. • Die Aufrechterhaltung der doppelten Verblindung wurde durch die Verwendung identischer Studienkits und Etiketten für Ravulizumab und Placebo gewährleistet. Das Placebo Präparat und das Ravulizumab Präparat sahen identisch aus. • Der Randomisierungscode wurde vom IRT-Anbieter verwaltet. • Im Anschluss an den 26-wöchigen RCT-Phase erhielten Patienten des Kontrollarms eine Initialdosis Ravulizumab, während Patienten des Ravulizumab-Arms eine verblindete Dosis von 900 mg Ravulizumab erhielten. • Anschließend erhielten alle Patienten ab Woche 28 eine Open-Label Erhaltungsdosis von 900 mg Ravulizumab. Die verblindete Dosis von 900 mg Ravulizumab wurde für Patienten des Ravulizumab-Arms ausgewählt, um die Aufrechterhaltung der vollständigen C5-Inhibition bis zur nächsten geplanten Erhaltungsdosis zu Woche 28 zu gewährleisten. • Eine Entblindung kam nur in Frage, um die Sicherheit des Patienten sicherzustellen. Wenn der Prüfarzt eine Entblindung für erforderlich hielt, sollte er einen hinreichenden Versuch unternehmen, den Sponsor zu kontaktieren, um eine mögliche Entblindung zu besprechen. Nachdem der Prüfarzt einen solchen hinreichenden Versuch unternommen hatte, konnte er die Behandlung des Patienten mit Hilfe eines IRT entblinden. Dafür musste der Prüfarzt das Datum, Uhrzeit und den Entblindungsgrund vermerken. Zudem sollte der Prüfarzt den Medical Monitor über die Entblindung des Patienten informieren. Allerdings sollte der Prüfart dem Medical Monitor die Zuteilung zum Studienarm nicht mitteilen. • Wenn es sich um eine unerwartete oder damit zusammenhängende, SUE handelte, wurde die Verblindung nur für diesen speziellen Patienten unterbrochen. Die Verblindung wurde für die Personen, die für die laufende Durchführung der Studie verantwortlich waren (z.B. Management, Monitore, Prüfärzte usw.) beibehalten, und für diejenigen, die nach Abschluss der Studie für die Datenanalyse und die Interpretation der Ergebnisse zuständig waren, wie z.B. das Personal für biometrische Daten. • Unverblindete Informationen waren nur denjenigen zugänglich, die an der Sicherheitsberichterstattung an Gesundheitsbehörden, IECs und/oder IRBs beteiligt sein mussten. • Jeder Patient, der während der Studie entblindet wurde, wurde aus der Studie ausgeschlossen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Die Prüfärzte erhielt nur verblindete Informationen, es sei denn, unverblindete Informationen wurden aus Sicherheitsgründen für notwendig erachtet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht angezeigt. Sowohl Ravulizumab als auch Placebo wurden als Infusionen in gleicher Menge verabreicht.
12	**Statistische Methoden**	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Zusammenfassende Ergebnisse werden anhand der randomisierten Behandlungsgruppen dargestellt. Für alle Endpunkte, die auch in der unverblindeten Extensionsphase erhoben wurden, wird die Darstellung der Ergebnisse um diese Ergebnisse ergänzt. Sofern nicht anders angegeben, sollten Daten, die bei einer außerplanmäßigen Visite erhoben wurden, in die Patientenlisten aufgenommen werden, aber zwecks der zusammenfassenden Tabellen sollte keine Zuordnung zur planmäßigen Visite vorgenommen werden. Ungeplante Visiten sollten jedoch bei der Berechnung der Baseline berücksichtigt werden. **Kontinuierliche numerische Endpunkte** Kontinuierliche numerische Endpunkte werden mit folgenden Angaben beschrieben: Anzahl an Patienten ohne fehlende Daten (n), Mittelwert und SD, Minimum, Median und Maximum. **Kategorische Endpunkte** Für kategorische Endpunkte werden die Anzahl und prozentualen Anteile der Patienten mit jedem möglichen Ergebnis dargestellt. Der Nenner für Prozente wird Personen mit fehlenden Daten einschließen. **Konfirmatorische Testung** Formal konfirmatorische statistische Hypothesentestung fand wie folgt statt: Die sekundären Endpunkte wurden sequenziell getestet, sofern die primäre Analyse statistisch signifikant war ($\alpha = 0,05$), sodass der Gesamt-Typ-1-Fehler über alle formalen Vergleiche ≤ 5 % bleibt. **Hypothesentest und Signifikanzniveau** Zur statistischen Bewertung des Signifikanzniveaus der patientenrelevanten Endpunkte wurden hierarchische Hypothesentests durchgeführt. Die primäre Hypothese betrifft den primären patientenrelevanten Endpunkt. Sofern die Nullhypothese für diesen verworfen wurde, wurden die sekundären Hypothesen der sekundären Endpunkte geprüft. Darüber hinaus wurden die Hypothesen der explorativen Endpunkte geprüft. ***Primäre Hypothese*** Die primäre Hypothese für diese Studie lautet, dass Ravulizumab dem Placebo überlegen ist, was mit einer Verbesserung im MG-ADL-Gesamtskalenwert in Woche 26 einhergeht. Der Behandlungseffekt basiert auf dem primären Endpunkt und wurde anhand der Differenz der Mittelwerte zwischen der Ravulizumab-Gruppe und der Placebo-Gruppe bei der Veränderung im MG-ADL-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Gesamtskalenwert in Woche 26 gegenüber der Baseline, unabhängig von der Rescue-Therapie geschätzt. Ein niedrigerer Wert des entsprechenden Schätzwertes deutet auf einen vorteilhaften Behandlungseffekt hin. ***Sekundäre Hypothesen*** Die folgenden sekundären Hypothesen wurden in die schrittweise Multiplizitätsanpassung einbezogen (sofern die Nullhypothese für den primären Endpunkt verworfen wird): 1. Ravulizumab ist dem Placebo hinsichtlich der Veränderung im QMG-Gesamtskalenwert in Woche 26 überlegen. 2. Ravulizumab ist dem Placebo in Bezug auf eine Verbesserung im QMG-Gesamtskalenwert um mindestens 5 Punkte in Woche 26 gegenüber der Baseline überlegen. 3. Ravulizumab ist dem Placebo bei der Verbesserung im MG-QoL15r Gesamtskalenwert in Woche 26 überlegen. 4. Ravulizumab ist dem Placebo bei der Verbesserung im Neuro-QoL Fatigue Gesamtskalenwert in Woche 26 überlegen. 5. Ravulizumab ist dem Placebo in Bezug auf eine Verbesserung im MG-ADL-Gesamtskalenwert um mindestens 3 Punkte in Woche 26 gegenüber der Baseline überlegen. Die Studie wurde so angelegt, dass der gesamte zweiseitige Typ-I-Fehler von $\alpha = 0,05$ kontrolliert wurde. Die primäre Nullhypothese wurde zunächst bei $\alpha = 0,05$ getestet. Falls statistisch signifikant, wurden fünf sekundäre Hypothesen mit einem geschlossenen Testverfahren in der folgenden Reihenfolge auf Überlegenheit getestet: 1. Veränderung im QMG-Gesamtskalenwert in Woche 26 im Vergleich zur Baseline. 2. Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von mindestens 5 Punkten im QMG-Gesamtskalenwert in Woche 26 im Vergleich zur Baseline. 3. Veränderung im MG QoL15r Gesamtskalenwert in Woche 26 im Vergleich zur Baseline. 4. Veränderung im Neuro-QoL-Fatigue-Gesamtskalenwert in Woche 26 im Vergleich zur Baseline. 5. Patientenanteil mit einer Verbesserung von mindestens 3 Punkten im MG-ADL-Gesamtskalenwert in Woche 26 im Vergleich zur Baseline. Die Tests wurden von (#1) bis (#5) durchgeführt, und wenn keine statistische Signifikanz erreicht wurde (p-Wert > 0,05), wurden die nachfolgenden Endpunkte als statistisch nicht-signifikant angesehen und alle angezeigten p-Werte aus Analysen der unteren Hierarchie wurden als nominal angesehen. Schätzungen und Konfidenzintervalle wurden für alle diese sekundären Endpunkte berechnet, unabhängig vom Ergebnis des geschlossenen Testverfahrens. Bei diesem vordefinierten geschlossenen Testverfahren war keine Anpassung des Typ-I-Fehlers erforderlich. Hypothesen im Zusammenhang mit den explorativen Endpunkten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Die explorativen Hypothesen lauten wie folgt: 1. Ravulizumab ist dem Placebo hinsichtlich der Veränderung im MGC-Gesamtskalenwert in Woche 26 überlegen. 2. Ravulizumab ist dem Placebo im MGFA PIS in Woche 26 überlegen. 3. Ravulizumab ist dem Placebo hinsichtlich der Veränderung im EQ-5D-5L Skalenwert in Woche 26 überlegen. 4. Ravulizumab ist dem Placebo hinsichtlich der Veränderung im MG-ADL-Skalenwert der Subkomponenten (bulbär, Extremitäten, Atmung und okulär) in Woche 26 überlegen. 5. Ravulizumab ist dem Placebo hinsichtlich der Veränderung im QMG-Skalenwert der Subkomponenten (bulbär, Extremitäten, Atmung und okulär) in Woche 26 überlegen. 6. Ravulizumab ist dem Placebo hinsichtlich der Verringerung der Inzidenz in den Hospitalisierungen/ MG-bedingten Hospitalisierungen überlegen. **7.** Ravulizumab ist dem Placebo hinsichtlich der Verringerung der Häufigkeit von klinischer Verschlechterung oder myasthenen Krisen überlegen. **Deskriptive Statistik** Für andere Analysen konnte ein deskriptiver p-Wert berechnet werden. Dies stellt ein Maß für das Ausmaß der Behandlungsgruppen-Unterschiede dar, relativ zur beobachteten Variabilität dieser Unterschiede. Der Begriff „statistisch signifikant“ wird hier nur deskriptiv genannt, nicht konfirmatorisch. **Analyse des primären Endpunktes** Die primäre Analyse vergleicht Ravulizumab mit Placebo hinsichtlich der Patienten, die den primären Endpunkt erreichen. Dieser ist definiert als die Differenz der Mittelwerte des Ravulizumab-Arms und des Kontrollarms in Woche 26 zur Baseline, unabhängig zur Rescue-Therapie. Ein niedrigerer Wert deutet auf einen positiven Behandlungseffekt hin. Die Baseline der RCT-Phase war definiert als der letzte verfügbare Messwert vor der ersten Infusion der Studienmedikation. **Analyse der sekundären Endpunkte** Die sekundären Endpunkte wurden hierarchisch auf Überlegenheit geprüft. Sofern die primäre Analyse des primären Endpunkts zu einem $\alpha = 0,05$ statistisch signifikant war, wurde statistisches Hypothesen-Testen der sekundären Endpunkte in einer festgelegten Reihenfolge durchgeführt. Wenn ein Test statistisch signifikant war ($\alpha = 0,05$), dann wird die in der Reihenfolge nächste statistische Analyse getestet (zu einem $\alpha = 0,05$). Wenn an einem Punkt der Reihenfolge eine bestimmte Hypothese nicht statistisch signifikant ist ($\alpha = 0,05$), wird das formale statistische Hypothesentesten beendet und keiner der folgenden Tests wird als statistisch signifikant betrachtet. Punktschätzungen und KI wurden für alle sekundären Wirksamkeitsendpunkte zu deskriptiven

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Zwecken berechnet, unabhängig davon, ob ein Mangel an Signifikanz eines Tests die Bewertung der nachfolgenden Tests ausschließt. Zusätzliche Zusammenfassungen des Anteils der Patienten mit Reduktionen um verschieden Anzahl von Punkten im MG-ADL-Gesamtskalenwert von Baseline bis Woche 26, unabhängig von der Notfallmedikation, wurden nach Behandlungsgruppen erstellt. Ebenso wurden Zusammenfassungen des Anteils der Patienten mit verschiedenen Punktreduzierungen im QMG-Gesamtskalenwert von Baseline bis Woche 26 nach Behandlungsgruppen erstellt. Diese Zusammenfassungen wurden zusätzlich für Patienten erstellt, die während der RCT-Phase eine Notfallmedikation erhalten haben, für Patienten, die keine Notfallmedikation erhalten haben, und für Patienten, die ab dem Zeitpunkt der Verabreichung der Notfallmedikation als Non-Responder eingestuft wurden. **Sicherheits-Analysen** Die Ergebnisse zur Sicherheit werden gelistet und für die Safety Population dargestellt. Zudem wurden alle Sicherheits-Analysen für Patienten während des Ravulizumab behandelten Zeitraums für das Ravulizumab treated Set durchgeführt. Die Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Visite vor der ersten Infusion mit der Studienmedikation. **Hämatologie, Serum-Biochemie und Urinanalyse** Für die Patienten in der mit Ravulizumab behandelten Gruppe werden die absoluten Werte und die Veränderungen der zentralen Laborparameter (kontinuierliche Variablen) gegenüber der Baseline bei jeder Visite, aufgeschlüsselt nach Behandlungssequenzen, deskriptiv zusammengefasst. **Immunogenität** Die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten, die bestätigte positive ADAs und ggf. Anti-Drug neutralisierende Antikörper entwickelten, wurden nach Behandlungsgruppe und Visite zusammengefasst. **Weitere Sicherheitsdaten** Für jeden EKG-Parameter (einschließlich PR-, QRS-, QT- und QTcF-Werte) sowie für die Veränderung gegenüber der Baseline werden deskriptive Statistiken nach Visite und Behandlungsarm vorgelegt. Es wird eine Analyse der Ausreißer durchgeführt, in der die Häufigkeit und der Prozentsatz der Patienten, die eines der folgenden Ausreißer-Kriterien erfüllen, zusammengefasst werden: • QT, QTcF Intervall > 450 msec • QT, QTcF Intervall > 480 msec • QT, QTcF Intervall > 500 msec • QT, QTcF Intervall zur Baseline um > 30 msec gestiegen • QT, QTcF Intervall zur Baseline um > 60 msec gestiegen Es wird eine Auflistung der EKG-Ergebnisse vorgelegt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Pharmakokinetik (PK) PK wird für die PK-Population analysiert. **Lebensqualität (QoL)** Lebensqualität wird für die FAS-Population dargestellt. Für jedes der HRQoL-Instrumente werden Änderung von Baseline im Gesamtskalenwert, Skalenwert und zusammenfassende Skalenwerte, sofern geeignet, für jeden erhobenen Zeitpunkt insgesamt und je Behandlungsgruppe dargestellt. *MG-QoL15r* Der MG-QoL15r ist ein Instrument zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, das speziell für Patienten mit MG entwickelt wurde. Die 15 Items werden anhand einer 3-Punkte-Skala von 0 (nie) bis 2 (sehr viel) bewertet. Der Gesamtskalenwert des MG-QoL15r reicht von 0 bis 30. Höhere Werte zeigen eine größere Unzufriedenheit mit MG-bezogenen Funktionsstörungen an. **Pharmakokinetische Analyse der zusätzlichen krankheitsbezogenen Biomarkern** Wo adäquate Daten vorliegen, werden zusammenfassende Tabellen der Änderung und/oder prozentualen Änderung von Baseline in explorativen Krankheits-bezogenen Biomarkern für jeden Zeitpunkt insgesamt und je Behandlungsgruppe dargestellt. Diese Analysen werden ggf. in einem separaten Bericht gezeigt. **Extensionsphase** Nach Beenden der kompletten Studie werden die Analysen ebenfalls auf kumulativen Daten von der doppelt verblindeten Phase und der offenen Studienphase hinsichtlich der Behandlung mit Ravulizumab durchgeführt. Diese kumulativen Analysen werden als Extensionsanalysen bezeichnet und als unterstützend und nicht konfirmatorisch bewertet. Die Baseline der Extensionsphase war definiert als die letzte verfügbare Bewertung vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation in der Extensionsphase. Üblicherweise war die Baseline Erhebung der Extensionsphase die Erhebung an Tag 183. Falls der Cholinesterase-Inhibitoren nicht mindestens 10 Stunden vor der Verabreichung des QMG-Tests abgesetzt wurde, wurde die Bewertung der vorherigen Visite als Baseline verwendet.
12b	Weitere Analysen, wie z.B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Zusammenfassungen der primären und sekundären Endpunkte während der RCT-Phase werden für die folgenden Subgruppen nach Behandlungsarmen erstellt: • Region, • Geschlecht, • Bevölkerungsgruppe, • Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation (18 bis 65 Jahre und >65 Jahre),

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Verwendung von IST zur Baseline (Glukokortikoid, Glukokortikoid + IST, keine), • Jahre zwischen Diagnose bis zum Informt Consent (≤Median, >Median), • MGFA (II, III und IV) • Kategorien des Ausgangskörpergewichts (≥40 bis <60 kg, ≥60 bis <100 kg und ≥100 kg).
Resultate		
13	**Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)**	Siehe Abbildung 4-12
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Insgesamt wurden 175 Patienten randomisiert (86 im Ravulizumab-Arm und 89 im Placebo-Arm). b) 175 wurden in das Full Analysis Set (FAS; enthält alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben), 175 in das Safety Set und 175 in das PK Analysis Set aufgenommen. c) Alle Patienten des FAS, des Safety Sets und des PK Analysis Sets, wurden für die Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt. 79 Probanden wurden in das Open-Label Extension Set aufgenommen. Zum klinischen Cut-off-Datum hatten 75 der 79 Patienten im Open-Label Extension Set mindestens eine Dosis Ravulizumab ab Woche 26 erhalten und die Woche 52 Visite abgeschlossen oder hätten die Woche 52 Visite bis zum Cut-off-Datum abgeschlossen, waren aber aus der Studie ausgeschieden. Vier Patienten der Extensionsphase verließen die Studie vorzeitig, 2 Patienten aufgrund einer Patientenentscheidung und 2 Patienten aufgrund von Todesfällen bedingt durch COVID-19.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	13 Patienten schieden aus der Studie aus, bevor sie die randomisierte, kontrollierte Phase abgeschlossen hatten: 3 Patienten aufgrund von Patientenentscheidung, 3 Patienten aufgrund von Arztentscheidung, 2 Patienten aufgrund von unerwünschten Wirkungen, 1 Patient aufgrund von einem Verstoß gegen die Vorschriften bei der Einnahme der Studienmedikation, 1 Patient aufgrund eines Protokollverstoßes und 1 Patient aufgrund einer sonstigen/Sponsorenentscheidung. Des Weiteren gab es 2 Todesfälle (Hirnblutung und Coronavirus-Krankheit 2019 [COVID-19]).
14	**Aufnahme / Rekrutierung**	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der erste Patient wurde am 26. März 2019 randomisiert und die Studie endete mit dem primären Data Cut-off am 11. März 2021. Der CSR mit dem primären Datenschnitt erschien am 05. Oktober 2021.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die doppelt verblindete Phase wurde planmäßig beendet. Die offene Extension endete planmäßig mit dem primären Data Cut-off am 11. März 2021.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
a: nach CONSORT 2010.		

Tabelle 4-171 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ECU-MG-301

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von Eculizumab bei Patienten mit refraktärer generalisierter Myasthenia gravis (gMG).
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z.B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelt verblindete, Placebo-kontrollierte, multizentrische Phase-3-Studie Studie im Zuteilungsverhältnis 1:1 mit 26-wöchiger doppelt verblindeter Behandlungsphase und anschließendem 8-wöchigem Safety Follow up.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z.B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es werden nachstehend für das Studiendesign relevante Änderungen des Studienprotokolls, die in Abschnitt 16.1.1 und in Abschnitt 9.8.1.4.2 des Studienberichts zusammenfasst sind, dargestellt (158). Eine ausführliche Darstellung der Änderungen des Studienprotokolls findet sich im CSR „Protocol and Amendments“ (173) und „Report Body“ (158). Der finale SAP (Version 3.0) wurde am 23. September 2015 unterschrieben (174). Ältere Versionen des SAP sowie die Rationale der SAP ist im Detail in Abschnitt 9.7.1 des Studienberichts beschrieben (158). **Protocol Amendment 3** • Die Nachbeobachtungszeit wurde auf der Grundlage pharmakokinetischer Merkmale auf 8 Wochen verlängert, um das Protokoll von ECU-MG-301 mit anderen laufenden Eculizumab-Studien abzustimmen, die ebenfalls eine 8-wöchige Nachbeobachtungszeit haben. • Geänderte Ausschlusskriterien 8 und 9; die „Washout“-Periode für IVIg und Plasmaaustausch von 4 Wochen vor dem "Screening" auf 4 Wochen vor der "Randomisierung". Daher wird das Einschlusskriterium Nr. 4 dahingehend geändert, dass die Probanden beim Screening und bei der Randomisierung weiterhin einen MG-ADL-Gesamtwert von mindestens 6 erreichen müssen. • Klärung der Verantwortlichkeiten des Prüfarztes und des klinischen Bewerters für die MG-Bewertungen, die in dieser Studie durchgeführt werden sollen. **Sonstige Änderungen bei der Durchführung der Studie, die nicht in einem Amendment aufgeführt sind** • Die Datenbank wurde ursprünglich am 15. April 2016 gesperrt. Nach dem Sperren der Datenbank wurde festgestellt, dass vier Patienten in der Studie inkonsistente Dateneinträge für Schlüsselparameter im Zusammenhang mit der klinischen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Verschlechterung der MG aufwiesen, einschließlich der Verwendung von Rescue-Medikation. Dieser Befund erforderten die Freischaltung der Datenbank am 22. April 2016, gefolgt von einer Überprüfung der Daten, um sicherzustellen, dass alle klinischen Verschlechterungen und die verwendeten Notfallmedikamente für jeden Patienten ordnungsgemäß erfasst worden waren. Die Datenbank wurde am 01. Juni 2016 erneut gesperrt.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien:** 1. Männliche und weibliche Patienten sollten zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung ≥18 Jahre alt sein. 2. Die Diagnose Myasthenia gravis (MG) sollte durch folgende Tests gestellt worden sein: a. Positiver serologischer Test auf Acetylcholinrezeptor (AChR) - Antikörper, wie beim Screening bestätigt, und b. Einer der folgenden Punkte: i. Anamnese eines abnormalen neuromuskulären Übertragungstests, nachgewiesen durch Einzelfaserelektromyographie oder repetitive Nervenstimulation ii. Positiver Anticholinesterase-Test in der Vorgeschichte (z.B. Edrophoniumchlorid-Test) iii. Nachgewiesene Verbesserung der MG-Symptome unter oralen Cholinesterase-Inhibitoren beurteilt durch den Prüfarzt 3. Klinische Klassifikation der Myasthenia gravis Foundation of America Klasse II bis IV liegt beim Screening vor. 4. Myasthenia gravis – Activities of Daily Living (ADL) Gesamtskalenwert sollte beim Screening und bei der Randomisierung (Tag 1) ≥6 sein. 5. Patienten, auf die die folgenden Punkte zutreffen: a. Fehlgeschlagene Behandlung über 1 Jahr oder länger mit 2 oder mehr IST (entweder in Kombination oder als Monotherapie) (d.h. anhaltende Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens [anhaltende Schwäche, durchlebte Krisen, oder unfähig, IST zu tolerieren] trotz IST); oder b. Mindestens eine IST ist fehlgeschlagen und eine chronische Plasmapherese, Plasmaaustausch oder IVIg war erforderlich, um die Symptome zu kontrollieren (d.h. Patienten, die in den letzten 12 Monaten mindestens alle drei Monate eine Plasmaaustausch oder IVIg zur Behandlung von Muskelschwäche benötigten) i. Zu den erlaubten ISTs gehörten unter anderem Glukokortikoide, Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil, Methotrexat, Ciclosporin, Tacrolimus oder Cyclophosphamid. 6. Therapie mit Azathioprin: Patienten sollten seit mindestens 6 Monaten mit Azathioprin behandelt worden sein und seit mindestens 2 Monaten vor dem Screening eine konstante Dosierung erhalten.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		7. Wenn Patienten, die an der Studie teilnahmen, andere IST erhielten (d.h. Mycophenolat-Mofetil, Methotrexat, Ciclosporin, Tacrolimus oder Cyclophosphamid), sollten sie die IST seit mindestens 3 Monaten einnehmen und seit mindestens 1 Monat vor dem Screening eine konstante Dosierung erhalten haben. 8. Wenn Patienten, die an der Studie teilnahmen, orale Glukokortikoide erhielten, mussten sie vor dem Screening mindestens 4 Wochen (d.h. 28 Tage) lang eine konstante Dosierung eingenommen haben. 9. Wenn Patienten, die an der Studie teilnahmen, einen Cholinesterase-Inhibitor erhielten, mussten sie vor dem Screening mindestens 2 Wochen lang eine konstante Dosierung erhalten haben. 10. Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter mussten einen negativen Schwangerschaftstest (humanes Choriongonadotropin im Serum) vorweisen. Alle Patientinnen mussten während der Studie eine wirksame, zuverlässige und medizinisch zugelassene Verhütungsmethode während der Studie und bis zu 5 Monate nach Beendigung der Behandlung anzuwenden. 11. Die Patienten mussten eine schriftliche Einverständniserklärung abgeben. 12. Die Patienten müssen imstande und willens sein, die Anforderungen der Studie zu erfüllen. **Ausschlusskriterien** 1. Vorgeschichte eines Thymoms oder Neoplasoms des Thymus. 2. Thymektomie in der Vorgeschichte innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening. 3. Schwäche, die nur die Augenmuskeln oder die peri-okulären Muskeln betrifft (MGFA Klasse I). 4. Myasthene Krisen beim Screening (MGFA Klasse V) 5. Schwangerschaft oder Stillzeit 6. Jegliche systemische bakterielle oder andere Infektion, die nach Einschätzung des Prüfarztes klinisch bedeutsam war und nicht mit geeigneten Antibiotika behandelt worden war 7. Unbehandelte Meningokokken-Infektion 8. Behandlung mit IVIg innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung (Tag 1) 9. Behandlung mit Plasmaaustausch innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung (Tag 1) 10. Behandlung mit Rituximab innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening 11. Teilnahme an einer anderen klinischen Studie oder Exposition gegenüber einem anderen Prüfpräparat, Medizinprodukt oder Verfahren innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening 12. Frühere Behandlung mit Eculizumab 13. Überempfindlichkeit gegen murine Proteine oder gegen einen der Hilfsstoffe von Eculizumab 14. Jeder Gesundheitszustand, der nach Ansicht des Prüfarztes die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Teilnahme des Patienten an der Studie beeinträchtigen könnte, ein zusätzliches Risiko für den Patienten darstellt oder die Beurteilung des Patienten beeinträchtigt
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Sponsor war Alexion Pharmaceuticals, Inc, 352 Knotter Drive Cheshire, CT 06410, USA Es waren insgesamt 76 Studienzentren in 17 Ländern beteiligt (Nordamerika, Südamerika, Europa, Australien and Japan).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Während der doppelt verblindeten Studienphase erhielten die Patienten, je nachdem in welche Gruppe sie randomisiert wurden entweder die Prüfintervention (Eculizumab) oder die Vergleichsintervention (Placebo): *Prüfintervention* Initialdosis: Die Patienten erhielten 900 mg Eculizumab als intravenöse Infusion einmal wöchentlich (alle 7 ± 2 Tage) über 4 Wochen, gefolgt von 1200 mg Eculizumab als fünfte Dosis. Erhaltungsdosis: Die Patienten erhielten ab der sechsten Dosis alle zwei Wochen (alle 14 ± 2 Tage) Eculizumab 1200 mg als intravenöse Infusion. Ergänzende Dosis: Wurde eine Plasmapherese oder Plasmaaustausch aufgrund einer klinischen Verschlechterung als Notfalltherapie durchgeführt, wurde innerhalb von 60 Minuten nach Beendigung jeder Plasmapherese/Plasmaaustausch-Sitzung ein zusätzliches Studienmedikament (2 Ampullen, entsprechend 600 mg Eculizumab) verabreicht. Wenn die Plasmapherese/Plasmaaustausch an einem Tag mit regulärer Verabreichung der Studienmedikation durchgeführt wurde, erhielten die Patienten die reguläre Anzahl von Ampullen innerhalb von 60 Minuten nach jeder Plasmapherese/Plasmaaustausch-Sitzung. *Vergleichsintervention:* Das Placebo wurde nach dem gleichen Schema wie die Prüfintervention und ebenfalls als intravenöse Infusion verabreicht.
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	**Mortalität** • Inzidenz von Tod **Morbidität** • Veränderung von Alltagsaktivitäten gemessen anhand der Veränderung im Gesamtskalenwert oder im Skalenwert der Subkomponenten des Myasthenia gravis – Activities of Daily Living (MG-ADL) Fragebogen, sowie am Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert des MG-ADL • Ausprägung der Muskelschwäche bestimmt anhand der Veränderung im Gesamtskalenwert oder in Skalenwerten der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Validierung von Erhebungsinstrumenten	Subkomponenten des Quantitative Myasthenia gravis (QMG) Fragebogen, sowie im Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert des QMG und Veränderung im Gesamtskalenwert des Myasthenia gravis Composite (MGC) Fragebogen sowie Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert des MGC • Therapieansprechen ermittelt anhand der Myasthenia gravis Foundation of America Post-Intervention Status (MGFA-PIS) -Kategorie • Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen anhand der Veränderung im Skalenwert der European Quality of Life 5-Dimensions (EQ-5D) und dem Patientenanteil mit einer Verbesserung im Skalenwert der EQ-5D • Fatigue gemessen als Veränderung im Gesamtskalenwert des Neurological Quality of Life-Fatigue (Neuro-QoL-Fatigue) Fragebogen und dem Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert des Neuro-QoL-Fatigue **Lebensqualität** • Gesundheitsbezogene Lebensqualität ermittelt im 15-Component Myasthenia gravis Quality of Life (MG-QoL15) Fragebogen als Veränderung im Gesamtskalenwert sowie Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert **Sicherheit** • Inzidenz von Unerwünschten Ereignissen und Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignissen • Immunogenität festgestellt über Anti-drug Antikörper (ADA) • Suizidalität als Patientenanteil mit Suizidgedanken ermittelt anhand der Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) **PK/PD Parameter** • Pharmakokinetik (PK) Parameter: Maximale Serumkonzentration und Serumkonzentration von Ravulizumab am Ende eines Dosierungsintervalls • Pharmakodynamik (PD) Parameter: Serumkonzentration von freiem Komplementfaktor C5 **Erhebungszeitpunkte** • MG-ADL: Visite 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 14, 17, sowie zur „Follow up“-Phase und ggf. Visite bei klinischer Verschlechterung • QMG: Visite 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 14, 17, sowie zur „Follow up“-Phase und ggf. Visite bei klinischer Verschlechterung • MGC: Visite 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 14, 17, sowie zur „Follow up“-Phase und ggf. Visite bei klinischer Verschlechterung

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• MGFA-PIS: Visite 6, 10, 17, sowie zur „Follow up"-Phase EQ-5D: Visite 2, 6, 8, 10, 12, 14, 17 • C-SSRS: Visite 2, 10, 17 • Neuro-QoL Fatigue: Visite 2, 6, 8, 10, 12, 14, 17 • MG-QoL15: QMG: Visite 1, 2, 6, 8, 10, 12, 14, 17, sowie zur „Follow up"-Phase • Unerwünschte Ereignisse: Visite 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, sowie zur „Follow up"-Phase und ggf. Visite bei klinischer Verschlechterung • Anti-drug Antikörper: Visite 2, 6, 10, 17 • PK/PD: Visite 2, 3, 6, 8, 10, 14, 17 und ggf. zur Visite bei klinischer Verschlechterung
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Im Zuge des Amendments 3/2.0 wurde die Nachbeobachtungszeit aufgrund von PK-Merkmalen auf 8 Wochen verlängert, um das ECU-MG-301-Protokoll mit anderen laufenden Eculizumab-Studien abzustimmen, die ebenfalls eine 8-wöchige Nachbeobachtungszeit haben. Zudem wurde im Zuge dieses Amendments klargestellt, dass das Berichten von nicht-schwerwiegende UE ab der ersten Dosis der Studienmedikation begann und, dass das Berichten von schweren UEs begann, sobald die Geheimhaltungserklärung unterschrieben war. Im Zuge des Amendments 1/2.1 wurde die C-SSRS auf Japanisch übersetzt, und lag ab der letzten Visite als validierte Übersetzung vor.
7	**Fallzahl**	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	**Folgende Annahmen wurden bezüglich Fallzahlen und Power getroffen:** • 1:1 Randomisierung • Power 90 %, sowohl für primäre als auch für sekundäre Endpunkte • Beidseitiges Konfidenzintervall 5 % • Drop-out Rate 15 % • Es wird angenommen, dass die mittlere Veränderung zur Baseline im MG-ADL für Eculizumab bei 4 Punkten und bei Placebo bei 1,5 Punkten liegt, mit einer Standardabweichung von 3,25. Zudem wird davon ausgegangen, dass die mittlere Veränderung des QMG-Gesamtskalenwert bei Eculizumab 7 Punkte und bei Placebo 3 Punkte beträgt, mit einer Standardabweichung von 6, und dass die mittleren Rangunterschiede zwischen den Behandlungsgruppen für beide Endpunkte 3 Punkte betragen, mit einer Standardabweichung von 4. Die Berechnung der Stichprobengröße basiert auf einem t-Test. Auf Grundlage dieser Annahmen bietet eine Stichprobengröße von etwa 92 Probanden (46 Eculizumab und 46 Placebo) eine Power von 90 %, um einen Behandlungsunterschied nach 26 Wochen sowohl für MG-ADL als auch für den QMG-Gesamtskalenwert nachzuweisen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen	Für die Studie ECU-MG-301 war während der RCT-Phase keine Zwischenanalyse geplant.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Studienabbruch	
8	**Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge**	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden am ersten Tag im Verhältnis 1:1 in den Eculizumab-Arm oder den Placebo-Arm randomisiert. Es war geplant, etwa 92 Patienten in etwa 100 Zentren zu randomisieren, wobei 46 Patienten nach dem Zufallsprinzip Eculizumab und 46 Patienten nach dem Zufallsprinzip Placebo zugewiesen werden sollten. Es wurden insgesamt 126 Patienten randomisiert, von denen 63 Patienten dem Eculizumab-Arm und 63 Patienten dem Placebo-Arm zugeteilt wurden. Ein Patient wurde irrtümlich in den Eculizumab-Arm zugeteilt und schied vor Behandlungsbeginn aus der Studie aus.
8b	Einzelheiten (z.B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patienten wurden nach dem Faktor „MGFA Gruppe“ (IIa/IIIa, IVa, IIb/IIIb, IVb) stratifiziert.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z.B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Patienten wurden am ersten Tag über ein interaktives Sprach- oder Web-Response-System randomisiert und erhielten die erste Dosis des Studienmedikaments.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgte zentrenübergreifend über ein interaktives Sprach-/Web Response-System (IXRS).
11	**Verblindung**	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht	a) Die Patienten waren während der 26-wöchigen doppelt verblindeten Studienphase verblindet. b) Diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten (Prüfärzte und jegliches Personal am Studienstandort, jegliches Personal des Sponsors und von diesem beauftragte Personen), waren während der 26-wöchigen doppelt verblindeten Studienphase verblindet.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	c) Diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten waren ebenfalls verblindet. **Folgende Vorsichtsmaßnahmen wurden zusätzlich getroffen:** • Eine Entblindung sollte nur zur Sicherheit der Patienten vorgenommen werden. • Eine Entblindung kam nur in Frage, um die Sicherheit des Patienten sicherzustellen. Wenn der Prüfarzt eine Entblindung für erforderlich hielt, konnte er die Behandlung des Patienten mit Hilfe eines IXRS entblinden. Dafür musste der Prüfarzt das Datum, Uhrzeit und den Entblindungsgrund vermerken. Zudem sollte der Prüfarzt Alexions Medical Monitor über die Entblindung des Patienten informieren. Allerdings sollte der Prüfart dem Medical Monitor die Zuteilung zum Studienarm nicht mitteilen. • Wenn es sich um eine unerwartete oder damit zusammenhängende, SUE handelte, wurde die Verblindung nur für diesen speziellen Patienten unterbrochen. Die Verblindung sollte für die Personen, die für die laufende Durchführung der Studie verantwortlich sind (z.B. Management oder Monitore) beibehalten werden, und für diejenigen, die nach Abschluss der Studie für die Datenanalyse und die Interpretation der Ergebnisse zuständig waren, wie z.B. das Personal für biometrische Daten. • Unverblindete Informationen waren nur denjenigen zugänglich sein, die an der Sicherheitsberichterstattung an Gesundheitsbehörden, IECs und/oder IRBs beteiligt sein mussten. • Die Prüfärzte erhielt nur verblindete Informationen, es sei denn, unverblindete Informationen wurden aus Sicherheitsgründen für notwendig erachtet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht angezeigt. Sowohl Ravulizumab als auch Placebo wurden als Infusionen in gleicher Menge verabreicht.
12	**Statistische Methoden**	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Zusammenfassende Ergebnisse werden anhand der randomisierten Behandlungsgruppen dargestellt. Für alle Endpunkte, die auch in der unverblindeten Extensionsphase erhoben wurden, wird die Darstellung der Ergebnisse um diese Ergebnisse ergänzt. Sofern nicht anders angegeben, sollten Daten, die bei einer außerplanmäßigen Visite erhoben wurden, in die Patientenlisten aufgenommen werden, aber zwecks der zusammenfassenden Tabellen sollte keine Zuordnung zur planmäßigen Visite vorgenommen werden. Ungeplante Visiten sollten jedoch bei der Berechnung der Baseline berücksichtigt werden. **Kontinuierliche numerische Endpunkte** Kontinuierliche numerische Endpunkte werden mit folgenden Angaben beschrieben: Anzahl an Patienten ohne fehlende Daten (n), Mittelwert und SD, Minimum, Median und Maximum. **Kategorische Endpunkte**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Für kategorische Endpunkte werden die Anzahl und prozentualen Anteile der Patienten mit jedem möglichen Ergebnis dargestellt. Der Nenner für Prozente wird Personen mit fehlenden Daten einschließen. **Konfirmatorische Testung** Formal konfirmatorische statistische Hypothesentestung fand wie folgt statt: Die sekundären Endpunkte wurden sequenziell getestet, sofern die primäre Analyse statistisch signifikant war ($\alpha = 0,05$), sodass der Gesamt-Typ-1-Fehler über alle formalen Vergleiche ≤ 5 % bleibt. **Hypothesentest und Signifikanzniveau** Zur statistischen Bewertung des Signifikanzniveaus der patientenrelevanten Endpunkte wurden hierarchische Hypothesentests durchgeführt. Die primäre Hypothese betrifft den primären patientenrelevanten Endpunkt. Sofern die Nullhypothese für diesen verworfen wurde, wurden die sekundären Hypothesen der sekundären Endpunkte geprüft. ***Primäre Hypothese*** Die primäre Hypothese für diese Studie lautet, dass Eculizumab dem Placebo überlegen ist, was mit einer Verbesserung im MG-ADL-Gesamtskalenwert in Woche 26 einhergeht. Der Behandlungseffekt basiert auf dem primären Endpunkt und wurde anhand der Differenz der Mittelwerte zwischen der Eculizumab-Gruppe und der Placebo-Gruppe bei der Veränderung im MG-ADL-Gesamtskalenwert in Woche 26 gegenüber der Baseline, unabhängig von der Rescue-Therapie geschätzt. Ein niedrigerer Wert des entsprechenden Schätzwertes deutet auf einen vorteilhaften Behandlungseffekt hin. ***Sekundäre Hypothesen*** Die folgenden sekundären Hypothesen wurden in die schrittweise Multiplizitätsanpassung einbezogen (sofern die Nullhypothese für den primären Endpunkt verworfen wird): 1. Eculizumab ist dem Placebo hinsichtlich der Veränderung im QMG-Gesamtskalenwert in Woche 26 überlegen. 2. Eculizumab ist dem Placebo in Bezug auf eine Verbesserung im MG-ADL-Gesamtskalenwert um mindestens 3 Punkte in Woche 26 gegenüber der Baseline überlegen. 3. Eculizumab ist dem Placebo in Bezug auf eine Verbesserung im QMG-Gesamtskalenwert um mindestens 5 Punkte in Woche 26 gegenüber der Baseline überlegen. 4. Eculizumab ist dem Placebo bei der Verbesserung im MGC-Gesamtskalenwert in Woche 26 überlegen. 5. Eculizumab ist dem Placebo bei der Verbesserung im MG QoL15 Gesamtskalenwert in Woche 26 überlegen. Die Studie wurde so angelegt, dass der gesamte zweiseitige Typ-I-Fehler von $\alpha = 0,05$ kontrolliert wurde. Die primäre Nullhypothese wurde zunächst bei $\alpha = 0,05$ getestet. Falls statistisch signifikant, wurden fünf sekundäre Hypothesen mit einem geschlossenen Testverfahren in der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		folgenden Reihenfolge auf Überlegenheit getestet: 1. Eculizumab ist dem Placebo in Bezug auf die Zeit bis zur Verbesserung im MG-ADL-Gesamtskalenwert um mindestens 3 Punkte in Woche 26 gegenüber der Baseline überlegen. 2. Veränderung im Neuro-QoL-Fatigue-Gesamtskalenwert in Woche 26 im Vergleich zur Baseline. 3. Veränderung im EQ-5D Gesamtskalenwert in Woche 26 im Vergleich zur Baseline. 4. Veränderung im NIF in Woche 26 im Vergleich zur Baseline bei Patienten mit abnormen NIF zur Baseline Visite. 5. Veränderung im FVC in Woche 26 im Vergleich zur Baseline bei Patienten mit abnormen FVC zur Baseline Visite. 6. Veränderung in den individuellen Items des MG-ADL in Woche 26 im Vergleich zur Baseline in den Subkategorien bulbär (Item 1,2 und 3), respiratorisch (Items 4), Extremitäten (Items 5 und 6) und okulär (Items 7 und 8) für Probanden mit einem abnormen Baselinewert für das jeweilige Item oder die jeweilige Subkategorie. 7. Veränderung im MGFA-PIS in Woche 26 im Vergleich zur Baseline. Die Tests wurden von (#1) bis (#5) durchgeführt, und wenn keine statistische Signifikanz erreicht wurde (p-Wert > 0,05), wurden die nachfolgenden Endpunkte als statistisch nicht-signifikant angesehen und alle angezeigten p-Werte aus Analysen der unteren Hierarchie wurden als nominal angesehen. Schätzungen und Konfidenzintervalle wurden für alle diese sekundären Endpunkte berechnet, unabhängig vom Ergebnis des geschlossenen Testverfahrens. Bei diesem vordefinierten geschlossenen Testverfahren war keine Anpassung des Typ-I-Fehlers erforderlich. **Deskriptive Statistik** Für andere Analysen konnte ein deskriptiver p-Wert berechnet werden. Dies stellt ein Maß für das Ausmaß der Behandlungsgruppen-Unterschiede dar, relativ zur beobachteten Variabilität dieser Unterschiede. Der Begriff „statistisch signifikant“ wird hier nur deskriptiv genannt, nicht konfirmatorisch. **Analyse des primären Endpunktes** Die primäre Analyse vergleicht Eculizumab mit Placebo hinsichtlich der Patienten, die den primären Endpunkt erreichen. Dieser ist definiert als die Differenz der Mittelwerte des Eculizumab-Arms und des Kontrollarms in Woche 26 zur Baseline, unabhängig zur Rescue-Therapie. Die Baseline der RCT-Phase war definiert als der letzte verfügbare Messwert vor der ersten Infusion der Studienmedikation. **Analyse der sekundären Endpunkte** Die sekundären Endpunkte wurden hierarchisch auf Überlegenheit geprüft. Sofern die primäre Analyse des primären Endpunkts zu einem $\alpha = 0,05$ statistisch signifikant war, wurde statistisches Hypothesen-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Testen der sekundären Endpunkte in einer festgelegten Reihenfolge durchgeführt. Wenn ein Test statistisch signifikant war (α = 0,05), dann wird die in der Reihenfolge nächste statistische Analyse getestet (zu einem α = 0,05). Wenn an einem Punkt der Reihenfolge eine bestimmte Hypothese nicht statistisch signifikant ist (α = 0,05), wird das formale statistische Hypothesentesten beendet und keiner der folgenden Tests wird als statistisch signifikant betrachtet. Punktschätzungen und KI wurden für alle sekundären Wirksamkeitsendpunkte zu deskriptiven Zwecken berechnet, unabhängig davon, ob ein Mangel an Signifikanz eines Tests die Bewertung der nachfolgenden Tests ausschließt. **Sicherheits-Analysen** Die Ergebnisse zur Sicherheit werden gelistet und für die Safety Population dargestellt. Die Baseline ist definiert als die letzte verfügbare Visite vor der ersten Infusion mit der Studienmedikation. Alle Sicherheitsdaten werden in den jeweiligen Patienten Listen aufgeführt. Die physischen Untersuchungen werden nach Behandlungsarm zusammengefasst. Es werden Listen der physischen Untersuchungen und der Vitalparameter erstellt. Die Ergebnisse von Schwangerschaftstests werden in Probandenverzeichnissen zusammengefasst. **Hämatologie, Serum-Biochemie und Urinanalyse** Für jeden Laborparameter wird eine deskriptive Statistik für die einzelnen Visiten vorgelegt. Es werden Veränderungen gegenüber der Baseline sowie Shift-Tabellen für Laborparameter vorgestellt. Alle Laborwerte werden auf der Grundlage der vom Zentrallabor angegebenen Normbereiche als normal, unter normal (niedrig) oder über normal (hoch) eingestuft. Alle Labordaten werden in Tabellenform dargestellt. **Immunogenität** Die anhand von HAHA gemessene Immunogenität wird in tabellarischer Form nach Behandlungsgruppen zusammengefasst und in einer Auflistung für jeden einzelnen Patienten dargestellt. **Neisseria Meningitidis Impfung** Es wird eine nach Patienten aufgeschlüsselte Liste der N. meningitides-Impfungen erstellt, aus der das Datum der Impfungen für jeden Patienten nach Behandlungsgruppe hervorgeht. **Weitere Sicherheitsdaten** Eine Auflistung der EKG-Ergebnisse wird nach Behandlungsgruppe, Proband und Untersuchung präsentiert. Für jeden EKG-Parameter (einschließlich PR-, QRS-RR-, QTc-, QTcB- und QTcF-Werte) sowie für die Veränderung der EKG-Ergebnisse gegenüber dem Ausgangswert wird eine deskriptive Statistik nach Visite vorgelegt. Für die EKG-Ergebnisse werden auch die Veränderungen gegenüber der Baseline angegeben. EKG-Ausreißer für QTcF und QTcB (≥ 450 und < 480, ≥ 480 bis < 500 und ≥ 500 msec sowie Veränderungen gegenüber der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Baseline > 30 und ≤ 60 msec und > 60 msec) werden nach Behandlungsgruppe dargestellt. Die Anzahl und der Prozentsatz der Probanden mit beobachteter QT, QTcB oder QTcF, die eine der folgenden Bedingungen erfüllen, werden nach Behandlung und Zeitpunkt angegeben: • < 450 msec • 450 to ≤ 480 msec • > 480 to ≤ 500 msec • > 500 msec Die Anzahl und der prozentuale Anteil der Probanden, bei denen sich die QT-, QTcB- oder QTcF-Werte gegenüber dem Ausgangswert verändert haben und die eine der folgenden Bedingungen erfüllen, werden nach Behandlung und Zeitpunkt angegeben: • < 0 msec • 0 to ≤ 30 msec • > 30 to ≤ 60 msec • > 60 msec **Pharmakokinetik (PK)** PK wird für die PK-Population analysiert. **Lebensqualität (QoL)** Lebensqualität wird für die FAS-Population dargestellt. Für jedes der HRQoL-Instrumente werden Änderung von Baseline im Gesamtskalenwert, Skalenwert und zusammenfassende Skalenwerte, sofern geeignet, für jeden erhobenen Zeitpunkt insgesamt und je Behandlungsgruppe dargestellt. *MG-QoL15* Der MG-QoL15 ist ein Instrument zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, das speziell für Patienten mit MG entwickelt wurde. Die 15 Items werden anhand einer 5-Punkte-Skala von 0 (nie) bis 4 (sehr viel) bewertet. Der Gesamtskalenwert des MG-QoL15 reicht von 0 bis 60. Höhere Werte zeigen eine größere Unzufriedenheit mit MG-bezogenen Funktionsstörungen an. **Pharmakokinetische Analyse der zusätzlichen krankheitsbezogenen Biomarkern** Wo adäquate Daten vorliegen, werden zusammenfassende Tabellen der Änderung und/oder prozentualen Änderung von Baseline in explorativen Krankheits-bezogenen Biomarkern für jeden Zeitpunkt insgesamt und je Behandlungsgruppe dargestellt. Diese Analysen werden ggf. in einem separaten Bericht gezeigt.
12b	Weitere Analysen, wie z.B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Zusammenfassungen der primären und sekundären Endpunkte während der RCT-Phase werden für die folgenden Subgruppen nach Behandlungsarmen erstellt: • Geschlecht (männlich, weiblich), • Ethnizität (hispanisch oder Latino, nicht hispanisch oder Latino,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		nicht berichtet, unbekannt), • Rasse (Asiatisch, schwarz/afroamerikanisch), weiß, divers, unbekannt, andere) • Japanischer Abstammung (ja/nein), • Gewicht, • Größe, • BMI • Region (Nordamerika, Südamerika, Europa, pazifisches Asien, Japan) • Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation • MGFA Klasse beim Screening (IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa und IVb) • MGFA Klasse beim Screening (IIa/ IIIa, IIb,/IIIb, IVa oder IVb)
Resultate		
13	**Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)**	Siehe Abbildung 4-13
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Insgesamt wurden 126 Patienten randomisiert (63 Patienten im Eculizumab-Arm und 63 Patienten im Placebo-Arm) b) Davon erhielten im Placebo-Arm 63 Patienten und im Eculizumab-Arm 62 Patienten die Studienmedikation) c) Für das FAS wurden im Eculizumab-Arm 62 Patienten und im Placebo-Arm 63 Patienten berücksichtigt. Für das Safety Set wurden im Eculizumab-Arm 62 Patienten und im Placebo-Arm 63 Patienten berücksichtig.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Insgesamt 7 Patienten, die mit Placebo (n = 2) oder Eculizumab (n = 5) behandelt wurden, brachen die Studie ab. Davon waren bei 4 Patienten des Eculizumab-Arms behandlungsbedingte UE der Grund für den Abbruch der Studie. 3 Patienten zogen ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zurück, davon traten bei 2 Patienten des Placebo-Arms zur Zeit des Abbruchs Nebenwirkungen auf. Ein Patient wurde irrtümlich in den Eculizumab-Arm zugeteilt und schied vor Behandlungsbeginn aus der Studie aus.
14	**Aufnahme / Rekrutierung**	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der	Der erste Patient wurde am 30.April 2014 randomisiert und die Studie endete mit dem Database Lock am 15. April 2016. Nach dem Sperren der Datenbank wurde festgestellt, dass vier Patienten in der Studie inkonsistente Dateneinträge für Schlüsselparameter im Zusammenhang mit der klinischen Verschlechterung der MG aufwiesen, einschließlich der Verwendung von Rescue-Medikation. Dieser Befund erforderten die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Nachbeobachtung	Freischaltung der Datenbank am 22. April 2016, gefolgt von einer Überprüfung der Daten, um sicherzustellen, dass alle klinischen Verschlechterungen und die verwendeten Notfallmedikamente für jeden Patienten ordnungsgemäß erfasst worden waren. Die Datenbank wurde am 01. Juni 2016 erneut gesperrt. Der CSR mit dem primären Datenschnitt erschien am 11.Nov. 2016.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Das Ende der Studie wurde als die letzte Visite definiert, die der letzte Patient absolvierte. Die doppelt verblindete Phase wurde planmäßig beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

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

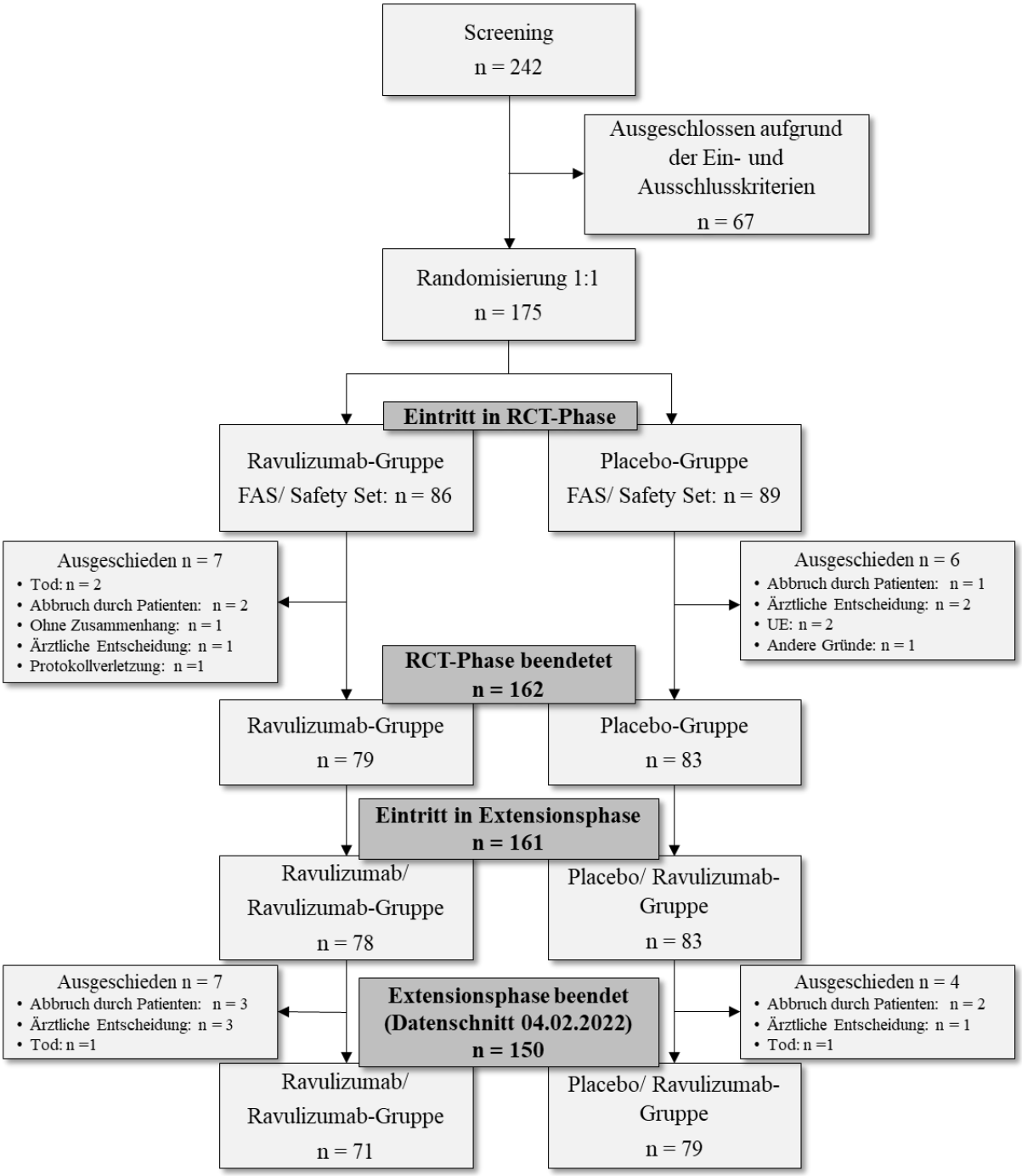

Abbildung 4-12: Flussdiagramm des Patientenflusses der Studie ALXN1210-MG-306

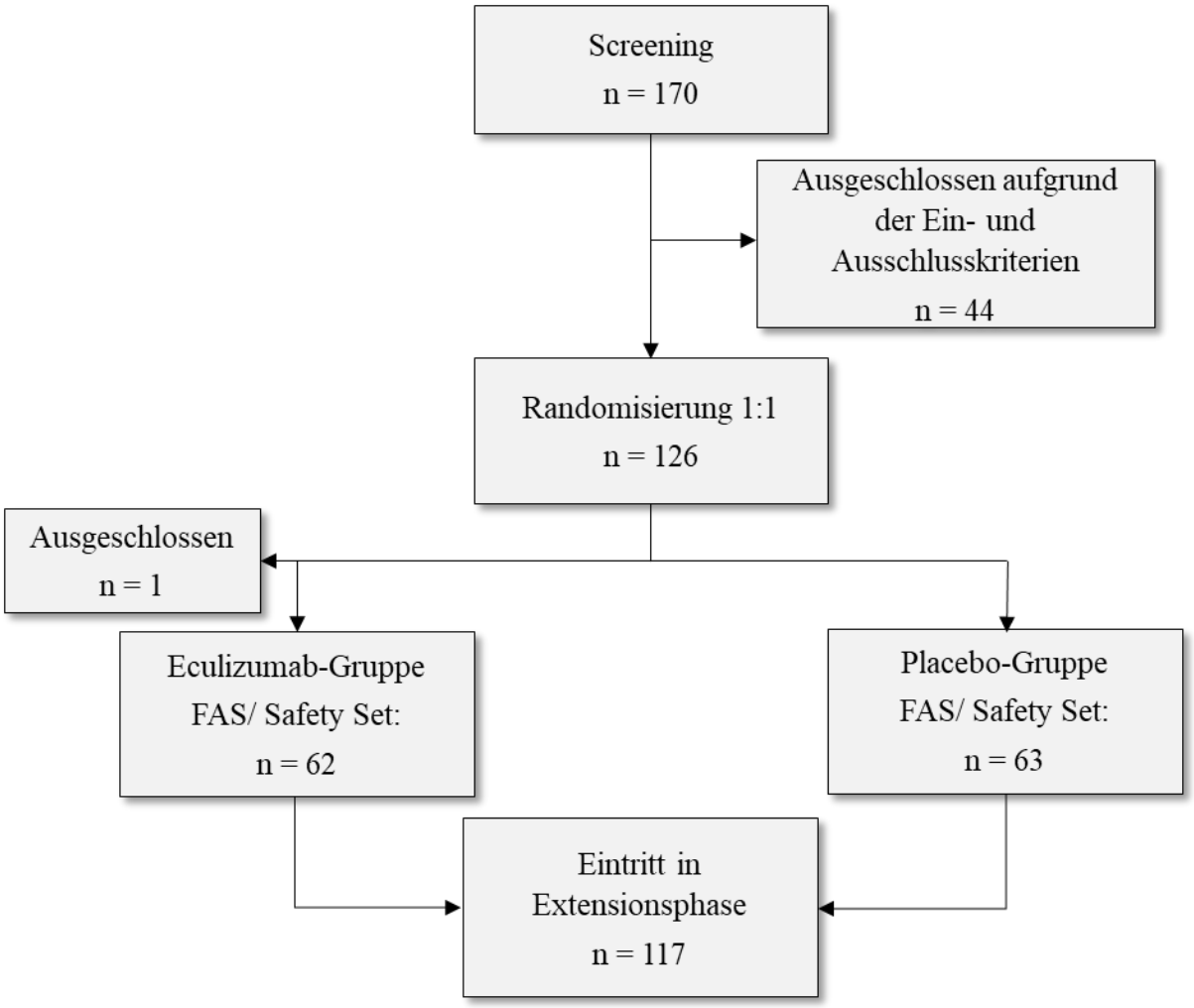

Abbildung 4-13: Flussdiagramm des Patientenflusses der Studie ECU-MG-301

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z.B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-172 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ALXN1210-MG-306

Studie: ALXN1210-MG-306

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Alexion Pharmaceuticals, Inc. (2021). ALXN1210-MG-306: Clinical Study Report (Version 1) (151)	Studienbericht
Alexion Pharmaceuticals Inc. (2021). ALXN1210-MG-306 CSR: 16.1.1 Protocol or amendment (153)	Studienprotokoll
Alexion Pharmaceuticals Inc. (2021) ALXN1210-MG-306 CSR: 16.1.9 Statistical methods analysis plan (154)	SAP

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

26-wöchige RCT-Phase

☒ **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 ALXN1210-MG-306 beginnt zunächst als eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelt verblindeten Phase 3-Studie über 26 Wochen.

Extensionsphase

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☒ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:
Ab Studienwoche 28 wurde die Studie unverblindet weitergeführt und alle Patienten wurden mit Ravulizumab behandelt.

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

26-wöchige RCT-Phase

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
Die Randomisierung und Verblindung erfolgte Zentren-übergreifend über ein interaktives Sprach-/Web Response-System (engl. interactive voice or web response system, IXRS).

Extensionsphase

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Randomisierung und Verblindung erfolgte für die 26-wöchige RCT-Phase Zentren-übergreifend über ein interaktives Sprach-/Web Response-System (engl. interactive voice or web response system, IXRS).

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Nicht zutreffend

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment")

26-wöchige RCT-Phase

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Randomisierung und Verblindung erfolgte Zentren-übergreifend über ein interaktives Sprach-/Web Response-System (engl. interactive voice or web response system, IXRS). Die Studie war doppelt verblindet entsprechend waren die Patienten, diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten (Prüfärzte und jegliches Personal am Studienstandort, jegliches Personal des Sponsors und von diesem beauftragte Personen) und diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten verblindet.

Extensionsphase

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Ab Woche 28 wurde die Studie unverblindet weitergeführt.

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:

Nicht zutreffend

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

26-wöchige RCT-Phase

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung und Verblindung erfolgte Zentren-übergreifend über ein interaktives Sprach-/Web Response-System (engl. interactive voice or web response system, IXRS). Die Studie war doppelt verblindet entsprechend waren die Patienten verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Randomisierung und Verblindung erfolgte Zentren-übergreifend über ein interaktives Sprach-/Web Response-System (engl. interactive voice or web response system, IXRS). Die Studie war doppelt verblindet entsprechend waren die Patienten, diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten (Prüfärzte und jegliches Personal am Studienstandort, jegliches Personal des Sponsors und von diesem beauftragte Personen) und diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten verblindet.

Extensionsphase

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Ab Woche 28 wurde die Studie unverblindet weitergeführt.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Ab Woche 28 wurde die Studie unverblindet weitergeführt.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

26-wöchige RCT-Phase

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Extensionsphase

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

26-wöchige RCT-Phase

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Extensionsphase

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

26-wöchige RCT-Phase

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es werden die Ergebnisse des FAS dargestellt. Die FAS-Population ist definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Ravulizumab oder Placebo erhalten haben. Da alle randomisierten Patienten eine Dosis Ravulizumab oder Placebo erhalten haben, umfasst das FAS alle randomisierten Patienten. Daher wird das FAS als eine adäquate Umsetzung des Intention-To-Treat (ITT) -Prinzips verstanden. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. Abschließend wird das Verzerrungspotential somit insgesamt als niedrig eingestuft.

Bei der Aufteilung des FAS in die Teilpopulationen wurde das Verzerrungspotential anhand der Baseline-Charakteristika geschätzt. Da auch hier eine Gleichverteilung und somit die Randomisierung innerhalb der Gruppen weiterhin bestand, wird für die Analysen der Teilpopulation a der Studie ALXN1210-MG-306 das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

Extensionsphase

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die offene Extensionsphase wurde das Verzerrungspotenzial aufgrund der fehlenden Randomisierung als „hoch" bewertet. Durch die fehlende Verblindung in der Extensionsphase besteht grundsätzlich ein Verzerrungspotenzial für die dargestellten Ergebnisse. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Veränderung von Alltagsaktivitäten

1. Verblindung der Endpunkterheber

26-wöchige RCT-Phase

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Studie war während der 26-wöchigen RCT Phase doppelt verblindet und entsprechend waren die Patienten, diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten (Prüfärzte und jegliches Personal am Studienstandort, jegliches Personal des Sponsors und von diesem beauftragte Personen) und diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten verblindet.

Extensionsphase

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Endpunkterheber waren zunächst verblindet. Nach Ablauf der doppelt verblindeten Studienphase von 26 Wochen wurde die Studie offen weitergeführt, wobei alle Patienten mit Ravulizumab behandelt wurden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

26-wöchige RCT-Phase

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es werden die Ergebnisse des FAS dargestellt. Die FAS-Population ist definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Ravulizumab erhalten haben. Da alle randomisierten Patienten eine Dosis Ravulizumab erhalten haben, umfasst das FAS alle randomisierten Patienten. Daher wird das FAS als eine adäquate Umsetzung des Intention-To-Treat (ITT) -Prinzips verstanden.

Extensionsphase

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es werden die Ergebnisse des FAS dargestellt. Die FAS-Population ist definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Ravulizumab erhalten haben. Da alle randomisierten Patienten eine Dosis Ravulizumab erhalten haben, umfasst das FAS alle randomisierten Patienten. Daher wird das FAS als eine adäquate Umsetzung des Intention-To-Treat (ITT) -Prinzips verstanden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

26-wöchige RCT-Phase

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

Extensionsphase

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

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

26-wöchige RCT-Phase

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es liegen keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, vor.

Extensionsphase

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es liegen keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, vor.

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

26-wöchige RCT-Phase

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Patienten im FAS sowie in der Teilpopulation a wurden gemäß Randomisierung und unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet, sodass das ITT-Prinzip adäquat erfüllt wurde. Sowohl die Studienteilnehmer wie auch die Prüfärzte und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation bzw. der Randomisierung verblindet, was unter anderem durch unabhängige externe Auswertung der Laborwerte möglich war. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Für den Endpunkt „Veränderung von Alltagsaktivitäten von gMG-Patienten anhand des MG-ADL“ wird somit ein geringes Verzerrungspotential angenommen.

Extensionsphase

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die offene Extensionsphase wurde das Verzerrungspotenzial aufgrund der fehlenden Randomisierung als „hoch“ bewertet. Dennoch sind die Ergebnisse zu einigen Endpunkten belastbar interpretierbar. Durch die fehlende Verblindung in der Extensionsphase besteht grundsätzlich ein Verzerrungspotenzial für die dargestellten Ergebnisse. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

Endpunkt: Ausprägung der Muskelschwäche

1. Verblindung der Endpunkterheber

26-wöchige RCT-Phase

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Studie war während der 26-wöchigen RCT Phase doppelt verblindet und entsprechend waren die Patienten, diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten (Prüfärzte und jegliches Personal am Studienstandort, jegliches Personal des Sponsors und von diesem beauftragte Personen) und diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten verblindet.

Extensionsphase

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Endpunkterheber waren zunächst verblindet. Nach Ablauf der doppelt verblindeten Studienphase von 26 Wochen wurde die Studie offen weitergeführt, wobei alle Patienten mit Ravulizumab behandelt wurden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

26-wöchige RCT-Phase

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es werden die Ergebnisse des FAS dargestellt. Die FAS-Population ist definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Ravulizumab erhalten haben. Da alle randomisierten Patienten eine Dosis Ravulizumab erhalten haben, umfasst das FAS alle randomisierten Patienten. Daher wird das FAS als eine adäquate Umsetzung des Intention-To-Treat (ITT) -Prinzips verstanden.

Extensionsphase

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es werden die Ergebnisse des FAS dargestellt. Die FAS-Population ist definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Ravulizumab erhalten haben. Da alle randomisierten Patienten eine Dosis Ravulizumab erhalten haben, umfasst das FAS alle randomisierten Patienten. Daher wird das FAS als eine adäquate Umsetzung des Intention-To-Treat (ITT) -Prinzips verstanden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

26-wöchige RCT-Phase

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

Extensionsphase

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

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

26-wöchige RCT-Phase

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es liegen keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, vor.

Extensionsphase

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es liegen keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, vor.

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

26-wöchige RCT-Phase

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Patienten im FAS sowie in der Teilpopulation a wurden gemäß Randomisierung und unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet, sodass das ITT-Prinzip adäquat erfüllt wurde. Sowohl die Studienteilnehmer wie auch die Prüfärzte und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation bzw. der Randomisierung verblindet, was unter anderem durch unabhängige externe Auswertung der Laborwerte möglich war. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Für den Endpunkt „Ausprägung der Muskelschwäche von gMG-Patienten anhand des QMG und MGC“ wird somit ein geringes Verzerrungspotential angenommen.

Extensionsphase

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die offene Extensionsphase wurde das Verzerrungspotenzial aufgrund der fehlenden Randomisierung als „hoch“ bewertet. Durch die fehlende Verblindung in der Extensionsphase besteht grundsätzlich ein Verzerrungspotenzial für die dargestellten Ergebnisse. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

Endpunkt: Therapieansprechen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Studie war während der 26-wöchigen RCT Phase doppelt verblindet und entsprechend waren die Patienten, diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten (Prüfärzte und jegliches Personal am Studienstandort, jegliches Personal des Sponsors und von diesem beauftragte Personen) und diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es werden die Ergebnisse des FAS dargestellt. Die FAS-Population ist definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Ravulizumab erhalten haben. Da alle randomisierten Patienten eine Dosis Ravulizumab erhalten haben, umfasst das FAS alle randomisierten Patienten. Daher wird das FAS als eine adäquate Umsetzung des Intention-To-Treat (ITT) -Prinzips verstanden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

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

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es liegen keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, vor.

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Die Patienten im FAS sowie in der Teilpopulation a wurden gemäß Randomisierung und unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet, sodass das ITT-Prinzip adäquat erfüllt wurde. Sowohl die Studienteilnehmer wie auch die Prüfärzte und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation bzw. der Randomisierung verblindet, was unter anderem durch unabhängige externe Auswertung der Laborwerte möglich war. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Für den Endpunkt „Therapieansprechen von gMG-Patienten anhand der MGFA-PIS Kategorie“ wird somit ein geringes Verzerrungspotential angenommen.

Endpunkt: Allgemeiner Gesundheitszustand

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Studie war während der 26-wöchigen RCT Phase doppelt verblindet und entsprechend waren die Patienten, diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten (Prüfärzte

und jegliches Personal am Studienstandort, jegliches Personal des Sponsors und von diesem beauftragte Personen) und diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es werden die Ergebnisse des FAS dargestellt. Die FAS-Population ist definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Ravulizumab erhalten haben. Da alle randomisierten Patienten eine Dosis Ravulizumab erhalten haben, umfasst das FAS alle randomisierten Patienten. Daher wird das FAS als eine adäquate Umsetzung des Intention-To-Treat (ITT) -Prinzips verstanden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

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

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es liegen keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, vor.

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Patienten im FAS sowie in der Teilpopulation a wurden gemäß Randomisierung und unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet, sodass das ITT-Prinzip adäquat erfüllt wurde. Sowohl die Studienteilnehmer wie auch die Prüfärzte und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation bzw. der Randomisierung verblindet, was unter anderem durch unabhängige externe Auswertung der Laborwerte möglich war. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Für den Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand von gMG-Patienten anhand der EQ-5D VAS“ wird somit ein geringes Verzerrungspotential angenommen.

Endpunkt: Hospitalisierung

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Studie war während der 26-wöchigen RCT Phase doppelt verblindet und entsprechend waren die Patienten, diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten (Prüfärzte

und jegliches Personal am Studienstandort, jegliches Personal des Sponsors und von diesem beauftragte Personen) und diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten verblindet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es werden die Ergebnisse des FAS dargestellt. Die FAS-Population ist definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Ravulizumab erhalten haben. Da alle randomisierten Patienten eine Dosis Ravulizumab erhalten haben, umfasst das FAS alle randomisierten Patienten. Daher wird das FAS als eine adäquate Umsetzung des Intention-To-Treat (ITT) -Prinzips verstanden.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

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

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es liegen keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, vor.

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Patienten im FAS sowie in der Teilpopulation a wurden gemäß Randomisierung und unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet, sodass das ITT-Prinzip adäquat erfüllt wurde. Sowohl die Studienteilnehmer wie auch die Prüfärzte und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation bzw. der Randomisierung verblindet, was unter anderem durch unabhängige externe Auswertung der Laborwerte möglich war. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Für den Endpunkt „Hospitalisierung von gMG-Patienten“ wird somit ein geringes Verzerrungspotential angenommen.

Endpunkt: Fatigue

1. Verblindung der Endpunkterheber

26-wöchige RCT-Phase

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Studie war während der 26-wöchigen RCT Phase doppelt verblindet und entsprechend waren die Patienten, diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten (Prüfärzte und jegliches Personal am Studienstandort, jegliches Personal des Sponsors und von diesem beauftragte Personen) und diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten verblindet.

Extensionsphase

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Endpunkterheber waren zunächst verblindet. Nach Ablauf der doppelt verblindeten Studienphase von 26 Wochen wurde die Studie offen weitergeführt, wobei alle Patienten mit Ravulizumab behandelt wurden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

26-wöchige RCT-Phase

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es werden die Ergebnisse des FAS dargestellt. Die FAS-Population ist definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Ravulizumab erhalten haben. Da alle randomisierten Patienten eine Dosis Ravulizumab erhalten haben, umfasst das FAS alle randomisierten Patienten. Daher wird das FAS als eine adäquate Umsetzung des Intention-To-Treat (ITT) -Prinzips verstanden.

Extensionsphase

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es werden die Ergebnisse des FAS dargestellt. Die FAS-Population ist definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Ravulizumab erhalten haben. Da alle randomisierten Patienten eine Dosis Ravulizumab erhalten haben, umfasst das FAS alle randomisierten Patienten. Daher wird das FAS als eine adäquate Umsetzung des Intention-To-Treat (ITT) -Prinzips verstanden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

26-wöchige RCT-Phase

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

Extensionsphase

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

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

26-wöchige RCT-Phase

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es liegen keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, vor.

Extensionsphase

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es liegen keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, vor.

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

26-wöchige RCT-Phase

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Patienten im FAS sowie in der Teilpopulation a wurden gemäß Randomisierung und unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet, sodass das ITT-Prinzip adäquat erfüllt wurde. Sowohl die Studienteilnehmer wie auch die Prüfärzte und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation bzw. der Randomisierung verblindet, was unter anderem durch unabhängige externe Auswertung der Laborwerte möglich war. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Für den Endpunkt „Fatigue von gMG-Patienten anhand des Neuro-QoL-Fatigue“ wird somit ein geringes Verzerrungspotential angenommen.

Extensionsphase

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die offene Extensionsphase wurde das Verzerrungspotenzial aufgrund der fehlenden Randomisierung als „hoch“ bewertet. Durch die fehlende Verblindung in der Extensionsphase besteht grundsätzlich ein Verzerrungspotenzial für die dargestellten Ergebnisse. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität

1. Verblindung der Endpunkterheber

26-wöchige RCT-Phase

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Studie war während der 26-wöchigen RCT Phase doppelt verblindet und entsprechend waren die Patienten, diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten (Prüfärzte

und jegliches Personal am Studienstandort, jegliches Personal des Sponsors und von diesem beauftragte Personen) und diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten verblindet.

Extensionsphase

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Endpunkterheber waren zunächst verblindet. Nach Ablauf der doppelt verblindeten Studienphase von 26 Wochen wurde die Studie offen weitergeführt, wobei alle Patienten mit Ravulizumab behandelt wurden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

26-wöchige RCT-Phase

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es werden die Ergebnisse des FAS dargestellt. Die FAS-Population ist definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Ravulizumab erhalten haben. Da alle randomisierten Patienten eine Dosis Ravulizumab erhalten haben, umfasst das FAS alle randomisierten Patienten. Daher wird das FAS als eine adäquate Umsetzung des Intention-To-Treat (ITT) -Prinzips verstanden.

Extensionsphase

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es werden die Ergebnisse des FAS dargestellt. Die FAS-Population ist definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Ravulizumab erhalten haben. Da alle randomisierten Patienten eine Dosis Ravulizumab erhalten haben, umfasst das FAS alle randomisierten Patienten. Daher wird das FAS als eine adäquate Umsetzung des Intention-To-Treat (ITT) -Prinzips verstanden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

26-wöchige RCT-Phase

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

Extensionsphase

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

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

26-wöchige RCT-Phase

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es liegen keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, vor.

Extensionsphase

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es liegen keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, vor.

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

26-wöchige RCT-Phase

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Patienten im FAS sowie in der Teilpopulation a wurden gemäß Randomisierung und unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet, sodass das ITT-Prinzip adäquat erfüllt wurde. Sowohl die Studienteilnehmer wie auch die Prüfärzte und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation bzw. der Randomisierung verblindet, was unter anderem durch unabhängige externe Auswertung der Laborwerte möglich war. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität von gMG-Patienten anhand des MG-QoL15r“ wird somit ein geringes Verzerrungspotential angenommen.

Extensionsphase

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die offene Extensionsphase wurde das Verzerrungspotenzial aufgrund der fehlenden Randomisierung als „hoch“ bewertet. Durch die fehlende Verblindung in der Extensionsphase besteht grundsätzlich ein Verzerrungspotenzial für die dargestellten Ergebnisse. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

26-wöchige RCT-Phase

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Studie war während der 26-wöchigen RCT Phase doppelt verblindet und entsprechend waren die Patienten, diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten (Prüfärzte und jegliches Personal am Studienstandort, jegliches Personal des Sponsors und von diesem beauftragte Personen) und diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten verblindet.

Extensionsphase

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Endpunkterheber waren zunächst verblindet. Nach Ablauf der doppelt verblindeten Studienphase von 26 Wochen wurde die Studie offen weitergeführt, wobei alle Patienten mit Ravulizumab behandelt wurden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

26-wöchige RCT-Phase

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es werden die Ergebnisse des FAS dargestellt. Die FAS-Population ist definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Ravulizumab erhalten haben. Da alle randomisierten Patienten eine Dosis Ravulizumab erhalten haben, umfasst das FAS alle randomisierten Patienten. Daher wird das FAS als eine adäquate Umsetzung des Intention-To-Treat (ITT) -Prinzips verstanden.

Extensionsphase

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es werden die Ergebnisse des FAS dargestellt. Die FAS-Population ist definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Ravulizumab erhalten haben. Da alle randomisierten Patienten eine Dosis Ravulizumab erhalten haben, umfasst das FAS alle randomisierten Patienten. Daher wird das FAS als eine adäquate Umsetzung des Intention-To-Treat (ITT) -Prinzips verstanden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

26-wöchige RCT-Phase

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

Extensionsphase

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

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

26-wöchige RCT-Phase

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es liegen keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, vor.

Extensionsphase

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es liegen keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, vor.

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

26-wöchige RCT-Phase

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Patienten im FAS sowie in der Teilpopulation a wurden gemäß Randomisierung und unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet, sodass das ITT-Prinzip adäquat erfüllt wurde. Sowohl die Studienteilnehmer wie auch die Prüfärzte und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation bzw. der Randomisierung verblindet, was unter anderem durch unabhängige externe Auswertung der Laborwerte möglich war. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von gMG-Patienten" wird somit ein geringes Verzerrungspotential angenommen.

Extensionsphase

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die offene Extensionsphase wurde das Verzerrungspotenzial aufgrund der fehlenden Randomisierung als „hoch" bewertet. Durch die fehlende Verblindung in der Extensionsphase besteht grundsätzlich ein Verzerrungspotenzial für die dargestellten Ergebnisse. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

Studie: ECU-MG-301

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Alexion Pharmaceuticals Inc. (2016). ECU-MG-301: Clinical Study Report (158)	Studienbericht
Alexion Pharmaceuticals Inc. (2016). ECU-MG-301 CSR: 16.1.1 Protocol or amendment (173)	Studienprotokoll
Alexion Pharmaceuticals Inc. (2016). ECU-MG-301 CSR: 16.1.9 Statistical methods analysis plan (174)	SAP

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 ECU-MG-301 ist eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelt verblindeten Phase 3-Studie über 26 Wochen.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Randomisierung und Verblindung erfolgte Zentren-übergreifend über ein interaktives Sprach-/Web Response-System (engl. interactive voice or web response system, IXRS).

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Nicht zutreffend

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment")

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Randomisierung und Verblindung erfolgte Zentren-übergreifend über ein interaktives Sprach-/Web Response-System (engl. interactive voice or web response system, IXRS). Die Studie war doppelt verblindet entsprechend waren die Patienten, diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten (Prüfärzte und jegliches Personal am Studienstandort, jegliches Personal des Sponsors und von diesem beauftragte Personen) und diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten verblindet.

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:

Nicht zutreffend

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung und Verblindung erfolgte Zentren-übergreifend über ein interaktives Sprach-/Web Response-System (engl. interactive voice or web response system, IXRS). Die Studie war doppelt verblindet entsprechend waren die Patienten verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung und Verblindung erfolgte Zentren-übergreifend über ein interaktives Sprach-/Web Response-System (engl. interactive voice or web response system, IXRS). Die Studie war doppelt verblindet entsprechend waren die Patienten, diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten (Prüfärzte und jegliches Personal am Studienstandort, jegliches Personal des Sponsors und von diesem beauftragte Personen) und diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es werden die Ergebnisse des FAS dargestellt. Die FAS-Population ist definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Eculizumab oder Placebo erhalten haben. Da alle randomisierten Patienten eine Dosis Ravulizumab oder Placebo erhalten haben, umfasst das FAS alle randomisierten Patienten. Daher wird das FAS als eine adäquate Umsetzung des Intention-To-Treat (ITT) -Prinzips verstanden. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. Abschließend wird das Verzerrungspotential somit insgesamt als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Veränderung von Alltagsaktivitäten

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Studie war während der 26-wöchigen RCT Phase doppelt verblindet und entsprechend waren die Patienten, diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten (Prüfärzte und jegliches Personal am Studienstandort, jegliches Personal des Sponsors und von diesem beauftragte Personen) und diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten verblindet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es werden die Ergebnisse des FAS dargestellt. Die FAS-Population ist definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Eculizumab oder Placebo erhalten haben. Da alle randomisierten Patienten eine Dosis Eculizumab oder Placebo erhalten haben, umfasst das FAS alle randomisierten Patienten. Daher wird das FAS als eine adäquate Umsetzung des Intention-To-Treat (ITT) -Prinzips verstanden.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

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

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es liegen keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, vor.

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Patienten im FAS wurden gemäß Randomisierung und unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet, sodass das ITT-Prinzip adäquat erfüllt wurde. Sowohl die Studienteilnehmer wie auch die Prüfärzte und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation bzw. der Randomisierung verblindet, was unter anderem durch unabhängige externe Auswertung der Laborwerte möglich war. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Für den Endpunkt „Veränderung von Alltagsaktivitäten von gMG-Patienten anhand des MG-ADL“ wird somit ein geringes Verzerrungspotential angenommen.

Endpunkt: Ausprägung der Muskelschwäche

9. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Studie war während der 26-wöchigen RCT Phase doppelt verblindet und entsprechend waren die Patienten, diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten (Prüfärzte und jegliches Personal am Studienstandort, jegliches Personal des Sponsors und von diesem beauftragte Personen) und diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten verblindet.

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es werden die Ergebnisse des FAS dargestellt. Die FAS-Population ist definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Eculizumab oder Placebo erhalten haben. Da alle randomisierten Patienten eine Dosis Eculizumab oder Placebo erhalten haben, umfasst das FAS alle randomisierten Patienten. Daher wird das FAS als eine adäquate Umsetzung des Intention-To-Treat (ITT) -Prinzips verstanden.

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

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

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es liegen keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, vor.

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Patienten im FAS wurden gemäß Randomisierung und unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet, sodass das ITT-Prinzip adäquat erfüllt wurde. Sowohl die Studienteilnehmer wie auch die Prüfärzte und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation bzw. der Randomisierung verblindet, was unter anderem durch unabhängige externe Auswertung der Laborwerte möglich war. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Für den Endpunkt „Ausprägung der Muskelschwäche von gMG-Patienten anhand des QMG und MGC“ wird somit ein geringes Verzerrungspotential angenommen.

Endpunkt: Allgemeiner Gesundheitszustand

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Studie war während der 26-wöchigen RCT Phase doppelt verblindet und entsprechend waren die Patienten, diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten (Prüfärzte und jegliches Personal am Studienstandort, jegliches Personal des Sponsors und von diesem beauftragte Personen) und diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es werden die Ergebnisse des FAS dargestellt. Die FAS-Population ist definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Eculizumab oder Placebo erhalten haben. Da alle randomisierten Patienten eine Dosis Eculizumab oder Placebo erhalten haben, umfasst das FAS alle randomisierten Patienten. Daher wird das FAS als eine adäquate Umsetzung des Intention-To-Treat (ITT) -Prinzips verstanden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

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

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es liegen keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, vor.

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Die Patienten im FAS wurden gemäß Randomisierung und unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet, sodass das ITT-Prinzip adäquat erfüllt wurde. Sowohl die Studienteilnehmer wie auch die Prüfärzte und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation bzw. der Randomisierung verblindet, was unter anderem durch unabhängige externe Auswertung der Laborwerte möglich war. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Für den Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand von gMG-Patienten anhand der EQ-5D VAS“ wird somit ein geringes Verzerrungspotential angenommen.

Endpunkt: Fatigue

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Studie war während der 26-wöchigen RCT Phase doppelt verblindet und entsprechend waren die Patienten, diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten (Prüfärzte und jegliches Personal am Studienstandort, jegliches Personal des Sponsors und von diesem beauftragte Personen) und diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es werden die Ergebnisse des FAS dargestellt. Die FAS-Population ist definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Eculizumab oder Placebo erhalten haben. Da alle randomisierten Patienten eine Dosis Eculizumab oder Placebo erhalten haben, umfasst das FAS alle randomisierten Patienten. Daher wird das FAS als eine adäquate Umsetzung des Intention-To-Treat (ITT) -Prinzips verstanden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

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

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es liegen keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, vor.

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Die Patienten im FAS wurden gemäß Randomisierung und unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet, sodass das ITT-Prinzip adäquat erfüllt wurde. Sowohl die Studienteilnehmer wie auch die Prüfärzte und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation bzw. der Randomisierung verblindet, was unter anderem durch unabhängige externe Auswertung der Laborwerte möglich war. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Für den Endpunkt „Fatigue von gMG-Patienten anhand des Neuro-QoL-Fatigue“ wird somit ein geringes Verzerrungspotential angenommen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Studie war während der 26-wöchigen RCT Phase doppelt verblindet und entsprechend waren die Patienten, diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten (Prüfärzte und jegliches Personal am Studienstandort, jegliches Personal des Sponsors und von diesem beauftragte Personen) und diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es werden die Ergebnisse des FAS dargestellt. Die FAS-Population ist definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Eculizumab oder Placebo erhalten haben. Da alle randomisierten Patienten eine Dosis Eculizumab oder Placebo erhalten haben, umfasst das FAS alle randomisierten Patienten. Daher wird das FAS als eine adäquate Umsetzung des Intention-To-Treat (ITT) -Prinzips verstanden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

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

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es liegen keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, vor.

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Die Patienten im FAS wurden gemäß Randomisierung und unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet, sodass das ITT-Prinzip adäquat erfüllt wurde. Sowohl die Studienteilnehmer wie auch die Prüfärzte und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation bzw. der Randomisierung verblindet, was unter anderem durch unabhängige externe Auswertung der Laborwerte möglich war. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird somit ein geringes Verzerrungspotential angenommen.

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.

<u>für randomisierte Studien:</u>

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: <u>Eines der folgenden Merkmale trifft zu:</u>
- 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, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u>

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: <u>Eines der folgenden Merkmale trifft zu:</u>
- 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, <u>obligate</u> 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: Tabellarische Darstellung aller Subgruppenanalysen (unabhängig vom p-Interaktionswert) – RCT

In diesem Anhang 4-G werden zusätzlich zu den in Abschnitt 4.3.1.3.6 präsentierten Subgruppen mit einem Interaktions-p-Wert von < 0,05 alle Subgruppenanalysen unabhängig von ihrem Interaktions-p-Wert präsentiert, bei denen in den resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten vorhanden waren bzw. sofern bei binären Endpunkten in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.

Die Subgruppenanalysen wurden für die RCT-Phase der Studie ALXN1210-MG-306 im FAS bzw. im Safety Set durchgeführt und werden im Folgenden präsentiert.

Verbesserung von Alltagsaktivitäten im MG-ADL-Gesamtskalenwert

Veränderung relativ zur Baseline im MG-ADL-Gesamtskalenwert

Tabelle 4-173: Vollständige Ergebnisse der Subgruppenanalyse – Veränderung relativ zur Baseline im MG-ADL-Gesamtskalenwert

Subgruppe	Statistik	Placebo (N=89)	Ravulizumab (N=86)	Behandlungs-effekt (Ravulizumab - Placebo)	Hedges' g 95 %-KI p-Wert
Veränderung im MG-ADL-Gesamtskalenwert, Subgruppenmerkmal: Alter, Interaktion: p = 0,1782					
18 – 65 Jahre	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	58 -1,3 (0,42) -2,1; -0,5	52 -3,0 (0,45) -3,9; -2,2	 -1,7 (0,59) -2,9; -0,6	-0,54 -0,92; -0,16 0,0039
Über 65 Jahre	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	24 -1,4 (0,68) -2,7; -0,0	26 -2,9 (0,64) -4,2; -1,6	 -1,5 (0,88) -3,2; 0,2	-0,46 -1,02; 0,11 0,0881
Veränderung im MG-ADL-Gesamtskalenwert, Subgruppenmerkmal: Geschlecht, Interaktion: p = 0,4339					
Männlich	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	41 -1,1 (0,51) -2,1; -0,1	37 -2,8 (0,53) -3,8; -1,7	 -1,6 (0,70) -3,0; -0,2	-0,50 -0,95; -0,04 0,0215
Weiblich	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	41 -1,6 (0,50) -2,6; -0,6	41 -3,3 (0,50) -4,3; -2,3	 -1,7 (0,68) -3,0; -0,3	-0,52 -0,96; -0,08 0,0160
Veränderung im MG-ADL-Gesamtskalenwert, Subgruppenmerkmal: Region, Interaktion: p = 0,7143					
Nordamerika	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	38 -1,9 (0,51) -2,9; -0,9	37 -3,5 (0,51) -4,5; -2,5	 -1,6 (0,72) -3,0; -0,2	-0,51 -0,97; -0,05 0,0278
Europa	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	30 -0,9 (0,57) -2,0; 0,2	28 -2,7 (0,58) -3,8; -1,5	 -1,8 (0,81) -3,4; -0,2	-0,58 -1,11; -0,05 0,0282
Asien-Pazifik	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	9 -1,5 (1,06) -3,6; 0,6	8 -3,1 (1,09) -5,3; -1,0	 -1,6 (1,52) -4,6; 1,4	-0,51 -1,47; 0,47 0,2955
Japan	n	5 -2,0 (1,30)	5 -3,2 (1,34)	 -1,2 (1,87)	-0,42 -1,66; 0,85

Subgruppe	Statistik	Placebo (N=89)	Ravulizumab (N=86)	Behandlungs-effekt (Ravulizumab - Placebo)	Hedges' g 95 %-KI p-Wert
	LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	-4,5; 0,6	-5,9; -0,6	-4,9; 2,4	0,5084
Veränderung im MG-ADL-Gesamtskalenwert, Subgruppenmerkmal: IST zur Baseline, Interaktion: p = 0,2733					
Nur Glukokortikoide	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	17 -2,1 (0,78) -3,6; -0,5	17 -4,1 (0,74) -5,6; -2,6	 -2,0 (1,04) -4,1; 0,0	-0,65 -1,34; 0,04 0,0521
Nur andere IST	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	16 -0,9 (0,80) -2,5; 0,7	20 -4,0 (0,74) -5,5; -2,5	 -3,1 (1,05) -5,2; -1,0	-0,95 -1,64; -0,25 0,0036
Glukokortikoide und andere IST	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	45 -1,8 (0,47) -2,7; -0,8	31 -2,3 (0,55) -3,4; -1,2	 -0,6 (0,71) -2,0; 0,8	-0,18 -0,64; 0,28 0,4218
Keine	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	4 1,4 (1,41) -1,4; 4,1	10 -2,3 (1,01) -4,3; -0,3	 -3,7 (1,71) -7,1; -0,3	-1,19 -2,42; 0,08 0,0321
Veränderung im MG-ADL-Gesamtskalenwert, Subgruppenmerkmal: MGFA Klassifikation zur Baseline, Interaktion: p = 0,0627					
II	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	35 -1,6 (0,53) -2,6; -0,5	37 -2,4 (0,52) -3,5; -1,4	 -0,9 (0,71) -2,3; 0,5	-0,28 -0,74; 0,18 0,2195
III	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	43 -1,7 (0,49) -2,6; -0,7	36 -3,5 (0,52) -4,6; -2,5	 -1,8 (0,68) -3,2; -0,5	-0,58 -1,03; -0,13 0,0072
IV	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	4 2,0 (1,46) -0,9; 4,9	5 -4,4 (1,36) -7,1; -1,7	 -6,4 (1,96) -10,3; -2,6	-2,15 -3,82; -0,39 0,0013

Die Baseline war definiert als der letzte verfügbare Messwert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments.

Die LS Mittelwerte und der Behandlungseffekt wurden anhand eines MMRM berechnet, welches die Behandlungsgruppe, den Stratifizierungsfaktor Region, den Wert zur Baseline, die Visite, die Interaktion zwischen Visite und Behandlungsgruppe, das Subgruppenmerkmal, die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal und die Interaktion zwischen Behandlung, Subgruppenmerkmal und Visite umfasste.

Der p-Wert stammt aus der eingeschränkten maximalen wahrscheinlichkeitsbasierten (REML) MMRM Analyse, die prüft, ob die LS Mittelwerte für die beiden Behandlungsgruppen identisch sind. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet.

Die Effektgröße wurde mit Hilfe von Hedges' g geschätzt und mit dem entsprechenden exakten 95 %-KI angegeben.

KI: Konfidenzintervall; IST: immunsuppressive Therapy; LS: Least square; MGFA: Myasthenia Gravis Foundation of America; N: Gesamtanzahl an Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patienten im Analyseset; SE: Standardfehler.

Patientenanteil mit einer Verbesserung im MG-ADL-Gesamtskalenwert um mindestens 3 Punkte

Tabelle 4-174: Vollständige Ergebnisse der Subgruppenanalyse – Patientenanteil mit einer Verbesserung um mindestens 3 Punkte im MG-ADL-Gesamtskalenwert

Subgruppe	Placebo (N=89) n/N (%) 95 %-KI [a]	Ravulizumab (N=86) n/N (%) 95 %-KI [a]	Differenz % 95 %-KI [b]	OR 95 %-KI [c]	RR 95 %-KI [c]	p-Wert [d]
Patientenanteil mit einer Verbesserung um ≥3 Punkte im MG-ADL-Gesamtskalenwert, Subgruppenmerkmal: Alter, Interaktion: p = 0,6363						
18 – 65 Jahre	22/58 (37,9) 25,5; 51,6	30/52 (57,7) 43,2; 71,3	19,8 -0,4; 39,9	2,2 1,0; 4,8	1,5 1,0; 2,3	0,0554
Über 65 Jahre	8/24 (33,3) 15,6; 55,3	17/26 (65,4) 44,3; 82,8	32,1 1,8; 62,3	3,8 1,2; 12,2	2,0 1,0; 3,7	0,0465
Patientenanteil mit einer Verbesserung um ≥3 Punkte im MG-ADL-Gesamtskalenwert, Subgruppenmerkmal: Geschlecht, Interaktion: p = 0,8270						
Männlich	16/41 (39,0) 24,2; 55,5	23/37 (62,2) 44,8; 77,5	23,1 -1,0; 47,3	2,6 1,0; 6,4	1,6 1,0; 2,5	0,0690
Weiblich	14/41 (34,1) 20,1; 50,6	24/41 (58,5) 42,1; 73,7	24,4 1,0; 47,8	2,7 1,1; 6,7	1,7 1,0; 2,8	0,0456
Patientenanteil mit einer Verbesserung um ≥3 Punkte im MG-ADL-Gesamtskalenwert, Subgruppenmerkmal: Region, Interaktion: p = 0,8849						
Nordamerika	16/38 (42,1) 26,3; 59,2	25/37 (67,6) 50,2; 82,0	25,5 1,0; 49,9	2,9 1,1; 7,4	1,6 1,0; 2,5	0,0372
Europa	9/30 (30,0) 14,7; 49,4	13/28 (46,4) 27,5; 66,1	16,4 -11,7; 44,6	2,0 0,7; 5,9	1,5 0,8; 3,0	0,2797
Asien-Pazifik	3/9 (33,3) 7,5; 70,1	5/8 (62,5) 24,5; 91,5	29,2 -28,2; 86,5	3,3 0,5; 24,4	1,9 0,6; 5,5	0,3469
Japan	2/5 (40,0) 5,3; 85,3	4/5 (80,0) 28,4; 99,5	40,0 -35,4; 100,0	6,0 0,4; 101,6	2,0 0,6; 6,4	0,5238
Patientenanteil mit einer Verbesserung um ≥3 Punkte im MG-ADL-Gesamtskalenwert, Subgruppenmerkmal: IST zur Baseline, Interaktion: p = 0,0753						
Nur Glukokortikoide	7/17 (41,2) 18,4; 67,1	13/17 (76,5) 50,1; 93,2	35,3 -1,5; 72,1	4,6 1,1; 20,4	1,9 1,0; 3,5	0,0799
Nur andere IST	3/16 (18,8) 4,0; 45,6	15/20 (75,0) 50,9; 91,3	56,3 23,7; 88,8	13,0 2,6; 65,2	4,0 1,4; 11,4	0,0020
Glukokortikoide und andere IST	19/45 (42,2) 27,7; 57,8	16/31 (51,6) 33,1; 69,8	9,4 -16,1; 34,9	1,5 0,6; 3,7	1,2 0,8; 2,0	0,4862
Keine	1/4 (25,0) 0,6; 80,6	3/10 (30,0) 6,7; 65,2	5,0 -63,6; 73,6	1,3 0,1; 18,0	1,2 0,2; 8,4	1,0000
Patientenanteil mit einer Verbesserung um ≥3 Punkte im MG-ADL-Gesamtskalenwert, Subgruppenmerkmal: MGFA Klassifikation zur Baseline, Interaktion: p = 0,3310						
II	14/35 (40,0) 23,9; 57,9	20/37 (54,1) 36,9; 70,5	14,1 -11,6; 39,7	1,8 0,7; 4,5	1,4 0,8; 2,2	0,2491

Subgruppe	Placebo (N=89) n/N (%) 95 %-KI [a]	Ravulizumab (N=86) n/N (%) 95 %-KI [a]	Differenz % 95 %-KI [b]	OR 95 %-KI [c]	RR 95 %-KI [c]	p-Wert [d]
III	16/43 (37,2) 23,0; 53,3	24/36 (66,7) 49,0; 81,4	29,5 5,8; 53,1	3,4 1,3; 8,5	1,8 1,1; 2,8	0,0129
IV	0/4 (0,0) 0,0; 60,2	3/5 (60,0) 14,7; 94,7	60,0 -5,4; 100,0	12,6 0,4; 356,4	5,8 0,4; 88,1	0,1667

Die Baseline war definiert als der letzte verfügbare Messwert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments.

Der Interaktions-p-Wert wurde mittels logistischer Regression ermittelt, welche die Behandlungsgruppe, den Stratifizierungsfaktor Region, den Wert zur Baseline und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal umfasste.

a: Das 95 %- Konfidenzintervall (KI) wurde mittels der Clopper-Pearson-Methode berechnet.

b: Das 95 %-KI der Differenz der Proportionen wurde auf der Grundlage der Wald-Methode mit Kontinuitätskorrektur berechnet.

c: Die Odds Ratio (OR) und das Relative Risiko (RR) basieren auf einer nicht-stratifizierten Analyse. Bei 2x2-Kontingenztabellen mit mindestens einer Zelle mit 0 Zählwerten wird für OR eine Kontinuitätskorrektur von 0,5 vorgenommen.

d: Es wurde der exakte Test von Fisher verwendet, um den p-Wert zu berechnen.

IST: immunsuppressive Therapie; LS: Least square; MGFA: Myasthenia Gravis Foundation of America; N: Gesamtanzahl an Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patienten im Analyseset; SE: Standardfehler.

Patientenanteil mit einer Verbesserung im MG-ADL-Gesamtskalenwert um mindestens 4 Punkte

Tabelle 4-175: Vollständige Ergebnisse der Subgruppenanalyse – Patientenanteil mit einer Verbesserung um mindestens 4 Punkte im MG-ADL-Gesamtskalenwert

Subgruppe	Placebo (N=89) n/N (%) 95 %-KI [a]	Ravulizumab (N=86) n/N (%) 95 %-KI [a]	Differenz % 95 %-KI [b]	OR 95 %-KI [c]	RR 95 %-KI [c]	p-Wert [d]
Patientenanteil mit einer Verbesserung um ≥4 Punkte im MG-ADL-Gesamtskalenwert, Subgruppenmerkmal: Alter, Interaktion: p = 0,8634						
18 – 65 Jahre	16/58 (27,6) 16,7; 40,9	24/52 (46,2) 32,2; 60,5	18,6 -1,0; 38,2	2,3 1,0; 5,0	1,7 1,0; 2,8	0,0495
Über 65 Jahre	6/24 (25,0) 9,8; 46,7	13/26 (50,0) 29,9; 70,1	25,0 -4,9; 54,9	3,0 0,9; 10,0	2,0 0,9; 4,4	0,0865
Patientenanteil mit einer Verbesserung um ≥4 Punkte im MG-ADL-Gesamtskalenwert, Subgruppenmerkmal: Geschlecht, Interaktion: p = 0,7634						
Männlich	10/41 (24,4) 12,4; 40,3	18/37 (48,6) 31,9; 65,6	24,3 0,9; 47,6	2,9 1,1; 7,7	2,0 1,1; 3,8	0,0341
Weiblich	12/41 (29,3) 16,1; 45,5	19/41 (46,3) 30,7; 62,6	17,1 -6,0; 40,2	2,1 0,8; 5,2	1,6 0,9; 2,8	0,1714
Patientenanteil mit einer Verbesserung um ≥4 Punkte im MG-ADL-Gesamtskalenwert, Subgruppenmerkmal: Region, Interaktion: p = 0,6518						

Subgruppe	Placebo (N=89) n/N (%) 95 %-KI [a]	Ravulizumab (N=86) n/N (%) 95 %-KI [a]	Differenz % 95 %-KI [b]	OR 95 %-KI [c]	RR 95 %-KI [c]	p-Wert [d]
Nordamerika	12/38 (31,6) 17,5; 48,7	21/37 (56,8) 39,5; 72,9	25,2 0,8; 49,6	2,8 1,1; 7,3	1,8 1,0; 3,1	0,0372
Europa	8/30 (26,7) 12,3; 45,9	10/28 (35,7) 18,6; 55,9	9,0 -18,2; 36,3	1,5 0,5; 4,7	1,3 0,6; 2,9	0,5729
Asien-Pazifik	1/9 (11,1) 0,3; 48,2	4/8 (50,0) 15,7; 84,3	38,9 -13,2; 91,0	8,0 0,7; 97,3	4,5 0,6; 32,4	0,1312
Japan	1/5 (20,0) 0,5; 71,6	2/5 (40,0) 5,3; 85,3	20,0 -55,4; 95,4	2,7 0,2; 45,1	2,0 0,3; 15,6	1,0000
Patientenanteil mit einer Verbesserung um ≥4 Punkte im MG-ADL-Gesamtskalenwert, Subgruppenmerkmal: IST zur Baseline, Interaktion: p = 0,2460						
Nur Glukokortikoide	5/17 (29,4) 10,3; 56,0	11/17 (64,7) 38,3; 85,8	35,3 -2,0; 72,6	4,4 1,0; 18,6	2,2 1,0; 5,0	0,0844
Nur andere IST	3/16 (18,8) 4,0; 45,6	12/20 (60,0) 36,1; 80,9	41,3 6,9; 75,6	6,5 1,4; 30,4	3,2 1,1; 9,4	0,0186
Glukokortikoide und andere IST	13/45 (28,9) 16,4; 44,3	11/31 (35,5) 19,2; 54,6	6,6 -17,6; 30,7	1,4 0,5; 3,6	1,2 0,6; 2,4	0,6190
Keine	1/4 (25,0) 0,6; 80,6	3/10 (30,0) 6,7; 65,2	5,0 -63,6; 73,6	1,3 0,1; 18,0	1,2 0,2; 8,4	1,0000
Patientenanteil mit einer Verbesserung um ≥4 Punkte im MG-ADL-Gesamtskalenwert, Subgruppenmerkmal: MGFA Klassifikation zur Baseline, Interaktion: p = 0,1089						
II	11/35 (31,4) 16,9; 49,3	13/37 (35,1) 20,2; 52,5	3,7 -20,8; 28,2	1,2 0,4; 3,2	1,1 0,6; 2,2	0,8056
III	11/43 (25,6) 13,5; 41,2	21/36 (58,3) 40,8; 74,5	32,8 9,5; 56,0	4,1 1,6; 10,6	2,3 1,3; 4,1	0,0054
IV	0/4(0,0) 0,0; 60,2	3/5 (60,0) 14,7; 94,7	60,0 -5,4; 100,0	12,6 0,4; 356,4	5,8 0,4; 88,1	0,1667

Die Baseline war definiert als der letzte verfügbare Messwert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments.

Der Interaktions-p-Wert wurde mittels logistischer Regression ermittelt, welche die Behandlungsgruppe, den Stratifizierungsfaktor Region, den Wert zur Baseline und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal umfasste.

a: Das 95 %- Konfidenzintervall (KI) wurde mittels der Clopper-Pearson-Methode berechnet.

b: Das 95 %-KI der Differenz der Proportionen wurde auf der Grundlage der Wald-Methode mit Kontinuitätskorrektur berechnet.

c: Die Odds Ratio (OR) und das Relative Risiko (RR) basieren auf einer nicht-stratifizierten Analyse. Bei 2x2-Kontingenztabellen mit mindestens einer Zelle mit 0 Zählwerten wird für OR eine Kontinuitätskorrektur von 0,5 vorgenommen.

d: Es wurde der exakte Test von Fisher verwendet, um den p-Wert zu berechnen.

IST: immunsuppressive Therapie; LS: Least square; MGFA: Myasthenia Gravis Foundation of America; N: Gesamtanzahl an Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patienten im Analyseset; SE: Standardfehler.

Ausprägung der Muskelschwäche im QMG-Gesamtskalenwert

Veränderung relativ zur Baseline im QMG-Gesamtskalenwert

Tabelle 4-176: Vollständige Ergebnisse der Subgruppenanalyse – Veränderung relativ zur Baseline im QMG-Gesamtskalenwert

Subgruppe	Statistik	Placebo (N=89)	Ravulizumab (N=86)	Behandlungs-effekt (Ravulizumab - Placebo)	Hedges' g 95 %-KI p-Wert
Veränderung im QMG-Gesamtskalenwert, Subgruppenmerkmal: Alter, Interaktion: p = 0,5290					
18 – 65 Jahre	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	56 -0,5 (0,51) -1,5; 0,5	51 -2,8 (0,54) -3,8; -1,7	 -2,3 (0,72) -3,7; -0,8	-0,59 -0,97; -0,20 0,0020
Über 65 Jahre	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	22 -1,4 (0,85) -3,1; 0,2	25 -2,8 (0,79) -4,3; -1,2	 -1,4 (1,08) -3,5; 0,8	-0,34 -0,92; 0,24 0,2139
Veränderung im QMG-Gesamtskalenwert, Subgruppenmerkmal: Geschlecht, Interaktion: p = 0,3935					
Männlich	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	40 -1,3 (0,63) -2,5; -0,0	37 -2,5 (0,64) -3,8; -1,3	 -1,2 (0,85) -2,9; 0,4	-0,31 -0,76; 0,14 0,1480
Weiblich	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	38 -0,3 (0,61) -1,5; 0,9	39 -3,1 (0,61) -4,3; -1,9	 -2,7 (0,84) -4,4; -1,1	-0,72 -1,18; -0,26 0,0013
Veränderung im QMG-Gesamtskalenwert, Subgruppenmerkmal: Region, Interaktion: p = 0,1512					
Nordamerika	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	35 -1,2 (0,63) -2,5; -0,0	35 -2,9 (0,62) -4,1; -1,7	 -1,7 (0,88) -3,4; 0,1	-0,45 -0,93; 0,02 0,0604
Europa	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	29 -0,9 (0,69) -2,3; 0,4	28 -3,4 (0,70) -4,8; -2,0	 -2,4 (0,99) -4,4; -0,5	-0,65 -1,18; -0,12 0,0147
Asien-Pazifik	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	9 0,6 (1,27) -1,9; 3,1	8 -3,1 (1,31) -5,7; -0,5	 -3,7 (1,83) -7,3; -0,1	-0,98 -1,98; 0,05 0,0450
Japan	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	5 -1,3 (1,57) -4,4; 1,8	5 -0,9 (1,62) -4,1; 2,3	 0,4 (2,25) -4,0; 4,9	0,12 -1,12; 1,36 0,8474
Veränderung im QMG-Gesamtskalenwert, Subgruppenmerkmal: IST zur Baseline, Interaktion: p = 0,3150					
Nur Glukokortikoide	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	15 0,3 (0,99) -1,7; 2,2	17 -3,7 (0,90) -5,5; -1,9	 -4,0 (1,31) -6,6; -1,4	-1,06 -1,80; -0,31 0,0026
Nur andere IST	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	15 0,1 (0,99) -1,9; 2,0	20 -3,1 (0,90) -4,9; -1,3	 -3,2 (1,30) -5,7; -0,6	-0,80 -1,49; -0,10 0,0156

Subgruppe	Statistik	Placebo (N=89)	Ravulizumab (N=86)	Behandlungs-effekt (Ravulizumab - Placebo)	Hedges' g 95 %-KI p-Wert
Glukokortikoide und andere IST	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	44 -1,3 (0,58) -2,4; -0,1	30 -2,0 (0,68) -3,4; -0,7	 -0,7 (0,87) -2,5; 1,0	-0,19 -0,66; 0,27 0,4054
Keine	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	4 -1,5 (1,70) -4,9; 1,8	9 -2,5 (1,26) -5,0; -0,1	 -1,0 (2,08) -5,1; 3,1	-0,27 -1,45; 0,92 0,6320
Veränderung im QMG-Gesamtskalenwert, Subgruppenmerkmal: MGFA Klassifikation zur Baseline, Interaktion: p = 0,2784					
II	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	34 -0,8 (0,66) -2,1; 0,5	35 -2,2 (0,65) -3,5; -0,9	 -1,4 (0,89) -3,2; 0,3	-0,37 -0,84; 0,11 0,1144
III	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	40 -1,0 (0,61) -2,2; 0,2	36 -3,2 (0,64) -4,5; -1,9	 -2,2 (0,85) -3,9; -0,5	-0,57 -1,03; -0,11 0,0106
IV	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	4 1,7 (1,84) -1,9; 5,3	5 -3,6 (1,68) -6,9; -0,3	 -5,3 (2,42) -10,1; -0,5	-1,42 -2,88; 0,12 0,0305

Die Baseline war definiert als der letzte verfügbare Messwert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments. Falls ein Cholinesterasehemmer nicht mindestens 10 Stunden vor der Erhebung des QMG abgesetzt wurde, wurde die Bewertung der Screening-Visite als Baseline verwendet.

Die LS Mittelwerte und der Behandlungseffekt wurden anhand eines MMRM berechnet, welches die Behandlungsgruppe, den Stratifizierungsfaktor Region, den Wert zur Baseline, die Visite, die Interaktion zwischen Visite und Behandlungsgruppe, das Subgruppenmerkmal, die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal und die Interaktion zwischen Behandlung, Subgruppenmerkmal und Visite umfasste.

Der p-Wert stammt aus der eingeschränkten maximalen wahrscheinlichkeitsbasierten (REML) MMRM Analyse, die prüft, ob die LS Mittelwerte für die beiden Behandlungsgruppen identisch sind. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet.

Die Effektgröße wurde mit Hilfe von Hedges' g geschätzt und mit dem entsprechenden exakten 95 %-KI angegeben.

KI: Konfidenzintervall; IST: immunsuppressive Therapy; LS: Least square; MGFA: Myasthenia Gravis Foundation of America; N: Gesamtanzahl an Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patienten im Analyseset; SE: Standardfehler.

Patientenanteil mit einer Verbesserung im QMG-Gesamtskalenwert um mindestens 3 Punkte

Tabelle 4-177: Vollständige Ergebnisse der Subgruppenanalyse – Patientenanteil mit einer Verbesserung im QMG-Gesamtskalenwert um mindestens 3 Punkte

Subgruppe	Placebo (N=89) n/N (%) 95 %-KI [a]	Ravulizumab (N=86) n/N (%) 95 %-KI [a]	Differenz % 95 %-KI [b]	OR 95 %-KI [c]	RR 95 %-KI [c]	p-Wert [d]
Patientenanteil mit einer Verbesserung um ≥3 Punkte im QMG-Gesamtskalenwert, Subgruppenmerkmal: Alter, Interaktion: p = 0,4265						

Subgruppe	Placebo (N=89) n/N (%) 95 %-KI [a]	Ravulizumab (N=86) n/N (%) 95 %-KI [a]	Differenz % 95 %-KI [b]	OR 95 %-KI [c]	RR 95 %-KI [c]	p-Wert [d]
18 – 65 Jahre	13/56 (23,2) 13,0; 36,4	26/51 (51,0) 36,6; 65,2	27,8 8,3; 47,3	3,4 1,5; 7,9	2,2 1,3; 3,8	0,0046
Über 65 Jahre	9/22 (40,9) 20,7; 63,6	15/25 (60,0) 38,7; 78,9	19,1 -13,3; 51,5	2,2 0,7; 7,0	1,5 0,8; 2,7	0,2476
Patientenanteil mit einer Verbesserung um ≥3 Punkte im QMG-Gesamtskalenwert, Subgruppenmerkmal: Geschlecht, Interaktion: p = 0,0772						
Männlich	15/40 (37,5) 22,7; 54,2	19/37 (51,4) 34,4; 68,1	13,9 -10,8; 38,5	1,8 0,7; 4,4	1,4 0,8; 2,3	0,2563
Weiblich	7/38 (18,4) 7,7; 34,3	22/39 (56,4) 39,6; 72,2	38,0 15,5; 60,4	5,7 2,0; 16,1	3,1 1,5; 6,3	0,0009
Patientenanteil mit einer Verbesserung um ≥3 Punkte im QMG-Gesamtskalenwert, Subgruppenmerkmal: Region, Interaktion: p = 0,6148						
Nordamerika	12/35 (34,3) 19,1; 52,2	21/35 (60,0) 42,1; 76,1	25,7 0,3; 51,2	2,9 1,1; 7,6	1,8 1,0; 3,0	0,0547
Europa	7/29 (24,1) 10,3; 43,5	16/28 (57,1) 37,2; 75,5	33,0 5,4; 60,6	4,2 1,3; 13,0	2,4 1,2; 4,9	0,0156
Asien-Pazifik	2/9 (22,2) 2,8; 60,0	4/8 (50,0) 15,7; 84,3	27,8 -28,1; 83,6	3,5 0,4; 28,4	2,3 0,6; 9,2	0,3348
Japan	1/5 (20,0) 0,5; 71,6	0/5 (0,0) 0,0; 52,2	-20,0 -75,1; 35,1	0,3 0,0; 8,5	0,3 0,0; 6,7	1,0000
Patientenanteil mit einer Verbesserung um ≥3 Punkte im QMG-Gesamtskalenwert, Subgruppenmerkmal: IST zur Baseline, Interaktion: p = 0,4889						
Nur Glukokortikoide	4/15 (26,7) 7,8; 55,1	11/17 (64,7) 38,3; 85,8	38,0 -0,1; 76,2	5,0 1,1; 23,0	2,4 1,0; 6,0	0,0416
Nur andere IST	4/15 (26,7) 7,8; 55,1	12/20 (60,0) 36,1; 80,9	33,3 -3,5; 70,2	4,1 1,0; 17,6	2,3 0,9; 5,6	0,0866
Glukokortikoide und andere IST	12/44 (27,3) 15,0; 42,8	14/30 (46,7) 28,3; 65,7	19,4 -5,6; 44,4	2,3 0,9; 6,2	1,7 0,9; 3,2	0,1360
Keine	2/4 (50,0) 6,8; 93,2	4/9 (44,4) 13,7; 78,8	-5,6 -82,4; 71,3	0,8 0,1; 8,5	0,9 0,3; 3,0	1,0000
Patientenanteil mit einer Verbesserung um ≥3 Punkte im QMG-Gesamtskalenwert, Subgruppenmerkmal: MGFA Klassifikation zur Baseline, Interaktion: p = 0,1407						
II	13/34 (38,2) 22,2; 56,4	16/35 (45,7) 28,8; 63,4	7,5 -18,6; 33,6	1,4 0,5; 3,6	1,2 0,7; 2,1	0,6279
III	9/40 (22,5) 10,8; 38,5	22/36 (61,1) 43,5; 76,9	38,6 15,5; 61,8	5,4 2,0; 14,7	2,7 1,4; 5,1	0,0010
IV	0/4 (0,0) 0,0; 60,2	3/5 (60,0) 14,7; 94,7	60,0 -5,4; 100,0	12,6 0,4; 356,4	5,8 0,4; 88,1	0,1667

Die Baseline war definiert als der letzte verfügbare Messwert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments. Falls ein Cholinesterasehemmer nicht mindestens 10 Stunden vor der Erhebung des QMG abgesetzt wurde, wurde die Bewertung der Screening-Visite als Baseline verwendet.

Subgruppe	Placebo (N=89) n/N (%) 95 %-KI [a]	Ravulizumab (N=86) n/N (%) 95 %-KI [a]	Differenz % 95 %-KI [b]	OR 95 %-KI [c]	RR 95 %-KI [c]	p-Wert [d]
Der Interaktions-p-Wert wurde mittels logistischer Regression ermittelt, welche die Behandlungsgruppe, den Stratifizierungsfaktor Region, den Wert zur Baseline und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal umfasste. a: Das 95 %- Konfidenzintervall (KI) wurde mittels der Clopper-Pearson-Methode berechnet. b: Das 95 %-KI der Differenz der Proportionen wurde auf der Grundlage der Wald-Methode mit Kontinuitätskorrektur berechnet. c: Die Odds Ratio (OR) und das Relative Risiko (RR) basieren auf einer nicht-stratifizierten Analyse. Bei 2x2-Kontingenztabellen mit mindestens einer Zelle mit 0 Zählwerten wird für OR eine Kontinuitätskorrektur von 0,5 vorgenommen. d: Es wurde der exakte Test von Fisher verwendet, um den p-Wert zu berechnen. IST: immunsuppressive Therapie; LS: Least square; MGFA: Myasthenia Gravis Foundation of America; N: Gesamtanzahl an Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patienten im Analyseset; SE: Standardfehler.						

Patientenanteil mit einer Verbesserung im QMG-Gesamtskalenwert um mindestens 6 Punkte

Tabelle 4-178: Vollständige Ergebnisse der Subgruppenanalyse – Patientenanteil mit einer Verbesserung im QMG-Gesamtskalenwert um mindestens 6 Punkte

Subgruppe	Placebo (N=89) n/N (%) 95 %-KI [a]	Ravulizumab (N=86) n/N (%) 95 %-KI [a]	Differenz % 95 %-KI [b]	OR 95 %-KI [c]	RR 95 %-KI [c]	p-Wert [d]
Patientenanteil mit einer Verbesserung um ≥6 Punkte im QMG-Gesamtskalenwert, Subgruppenmerkmal: Alter, Interaktion: p = 0,8603						
18 – 65 Jahre	4/56 (7,1) 2,0; 17,3	13/51 (25,5) 14,3; 39,6	18,3 2,7; 34,0	4,4 1,3; 14,7	3,6 1,2; 10,2	0,0155
Über 65 Jahre	2/22 (9,1) 1,1; 29,2	8/25 (32,0) 14,9; 53,5	22,9 -3,2; 49,1	4,7 0,9; 25,2	3,5 0,8; 14,9	0,0786
Patientenanteil mit einer Verbesserung um ≥6 Punkte im QMG-Gesamtskalenwert, Subgruppenmerkmal: Geschlecht, Interaktion: p = 0,2912						
Männlich	4/40 (10,0) 2,8; 23,7	9/37 (24,3) 11,8; 41,2	14,3 -4,9; 33,6	2,9 0,8; 10,4	2,4 0,8; 7,2	0,1301
Weiblich	2/38 (5,3) 0,6; 17,7	12/39 (30,8) 17,0; 47,6	25,5 6,8; 44,2	8,0 1,7; 38,8	5,8 1,4; 24,4	0,0063
Patientenanteil mit einer Verbesserung um ≥6 Punkte im QMG-Gesamtskalenwert, Subgruppenmerkmal: Region, Interaktion: p = 0,4703						
Nordamerika	2/35 (5,7) 0,7; 19,2	10/35 (28,6) 14,6; 46,3	22,9 3,2; 42,5	6,6 1,3; 32,8	5,0 1,2; 21,2	0,0234
Europa	2/29 (6,9) 0,8; 22,8	8/28 (28,6) 13,2; 48,7	21,7 -0,9; 44,3	5,4 1,0; 28,2	4,1 1,0; 17,8	0,0411
Asien-Pazifik	1/9 (11,1) 0,3; 48,2	3/8 (37,5) 8,5; 75,5	26,4 -24,7; 77,5	4,8 0,4; 59,9	3,4 0,4; 26,3	0,2941
Japan	1/5 (20,0)	0/5 (0,0)	-20,0	0,3	0,3	1,0000

Subgruppe	Placebo (N=89) n/N (%) 95 %-KI [a]	Ravulizumab (N=86) n/N (%) 95 %-KI [a]	Differenz % 95 %-KI [b]	OR 95 %-KI [c]	RR 95 %-KI [c]	p-Wert [d]
	0,5; 71,6	0,0; 52,2	-75,1; 35,1	0,0; 8,5	0,0; 6,7	
Patientenanteil mit einer Verbesserung um ≥6 Punkte im QMG-Gesamtskalenwert, Subgruppenmerkmal: IST zur Baseline, Interaktion: p = 0,6980						
Nur Glukokortikoide	1/15 (6,7) 0,2; 31,9	6/17 (35,3) 14,2; 61,7	28,6 -3,6; 60,9	7,6 0,8; 73,1	5,3 0,7; 39,1	0,0881
Nur andere IST	0/15 (0,0) 0,0; 21,8	6/20 (30,0) 11,9; 54,3	30,0 4,1; 55,9	13,9 0,7; 269,3	9,9 0,6; 163,2	0,0270
Glukokortikoide und andere IST	4/44 (9,1) 2,5; 21,7	6/30 (20,0) 7,7; 38,6	10,9 -8,5; 30,4	2,5 0,6; 9,8	2,2 0,7; 7,1	0,2987
Keine	1/4 (25,0) 0,6; 80,6	3/9 (33,3) 7,5; 70,1	8,3 -62,2; 78,8	1,5 0,1; 21,3	1,3 0,2; 9,2	1,0000
Patientenanteil mit einer Verbesserung um ≥6 Punkte im QMG-Gesamtskalenwert, Subgruppenmerkmal: MGFA Klassifikation zur Baseline, Interaktion: p = 0,8279						
II	3/34 (8,8) 1,9; 23,7	8/35 (22,9) 10,4; 40,1	14,0 -5,7; 33,8	3,1 0,7; 12,7	2,6 0,7; 9,0	0,1875
III	3/40 (7,5) 1,6; 20,4	12/36 (33,3) 18,6; 51,0	25,8 5,8; 45,9	6,2 1,6; 24,2	4,4 1,4; 14,5	0,0080
IV	0/4 (0,0) 0,0; 60,2	1/5 (20,0) 0,5; 71,6	20,0 -37,6; 77,6	3,0 0,1; 95,2	2,5 0,1; 48,8	1,0000

Die Baseline war definiert als der letzte verfügbare Messwert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments. Falls ein Cholinesterasehemmer nicht mindestens 10 Stunden vor der Erhebung des QMG abgesetzt wurde, wurde die Bewertung der Screening-Visite als Baseline verwendet.

Der Interaktions-p-Wert wurde mittels logistischer Regression ermittelt, welche die Behandlungsgruppe, den Stratifizierungsfaktor Region, den Wert zur Baseline und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal umfasste.

a: Das 95 %- Konfidenzintervall (KI) wurde mittels der Clopper-Pearson-Methode berechnet.

b: Das 95 %-KI der Differenz der Proportionen wurde auf der Grundlage der Wald-Methode mit Kontinuitätskorrektur berechnet.

c: Die Odds Ratio (OR) und das Relative Risiko (RR) basieren auf einer nicht-stratifizierten Analyse. Bei 2x2-Kontingenztabellen mit mindestens einer Zelle mit 0 Zählwerten wird für OR eine Kontinuitätskorrektur von 0,5 vorgenommen.

d: Es wurde der exakte Test von Fisher verwendet, um den p-Wert zu berechnen.

IST: immunsuppressive Therapie; LS: Least square; MGFA: Myasthenia Gravis Foundation of America; N: Gesamtanzahl an Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patienten im Analyseset; SE: Standardfehler.

Ausprägung der Muskelschwäche im MGC-Gesamtskalenwert

Veränderung relativ zur Baseline im MGC-Gesamtskalenwert

Tabelle 4-179: Vollständige Ergebnisse der Subgruppenanalyse – Veränderung relativ zur Baseline im MGC-Gesamtskalenwert

Subgruppe	Statistik	Placebo (N=89)	Ravulizumab (N=86)	Behandlungs-effekt (Ravulizumab - Placebo)	Hedges' g 95 %-KI p-Wert
Veränderung im MGC-Gesamtskalenwert, Subgruppenmerkmal: Alter, Interaktion: p = 0,2788					
18 – 65 Jahre	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	57 -3,0 (0,81) -4,6; -1,4	50 -6,1 (0,86) -7,8; -4,4	 -3,1 (1,14) -5,4; -0,9	-0,51 -0,89; -0,12 0,0072
Über 65 Jahre	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	24 -3,5 (1,31) -6,1; -0,9	27 -5,9 (1,25) -8,4; -3,5	 -2,4 (1,69) -5,8; 0,9	-0,38 -0,93; 0,18 0,1498
Veränderung im MGC-Gesamtskalenwert, Subgruppenmerkmal: Geschlecht, Interaktion: p = 0,5884					
Männlich	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	41 -3,5 (0,99) -5,4; -1,5	37 -5,7 (1,03) -7,8; -3,7	 -2,2 (1,34) -4,9; 0,4	-0,35 -0,80; 0,10 0,0995
Weiblich	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	40 -2,9 (0,97) -4,8; -1,0	40 -6,5 (0,97) -8,4; -4,6	 -3,6 (1,32) -6,2; -1,0	-0,59 -1,03; -0,14 0,0072
Veränderung im MGC-Gesamtskalenwert, Subgruppenmerkmal: Region, Interaktion: p = 0,3115					
Nordamerika	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	37 -4,7 (0,99) -6,6; -2,7	36 -6,9 (0,99) -8,9; -5,0	 -2,2 (1,40) -5,0; 0,5	-0,37 -0,84; 0,09 0,1118
Europa	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	30 -2,5 (1,09) -4,7; -0,4	28 -6,6 (1,13) -8,8; -4,3	 -4,0 (1,56) -7,1; -0,9	-0,67 -1,20; -0,14 0,0113
Asien-Pazifik	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	9 -2,5 (2,04) -6,5; 1,6	8 -5,5 (2,09) -9,6; -1,4	 -3,0 (2,92) -8,8; 2,7	-0,51 -1,47; 0,47 0,2991
Japan	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	5 -3,7 (2,51) -8,7; 1,2	5 -5,7 (2,58) -10,8; -0,6	 -2,0 (3,60) -9,1; 5,1	-0,35 -1,59; 0,91 0,5844
Veränderung im MGC-Gesamtskalenwert, Subgruppenmerkmal: IST zur Baseline, Interaktion: p = 0,2393					
Nur Glukokortikoide	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	16 -4,0 (1,50) -7,0; -1,0	17 -7,4 (1,41) -10,2; -4,6	 -3,4 (2,01) -7,3; 0,6	-0,57 -1,27; 0,13 0,0930
Nur andere IST	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	16 -2,0 (1,53) -5,0; 1,0	20 -7,3 (1,41) -10,1; -4,5	 -5,3 (2,00) -9,3; -1,4	-0,86 -1,54; -0,16 0,0087

Subgruppe	Statistik	Placebo (N=89)	Ravulizumab (N=86)	Behandlungs-effekt (Ravulizumab - Placebo)	Hedges‘ g 95 %-KI p-Wert
Glukokortikoide und andere IST	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	45 -4,0 (0,90) -5,8; -2,2	31 -4,4 (1,06) -6,5; -2,4	 -0,5 (1,36) -3,1; 2,2	-0,08 -0,53; 0,38 0,7330
Keine	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	4 2,3 (2,69) -3,0; 7,6	9 -7,4 (1,96) -11,3; -3,5	 -9,8 (3,29) -16,2; -3,3	-1,70 -3,04; -0,30 0,0034
Veränderung im MGC-Gesamtskalenwert, Subgruppenmerkmal: MGFA Klassifikation zur Baseline, Interaktion: p = 0,0003					
II	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	35 -3,7 (1,00) -5,7; -1,7	36 -5,2 (1,00) -7,1; -3,2	 -1,5 (1,35) -4,1; 1,2	-0,25 -0,71; 0,22 0,2751
III	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	42 -3,8 (0,92) -5,6; -2,0	36 -6,7 (0,98) -8,7; -4,8	 -2,9 (1,28) -5,5; -0,4	-0,49 -0,94; -0,04 0,0236
IV	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	4 6,7 (2,79) 1,2; 12,2	5 -8,4 (2,61) -13,6; -3,3	 -15,1 (3,71) -22,4; -7,8	-2,63 -4,48; -0,71 <0,0001

Die Baseline war definiert als der letzte verfügbare Messwert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments. Falls ein Cholinesterasehemmer nicht mindestens 10 Stunden vor der Erhebung des MGC abgesetzt wurde, wurde die Bewertung der Screening-Visite als Baseline verwendet.

Die LS Mittelwerte und der Behandlungseffekt wurden anhand eines MMRM berechnet, welches die Behandlungsgruppe, den Stratifizierungsfaktor Region, den Wert zur Baseline, die Visite, die Interaktion zwischen Visite und Behandlungsgruppe, das Subgruppenmerkmal, die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal und die Interaktion zwischen Behandlung, Subgruppenmerkmal und Visite umfasste.

Der p-Wert stammt aus der eingeschränkten maximalen wahrscheinlichkeitsbasierten (REML) MMRM Analyse, die prüft, ob die LS Mittelwerte für die beiden Behandlungsgruppen identisch sind. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet.

Die Effektgröße wurde mit Hilfe von Hedges’ g geschätzt und mit dem entsprechenden exakten 95 %-KI angegeben.

KI: Konfidenzintervall; IST: immunsuppressive Therapy; LS: Least square; MGFA: Myasthenia Gravis Foundation of America; N: Gesamtanzahl an Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patienten im Analyseset; SE: Standardfehler.

Patientenanteil mit einer Verbesserung im MGC-Gesamtskalenwert um mindestens 8 Punkte

Tabelle 4-180: Vollständige Ergebnisse der Subgruppenanalyse – Patientenanteil mit einer Verbesserung im MGC-Gesamtskalenwert um mindestens 8 Punkte

Subgruppe	Placebo (N=89) n/N (%) 95 %-KI [a]	Ravulizumab (N=86) n/N (%) 95 %-KI [a]	Differenz % 95 %-KI [b]	OR 95 %-KI [c]	RR 95 %-KI [c]	p-Wert [d]
Patientenanteil mit einer Verbesserung um ≥8 Punkte im MGC-Gesamtskalenwert, Subgruppenmerkmal: Alter, Interaktion: p = 0,7722						
18 – 65 Jahre	17/57 (29,8) 18,4; 43,4	23/50 (46,0) 31,8; 60,7	16,2 -3,9; 36,3	2,0 0,9; 4,4	1,5 0,9; 2,5	0,1097
Über 65 Jahre	6/24 (25,0) 9,8; 46,7	12/27 (44,4) 25,5; 64,7	19,4 -10,0; 48,9	2,4 0,7; 7,9	1,8 0,8; 4,0	0,2402
Patientenanteil mit einer Verbesserung um ≥8 Punkte im MGC-Gesamtskalenwert, Subgruppenmerkmal: Geschlecht, Interaktion: p = 0,8937						
Männlich	12/41 (29,3) 16,1; 45,5	18/37 (48,6) 31,9; 65,6	19,4 -4,5; 43,2	2,3 0,9; 5,8	1,7 0,9; 3,0	0,1041
Weiblich	11/40 (27,5) 14,6; 43,9	17/40 (42,5) 27,0; 59,1	15,0 -8,1; 38,1	1,9 0,8; 5,0	1,5 0,8; 2,9	0,2410
Patientenanteil mit einer Verbesserung um ≥8 Punkte im MGC-Gesamtskalenwert, Subgruppenmerkmal: Region, Interaktion: p = 0,8889						
Nordamerika	12/37 (32,4) 18,0; 49,8	18/36 (50,0) 32,9; 67,1	17,6 -7,4; 42,5	2,1 0,8; 5,4	1,5 0,9; 2,7	0,1570
Europa	8/30 (26,7) 12,3; 45,9	12/28 (42,9) 24,5; 62,8	16,2 -11,5; 43,9	2,1 0,7; 6,2	1,6 0,8; 3,3	0,2705
Asien-Pazifik	2/9 (22,2) 2,8; 60,0	4/8 (50,0) 15,7; 84,3	27,8 -28,1; 83,6	3,5 0,4; 28,4	2,3 0,6; 9,2	0,3348
Japan	1/5 (20,0) 0,5; 71,6	1/5 (20,0) 0,5; 71,6	0,0 -69,6; 69,6	1,0 0,0; 22,2	1,0 0,1; 11,9	1,0000
Patientenanteil mit einer Verbesserung um ≥8 Punkte im MGC-Gesamtskalenwert, Subgruppenmerkmal: IST zur Baseline, Interaktion: p = 0,0520						
Nur Glukokortikoide	5/16 (31,3) 11,0; 58,7	11/17 (64,7) 38,3; 85,8	33,5 -4,7; 71,6	4,0 0,9; 17,2	2,1 0,9; 4,6	0,0844
Nur andere IST	2/16 (12,5) 1,6; 38,3	12/20 (60,0) 36,1; 80,9	47,5 15,0; 80,0	10,5 1,9; 59,3	4,8 1,3; 18,4	0,0057
Glukokortikoide und andere IST	15/45 (33,3) 20,0; 49,0	8/31 (25,8) 11,9; 44,6	-7,5 -30,9; 15,9	0,7 0,3; 1,9	0,8 0,4; 1,6	0,6130
Keine	1/4 (25,0) 0,6; 80,6	4/9 (44,4) 13,7; 78,8	19,4 -52,0; 90,9	2,4 0,2; 32,9	1,8 0,3; 11,3	1,0000
Patientenanteil mit einer Verbesserung um ≥8 Punkte im MGC-Gesamtskalenwert, Subgruppenmerkmal: MGFA Klassifikation zur Baseline, Interaktion: p = 0,3179						
II	10/35 (28,6) 14,6; 46,3	12/36 (33,3) 18,6; 51,0	4,8 -19,5; 29,1	1,3 0,5; 3,4	1,2 0,6; 2,3	0,7985

Subgruppe	Placebo (N=89) n/N (%) 95 %-KI [a]	Ravulizumab (N=86) n/N (%) 95 %-KI [a]	Differenz % 95 %-KI [b]	OR 95 %-KI [c]	RR 95 %-KI [c]	p-Wert [d]
III	13/42 (31,0) 17,6; 47,1	19/36 (52,8) 35,5; 69,6	21,8 -2,2; 45,9	2,5 1,0; 6,3	1,7 1,0; 2,9	0,0661
IV	0/4 (0,0) 0,0; 60,2	4/5 (80,0) 28,4; 99,5	80,0 22,4; 100,0	27,0 0,9; 856,5	7,5 0,5; 108,3	0,0476

Die Baseline war definiert als der letzte verfügbare Messwert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments. Falls ein Cholinesterasehemmer nicht mindestens 10 Stunden vor der Erhebung des MGC abgesetzt wurde, wurde die Bewertung der Screening-Visite als Baseline verwendet.

Der Interaktions-p-Wert wurde mittels logistischer Regression ermittelt, welche die Behandlungsgruppe, den Stratifizierungsfaktor Region, den Wert zur Baseline und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal umfasste.

a: Das 95 %- Konfidenzintervall (KI) wurde mittels der Clopper-Pearson-Methode berechnet.

b: Das 95 %-KI der Differenz der Proportionen wurde auf der Grundlage der Wald-Methode mit Kontinuitätskorrektur berechnet.

c: Die Odds Ratio (OR) und das Relative Risiko (RR) basieren auf einer nicht-stratifizierten Analyse. Bei 2x2-Kontingenztabellen mit mindestens einer Zelle mit 0 Zählwerten wird für OR eine Kontinuitätskorrektur von 0,5 vorgenommen.

d: Es wurde der exakte Test von Fisher verwendet, um den p-Wert zu berechnen.

IST: immunsuppressive Therapie; LS: Least square; MGFA: Myasthenia Gravis Foundation of America; N: Gesamtanzahl an Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patienten im Analyseset; SE: Standardfehler.

Therapieansprechen anhand der MGFA PIS-Kategorie

Patientenanteil mit Therapieansprechen anhand der MGFA PIS-Kategorie

Tabelle 4-181: Vollständige Ergebnisse der Subgruppenanalyse – Patientenanteil mit Therapieansprechen anhand der MGFA PIS-Kategorie

Subgruppe	MGFA PIS-Kategorie	Placebo (N=89) n (%)	Ravulizumab (N=86) n (%)	OR 95 %-KI	p-Wert
Patientenanteil mit Therapieansprechen nach entsprechender MGFA PIS-Kategorie, Subgruppenmerkmal: Alter, Interaktion: p = 0,1266					
18 – 65 Jahre	1	5 (8,8)	14 (27,5)	1,695 (0,814; 3,528)	0,1584
	2	16 (28,1)	9 (17,6)		
	3	34 (59,6)	26 (51,0)		
	4	2 (3,5)	2 (3,9)		
Über 65 Jahre	1	3 (12,5)	6 (22,2)	4,890 (1,543; 15,500)	0,0070
	2	2 (8,3)	8 (29,6)		
	3	15 (62,5)	13 (48,1)		
	4	4 (16,7)	0		
Patientenanteil mit Therapieansprechen nach entsprechender MGFA PIS-Kategorie, Subgruppenmerkmal: Geschlecht, Interaktion: p = 0,8441					

Subgruppe	MGFA PIS-Kategorie	Placebo (N=89) n (%)	Ravulizumab (N=86) n (%)	OR 95 %-KI	p-Wert
Männlich	1	4 (9,8)	11 (28,9)	2,397 (1,003; 5,729)	0,0493
	2	9 (22,0)	7 (18,4)		
	3	26 (63,4)	19 (50,0)		
	4	2 (4,9)	1 (2,6)		
Weiblich	1	4 (10,0)	9 (22,5)	2,118 (0,888; 5,051)	0,0905
	2	9 (22,5)	10 (25,0)		
	3	23 (57,5)	20 (50,0)		
	4	4 (10,0)	1 (2,5)		
Patientenanteil mit Therapieansprechen nach entsprechender MGFA PIS-Kategorie, Subgruppenmerkmal: Region, Interaktion: p = 0,4255					
Nordamerika	1	6 (16,2)	10 (27,0)	2,802 (1,142; 6,872)	0,0244
	2	5 (13,5)	9 (24,3)		
	3	22 (59,5)	17 (45,9)		
	4	4 (10,8)	1 (2,7)		
Europa	1	2 (6,7)	5 (17,9)	1,206 (0,434; 3,354)	0,7195
	2	8 (26,7)	4 (14,3)		
	3	18 (60,0)	18 (64,3)		
	4	2 (6,7)	1 (3,6)		
Asien-Pazifik	1	0	3 (37,5)	2,836 (0,472; 17,039)	0,2546
	2	4 (44,4)	2 (25,0)		
	3	5 (55,6)	3 (37,5)		
	4	0	0		
Japan	1	0	2 (40,0)	8,255 (0,709; 96,042)	0,0918
	2	1 (20,0)	2 (40,0)		
	3	4 (80,0)	1 (20,0)		
	4	0	0		
Patientenanteil mit Therapieansprechen nach entsprechender MGFA PIS-Kategorie, Subgruppenmerkmal: IST zur Baseline, Interaktion: p = 0,3010					
Nur Glukokortikoide	2	6 (37,5)	12 (66,7)	3,643 (0,884; 15,013)	0,0736
	3	9 (56,3)	6 (33,3)		
	4	1 (6,3)	0		
Nur andere IST	2	3 (18,8)	8 (40,0)	3,215 (0,782; 13,215)	0,1055
	3	11 (68,8)	11 (55,0)		
	4	2 (12,5)	1 (5,0)		
Glukokortikoide	2	17 (37,8)	13 (41,9)	1,268	

Subgruppe	MGFA PIS-Kategorie	Placebo (N=89) n (%)	Ravulizumab (N=86) n (%)	OR 95 %-KI	p-Wert
und andere IST	3	26 (57,8)	18 (58,1)	(0,506; 3,179)	0,6129
	4	2 (4,4)	0		
Keine	2	0	4 (44,4)	10,939 (0,903; 132,483)	0,0601
	3	3 (75,0)	4 (44,4)		
	4	1 (25,0)	1 (11,1)		
Patientenanteil mit Therapieansprechen nach entsprechender MGFA PIS-Kategorie, Subgruppenmerkmal: MGFA Klassifikation zur Baseline, Interaktion: p = 0,4972					
II	1	4 (11,4)	10 (27,8)	1,740 (0,707; 4,283)	0,2278
	2	9 (25,7)	6 (16,7)		
	3	21 (60,0)	20 (55,6)		
	4	1 (2,9)	0		
III	1	4 (9,5)	8 (21,6)	2,418 (1,003; 5,830)	0,0493
	2	9 (21,4)	10 (27,0)		
	3	24 (57,1)	17 (45,9)		
	4	5 (11,9)	2 (5,4)		
IV	1	0	2 (40,0)	9,288 (0,630; 136,903)	0,1045
	2	0	1 (20,0)		
	3	4 (100)	2 (40,0)		
	4	0	0		

Die Odds Ratio (OR) und der p-Wert beruhen auf einem proportionalen Odds-Modell. Das Modell hat die ordinale Antwort als abhängige Variable mit Termen für die Behandlungsgruppe, den Stratifikationsfaktor Region, das Subgruppenmerkmal und die Interaktion zwischen der Behandlungsgruppe und dem Subgruppenmerkmal.

IST: immunsuppressive Therapie; LS: Least square; MGFA: Myasthenia Gravis Foundation of America; N: Gesamtanzahl an Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patienten im Analyseset.

Allgemeiner Gesundheitszustand im EQ-5D VAS-Skalenwert

Veränderung relativ zur Baseline im EQ-5D VAS-Skalenwert

Tabelle 4-182: Vollständige Ergebnisse der Subgruppenanalyse – Veränderung relativ zur Baseline im EQ-5D VAS-Skalenwert

Subgruppe	Statistik	Placebo (N=89)	Ravulizumab (N=86)	Behandlungs-effekt (Ravulizumab - Placebo)	Hedges' g 95 %-KI p-Wert
Veränderung im EQ-5D VAS-Skalenwert, Subgruppenmerkmal: Alter, Interaktion: p = 0,0475					
18 – 65 Jahre	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	58 4,7 (2,32) 0,1; 9,3	51 5,1 (2,46) 0,2; 10,0	 0,4 (3,23) -6,0; 6,8	0,02 -0,35; 0,40 0,9071

Subgruppe	Statistik	Placebo (N=89)	Ravulizumab (N=86)	Behandlungs-effekt (Ravulizumab - Placebo)	Hedges' g 95 %-KI p-Wert
Über 65 Jahre	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	24 -4,0 (3,73) -11,3; 3,4	26 0,6 (3,58) -6,5; 7,6	 4,5 (4,80) -4,9; 14,0	0,25 -0,31; 0,80 0,3455
Veränderung im EQ-5D VAS-Skalenwert, Subgruppenmerkmal: Geschlecht, Interaktion: p = 0,5788					
Männlich	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	41 1,4 (2,87) -4,3; 7,1	37 2,1 (3,01) -3,8; 8,1	 0,7 (3,88) -6,9; 8,4	0,04 -0,40; 0,49 0,8472
Weiblich	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	41 3,9 (2,80) -1,6; 9,5	40 5,6 (2,80) 0,1; 11,1	 1,7 (3,80) -5,8; 9,2	0,09 -0,34; 0,53 0,6634
Veränderung im EQ-5D VAS-Skalenwert, Subgruppenmerkmal: Region, Interaktion: p = 0,5406					
Nordamerika	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	38 3,8 (2,81) -1,7; 9,4	36 4,9 (2,85) -0,7; 10,5	 1,1 (3,98) -6,8; 8,9	0,06 -0,39; 0,52 0,7855
Europa	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	30 1,6 (3,14) -4,6; 7,8	28 0,7 (3,23) -5,6; 7,1	 -0,9 (4,47) -9,7; 8,0	-0,05 -0,57; 0,47 0,8476
Asien-Pazifik	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	9 10,7 (5,79) -0,8; 22,1	8 12,4 (6,01) 0,6; 24,3	 1,8 (8,37) -14,8; 18,3	0,10 -0,85; 1,05 0,8343
Japan	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	5 -5,6 (7,27) -20,0; 8,7	5 7,8 (7,44) -6,9; 22,5	 13,4 (10,40) -7,1; 34,0	0,82 -0,51; 2,09 0,1983
Veränderung im EQ-5D VAS-Skalenwert, Subgruppenmerkmal: IST zur Baseline, Interaktion: p = 0,7727					
Nur Glukokortikoide	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	17 0,7 (4,38) -7,9; 9,4	17 0,7 (4,17) -7,5; 8,9	 -0,0 (5,86) -11,6; 11,6	0,00 -0,67; 0,67 0,9987
Nur andere IST	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	16 0,8 (4,49) -8,1; 9,7	20 5,5 (4,17) -2,7; 13,8	 4,8 (5,87) -6,8; 16,4	0,26 -0,40; 0,92 0,4184
Glukokortikoide und andere IST	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	45 5,2 (2,66) -0,1; 10,4	31 4,4 (3,11) -1,7; 10,5	 -0,8 (3,99) -8,7; 7,1	-0,05 -0,50; 0,41 0,8417
Keine	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	4 -6,8 (8,08) -22,8; 9,1	9 8,2 (5,78) -3,2; 19,6	 15,0 (9,78) -4,2; 34,3	0,88 -0,37; 2,10 0,1257
Veränderung im EQ-5D VAS-Skalenwert, Subgruppenmerkmal: MGFA Klassifikation zur Baseline, Interaktion: p = 0,7136					
II	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	35 4,9 (3,00) -1,0; 10,8	36 4,4 (2,96) -1,4; 10,3	 -0,5 (4,07) -8,5; 7,6	-0,03 -0,49; 0,44 0,9083
III	n	43	36		0,06

Subgruppe	Statistik	Placebo (N=89)	Ravulizumab (N=86)	Behandlungs-effekt (Ravulizumab - Placebo)	Hedges' g 95 %-KI p-Wert
	LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	1,6 (2,78) -3,8; 7,1	2,6 (2,99) -3,3; 8,5	1,0 (3,86) -6,6; 8,6	-0,39; 0,50 0,7968
IV	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	4 -2,9 (8,48) -19,6; 13,9	5 10,2 (7,75) -5,1; 25,5	 13,0 (11,26) -9,2; 35,3	0,76 -0,64; 2,11 0,2488

Die Baseline war definiert als der letzte verfügbare Messwert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments.
Die LS Mittelwerte und der Behandlungseffekt wurden anhand eines MMRM berechnet, welches die Behandlungsgruppe, den Stratifizierungsfaktor Region, den Wert zur Baseline, die Visite, die Interaktion zwischen Visite und Behandlungsgruppe, das Subgruppenmerkmal, die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal und die Interaktion zwischen Behandlung, Subgruppenmerkmal und Visite umfasste.

Der p-Wert stammt aus der eingeschränkten maximalen wahrscheinlichkeitsbasierten (REML) MMRM Analyse, die prüft, ob die LS Mittelwerte für die beiden Behandlungsgruppen identisch sind. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet.

Die Effektgröße wurde mit Hilfe von Hedges' g geschätzt und mit dem entsprechenden exakten 95 %-KI angegeben.

KI: Konfidenzintervall; IST: immunsuppressive Therapy; LS: Least square; MGFA: Myasthenia Gravis Foundation of America; N: Gesamtanzahl an Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patienten im Analyseset; SE: Standardfehler.

Patientenanteil mit einer Verbesserung im EQ-5D VAS-Skalenwert um mindestens 10 Punkte

Tabelle 4-183: Vollständige Ergebnisse der Subgruppenanalyse – Patientenanteil mit einer Verbesserung im EQ-5D VAS-Skalenwert um mindestens 10 Punkte

Subgruppe	Placebo (N=89) n/N (%) 95 %-KI [a]	Ravulizumab (N=86) n/N (%) 95 %-KI [a]	Differenz % 95 %-KI [b]	OR 95 %-KI [c]	RR 95 %-KI [c]	p-Wert [d]
Patientenanteil mit einer Verbesserung um ≥10 Punkte im EQ-5D VAS-Skalenwert, Subgruppenmerkmal: Alter, Interaktion: p = 0,4158						
18 – 65 Jahre	22/58 (37,9) 25,5; 51,6	24/51 (47,1) 32,9; 61,5	9,1 -11,3; 29,5	1,5 0,7; 3,1	1,2 0,8; 1,9	0,4371
Über 65 Jahre	5/24 (20,8) 7,1; 42,2	10/28 (38,5) 20,2; 59,4	17,6 -11,2; 46,4	2,4 0,7; 8,4	1,8 0,7; 4,6	0,2243
Patientenanteil mit einer Verbesserung um ≥10 Punkte im EQ-5D VAS-Skalenwert, Subgruppenmerkmal: Geschlecht, Interaktion: p = 0,4961						
Männlich	10/41 (24,4) 12,4; 40,3	15/37 (40,5) 24,8; 57,9	16,2 -7,0; 39,3	2,1 0,8; 5,6	1,7 0,9; 3,2	0,1502
Weiblich	17/41 (41,5) 26,3; 57,9	19/40 (47,5) 31,5; 63,9	6,0 -18,0; 30,1	1,3 0,5; 3,1	1,1 0,7; 1,9	0,6575
Patientenanteil mit einer Verbesserung um ≥10 Punkte im EQ-5D VAS-Skalenwert, Subgruppenmerkmal: Region, Interaktion: p = 0,7493						
Nordamerika	12/38 (31,6)	15/36 (41,7)	10,1	1,5	1,3	0,4699

Subgruppe	Placebo (N=89) n/N (%) 95 %-KI [a]	Ravulizumab (N=86) n/N (%) 95 %-KI [a]	Differenz % 95 %-KI [b]	OR 95 %-KI [c]	RR 95 %-KI [c]	p-Wert [d]
	17,5; 48,7	25,5; 59,2	-14,5; 34,7	0,6; 4,0	0,7; 2,4	
Europa	11/30 (36,7) 19,9; 56,1	11/28 (39,3) 21,5; 59,4	2,6 -25,8; 31,1	1,1 0,4; 3,2	1,1 0,6; 2,1	1,0000
Asien-Pazifik	3/9 (33,3) 7,5; 70,1	6/8 (75,0) 34,9; 96,8	41,7 -13,1; 96,5	6,0 0,7; 49,8	2,3 0,8; 6,2	0,1534
Japan	1/5 (20,0) 0,5; 71,6	2/5 (40,0) 5,3; 85,3	20,0 -55,4; 95,4	2,7 0,2; 45,1	2,0 0,3; 15,6	1,0000
Patientenanteil mit einer Verbesserung um ≥10 Punkte im EQ-5D VAS-Skalenwert, Subgruppenmerkmal: IST zur Baseline, Interaktion: p = 0,1797						
Nur Glukokortikoide	7/17 (41,2) 18,4; 67,1	6/17 (35,3) 14,2; 61,7	-5,9 -44,4; 32,6	0,8 0,2; 3,1	0,9 0,4; 2,0	1,0000
Nur andere IST	3/16 (18,8) 4,0; 45,6	10/20 (50,0) 27,2; 72,8	31,3 -3,5; 66,0	4,3 0,9; 20,0	2,7 0,9; 8,1	0,0827
Glukokortikoide und andere IST	16/45 (35,6) 21,9; 51,2	14/31 (45,2) 27,3; 64,0	9,6 -15,5; 34,7	1,5 0,6; 3,8	1,3 0,7; 2,2	0,4766
Keine	1/4 (25,0) 0,6; 80,6	4/9 (44,4) 13,7; 78,8	19,4 -52,0; 90,9	2,4 0,2; 32,9	1,8 0,3; 11,3	1,0000
Patientenanteil mit einer Verbesserung um ≥10 Punkte im EQ-5D VAS-Skalenwert, Subgruppenmerkmal: MGFA Klassifikation zur Baseline, Interaktion: p = 0,5257						
II	13/35 (37,1) 21,5; 55,1	15/36 (41,7) 25,5; 59,2	4,5 -21,0; 30,0	1,2 0,5; 3,1	1,1 0,6; 2,0	0,8092
III	13/43 (30,2) 17,2; 46,1	16/36 (44,4) 27,9; 61,9	14,2 -9,6; 38,0	1,8 0,7; 4,7	1,5 0,8; 2,6	0,2434
IV	1/4 (25,0) 0,6; 80,6	3/5 (60,0) 14,7; 94,7	35,0 -47,9; 100,0	4,5 0,3; 80,6	2,4 0,4; 15,1	0,5238

Die Baseline war definiert als der letzte verfügbare Messwert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments.

Der Interaktions-p-Wert wurde mittels logistischer Regression ermittelt, welche die Behandlungsgruppe, den Stratifizierungsfaktor Region, den Wert zur Baseline und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal umfasste.

a: Das 95 %- Konfidenzintervall (KI) wurde mittels der Clopper-Pearson-Methode berechnet.

b: Das 95 %-KI der Differenz der Proportionen wurde auf der Grundlage der Wald-Methode mit Kontinuitätskorrektur berechnet.

c: Die Odds Ratio (OR) und das Relative Risiko (RR) basieren auf einer nicht-stratifizierten Analyse. Bei 2x2-Kontingenztabellen mit mindestens einer Zelle mit 0 Zählwerten wird für OR eine Kontinuitätskorrektur von 0,5 vorgenommen.

d: Es wurde der exakte Test von Fisher verwendet, um den p-Wert zu berechnen.

IST: immunsuppressive Therapie; LS: Least square; MGFA: Myasthenia Gravis Foundation of America; N: Gesamtanzahl an Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patienten im Analyseset; SE: Standardfehler.

Patientenanteil mit einer Verbesserung im EQ-5D VAS-Skalenwert um 15 Punkte

Tabelle 4-184: Vollständige Ergebnisse der Subgruppenanalyse – Patientenanteil mit einer Verbesserung im EQ-5D VAS-Skalenwert um mindestens 10 Punkte

Subgruppe	Placebo (N=89) n/N (%) 95 %-KI [a]	Ravulizumab (N=86) n/N (%) 95 %-KI [a]	Differenz % 95 %-KI [b]	OR 95 %-KI [c]	RR 95 %-KI [c]	p-Wert [d]
Patientenanteil mit einer Verbesserung um ≥15 Punkte im EQ-5D VAS-Skalenwert, Subgruppenmerkmal: Alter, Interaktion: p = 0,3081						
18 – 65 Jahre	16/58 (27,6) 16,7; 40,9	17/51 (33,3) 20,8; 47,9	5,7 -13,4; 24,9	1,3 0,6; 3,0	1,2 0,7; 2,1	0,5377
Über 65 Jahre	2/24 (8,3) 1,0; 27,0	6/26 (23,1) 9,0; 43,6	14,7 -8,9; 38,4	3,3 0,6; 18,3	2,8 0,6; 12,4	0,2503
Patientenanteil mit einer Verbesserung um ≥15 Punkte im EQ-5D VAS-Skalenwert, Subgruppenmerkmal: Geschlecht, Interaktion: p = 0,2791						
Männlich	6/41 (14,6) 5,6; 29,2	11/37 (29,7) 15,9; 47,0	15,1 -5,7; 35,9	2,5 0,8; 7,5	2,0 0,8; 4,9	0,1689
Weiblich	12/41 (29,3) 16,1; 45,5	12/40 (30,0) 16,6; 46,5	0,7 -21,6; 23,1	1,0 0,4; 2,7	1,0 0,5; 2,0	1,0000
Patientenanteil mit einer Verbesserung um ≥15 Punkte im EQ-5D VAS-Skalenwert, Subgruppenmerkmal: Region, Interaktion: p = 0,5750						
Nordamerika	8/38 (21,1) 9,6; 37,3	12/36 (33,3) 18,6; 51,0	12,3 -10,6; 35,1	1,9 0,7; 5,3	1,6 0,7; 3,4	0,2983
Europa	8/30 (26,7) 12,3; 45,9	6/28 (21,4) 8,3; 41,0	-5,2 -30,6; 20,2	0,8 0,2; 2,5	0,8 0,3; 2,0	0,7624
Asien-Pazifik	2/9 (22,2) 2,8; 60,0	4/8 (50,0) 15,7; 84,3	27,8 -28,1; 83,6	3,5 0,4; 28,4	2,3 0,6; 9,2	0,3348
Japan	0/5 (0,0) 0,0; 52,2	1/5 (20,0) 0,5; 71,6	20,0 -35,1; 75,1	3,7 0,1; 113,7	3,0 0,2; 59,9	1,0000
Patientenanteil mit einer Verbesserung um ≥15 Punkte im EQ-5D VAS-Skalenwert, Subgruppenmerkmal: IST zur Baseline, Interaktion: p = 0,3001						
Nur Glukokortikoide	4/17 (23,5) 6,8; 49,9	4/17 (23,5) 6,8; 49,9	0,0 -34,4; 34,4	1,0 0,2; 4,9	1,0 0,3; 3,4	1,0000
Nur andere IST	2/16 (12,5) 1,6; 38,3	8/20 (40,0) 19,1; 63,9	27,5 -5,0; 60,0	4,7 0,8; 26,3	3,2 0,8; 13,0	0,1326
Glukokortikoide und andere IST	11/45 (24,4) 12,9; 39,5	8/31 (25,8) 11,9; 44,6	1,4 -21,2; 24,0	1,1 0,4; 3,1	1,1 0,5; 2,3	1,0000
Keine	1/4 (25,0) 0,6; 80,6	3/9 (33,3) 7,5; 70,1	8,3 -62,2; 78,8	1,5 0,1; 21,3	1,3 0,2; 9,2	1,0000
Patientenanteil mit einer Verbesserung um ≥15 Punkte im EQ-5D VAS-Skalenwert, Subgruppenmerkmal: MGFA Klassifikation zur Baseline, Interaktion: p = 0,3191						
II	9/35 (25,7) 12,5; 43,3	9/36 (25,0) 12,1; 42,2	-0,7 -23,8; 22,3	1,0 0,3; 2,8	1,0 0,4; 2,2	1,0000
III	8/43 (18,6) 8,4; 33,4	11/36 (30,6) 16,3; 48,1	12,0 -9,6; 33,5	1,9 0,7; 5,5	1,6 0,7; 3,6	0,2918

Subgruppe	Placebo (N=89) n/N (%) 95 %-KI [a]	Ravulizumab (N=86) n/N (%) 95 %-KI [a]	Differenz % 95 %-KI [b]	OR 95 %-KI [c]	RR 95 %-KI [c]	p-Wert [d]
IV	1/4 (25,0) 0,6; 80,6	3/5 (60,0) 14,7; 94,7	35,0 -47,9; 100,0	4,5 0,3; 80,6	2,4 0,4; 15,1	0,5238

Die Baseline war definiert als der letzte verfügbare Messwert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments.

Der Interaktions-p-Wert wurde mittels logistischer Regression ermittelt, welche die Behandlungsgruppe, den Stratifizierungsfaktor Region, den Wert zur Baseline und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal umfasste.

a: Das 95 %- Konfidenzintervall (KI) wurde mittels der Clopper-Pearson-Methode berechnet.

b: Das 95 %-KI der Differenz der Proportionen wurde auf der Grundlage der Wald-Methode mit Kontinuitätskorrektur berechnet.

c: Die Odds Ratio (OR) und das Relative Risiko (RR) basieren auf einer nicht-stratifizierten Analyse. Bei 2x2-Kontingenztabellen mit mindestens einer Zelle mit 0 Zählwerten wird für OR eine Kontinuitätskorrektur von 0,5 vorgenommen.

d: Es wurde der exakte Test von Fisher verwendet, um den p-Wert zu berechnen.

IST: immunsuppressive Therapie; LS: Least square; MGFA: Myasthenia Gravis Foundation of America; N: Gesamtanzahl an Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patienten im Analyseset; SE: Standardfehler.

Fatigue im Neuro-QoL-Fatigue-Gesamtskalenwert

Veränderung relativ zur Baseline im Neuro-QoL-Fatigue-Gesamtskalenwert

Tabelle 4-185: Vollständige Ergebnisse der Subgruppenanalyse – Veränderung relativ zur Baseline im Neuro-QoL-Fatigue-Gesamtskalenwert

Subgruppe	Statistik	Placebo (N=89)	Ravulizumab (N=86)	Behandlungs-effekt (Ravulizumab - Placebo)	Hedges' g 95 %-KI p-Wert
Veränderung im Neuro-QoL-Fatigue-Gesamtskalenwert, Subgruppenmerkmal: Alter, Interaktion: p = 0,0494					
18 – 65 Jahre	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	58 -6,7 (2,10) -10,8; -2,5	51 -7,3 (2,24) -11,7; -2,8	 -0,6 (2,92) -6,3; 5,2	-0,03 -0,41; 0,34 0,8494
Über 65 Jahre	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	24 1,3 (3,39) -5,4; 8,0	26 -5,3 (3,23) -11,6; 1,1	 -6,6 (4,33) -15,1; 2,0	-0,40 -0,96; 0,16 0,1296
Veränderung im Neuro-QoL-Fatigue-Gesamtskalenwert, Subgruppenmerkmal: Geschlecht, Interaktion: p = 0,0850					
Männlich	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	41 -1,5 (2,61) -6,6; 3,7	37 -4,7 (2,69) -10,0; 0,6	 -3,2 (3,48) -10,1; 3,6	-0,20 -0,64; 0,25 0,3519
Weiblich	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	41 -7,7 (2,52) -12,7; -2,7	40 -8,6 (2,51) -13,5; -3,6	 -0,9 (3,43) -7,7; 5,8	-0,06 -0,49; 0,38 0,7874
Veränderung im Neuro-QoL-Fatigue-Gesamtskalenwert, Subgruppenmerkmal: Region, Interaktion:					

Subgruppe	Statistik	Placebo (N=89)	Ravulizumab (N=86)	Behandlungs-effekt (Ravulizumab - Placebo)	Hedges' g 95 %-KI p-Wert
p = 0,5926					
Nordamerika	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	38 -3,4 (2,50) -8,4; 1,5	37 -10,4 (2,50) -15,3; -5,4	 -6,9 (3,53) -13,9; 0,1	-0,45 -0,91; 0,01 0,0517
Europa	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	30 -4,1 (2,79) -9,6; 1,4	27 -2,4 (2,88) -8,1; 3,3	 1,7 (4,01) -6,2; 9,7	0,11 -0,41; 0,63 0,6661
Asien-Pazifik	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	9 -12,6 (5,22) -22,9; -2,3	8 -6,5 (5,33) -17,0; 4,1	 6,2 (7,47) -8,6; 20,9	0,40 -0,57; 1,36 0,4101
Japan	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	5 -7,5 (6,44) -20,2; 5,2	5 -11,3 (6,60) -24,3; 1,7	 -3,8 (9,21) -22,0; 14,4	-0,26 -1,50; 0,99 0,6804
Veränderung im Neuro-QoL-Fatigue-Gesamtskalenwert, Subgruppenmerkmal: IST zur Baseline, Interaktion: p = 0,4221					
Nur Glukokortikoide	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	17 1,0 (3,89) -6,7; 8,6	16 -4,5 (3,72) -11,9; 2,8	 -5,5 (5,20) -15,8; 4,8	-0,36 -1,04; 0,34 0,2905
Nur andere IST	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	16 -0,4 (4,00) -8,3; 7,5	20 -11,2 (3,71) -18,5; -3,9	 -10,8 (5,21) -21,1; -0,5	-0,66 -1,33; 0,02 0,0395
Glukokortikoide und andere IST	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	45 -9,3 (2,35) -13,9; -4,6	31 -5,8 (2,75) -11,2; -0,4	 3,5 (3,52) -3,4; 10,4	0,22 -0,24; 0,68 0,3213
Keine	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	4 4,4 (7,10) -9,6; 18,5	10 -7,7 (5,00) -17,6; 2,1	 -12,2 (8,53) -29,0; 4,7	-0,79 -1,97; 0,43 0,1554
Veränderung im Neuro-QoL-Fatigue-Gesamtskalenwert, Subgruppenmerkmal: MGFA Klassifikation zur Baseline, Interaktion: p = 0,3961					
II	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	35 -2,4 (2,73) -7,8; 2,9	37 -6,4 (2,67) -11,7; -1,2	 -4,0 (3,64) -11,2; 3,2	-0,25 -0,71; 0,22 0,2752
III	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	43 -7,5 (2,51) -12,4; -2,5	36 -6,8 (2,69) -12,1; -1,5	 0,6 (3,46) -6,2; 7,5	0,04 -0,40; 0,48 0,8554
IV	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	4 1,4 (7,58) -13,6; 16,3	4 -12,5 (7,26) -26,8; 1,8	 -13,9 (10,35) -34,3; 6,5	-0,93 -2,38; 0,58 0,1819

Subgruppe	Statistik	Placebo (N=89)	Ravulizumab (N=86)	Behandlungs-effekt (Ravulizumab - Placebo)	Hedges‘ g 95 %-KI p-Wert
Die Baseline war definiert als der letzte verfügbare Messwert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments. Die LS Mittelwerte und der Behandlungseffekt wurden anhand eines MMRM berechnet, welches die Behandlungsgruppe, den Stratifizierungsfaktor Region, den Wert zur Baseline, die Visite, die Interaktion zwischen Visite und Behandlungsgruppe, das Subgruppenmerkmal, die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal und die Interaktion zwischen Behandlung, Subgruppenmerkmal und Visite umfasste. Der p-Wert stammt aus der eingeschränkten maximalen wahrscheinlichkeitsbasierten (REML) MMRM Analyse, die prüft, ob die LS Mittelwerte für die beiden Behandlungsgruppen identisch sind. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet. Die Effektgröße wurde mit Hilfe von Hedges’ g geschätzt und mit dem entsprechenden exakten 95 %-KI angegeben. KI: Konfidenzintervall; IST: immunsuppressive Therapy; LS: Least square; MGFA: Myasthenia Gravis Foundation of America; N: Gesamtanzahl an Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patienten im Analyseset; SE: Standardfehler.					

Patientenanteil mit einer Verbesserung im Neuro-QoL-Fatigue-Gesamtskalenwert um mindestens 12 Punkte

Tabelle 4-186: Vollständige Ergebnisse der Subgruppenanalyse – Patientenanteil mit einer Verbesserung im Neuro-QoL-Fatigue-Gesamtskalenwert um mindestens 12 Punkte

Subgruppe	Placebo (N=89) n/N (%) 95 %-KI [a]	Ravulizumab (N=86) n/N (%) 95 %-KI [a]	Differenz % 95 %-KI [b]	OR 95 %-KI [c]	RR 95 %-KI [c]	p-Wert [d]
Patientenanteil mit einer Verbesserung um ≥12 Punkte im Neuro-QoL-Fatigue-Gesamtskalenwert, Subgruppenmerkmal: Alter, Interaktion: p = 0,0594						
18 – 65 Jahre	25/58 (43,1) 30,2; 56,8	18/51 (35,3) 22,4; 49,9	-7,8 -27,9; 12,3	0,7 0,3; 1,6	0,8 0,5; 1,3	0,4376
Über 65 Jahre	4/24 (16,7) 4,7; 37,4	11/26 (42,3) 23,4; 63,1	25,6 -2,5; 53,8	3,7 1,0; 13,8	2,5 0,9; 6,9	0,0666
Patientenanteil mit einer Verbesserung um ≥12 Punkte im Neuro-QoL-Fatigue-Gesamtskalenwert, Subgruppenmerkmal: Geschlecht, Interaktion: p = 0,7717						
Männlich	11/41 (26,8) 14,2; 42,9	12/37 (32,4) 18,0; 49,8	5,6 -17,3; 28,5	1,3 0,5; 3,5	1,2 0,6; 2,4	0,6264
Weiblich	18/41 (43,9) 28,5; 60,3	17/40 (42,5) 27,0; 59,1	-1,4 -25,4; 22,6	0,9 0,4; 2,3	1,0 0,6; 1,6	1,0000
Patientenanteil mit einer Verbesserung um ≥12 Punkte im Neuro-QoL-Fatigue-Gesamtskalenwert, Subgruppenmerkmal: Region, Interaktion: p = 0,7225						
Nordamerika	13/38 (34,2) 19,6; 51,4	17/37 (45,9) 29,5; 63,1	11,7 -13,0; 36,4	1,6 0,6; 4,1	1,3 0,8; 2,4	0,3506
Europa	10/30 (33,3) 17,3; 52,8	6/27 (22,2) 8,6; 42,3	-11,1 -37,7; 15,4	0,6 0,2; 1,9	0,7 0,3; 1,6	0,3914
Asien-Pazifik	3/9 (33,3)	3/8 (37,5)	4,2	1,2	1,1	1,0000

Subgruppe	Placebo (N=89) n/N (%) 95 %-KI [a]	Ravulizumab (N=86) n/N (%) 95 %-KI [a]	Differenz % 95 %-KI [b]	OR 95 %-KI [c]	RR 95 %-KI [c]	p-Wert [d]
	7,5; 70,1	8,5; 75,5	-53,2; 61,5	0,2; 8,8	0,3; 4,1	
Japan	3/5 (60,0) 14,7; 94,7	3/5 (60,0) 14,7; 94,7	0,0 -80,7; 80,7	1,0 0,1; 12,6	1,0 0,4; 2,8	1,0000
Patientenanteil mit einer Verbesserung um ≥12 Punkte im Neuro-QoL-Fatigue-Gesamtskalenwert, Subgruppenmerkmal: IST zur Baseline, Interaktion: p = 0,3982						
Nur Glukokortikoide	5/17 (29,4) 10,3; 56,0	8/16 (50,0) 24,7; 75,3	20,6 -18,2; 59,4	2,4 0,6; 10,0	1,7 0,7; 4,1	0,2960
Nur andere IST	3/16 (18,8) 4,0; 45,6	8/20 (40,0) 19,1; 63,9	21,3 -13,1; 55,6	2,9 0,6; 13,5	2,1 0,7; 6,8	0,2767
Glukokortikoide und andere IST	20/45 (44,4) 29,6; 60,0	11/31 (35,5) 19,2; 54,6	-9,0 -33,9; 16,0	0,7 0,3; 1,8	0,8 0,4; 1,4	0,4833
Keine	1/4 (25,0) 0,6; 80,6	2/10 (20,0) 2,5; 55,6	-5,0 -71,6; 61,6	0,8 0,0; 11,6	0,8 0,1; 6,5	1,0000
Patientenanteil mit einer Verbesserung um ≥12 Punkte im Neuro-QoL-Fatigue-Gesamtskalenwert, Subgruppenmerkmal: MGFA Klassifikation zur Baseline, Interaktion: p = 0,4886						
II	10/35 (28,6) 14,6; 46,3	12/37 (32,4) 18,0; 49,8	3,9 -20,2; 27,9	1,2 0,4; 3,3	1,1 0,6; 2,3	0,8009
III	18/43 (41,9) 27,0; 57,9	15/36 (41,7) 25,5; 59,2	-0,2 -24,6; 24,2	1,0 0,4; 2,4	1,0 0,6; 1,7	1,0000
IV	1/4 (25,0) 0,6; 80,6	2/4 (50,0) 6,8; 93,2	25,0 -64,8; 100,0	3,0 0,2; 59,9	2,0 0,3; 14,2	1,0000

Die Baseline war definiert als der letzte verfügbare Messwert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments.

Der Interaktions-p-Wert wurde mittels logistischer Regression ermittelt, welche die Behandlungsgruppe, den Stratifizierungsfaktor Region, den Wert zur Baseline und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal umfasste.

a: Das 95 %- Konfidenzintervall (KI) wurde mittels der Clopper-Pearson-Methode berechnet.

b: Das 95 %-KI der Differenz der Proportionen wurde auf der Grundlage der Wald-Methode mit Kontinuitätskorrektur berechnet.

c: Die Odds Ratio (OR) und das Relative Risiko (RR) basieren auf einer nicht-stratifizierten Analyse. Bei 2x2-Kontingenztabellen mit mindestens einer Zelle mit 0 Zählwerten wird für OR eine Kontinuitätskorrektur von 0,5 vorgenommen.

d: Es wurde der exakte Test von Fisher verwendet, um den p-Wert zu berechnen.

IST: immunsuppressive Therapie; LS: Least square; MGFA: Myasthenia Gravis Foundation of America; N: Gesamtanzahl an Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patienten im Analyseset; SE: Standardfehler.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität im MG-QoL15r-Gesamtskalenwert

Veränderung relativ zur Baseline im MG-QoL15r-Gesamtskalenwert

Tabelle 4-187: Vollständige Ergebnisse der Subgruppenanalyse – Veränderung relativ zur Baseline im MG-QoL15r-Gesamtskalenwert

Subgruppe	Statistik	Placebo (N=89)	Ravulizumab (N=86)	Behandlungs-effekt (Ravulizumab - Placebo)	Hedges' g 95 %-KI p-Wert
Veränderung im MG-QoL15r-Gesamtskalenwert; Subgruppenmerkmal: Alter; Interaktion: p = 0,8240					
18 – 65 Jahre	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	58 -2,4 (0,78) -3,9; -0,8	52 -3,1 (0,83) -4,7; -1,5	 -0,7 (1,07) -2,8; 1,4	-0,12 -0,50; 0,25 0,4976
Über 65 Jahre	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	24 0,1 (1,26) -2,4; 2,6	26 -3,7 (1,21) -6,1; -1,3	 -3,8 (1,60) -7,0; -0,7	-0,62 -1,18; -0,05 0,0180
Veränderung im MG-QoL15r-Gesamtskalenwert; Subgruppenmerkmal: Geschlecht; Interaktion: p = 0,1818					
Männlich	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	41 -0,9 (0,96) -2,8; 1,0	37 -2,5 (1,01) -4,5; -0,5	 -1,6 (1,29) -4,1; 0,9	-0,26 -0,71; 0,19 0,2154
Weiblich	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	41 -2,2 (0,94) -4,1; -0,3	41 -3,9 (0,93) -5,7; -2,1	 -1,7 (1,27) -4,2; 0,8	-0,29 -0,72; 0,15 0,1785
Veränderung im MG-QoL15r-Gesamtskalenwert; Subgruppenmerkmal: Region; Interaktion: p = 0,8780					
Nordamerika	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	38 -1,8 (0,93) -3,7; 0,0	37 -4,7 (0,93) -6,5; -2,8	 -2,8 (1,32) -5,5; -0,2	-0,50 -0,96; -0,04 0,0320
Europa	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	30 -2,0 (1,03) -4,0; 0,0	28 -2,5 (1,06) -4,6; -0,4	 -0,5 (1,48) -3,5; 2,4	-0,09 -0,61; 0,42 0,7197
Asien-Pazifik	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	9 -3,9 (1,93) -7,7; -0,1	8 -2,4 (1,98) -6,3; 1,5	 1,5 (2,76) -4,0; 7,0	0,26 -0,70; 1,22 0,5875
Japan	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	5 -0,1 (2,38) -4,8; 4,6	5 -4,4 (2,44) -9,2; 0,4	 -4,3 (3,40) -11,0; 2,4	-0,80 -2,07; 0,52 0,2100
Veränderung im MG-QoL15r-Gesamtskalenwert; Subgruppenmerkmal: IST zur Baseline; Interaktion: p = 0,4739					
Nur Glukokortikoide	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	17 -2,0 (1,46) -4,9; 0,8	17 -3,5 (1,36) -6,2; -0,8	 -1,4 (1,92) -5,2; 2,3	-0,25 -0,92; 0,43 0,4536
Nur andere IST	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	16 0,0 (1,49) -2,9; 3,0	20 -3,1 (1,39) -5,9; -0,4	 -3,2 (1,93) -7,0; 0,7	-0,52 -1,18; 0,15 0,1035
Glukokortikoide und andere	n LS Mittelwert (SE)	45 -2,6 (0,88)	31 -2,8 (1,02)	 -0,2 (1,30)	-0,03 -0,49; 0,42

Subgruppe	Statistik	Placebo (N=89)	Ravulizumab (N=86)	Behandlungs-effekt (Ravulizumab - Placebo)	Hedges' g 95 %-KI p-Wert
IST	95 %-KI	-4,4; -0,9	-4,8; -0,8	-2,8; 2,4	0,8787
Keine	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	4 4,7 (2,60) -0,5; 9,8	10 -4,9 (1,86) -8,6; -1,2	 -9,6 (3,13) -15,8; -3,4	-1,67 -2,98; -0,31 0,0025
Veränderung im MG-QoL15r-Gesamtskalenwert; Subgruppenmerkmal: MGFA Klassifikation zur Baseline; Interaktion: p = 0,4069					
II	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	35 -1,7 (1,01) -3,7; 0,3	37 -3,2 (0,99) -5,2; -1,3	 -1,5 (1,35) -4,2; 1,2	-0,25 -0,71; 0,21 0,2658
III	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	43 -1,9 (0,94) -3,7; -0,0	36 -3,4 (1,00) -5,4; -1,4	 -1,5 (1,28) -4,0; 1,0	-0,25 -0,69; 0,20 0,2471
IV	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	4 1,9 (2,79) -3,6; 7,4	5 -2,8 (2,56) -7,9; 2,2	 -4,7 (3,71) -12,0; 2,6	-0,83 -2,18; 0,58 0,2074

Die Baseline war definiert als der letzte verfügbare Messwert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments.

Die LS Mittelwerte und der Behandlungseffekt wurden anhand eines MMRM berechnet, welches die Behandlungsgruppe, den Stratifizierungsfaktor Region, den Wert zur Baseline, die Visite, die Interaktion zwischen Visite und Behandlungsgruppe, das Subgruppenmerkmal, die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal und die Interaktion zwischen Behandlung, Subgruppenmerkmal und Visite umfasste.

Der p-Wert stammt aus der eingeschränkten maximalen wahrscheinlichkeitsbasierten (REML) MMRM Analyse, die prüft, ob die LS Mittelwerte für die beiden Behandlungsgruppen identisch sind. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet.

Die Effektgröße wurde mit Hilfe von Hedges' g geschätzt und mit dem entsprechenden exakten 95 %-KI angegeben.

KI: Konfidenzintervall; IST: immunsuppressive Therapy; LS: Least square; MGFA: Myasthenia Gravis Foundation of America; N: Gesamtanzahl an Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patienten im Analyseset; SE: Standardfehler.

Patientenanteil mit einer Verbesserung im MG-QoL15r-Gesamtskalenwert um mindestens 5 Punkte

Tabelle 4-188: Vollständige Ergebnisse der Subgruppenanalyse – Patientenanteil mit einer Verbesserung im MG-QoL15r-Gesamtskalenwert um mindestens 5 Punkte

Subgruppe	Placebo (N=89) n/N (%) 95 %-KI [a]	Ravulizumab (N=86) n/N (%) 95 %-KI [a]	Differenz % 95 %-KI [b]	OR 95 %-KI [c]	RR 95 %-KI [c]	p-Wert [d]
Patientenanteil mit einer Verbesserung um ≥12 Punkte im MG-QoL15r-Gesamtskalenwert; Subgruppenmerkmal: Alter; Interaktion: p = 0,1014						
18 – 65 Jahre	20/58 (34,5) 22,5; 48,1	19/52 (36,5) 23,6; 51,0	2,1 -17,7; 21,8	1,1 0,5; 2,4	1,1 0,6; 1,8	0,8442
Über 65 Jahre	6/24 (25,0)	14/26 (53,8)	28,8	3,5	2,2	0,0475

Subgruppe	Placebo (N=89) n/N (%) 95 %-KI [a]	Ravulizumab (N=86) n/N (%) 95 %-KI [a]	Differenz % 95 %-KI [b]	OR 95 %-KI [c]	RR 95 %-KI [c]	p-Wert [d]
	9,8; 46,7	33,4; 73,4	-1,0; 58,7	1,1; 11,7	1,0; 4,7	
Patientenanteil mit einer Verbesserung um ≥12 Punkte im MG-QoL15r-Gesamtskalenwert; Subgruppenmerkmal: Geschlecht; Interaktion: p = 0,6396						
Männlich	12/41 (29,3) 16,1; 45,5	16/37 (43,2) 27,1; 60,5	14,0 -9,8; 37,7	1,8 0,7; 4,7	1,5 0,8; 2,7	0,2411
Weiblich	14/41 (34,1) 20,1; 50,6	17/41 (41,5) 26,3; 57,9	7,3 -16,1; 30,7	1,4 0,6; 3,3	1,2 0,7; 2,1	0,6491
Patientenanteil mit einer Verbesserung um ≥12 Punkte im MG-QoL15r-Gesamtskalenwert; Subgruppenmerkmal: Region; Interaktion: p = 0,3114						
Nordamerika	10/38 (26,3) 13,4; 43,1	17/37 (45,9) 29,5; 63,1	19,6 -4,3; 43,6	2,4 0,9; 6,3	1,7 0,9; 3,3	0,0952
Europa	10/30 (33,3) 17,3; 52,8	10/28 (35,7) 18,6; 55,9	2,4 -25,6; 30,3	1,1 0,4; 3,3	1,1 0,5; 2,2	1,0000
Asien-Pazifik	5/9 (55,6) 21,2; 86,3	3/8 (37,5) 8,5; 75,5	-18,1 -76,5; 40,4	0,5 0,1; 3,4	0,7 0,2; 2,0	0,6372
Japan	1/5 (20,0) 0,5; 71,6	3/5 (60,0) 14,7; 94,7	40,0 -35,4; 100,0	6,0 0,4; 101,6	3,0 0,5; 19,9	0,5238
Patientenanteil mit einer Verbesserung um ≥12 Punkte im MG-QoL15r-Gesamtskalenwert; Subgruppenmerkmal: IST zur Baseline; Interaktion: p = 0,7878						
Nur Glukokortikoide	7/17 (41,2) 18,4; 67,1	9/17 (52,9) 27,8; 77,0	11,8 -27,4; 51,0	1,6 0,4; 6,2	1,3 0,6; 2,7	0,7319
Nur andere IST	2/16 (12,5) 1,6; 38,3	7/20 (35,0) 15,4; 59,2	22,5 -9,6; 54,6	3,8 0,7; 21,5	2,8 0,7; 11,7	0,2449
Glukokortikoide und andere IST	17/45 (37,8) 23,8; 53,5	14/31 (45,2) 27,3; 64,0	7,4 -17,9; 32,6	1,4 0,5; 3,4	1,2 0,7; 2,1	0,6359
Keine	0/4 (0,0) 0,0; 60,2	3/10 (30,0) 6,7; 65,2	30,0 -15,9; 75,9	4,2 0,2; 101,5	3,2 0,2; 50,7	0,5055
Patientenanteil mit einer Verbesserung um ≥12 Punkte im MG-QoL15r-Gesamtskalenwert; Subgruppenmerkmal: MGFA Klassifikation zur Baseline; Interaktion: p = 0,5845						
II	13/35 (37,1) 21,5; 55,1	15/37 (40,5) 24,8; 57,9	3,4 -21,9; 28,7	1,2 0,4; 3,0	1,1 0,6; 2,0	0,8125
III	13/43 (30,2) 17,2; 46,1	16/36 (44,4) 27,9; 61,9	14,2 -9,6; 38,0	1,8 0,7; 4,7	1,5 0,8; 2,6	0,2434
IV	0/4 (0,0) 0,0; 60,2	2/5 (40,0) 5,3; 85,3	40,0 -25,4; 100,0	6,4 0,2; 181,8	4,2 0,3; 68,2	0,4444

Die Baseline war definiert als der letzte verfügbare Messwert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments.

Der Interaktions-p-Wert wurde mittels logistischer Regression ermittelt, welche die Behandlungsgruppe, den Stratifizierungsfaktor Region, den Wert zur Baseline und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal umfasste.

a: Das 95 %- Konfidenzintervall (KI) wurde mittels der Clopper-Pearson-Methode berechnet.

Subgruppe	Placebo (N=89) n/N (%) 95 %-KI [a]	Ravulizumab (N=86) n/N (%) 95 %-KI [a]	Differenz % 95 %-KI [b]	OR 95 %-KI [c]	RR 95 %-KI [c]	p-Wert [d]
b: Das 95 %-KI der Differenz der Proportionen wurde auf der Grundlage der Wald-Methode mit Kontinuitätskorrektur berechnet. c: Die Odds Ratio (OR) und das Relative Risiko (RR) basieren auf einer nicht-stratifizierten Analyse. Bei 2x2-Kontingenztabellen mit mindestens einer Zelle mit 0 Zählwerten wird für OR eine Kontinuitätskorrektur von 0,5 vorgenommen. d: Es wurde der exakte Test von Fisher verwendet, um den p-Wert zu berechnen. IST: immunsuppressive Therapie; LS: Least square; MGFA: Myasthenia Gravis Foundation of America; N: Gesamtanzahl an Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patienten im Analyseset; SE: Standardfehler.						

Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-189: Vollständige Ergebnisse der Subgruppenanalyse – Unerwünschte Ereignisse

Subgruppe	Placebo (N=89) n/N (%) 95 %-KI [a]	Ravulizumab (N=86) n/N (%) 95 %-KI [a]	Differenz % 95 %-KI [b]	OR 95 %-KI [c]	RR 95 %-KI [c]	p-Wert [d]
Unerwünschte Ereignisse, Subgruppenmerkmal: Alter, Interaktion: p = 0,8278						
18 – 65 Jahre	56/65 (86,2) 75,3; 93,5	51/56 (91,1) 80,4; 97,0	4,9 -8,0; 17,8	1,6 0,5; 5,2	1,1 0,9; 1,2	0,5702
Über 65 Jahre	21/24 (87,5) 67,6; 97,3	27/30 (90,0) 73,5; 97,9	2,5 -18,3; 23,3	1,3 0,2; 7,0	1,0 0,8; 1,2	1,0000
Unerwünschte Ereignisse, Subgruppenmerkmal: Geschlecht, Interaktion: p = 0,2856						
Männlich	38/44 (86,4) 72,6; 94,8	40/42 (95,2) 83,8; 99,4	8,9 -5,5; 23,2	3,2 0,6; 16,6	1,1 1,0; 1,3	0,2663
Weiblich	39/45 (86,7) 73,2; 94,9	38/44 (86,4) 72,6; 94,8	-0,3 -16,7; 16,1	1,0 0,3; 3,3	1,0 0,8; 1,2	1,0000
Unerwünschte Ereignisse, Subgruppenmerkmal: Region, Interaktion: p = 0,6219						
Nordamerika	35/40 (87,5) 73,2; 95,8	36/40 (90,0) 76,3; 97,2	2,5 -13,8; 18,8	1,3 0,3; 5,2	1,0 0,9; 1,2	1,0000
Europa	30/33 (90,9) 75,7; 98,1	28/31 (90,3) 74,2; 98,0	-0,6 -18,0; 16,8	0,9 0,2; 5,0	1,0 0,8; 1,2	1,0000
Asien-Pazifik	6/9 (66,7) 29,9; 92,5	9/9 (100,0) 66,4; 100,0	33,3 -8,6; 75,2	10,2 0,4; 233,2	1,5 0,9; 2,4	0,2059
Japan	6/7 (85,7) 42,1; 99,6	5/6 (83,3) 35,9; 99,6	-2,4 -57,4; 52,6	0,8 0,0; 17,0	1,0 0,6; 1,6	1,0000
Unerwünschte Ereignisse, Subgruppenmerkmal: IST zur Baseline, Interaktion: p = 0,3581						
Nur Glukokortikoide	18/18 (100,0) 81,5; 100,0	19/20 (95,0) 75,1; 99,9	-5,0 -19,8; 9,8	0,4 0,0; 9,2	1,0 0,8; 1,1	1,0000
Nur andere IST	14/16 (87,5) 61,7; 98,4	20/20 (100,0) 83,2; 100,0	12,5 -9,3; 34,3	7,1 0,3; 158,5	1,1 0,9; 1,4	0,1905

Subgruppe	Placebo (N=89) n/N (%) 95 %-KI [a]	Ravulizumab (N=86) n/N (%) 95 %-KI [a]	Differenz % 95 %-KI [b]	OR 95 %-KI [c]	RR 95 %-KI [c]	p-Wert [d]
Glukokortikoide und andere IST	37/47 (78,7) 64,3; 89,3	31/36 (86,1) 70,5; 95,3	7,4 -11,3; 26,1	1,7 0,5; 5,4	1,1 0,9; 1,3	0,5661
Keine	8/8 (100,0) 63,1; 100,0	8/10 (80,0) 44,4; 97,5	-20,0 -56,0; 16,0	0,2 0,0; 4,8	0,8 0,6; 1,2	0,4771
Unerwünschte Ereignisse, Subgruppenmerkmal: MGFA Klassifikation zur Baseline, Interaktion: p = 0,9953						
II	33/39 (84,6) 69,5; 94,1	35/39 (89,7) 75,8; 97,1	5,1 -12,2; 22,5	1,6 0,4; 6,1	1,1 0,9; 1,3	0,7366
III	40/45 (88,9) 75,9; 96,3	38/41 (92,7) 80,1; 98,5	3,8 -10,7; 18,3	1,6 0,4; 7,1	1,0 0,9; 1,2	0,7156
IV	4/5 (80,0) 28,4; 99,5	5/6 (83,3) 35,9; 99,6	3,3 -61,0; 67,7	1,3 0,1; 26,9	1,0 0,6; 1,8	1,0000

Die Baseline war definiert als der letzte verfügbare Messwert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments.

Der Interaktions-p-Wert wurde mittels logistischer Regression ermittelt, welche die Behandlungsgruppe, den Stratifizierungsfaktor Region, den Wert zur Baseline und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal umfasste.

a: Das 95 %- Konfidenzintervall (KI) wurde mittels der Clopper-Pearson-Methode berechnet.

b: Das 95 %-KI der Differenz der Proportionen wurde auf der Grundlage der Wald-Methode mit Kontinuitätskorrektur berechnet.

c: Die Odds Ratio (OR) und das Relative Risiko (RR) basieren auf einer nicht-stratifizierten Analyse. Bei 2x2-Kontingenztabellen mit mindestens einer Zelle mit 0 Zählwerten wird für OR eine Kontinuitätskorrektur von 0,5 vorgenommen.

d: Es wurde der exakte Test von Fisher verwendet, um den p-Wert zu berechnen.

IST: immunsuppressive Therapie; LS: Least square; MGFA: Myasthenia Gravis Foundation of America; N: Gesamtanzahl an Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patienten im Analyseset; SE: Standardfehler.

SOC: Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

Tabelle 4-190: Vollständige Ergebnisse der Subgruppenanalyse – Unerwünschte Ereignisse, SOC: Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

Subgruppe	Placebo (N=89) n/N (%) 95 %-KI [a]	Ravulizumab (N=86) n/N (%) 95 %-KI [a]	Differenz % 95 %-KI [b]	OR 95 %-KI [c]	RR 95 %-KI [c]	p-Wert [d]
UE, SOC: Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, Subgruppenmerkmal: Alter, Interaktion: p = 0,5504						
18 – 65 Jahre	10/65 (15,4) 7,6; 26,5	2/56 (3,6) (0,4; 12,3)	-11,8 -23,5; -0,1	0,2 0,0; 1,0	0,2 0,1; 1,0	0,0354
Über 65 Jahre	7/24 (29,2) 12,6; 51,1	4/30 (13,3) 3,8; 30,7	-15,8 -41,5; 9,8	0,4 0,1; 1,5	0,5 0,2; 1,4	0,1862
UE, SOC: Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen,						

Subgruppe	Placebo (N=89) n/N (%) 95 %-KI [a]	Ravulizumab (N=86) n/N (%) 95 %-KI [a]	Differenz % 95 %-KI [b]	OR 95 %-KI [c]	RR 95 %-KI [c]	p-Wert [d]
Subgruppenmerkmal: Geschlecht, Interaktion: p = 0,9091						
Männlich	9/44 (20,5) 9,8; 35,3	3/42 (7,1) 1,5; 19,5	-13,3 -29,9; 3,3	0,3 0,1; 1,2	0,3 0,1; 1,2	0,1185
Weiblich	8/45 (17,8) 8,0; 32,1	3/44 (6,8) 1,4; 18,7	-11,0 -26,6; 4,7	0,3 0,1; 1,4	0,4 0,1; 1,4	0,1966
UE, SOC: Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, Subgruppenmerkmal: Region, Interaktion: p = 0,5934						
Nordamerika	8/40 (20,0) 9,1; 35,6	4/40 (10,0) 2,8; 23,7	-10,0 -28,0; 8,0	0,4 0,1; 1,6	0,5 0,2; 1,5	0,3482
Europa	8/33 (24,2) 11,1; 42,3	1/31 (3,2) 0,1; 16,7	-21,0 -40,0; -2,0	0,1 0,0; 0,9	0,1 0,0; 1,0	0,0272
Asien-Pazifik	1/9 (11,1) 0,3; 48,2	1/9 (11,1) 0,3; 48,2	0,0 -40,1; 40,1	1,0 0,1; 18,9	1,0 0,1; 13,6	1,0000
Japan	0/7 (0,0) 0,0; 41,0	0/6 (0,0) 0,0; 45,9	0,0 ;	1,2 0,0; 66,8	1,1 0,0; 50,4	
UE, SOC: Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, Subgruppenmerkmal: IST zur Baseline, Interaktion: p = 0,0826						
Nur Glukokortikoide	5/18 (27,8) 9,7; 53,5	2/20 (10,0) 1,2; 31,7	-17,8 -47,6; 12,0	0,3 0,0; 1,7	0,4 0,1; 1,6	0,2224
Nur andere IST	6/16 (37,5) 15,2; 64,6	1/20 (5,0) 0,1; 24,9	-32,5 -63,7; -1,3	0,1 0,0; 0,8	0,1 0,0; 1,0	0,0298
Glukokortikoide und andere IST	2/47 (4,3) 0,5; 14,5	3/36 (8,3) 1,8; 22,5	4,1 -9,1; 17,2	2,0 0,3; 12,9	2,0 0,3; 11,1	0,6482
Keine	4/8 (50,0) 15,7; 84,3	0/10 (0,0) 0,0; 30,8	-50,0 -95,9; -4,1	0,0 0,0; 1,1	0,1 0,0; 1,5	0,0229
UE, SOC: Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, Subgruppenmerkmal: MGFA Klassifikation zur Baseline, Interaktion: p = 0,9149						
II	8/39 (20,5) 9,3; 36,5	3/39 (7,7) 1,6; 20,9	-12,8 -30,6; 4,9	0,3 0,1; 1,3	0,4 0,1; 1,3	0,1917
III	9/45 (20,0) 9,6; 34,6	3/41 (7,3) 1,5; 19,9	-12,7 -29,2; 3,8	0,3 0,1; 1,3	0,4 0,1; 1,3	0,1226
IV	0/5 (0,0) 0,0; 52,2	0/6 (0,0) 0,0; 45,9	0,0 ;	0,8 0,0; 50,1	0,9 0,0; 37,0	

Die Baseline war definiert als der letzte verfügbare Messwert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments.

Der Interaktions-p-Wert wurde mittels logistischer Regression ermittelt, welche die Behandlungsgruppe, den Stratifizierungsfaktor Region, den Wert zur Baseline und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal umfasste.

a: Das 95 %- Konfidenzintervall (KI) wurde mittels der Clopper-Pearson-Methode berechnet.

b: Das 95 %-KI der Differenz der Proportionen wurde auf der Grundlage der Wald-Methode mit Kontinuitätskorrektur berechnet.

c: Die Odds Ratio (OR) und das Relative Risiko (RR) basieren auf einer nicht-stratifizierten Analyse. Bei

Subgruppe	Placebo (N=89) n/N (%) 95 %-KI [a]	Ravulizumab (N=86) n/N (%) 95 %-KI [a]	Differenz % 95 %-KI [b]	OR 95 %-KI [c]	RR 95 %-KI [c]	p-Wert [d]
2x2-Kontingenztabellen mit mindestens einer Zelle mit 0 Zählwerten wird für OR eine Kontinuitätskorrektur von 0,5 vorgenommen. d: Es wurde der exakte Test von Fisher verwendet, um den p-Wert zu berechnen. IST: immunsuppressive Therapie; LS: Least square; MGFA: Myasthenia Gravis Foundation of America; N: Gesamtanzahl an Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patienten im Analyseset; SE: Standardfehler.						

SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Tabelle 4-191: Vollständige Ergebnisse der Subgruppenanalyse – Unerwünschte Ereignisse, SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Subgruppe	Placebo (N=89) n/N (%) 95 %-KI [a]	Ravulizumab (N=86) n/N (%) 95 %-KI [a]	Differenz % 95 %-KI [b]	OR 95 %-KI [c]	RR 95 %-KI [c]	p-Wert [d]
UE, SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Subgruppenmerkmal: Alter, Interaktion: p = 0,1178						
18 – 65 Jahre	3/65 (4,6) 1,0; 12,9	13/56 (23,2) 13,0; 36,4	18,6 4,8; 32,4	6,2 1,7; 23,3	5,0 1,5; 16,8	0,0030
Über 65 Jahre	2/24 (8,3) 1,0; 27,0	2/30 (6,7) 0,8; 22,1	-1,7 -19,6; 16,3	0,8 0,1; 6,0	0,8 0,1; 5,3	1,0000
UE, SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Subgruppenmerkmal: Geschlecht, Interaktion: p = 0,9031						
Männlich	3/44 (6,8) 1,4; 18,7	8/42 (19,0) 8,6; 34,1	12,2 -4,1; 28,6	3,2 0,8; 13,1	2,8 0,8; 9,8	0,1135
Weiblich	2/45 (4,4) 0,5; 15,1	7/44 (15,9) 6,6; 30,1	11,5 -3,2; 26,1	4,1 0,8; 20,8	3,6 0,8; 16,3	0,0897
UE, SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Subgruppenmerkmal: Region, Interaktion: p = 0,8901						
Nordamerika	2/40 (5,0) 0,6; 16,9	4/40 (10,0) 2,8; 23,7	5,0 -9,0; 19,0	2,1 0,4; 12,2	2,0 0,4; 10,3	0,6752
Europa	2/33 (6,1) 0,7; 20,2	6/31 (19,4) 7,5; 37,5	13,3 -5,9; 32,5	3,7 0,7; 20,1	3,2 0,7; 14,7	0,1423
Asien-Pazifik	1/9 (11,1) 0,3; 48,2	3/9 (33,3) 7,5; 70,1	22,2 -25,9; 70,3	4,0 0,3; 48,7	3,0 0,4; 23,7	0,5765
Japan	0/7 (0,0) 0,0; 41,0	2/6 (33,3) 4,3; 77,7	33,3 -19,9; 86,5	8,3 0,3; 215,7	5,7 0,3; 100,0	0,1923
UE, SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Subgruppenmerkmal: IST zur Baseline, Interaktion: p = 0,7842						
Nur Glukokortikoide	2/18 (11,1) 1,4; 34,7	4/20 (20,0) 5,7; 43,7	8,9 -19,2; 36,9	2,0 0,3; 12,5	1,8 0,4; 8,7	0,6630
Nur andere IST	1/16 (6,3) 0,2; 30,2	5/20 (25,0) 8,7; 49,1	18,8 -9,3; 46,8	5,0 0,5; 48,1	4,0 0,5; 30,9	0,1962

Subgruppe	Placebo (N=89) n/N (%) 95 %-KI [a]	Ravulizumab (N=86) n/N (%) 95 %-KI [a]	Differenz % 95 %-KI [b]	OR 95 %-KI [c]	RR 95 %-KI [c]	p-Wert [d]
Glukokortikoide und andere IST	2/47 (4,3) 0,5; 14,5	5/36 (13,9) 4,7; 29,5	9,6 -5,5; 24,8	3,6 0,7; 19,9	3,3 0,7; 15,9	0,2305
Keine	0/8 (0,0) 0,0; 36,9	1/10 (10,0) 0,3; 44,5	10,0 -19,8; 39,8	2,7 0,1; 75,1	2,5 0,1; 53,2	1,0000
UE, SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Subgruppenmerkmal: MGFA Klassifikation zur Baseline, Interaktion: p = 0,7267						
II	1/39 (2,6) 0,1; 13,5	3/39 (7,7) 1,6; 20,9	5,1 -7,2; 17,4	3,2 0,3; 31,9	3,0 0,3; 27,6	0,6151
III	4/45 (8,9) 2,5; 21,2	12/41 (29,3) 16,1; 45,5	20,4 1,8; 38,9	4,2 1,2; 14,5	3,3 1,2; 9,4	0,0248
IV	0/5 (0,0) 0,0; 52,2	0/6 (0,0) 0,0; 45,9	0,0 ;	0,8 0,0; 50,1	0,9 0,0; 37,0	

Die Baseline war definiert als der letzte verfügbare Messwert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments.

Der Interaktions-p-Wert wurde mittels logistischer Regression ermittelt, welche die Behandlungsgruppe, den Stratifizierungsfaktor Region, den Wert zur Baseline und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal umfasste.

a: Das 95 %- Konfidenzintervall (KI) wurde mittels der Clopper-Pearson-Methode berechnet.

b: Das 95 %-KI der Differenz der Proportionen wurde auf der Grundlage der Wald-Methode mit Kontinuitätskorrektur berechnet.

c: Die Odds Ratio (OR) und das Relative Risiko (RR) basieren auf einer nicht-stratifizierten Analyse. Bei 2x2-Kontingenztabellen mit mindestens einer Zelle mit 0 Zählwerten wird für OR eine Kontinuitätskorrektur von 0,5 vorgenommen.

d: Es wurde der exakte Test von Fisher verwendet, um den p-Wert zu berechnen.

IST: immunsuppressive Therapie; LS: Least square; MGFA: Myasthenia Gravis Foundation of America; N: Gesamtanzahl an Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patienten im Analyseset; SE: Standardfehler.

Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (Grad < 3)

Tabelle 4-192: Vollständige Ergebnisse der Subgruppenanalyse – Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (Grad < 3)

Subgruppe	Placebo (N=89) n/N (%) 95 %-KI [a]	Ravulizumab (N=86) n/N (%) 95 %-KI [a]	Differenz % 95 %-KI [b]	OR 95 %-KI [c]	RR 95 %-KI [c]	p-Wert [d]
Nicht-schwere UE (Grad < 3), Subgruppenmerkmal: Alter, Interaktion: p = 0,3517						
18 – 65 Jahre	53/65 (81,5) 70,0; 90,1	51/56 (91,1) 80,4; 97,0	9,5 -4,2; 23,2	2,3 0,8; 7,0	1,1 1,0; 1,3	0,1898
Über 65 Jahre	21/24 (87,5) 67,6; 97,3	26/30 (86,7) 69,3; 96,2	-0,8 -22,6; 20,9	0,9 0,2; 4,6	1,0 0,8; 1,2	1,0000
Nicht-schwere UE (Grad < 3), Subgruppenmerkmal: Geschlecht, Interaktion: p = 0,7672						

Subgruppe	Placebo (N=89) n/N (%) 95 %-KI [a]	Ravulizumab (N=86) n/N (%) 95 %-KI [a]	Differenz % 95 %-KI [b]	OR 95 %-KI [c]	RR 95 %-KI [c]	p-Wert [d]
Männlich	38/44 (86,4) 72,6; 94,8	39/42 (92,9) 80,5; 98,5	6,5 -8,6; 21,6	2,1 0,5; 8,8	1,1 0,9; 1,2	0,4845
Weiblich	36/45 (80,0) 65,4; 90,4	38/44 (86,4) 72,6; 94,8	6,4 -11,4; 24,1	1,6 0,5; 4,9	1,1 0,9; 1,3	0,5728
Nicht-schwere UE (Grad < 3), Subgruppenmerkmal: Region, Interaktion: p = 0,6508						
Nordamerika	35/40 (87,5) 73,2; 95,8	36/40 (90,0) 76,3; 97,2	2,5 -13,8; 18,8	1,3 0,3; 5,2	1,0 0,9; 1,2	1,0000
Europa	28/33 (84,8) 68,1; 94,9	28/31 (90,3) 74,2; 98,0	5,5 -13,7; 24,7	1,7 0,4; 7,7	1,1 0,9; 1,3	0,7091
Asien-Pazifik	6/9 (66,7) 29,9; 92,5	6/9 (66,7) 29,9; 92,5	33,3 -8,6; 75,2	10,2 0,4; 233,2	1,5 0,9; 2,4	0,2059
Japan	5/7 (71,4) 29,0; 96,3	4/6 (66,7) 22,3; 95,7	-4,8 -70,7; 61,1	0,8 0,1; 8,5	0,9 0,4; 1,9	1,0000
Nicht-schwere UE (Grad < 3), Subgruppenmerkmal: IST zur Baseline, Interaktion: p = 0,5595						
Nur Glukokortikoide	18/18 (100,0) 81,5; 100,0	19/20 (95,0) 75,1; 99,9	-5,0 -19,8; 9,8	0,4 0,0; 9,2	1,0 0,8; 1,1	1,0000
Nur andere IST	14/16 (87,5) 61,7; 98,4	20/20 (100,0) 83,2; 100,0	12,5 -9,3; 34,3	7,1 0,3; 158,5	1,1 0,9; 1,4	0,1905
Glukokortikoide und andere IST	35/47 (74,5) 59,7; 86,1	30/36 (83,3) 67,2; 93,6	8,9 -11,0; 28,7	1,7 0,6; 5,1	1,1 0,9; 1,4	0,4240
Keine	7/8 (87,5) 47,3; 99,7	8/10 (80,0) 44,4; 97,5	-7,5 -52,5; 37,5	0,6 0,0; 7,7	0,9 0,6; 1,4	1,0000
Nicht-schwere UE (Grad < 3), Subgruppenmerkmal: MGFA Klassifikation zur Baseline, Interaktion: p = 0,9321						
II	32/39 (82,1) 66,5; 92,5	34/39 (87,2) 72,6; 95,7	5,1 -13,4; 23,7	1,5 0,4; 5,2	1,1 0,9; 1,3	0,7549
III	38/45 (84,4) 70,5; 93,5	38/41 (92,7) 80,1; 98,5	8,2 -7,3; 23,8	2,3 0,6; 9,7	1,1 0,9; 1,3	0,3193
IV	4/5 (80,0) 28,4; 99,5	5/6 (83,3) 35,9; 99,6	3,3 -61,0; 67,7	1,3 0,1; 26,9	1,0 0,6; 1,8	1,0000

Die Baseline war definiert als der letzte verfügbare Messwert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments.

Der Interaktions-p-Wert wurde mittels logistischer Regression ermittelt, welche die Behandlungsgruppe, den Stratifizierungsfaktor Region, den Wert zur Baseline und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal umfasste.

a: Das 95 %- Konfidenzintervall (KI) wurde mittels der Clopper-Pearson-Methode berechnet.

b: Das 95 %-KI der Differenz der Proportionen wurde auf der Grundlage der Wald-Methode mit Kontinuitätskorrektur berechnet.

c: Die Odds Ratio (OR) und das Relative Risiko (RR) basieren auf einer nicht-stratifizierten Analyse. Bei 2x2-Kontingenztabellen mit mindestens einer Zelle mit 0 Zählwerten wird für OR eine Kontinuitätskorrektur von 0,5 vorgenommen.

d: Es wurde der exakte Test von Fisher verwendet, um den p-Wert zu berechnen.

Subgruppe	Placebo (N=89) n/N (%) 95 %-KI [a]	Ravulizumab (N=86) n/N (%) 95 %-KI [a]	Differenz % 95 %-KI [b]	OR 95 %-KI [c]	RR 95 %-KI [c]	p-Wert [d]
IST: immunsuppressive Therapie; LS: Least square; MGFA: Myasthenia Gravis Foundation of America; N: Gesamtanzahl an Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patienten im Analyseset; SE: Standardfehler.						

SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT: Bauchschmerzen

Tabelle 4-193: Vollständige Ergebnisse der Subgruppenanalyse – Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (Grad < 3), SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT: Bauchschmerzen

Subgruppe	Placebo (N=89) n/N (%) 95 %-KI [a]	Ravulizumab (N=86) n/N (%) 95 %-KI [a]	Differenz % 95 %-KI [b]	OR 95 %-KI [c]	RR 95 %-KI [c]	p-Wert [d]
Nicht-schwere UE (Grad < 3), SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT: Bauchschmerzen, Subgruppenmerkmal: Alter, Interaktion: p = 0,7103						
18 – 65 Jahre	0/65 (0,0) 0,0; 5,5	3/56 (5,4) 1,1; 14,9	5,4 -2,2; 12,9	8,6 0,4; 169,6	8,1 0,4; 153,6	0,0963
Über 65 Jahre	0/24 (0,0) 0,0; 14,2	2/30 (6,7) 0,8; 22,1	6,7 -6,0; 19,3	4,3 0,2; 93,9	4,0 0,2; 80,2	0,4969
Nicht-schwere UE (Grad < 3), SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT: Bauchschmerzen, Subgruppenmerkmal: Geschlecht, Interaktion: p = 0,6013						
Männlich	0/44 (0,0) 0,0; 8,0	4/42 (9,5) 2,7; 22,6	9,5 -1,7; 20,7	10,4 0,5;199,4	9,4 0,5; 169,8	0,0527
Weiblich	0/45 (0,0) 0,0; 7,9	1/44 (2,3) 0,1; 12,0	2,3 -4,4; 8,9	3,1 0,1; 79,1	3,1 0,1; 73,3	0,4944
Nicht-schwere UE (Grad < 3), SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT: Bauchschmerzen, Subgruppenmerkmal: Region, Interaktion: p = 0,8197						
Nordamerika	0/40 (0,0) 0,0; 8,8	3/40 (7,5) 1,6; 20,4	7,5 -3,2; 18,2	7,6 0,4; 151,3	7,0 0,4; 131,3	0,2405
Europa	0/33 (0,0) 0,0; 10,6	2/31 (6,5) 0,8; 21,4	6,5 -5,3; 18,2	5,7 0,3; 123,1	5,3 0,3; 106,5	0,2307
Asien-Pazifik	0/9 (0,0) 0,0; 33,6	0/9 (0,0) 0,0; 33,6	0,0 ;	1,0 0,0; 55,8	1,0 0,0; 45,6	
Japan	0/7 (0,0) 0,0; 41,0	0/6 (0,0) 0,0; 45,9	0,0 ;	1,2 0,0; 66,8	1,1 0,0; 50,4	
Nicht-schwere UE (Grad < 3), SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT: Bauchschmerzen, Subgruppenmerkmal: IST zur Baseline, Interaktion: p = 0,8947						
Nur Glukokortikoide	0/18 (0,0) 0,0; 18,5	0/20 (0,0) 0,0; 16,8	0,0 ;	0,9 0,0; 47,8	0,9 0,0; 43,4	
Nur andere IST	0/16 (0,0) 0,0; 20,6	2/20 (10,0) 1,2; 31,7	10,0 -8,8; 28,8	4,5 0,2; 99,8	4,0 0,2; 78,8	0,4921
Glukokortikoide	0/47 (0,0)	2/36 (5,6)	5,6	6,9	6,5	0,1851

Subgruppe	Placebo (N=89) n/N (%) 95 %-KI [a]	Ravulizumab (N=86) n/N (%) 95 %-KI [a]	Differenz % 95 %-KI [b]	OR 95 %-KI [c]	RR 95 %-KI [c]	p-Wert [d]
und andere IST	0,0; 7,5	0,7; 18,7	-4,4; 15,5	0,3; 148,0	0,3; 131,1	
Keine	0/8 (0,0) 0,0; 36,9	1/10 (10,0) 0,3; 44,5	10,0 -19,8; 39,8	2,7 0,1; 75,1	2,5 0,1; 53,2	1,0000
Nicht-schwere UE (Grad < 3), SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT: Bauchschmerzen, Subgruppenmerkmal: MGFA Klassifikation zur Baseline, Interaktion: p = 0,6249						
II	0/39 (0,0) 0,0; 9,0	1/39 (2,6) 0,1; 13,5	2,6 -5,0; 10,1	3,1 0,1; 77,9	3,0 0,1; 71,5	1,0000
III	0/45 (0,0) 0,0; 7,9	4/41(9,8) 2,7; 23,1	9,8 -1,7; 21,2	10,9 0,6; 209,4	9,9 0,5; 177,7	0,0477
IV	0/5 (0,0) 0,0; 52,2	0/6 (0,0) 0,0; 45,9	0,0 ;	0,8 0,0; 50,1	0,9 0,0; 37,0	

Die Baseline war definiert als der letzte verfügbare Messwert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments.

Der Interaktions-p-Wert wurde mittels logistischer Regression ermittelt, welche die Behandlungsgruppe, den Stratifizierungsfaktor Region, den Wert zur Baseline und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal umfasste.

a: Das 95 %- Konfidenzintervall (KI) wurde mittels der Clopper-Pearson-Methode berechnet.

b: Das 95 %-KI der Differenz der Proportionen wurde auf der Grundlage der Wald-Methode mit Kontinuitätskorrektur berechnet.

c: Die Odds Ratio (OR) und das Relative Risiko (RR) basieren auf einer nicht-stratifizierten Analyse. Bei 2x2-Kontingenztabellen mit mindestens einer Zelle mit 0 Zählwerten wird für OR eine Kontinuitätskorrektur von 0,5 vorgenommen.

d: Es wurde der exakte Test von Fisher verwendet, um den p-Wert zu berechnen.

IST: immunsuppressive Therapie; LS: Least square; MGFA: Myasthenia Gravis Foundation of America; N: Gesamtanzahl an Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patienten im Analyseset; SE: Standardfehler.

SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Tabelle 4-194: Vollständige Ergebnisse der Subgruppenanalyse – Nicht-schwere unerwünschte Ereignisse (Grad < 3), SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Subgruppe	Placebo (N=89) n/N (%) 95 %-KI [a]	Ravulizumab (N=86) n/N (%) 95 %-KI [a]	Differenz % 95 %-KI [b]	OR 95 %-KI [c]	RR 95 %-KI [c]	p-Wert [d]
Nicht-schwere UE (Grad < 3), SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Subgruppenmerkmal: Alter, Interaktion: p = 0,0271						
18 – 65 Jahre	1/65 (1,5) 0,0; 8,3	13/56 (23,2) 13,0; 36,4	21,7 8,6; 34,8	19,3 2,4; 153,4	15,1 2,0; 111,8	0,0003
Über 65 Jahre	2/24 (8,3) 1,0; 27,0	1/30 (3,3) 0,1; 17,2	-5,0 -21,5; 11,5	0,4 0,0; 4,5	0,4 0,0; 4,2	0,5791
Nicht-schwere UE (Grad < 3), SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Subgruppenmerkmal: Geschlecht, Interaktion: p = 0,3334						

Subgruppe	Placebo (N=89) n/N (%) 95 %-KI [a]	Ravulizumab (N=86) n/N (%) 95 %-KI [a]	Differenz % 95 %-KI [b]	OR 95 %-KI [c]	RR 95 %-KI [c]	p-Wert [d]
Männlich	1/44 (2,3) 0,1; 12,0	7/42 (16,7) 7,0; 31,4	14,4 0,0; 28,8	8,6 1,0; 73,3	7,3 0,9; 57,1	0,0279
Weiblich	2/45 (4,4) 0,5; 15,1	7/44 (15,9) 6,6; 30,1	11,5 -3,2; 26,1	4,1 0,8; 20,8	3,6 0,8; 16,3	0,0897
Nicht-schwere UE (Grad < 3), SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Subgruppenmerkmal: Region, Interaktion: p = 0,9260						
Nordamerika	0/40 (0,0) 0,0; 8,8	3/40 (7,5) 1,6; 20,4	7,5 -3,2; 18,2	7,6 0,4; 151,3	7,0 0,4; 131,3	0,2405
Europa	2/33 (6,1) 0,7; 20,2	6/31 (19,4) 7,5; 37,5	13,3 -5,9; 32,5	3,7 0,7; 20,1	3,2 0,7; 14,7	0,1423
Asien-Pazifik	1/9 (11,1) 0,3; 48,2	3/9 (33,3) 7,5; 70,1)	22,2 -25,9; 70,3	4,0 0,3; 48,7	3,0 0,4; 23,7	0,5765
Japan	0/7 (0,0) 0,0; 41,0	2/6 (33,3) 4,3; 77,7	33,3 -19,9; 86,5	8,3 0,3; 215,7	5,7 0,3; 100,0	0,1923
Nicht-schwere UE (Grad < 3), SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Subgruppenmerkmal: IST zur Baseline, Interaktion: p = 0,6931						
Nur Glukokortikoide	1/18 (5,6) 0,1; 27,3	3/20 (15,0) 3,2; 37,9	9,4 -14,7; 33,6	3,0 0,3; 31,8	2,7 0,3; 23,7	0,6062
Nur andere IST	1/16 (6,3) 0,2; 30,2	5/20 (25,0) 8,7; 49,1	18,8 -9,3; 46,8	5,0 0,5; 48,1	4,0 0,5; 30,9	0,1962
Glukokortikoide und andere IST	1/47 (2,1) 0,1; 11,3)	5/36 (13,9) 4,7; 29,5	11,8 -2,7; 26,2	7,4 0,8; 66,6	6,5 0,8; 53,5	0,0806
Keine	0/8 (0,0) 0,0; 36,9	1/10 (10,0) 0,3; 44,5	10,0 -19,8; 39,8	2,7 0,1; 75,1	2,5 0,1; 53,2	1,0000
Nicht-schwere UE (Grad < 3), SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Subgruppenmerkmal: MGFA Klassifikation zur Baseline, Interaktion: p = 0,5181						
II	1/39 (2,6) 0,1; 13,5	3/39 (7,7) 1,6; 20,9	5,1 -7,2; 17,4	3,2 0,3; 31,9	3,0 0,3; 27,6	0,6151
III	2/45 (4,4) 0,5; 15,1	11/41 (26,8) 14,2; 42,9	22,4 5,2; 39,6	7,9 1,6; 38,2	6,0 1,4; 25,6	0,0055
IV	0/5 (0,0) 0,0; 52,2	0/6 (0,0) 0,0; 45,9	0,0 ;	0,8 0,0; 50,1	0,9 0,0; 37,0	

Die Baseline war definiert als der letzte verfügbare Messwert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments.

Der Interaktions-p-Wert wurde mittels logistischer Regression ermittelt, welche die Behandlungsgruppe, den Stratifizierungsfaktor Region, den Wert zur Baseline und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal umfasste.

a: Das 95 %- Konfidenzintervall (KI) wurde mittels der Clopper-Pearson-Methode berechnet.

b: Das 95 %-KI der Differenz der Proportionen wurde auf der Grundlage der Wald-Methode mit Kontinuitätskorrektur berechnet.

c: Die Odds Ratio (OR) und das Relative Risiko (RR) basieren auf einer nicht-stratifizierten Analyse. Bei 2x2-Kontingenztabellen mit mindestens einer Zelle mit 0 Zählwerten wird für OR eine Kontinuitätskorrektur

Subgruppe	Placebo (N=89) n/N (%) 95 %-KI [a]	Ravulizumab (N=86) n/N (%) 95 %-KI [a]	Differenz % 95 %-KI [b]	OR 95 %-KI [c]	RR 95 %-KI [c]	p-Wert [d]
von 0,5 vorgenommen. d: Es wurde der exakte Test von Fisher verwendet, um den p-Wert zu berechnen. IST: immunsuppressive Therapie; LS: Least square; MGFA: Myasthenia Gravis Foundation of America; N: Gesamtanzahl an Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patienten im Analyseset; SE: Standardfehler.						

Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3)

Tabelle 4-195: Vollständige Ergebnisse der Subgruppenanalyse –Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3)

Subgruppe	Placebo (N=89) n/N (%) 95 %-KI [a]	Ravulizumab (N=86) n/N (%) 95 %-KI [a]	Differenz % 95 %-KI [b]	OR 95 %-KI [c]	RR 95 %-KI [c]	p-Wert [d]
Schwere UE (Grad ≥ 3), Subgruppenmerkmal: Alter, Interaktion: p = 0,8046						
18 – 65 Jahre	10/65 (15,4) 7,6; 26,5	13/56 (23,2) 13,0; 36,4	7,8 -7,9; 23,6	1,7 0,7; 4,2	1,5 0,7; 3,2	0,3538
Über 65 Jahre	5/24 (20,8) 7,1; 42,2	7/30 (23,3) 9,9; 42,3	2,5 -23,5; 28,5	1,2 0,3; 4,2	1,1 0,4; 3,1	1,0000
Schwere UE (Grad ≥ 3), Subgruppenmerkmal: Geschlecht, Interaktion: p = 0,0738						
Männlich	7/44 (15,9) 6,6; 30,1	14/42 (33,3) 19,6; 49,5	17,4 -2,8; 37,6	2,6 ,9; 7,4	2,1 0,9; 4,7	0,0799
Weiblich	8/45 (17,8) 8,0; 32,1	6/44 (13,6) 5,2; 27,4	-4,1 -21,5; 13,2	0,7 0,2; 2,3	0,8 0,3; 2,0	0,7722
Schwere UE (Grad ≥ 3), Subgruppenmerkmal: Region, Interaktion: p = 0,5475						
Nordamerika	6/40 (15,0) 5,7; 29,8	6/40 (15,0) 5,7; 29,8	0,0 -18,1; 18,1	1,0 0,3; 3,4	1,0 0,4; 2,8	1,0000
Europa	7/33 (21,2) 9,0; 38,9	8/31 (25,8) 11,9; 44,6	4,6 -19,3; 28,5	1,3 0,4; 4,1	1,2 0,5; 3,0	0,7711
Asien-Pazifik	1/9 (11,1) 0,3; 48,2	3/9 (33,3) 7,5; 70,1	22,2 -25,9; 70,3	4,0 0,3; 48,7	3,0 0,4; 23,7	0,5765
Japan	1/7 (14,3) 0,4; 57,9	3/6 (50,0) 11,8; 88,2	35,7 -27,4; 98,9	6,0 0,4; 85,2	3,5 0,5; 25,4	0,2657
Schwere UE (Grad ≥ 3), Subgruppenmerkmal: IST zur Baseline, Interaktion: p = 0,2732						
Nur Glukokortikoide	5/18 (27,8) 9,7; 53,5	6/20 (30,0) 11,9; 54,3	2,2 -31,9; 36,3	1,1 0,3; 4,5	1,1 0,4; 2,9	1,0000
Nur andere IST	1/16 (6,3) 0,2; 30,2	2/20 (10,0) 1,2; 31,7	3,8 -19,6; 27,1	1,7 0,1; 20,2	1,6 0,2; 16,1	1,0000
Glukokortikoide und andere IST	7/47 (14,9) 6,2; 28,3	12/36 (33,3) 18,6; 51,0	18,4 -2,5; 39,4	2,9 1,0; 8,3	2,2 1,0; 5,1	0,0655

Subgruppe	Placebo (N=89) n/N (%) 95 %-KI [a]	Ravulizumab (N=86) n/N (%) 95 %-KI [a]	Differenz % 95 %-KI [b]	OR 95 %-KI [c]	RR 95 %-KI [c]	p-Wert [d]
Keine	2/8 (25,0) 3,2; 65,1	0/10 (0,0) 0,0; 30,8	-25,0 -66,3; 16,3	0,1 0,0; 3,0	0,2 0,0; 3,0	0,1830
Schwere UE (Grad ≥ 3), Subgruppenmerkmal: MGFA Klassifikation zur Baseline, Interaktion: p = 0,6978						
II	7/39 (17,9) 7,5; 33,5	8/39 (20,5) 9,3; 36,5	2,6 -17,5; 22,6	1,2 0,4; 3,6	1,1 0,5; 2,8	1,0000
III	7/45 (15,6) 6,5; 29,5	11/41 (26,8) 14,2; 42,9	11,3 -8,3; 30,8	2,0 0,7; 5,8	1,7 0,7; 4,0	0,2888
IV	1/5 (20,0) 0,5; 71,6	1/6 (16,7) 0,4; 64,1	-3,3 -67,7; 61,0	0,8 0,0; 17,2	0,8 0,1; 10,2	1,0000

Die Baseline war definiert als der letzte verfügbare Messwert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments.

Der Interaktions-p-Wert wurde mittels logistischer Regression ermittelt, welche die Behandlungsgruppe, den Stratifizierungsfaktor Region, den Wert zur Baseline und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal umfasste.

a: Das 95 %- Konfidenzintervall (KI) wurde mittels der Clopper-Pearson-Methode berechnet.

b: Das 95 %-KI der Differenz der Proportionen wurde auf der Grundlage der Wald-Methode mit Kontinuitätskorrektur berechnet.

c: Die Odds Ratio (OR) und das Relative Risiko (RR) basieren auf einer nicht-stratifizierten Analyse. Bei 2x2-Kontingenztabellen mit mindestens einer Zelle mit 0 Zählwerten wird für OR eine Kontinuitätskorrektur von 0,5 vorgenommen.

d: Es wurde der exakte Test von Fisher verwendet, um den p-Wert zu berechnen.

IST: immunsuppressive Therapie; LS: Least square; MGFA: Myasthenia Gravis Foundation of America; N: Gesamtanzahl an Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patienten im Analyseset; SE: Standardfehler.

Unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der Studienmedikation

Tabelle 4-196: Vollständige Ergebnisse der Subgruppenanalyse – Unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der Studienmedikation

Subgruppe	Placebo (N=89) n/N (%) 95 %-KI [a]	Ravulizumab (N=86) n/N (%) 95 %-KI [a]	Differenz % 95 %-KI [b]	OR 95 %-KI [c]	RR 95 %-KI [c]	p-Wert [d]
UE im Zusammenhang mit der Studienmedikation, Subgruppenmerkmal: Alter, Interaktion: p = 0,7800						
18 – 65 Jahre	23/65 (35,4) 23,9; 48,2	20/56 (35,7) 23,4; 49,6	0,3 -18,4; 19,1	1,0 0,5; 2,1	1,0 0,6; 1,6	1,0000
Über 65 Jahre	7/24 (29,2) 12,6; 51,1	9/30 (30,0) 14,7; 49,4	0,8 -27,4; 29,1	1,0 0,3; 3,4	1,0 0,4; 2,4	1,0000
UE im Zusammenhang mit der Studienmedikation, Subgruppenmerkmal: Geschlecht, Interaktion: p = 0,4106						
Männlich	12/44 (27,3)	14/42 (33,3)	6,1	1,3	1,2	0,6404

Subgruppe	Placebo (N=89) n/N (%) 95 %-KI [a]	Ravulizumab (N=86) n/N (%) 95 %-KI [a]	Differenz % 95 %-KI [b]	OR 95 %-KI [c]	RR 95 %-KI [c]	p-Wert [d]
	15,0; 42,8	19,6; 49,5	-15,7; 27,8	0,5; 3,4	0,6; 2,3	
Weiblich	18/45 (40,0) 25,7; 55,7	15/44 (34,1) 20,5; 49,9	-5,9 -28,2; 16,4	0,8 0,3; 1,8	0,9 0,5; 1,5	0,6621
UE im Zusammenhang mit der Studienmedikation, Subgruppenmerkmal: Region, Interaktion: p = 0,4842						
Nordamerika	11/40 (27,5) 14,6; 43,9	10/40 (25,0) 12,7; 41,2	-2,5 -24,3; 19,3	0,9 0,3; 2,4	0,9 0,4; 1,9	1,0000
Europa	15/33 (45,5) 28,1; 63,6	13/31 (41,9) 24,5; 60,9	-3,5 -30,9; 23,9	0,9 0,3; 2,3	0,9 0,5; 1,6	0,8059
Asien-Pazifik	1/9 (11,1) 0,3; 48,2	4/9 (44,4) 13,7; 78,8)	33,3 -16,2; 82,9	6,4 0,5; 74,9	4,0 0,5; 29,2	0,2941
Japan	3/7 (42,9) 9,9; 81,6	2/6 (33,3) 4,3; 77,7	-9,5 -77,6; 58,6	0,7 0,1; 6,4	0,8 0,2; 3,2	1,0000
UE im Zusammenhang mit der Studienmedikation, Subgruppenmerkmal: IST zur Baseline, Interaktion: p = 0,6143						
Nur Glukokortikoide	6/18 (33,3) 13,3; 59,0	6/20 (30,0) 11,9; 54,3	-3,3 -38,2; 31,6	0,9 0,2; 3,4	0,9 0,4; 2,3	1,0000
Nur andere IST	6/16 (37,5) 15,2; 64,6	9/20 (45,0) 23,1; 68,5	7,5 -30,3; 45,3	1,4 0,4; 5,2	1,2 0,5; 2,7	0,7412
Glukokortikoide und andere IST	13/47 (27,7) 15,6; 42,6	10/36 (27,8) 14,2; 45,2	0,1 -21,8; 22,0	1,0 0,4; 2,7	1,0 0,5; 2,0	1,0000
Keine	5/8 (62,5) 24,5; 91,5	4/10 (40,0) 12,2; 73,8	-22,5 -79,0; 34,0	0,4 0,1; 2,7	0,6 0,3; 1,6	0,6372
UE im Zusammenhang mit der Studienmedikation, Subgruppenmerkmal: MGFA Klassifikation zur Baseline, Interaktion: p = 0,0779						
II	7/39 (17,9) 7,5; 33,5	11/39 (28,2) 15,0; 44,9	10,3 -10,9; 31,4	1,8 0,6; 5,3	1,6 0,7; 3,6	0,4207
III	22/45 (48,9) 3,7; 64,2	14/41 (34,1) 20,1; 50,6	-14,7 -37,7; 8,2	0,5 0,2; 1,3	0,7 0,4; 1,2	0,1938
IV	1/5 (20,0) 0,5; 71,6	4/6 (66,7) 22,3; 95,7	46,7 -23,2; 100,0	8,0 0,5; 127,9	3,3 0,5; 21,0	0,2424

Die Baseline war definiert als der letzte verfügbare Messwert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments.

Der Interaktions-p-Wert wurde mittels logistischer Regression ermittelt, welche die Behandlungsgruppe, den Stratifizierungsfaktor Region, den Wert zur Baseline und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal umfasste.

a: Das 95 %- Konfidenzintervall (KI) wurde mittels der Clopper-Pearson-Methode berechnet.

b: Das 95 %-KI der Differenz der Proportionen wurde auf der Grundlage der Wald-Methode mit Kontinuitätskorrektur berechnet.

c: Die Odds Ratio (OR) und das Relative Risiko (RR) basieren auf einer nicht-stratifizierten Analyse. Bei 2x2-Kontingenztabellen mit mindestens einer Zelle mit 0 Zählwerten wird für OR eine Kontinuitätskorrektur von 0,5 vorgenommen.

Subgruppe	Placebo (N=89) n/N (%) 95 %-KI [a]	Ravulizumab (N=86) n/N (%) 95 %-KI [a]	Differenz % 95 %-KI [b]	OR 95 %-KI [c]	RR 95 %-KI [c]	p-Wert [d]
d: Es wurde der exakte Test von Fisher verwendet, um den p-Wert zu berechnen. IST: immunsuppressive Therapie; LS: Least square; MGFA: Myasthenia Gravis Foundation of America; N: Gesamtanzahl an Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patienten im Analyseset; SE: Standardfehler.						

Unerwünschte Ereignisse nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation

Tabelle 4-197: Vollständige Ergebnisse der Subgruppenanalyse – Unerwünschte Ereignisse nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation

Subgruppe	Placebo (N=89) n/N (%) 95 %-KI [a]	Ravulizumab (N=86) n/N (%) 95 %-KI [a]	Differenz % 95 %-KI [b]	OR 95 %-KI [c]	RR 95 %-KI [c]	p-Wert [d]
UE nicht im Zusammenhang, Subgruppenmerkmal: Alter, Interaktion: p = 0,6940						
18 – 65 Jahre	33/65 (50,8) 38,1; 63,4	31/56 (55,4) 41,5; 68,7	4,6 -14,9; 24,1	1,2 0,6; 2,5	1,1 0,8; 1,5	0,7154
Über 65 Jahre	14/24 (58,3) 36,6; 77,9	18/30 (60,0) 40,6; 77,3	1,7 -28,5; 31,8	1,1 0,4; 3,2	1,0 0,7; 1,6	1,0000
UE nicht im Zusammenhang, Subgruppenmerkmal: Geschlecht, Interaktion: p = 0,8493						
Männlich	26/44 (59,1) 43,2; 73,7	26/42 (61,9) 45,6; 76,4	2,8 -20,2; 25,8	1,1 0,5; 2,7	1,0 0,7; 1,5	0,8282
Weiblich	21/45 (46,7) 31,7; 62,1	23/44 (52,3) 36,7; 67,5	5,6 -17,4; 28,6	1,3 0,5; 2,9	1,1 0,7; 1,7	0,6735
UE nicht im Zusammenhang, Subgruppenmerkmal: Region, Interaktion: p = 0,9960						
Nordamerika	24/40 (60,0) 43,3; 75,1	26/40 (65,0) 48,3; 79,4	5,0 -18,7; 28,7	1,2 0,5; 3,1	1,1 0,8; 1,5	0,8176
Europa	15/33 (45,5) 28,1; 63,6	15/31 (48,4) 30,2; 66,9	2,9 -24,7; 30,5	1,1 0,4; 3,0	1,1 0,6; 1,8	1,0000
Asien-Pazifik	5/9 (55,6) 21,2; 86,3	5/9 (55,6) 21,2; 86,3	0,0 -57,0; 57,0	1,0 0,2; 6,4	1,0 0,4; 2,3	1,0000
Japan	3/7 (42,9) 9,9; 81,6	3/6 (50,0) 11,8; 88,2	7,1 -62,6; 76,9	1,3 0,1; 11,9	1,2 0,4; 3,8	1,0000
UE nicht im Zusammenhang, Subgruppenmerkmal: IST zur Baseline, Interaktion: p = 0,9935						
Nur Glukokortikoide	12/18 (66,7) 41,0; 86,7	13/20 (65,0) 40,8; 84,6	-1,7 -37,1; 33,8	0,9 0,2; 3,6	1,0 0,6; 1,5	1,0000
Nur andere IST	8/16 (50,0) 24,7; 75,3	11/20 (55,0) 31,5; 76,9	5,0 -33,4; 43,4	1,2 0,3; 4,6	1,1 0,6; 2,1	1,0000
Glukokortikoide und andere IST	24/47 (51,1) 36,1; 65,9	21/36 (58,3) 40,8; 74,5	7,3 -16,7; 31,3	1,3 0,6; 3,2	1,1 0,8; 1,7	0,6570
Keine	3/8 (37,5) 8,5; 75,5	4/10 (40,0) 12,2; 73,8	2,5 -54,0; 59,0	1,1 0,2; 7,5	1,1 0,3; 3,4	1,0000

Subgruppe	Placebo (N=89) n/N (%) 95 %-KI [a]	Ravulizumab (N=86) n/N (%) 95 %-KI [a]	Differenz % 95 %-KI [b]	OR 95 %-KI [c]	RR 95 %-KI [c]	p-Wert [d]
UE nicht im Zusammenhang, Subgruppenmerkmal: MGFA Klassifikation zur Baseline, Interaktion: p = 0,1004						
II	26/39 (66,7) 49,8; 80,9	24/39 (61,5) 44,6; 76,6	-5,1 -29,0; 18,7	0,8 0,3; 2,0	0,9 0,7; 1,3	0,8137
III	18/45 (40,0) 25,7; 55,7	24/41 (58,5) 42,1; 73,7	18,5 -4,6; 41,7	2,1 0,9; 5,0	1,5 0,9; 2,3	0,1302
IV	3/5 (60,0) 14,7; 94,7	1/6 (16,7) 0,4; 64,1	-43,3 -100,0; 27,3	0,1 0,0; 2,2	0,3 0,0; 1,9	0,2424

Die Baseline war definiert als der letzte verfügbare Messwert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments.

Der Interaktions-p-Wert wurde mittels logistischer Regression ermittelt, welche die Behandlungsgruppe, den Stratifizierungsfaktor Region, den Wert zur Baseline und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal umfasste.

a: Das 95 %- Konfidenzintervall (KI) wurde mittels der Clopper-Pearson-Methode berechnet.

b: Das 95 %-KI der Differenz der Proportionen wurde auf der Grundlage der Wald-Methode mit Kontinuitätskorrektur berechnet.

c: Die Odds Ratio (OR) und das Relative Risiko (RR) basieren auf einer nicht-stratifizierten Analyse. Bei 2x2-Kontingenztabellen mit mindestens einer Zelle mit 0 Zählwerten wird für OR eine Kontinuitätskorrektur von 0,5 vorgenommen.

d: Es wurde der exakte Test von Fisher verwendet, um den p-Wert zu berechnen.

IST: immunsuppressive Therapie; LS: Least square; MGFA: Myasthenia Gravis Foundation of America; N: Gesamtanzahl an Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patienten im Analyseset; SE: Standardfehler.

SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Tabelle 4-198: Vollständige Ergebnisse der Subgruppenanalyse – Unerwünschte Ereignisse nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation, SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Subgruppe	Placebo (N=89) n/N (%) 95 %-KI [a]	Ravulizumab (N=86) n/N (%) 95 %-KI [a]	Differenz % 95 %-KI [b]	OR 95 %-KI [c]	RR 95 %-KI [c]	p-Wert [d]
UE nicht im Zusammenhang, SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Subgruppenmerkmal: Alter, Interaktion: p = 0,1756						
18 – 65 Jahre	3/65 (4,6) 1,0; 12,9	11/56 (19,6) 10,2; 32,4	15,0 1,8; 28,3	5,1 1,3; 19,2	4,3 1,2; 14,5	0,0198
Über 65 Jahre	2/24 (8,3) 1,0; 27,0	2/30 (6,7) 0,8; 22,1	-1,7 -19,6; 16,3	0,8 0,1; 6,0	0,8 0,1; 5,3	1,0000
UE nicht im Zusammenhang, SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Subgruppenmerkmal: Geschlecht, Interaktion: p = 0,8509						
Männlich	3/44 (6,8) 1,4; 18,7	7/42 (16,7) 7,0; 31,4	9,8 -6,0; 25,7	2,7 0,7; 11,4	2,4 0,7; 8,8	0,1906

Subgruppe	Placebo (N=89) n/N (%) 95 %-KI [a]	Ravulizumab (N=86) n/N (%) 95 %-KI [a]	Differenz % 95 %-KI [b]	OR 95 %-KI [c]	RR 95 %-KI [c]	p-Wert [d]
Weiblich	2/45 (4,4) 0,5; 15,1	6/44 (13,6) 5,2; 27,4	9,2 -4,8; 23,2	3,4 0,6; 17,8	3,1 0,7; 14,4	0,1572
UE nicht im Zusammenhang, SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Subgruppenmerkmal: Region, Interaktion: p = 0,8278						
Nordamerika	2/40 (5,0) 0,6; 16,9	3/40 (7,5) 1,6; 20,4	2,5 -10,6; 15,6	1,5 0,2; 9,8	1,5 0,3; 8,5	1,0000
Europa	2/33 (6,1) 0,7; 20,2	5/31 (16,1) 5,5; 33,7	10,1 -8,4; 28,5	3,0 0,5; 16,7	2,7 0,6; 12,7	0,2499
Asien-Pazifik	1/9 (11,1) 0,3; 48,2	3/9 (33,3) 7,5; 70,1	22,2 -25,9; 70,3	4,0 0,3; 48,7	3,0 0,4; 23,7	0,5765
Japan	0/7 (0,0) 0,0; 41,0	2/6 (33,3) 4,3; 77,7	33,3 -19,9; 86,5	8,3 0,3; 215,7	5,7 0,3; 100,0	0,1923
UE nicht im Zusammenhang, SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Subgruppenmerkmal: IST zur Baseline, Interaktion: p = 0,8941						
Nur Glukokortikoide	2/18 (11,1) 1,4; 34,7	4/20 (20,0) 5,7; 43,7	8,9 -19,2; 36,9	2,0 0,3; 12,5	1,8 0,4; 8,7	0,6630
Nur andere IST	1/16 (6,3) 0,2; 30,2	3/20 (15,0) 3,2; 37,9	8,8 -16,5; 34,0	2,6 0,2; 28,2	2,4 0,3; 20,9	0,6129
Glukokortikoide und andere IST	2/47 (4,3) 0,5; 14,5	5/36 (13,9) 4,7; 29,5	9,6 -5,5; 24,8	3,6 0,7; 19,9	3,3 0,7; 15,9	0,2305
Keine	0/8 (0,0) 0,0; 36,9	1/10 (10,0) 0,3; 44,5	10,0 -19,8; 39,8	2,7 0,1; 75,1	2,5 0,1; 53,2	1,0000
UE nicht im Zusammenhang, SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Subgruppenmerkmal: MGFA Klassifikation zur Baseline, Interaktion: p = 0,7925						
II	1/39 (2,6) 0,1; 13,5	3/39 (7,7) 1,6; 20,9	5,1 -7,2; 17,4	3,2 0,3; 31,9	3,0 0,3; 27,6	0,6151
III	4/45 (8,9) 2,5; 21,2	4/45 (8,9) 2,5; 21,2	15,5 -2,4; 33,4	3,3 0,9; 11,5	2,7 0,9; 8,1	0,0783
IV	0/5 (0,0) 0,0; 52,2	0/6 (0,0) 0,0; 45,9	0,0 ;	0,8 0,0; 50,1	0,9 0,0; 37,0	

Die Baseline war definiert als der letzte verfügbare Messwert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments.

Der Interaktions-p-Wert wurde mittels logistischer Regression ermittelt, welche die Behandlungsgruppe, den Stratifizierungsfaktor Region, den Wert zur Baseline und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal umfasste.

a: Das 95 %- Konfidenzintervall (KI) wurde mittels der Clopper-Pearson-Methode berechnet.

b: Das 95 %-KI der Differenz der Proportionen wurde auf der Grundlage der Wald-Methode mit Kontinuitätskorrektur berechnet.

c: Die Odds Ratio (OR) und das Relative Risiko (RR) basieren auf einer nicht-stratifizierten Analyse. Bei 2x2-Kontingenztabellen mit mindestens einer Zelle mit 0 Zählwerten wird für OR eine Kontinuitätskorrektur von 0,5 vorgenommen.

d: Es wurde der exakte Test von Fisher verwendet, um den p-Wert zu berechnen.

Subgruppe	Placebo (N=89) n/N (%) 95 %-KI [a]	Ravulizumab (N=86) n/N (%) 95 %-KI [a]	Differenz % 95 %-KI [b]	OR 95 %-KI [c]	RR 95 %-KI [c]	p-Wert [d]
IST: immunsuppressive Therapie; LS: Least square; MGFA: Myasthenia Gravis Foundation of America; N: Gesamtanzahl an Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patienten im Analyseset; SE: Standardfehler.						

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der Studienmedikation

Tabelle 4-199: Vollständige Ergebnisse der Subgruppenanalyse – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der Studienmedikation

Subgruppe	Placebo (N=89) n/N (%) 95 %-KI [a]	Ravulizumab (N=86) n/N (%) 95 %-KI [a]	Differenz % 95 %-KI [b]	OR 95 %-KI [c]	RR 95 %-KI [c]	p-Wert [d]
SUE im Zusammenhang, Subgruppenmerkmal: Alter, Interaktion: p = 0,5812						
18 – 65 Jahre	2/65 (3,1) 0,4; 10,7	1/56 (1,8) 0,0; 9,6	-1,3 -8,4; 5,8	0,6 0,1; 6,5	0,6 0,1; 6,2	1,0000
Über 65 Jahre	2/24 (8,3) 1,0; 27,0	1/30 (3,3) 0,1; 17,2	-5,0 -21,5; 11,5	0,4 0,0; 4,5	0,4 0,0; 4,2	0,5791
SUE im Zusammenhang, Subgruppenmerkmal: Geschlecht, Interaktion: p = 0,2061						
Männlich	1/44 (2,3) 0,1; 12,0	2/42 (4,8) 0,6; 16,2	2,5 -7,6; 12,6	2,2 0,2; 24,6	2,1 0,2; 22,3	0,6118
Weiblich	3/45 (6,7) 1,4; 18,3	0/44 (0,0) 0,0; 8,0	-6,7 -16,2; 2,9	0,1 0,0; 2,7	0,1 0,0; 2,7	0,2416
SUE im Zusammenhang, Subgruppenmerkmal: Region, Interaktion: p = 0,9453						
Nordamerika	2/40 (5,0) 0,6; 16,9	1/40 (2,5) 0,1; 13,2	-2,5 -13,3; 8,3	0,5 0,0; 5,6	0,5 0,0; 5,3	1,0000
Europa	1/33 (3,0) 0,1; 15,8	0/31 (0,0) 0,0; 11,2	-3,0 -12,0; 5,9	0,3 0,0; 8,8	0,4 0,0; 8,4	1,0000
Asien-Pazifik	0/9 (0,0) 0,0; 33,6	0/9 (0,0) 0,0; 33,6	0,0 ;	1,0 0,0; 55,8	1,0 0,0; 45,6	
Japan	1/7 (14,3) 0,4; 57,9	1/6 (16,7) 0,4; 64,1	2,4 -52,6; 57,4	1,2 0,1; 24,5	1,2 0,1; 14,9	1,0000
SUE im Zusammenhang, Subgruppenmerkmal: IST zur Baseline, Interaktion: p = 0,8024						
Nur Glukokortikoide	1/18 (5,6) 0,1; 27,3	0/20 (0,0) 0,0; 16,8	-5,6 -21,4; 10,3	0,3 0,0; 7,4	0,3 0,0; 7,0	0,4737
Nur andere IST	0/16 (0,0) 0,0; 20,6	0/20 (0,0) 0,0; 16,8	0,0 ;	0,8 0,0; 42,8	0,8 0,0; 38,7	
Glukokortikoide und andere IST	2/47 (4,3) 0,5; 14,5	2/36 (5,6) 0,7; 18,7	1,3 -10,6; 13,2	1,3 0,2; 9,9	1,3 0,2; 8,8	1,0000
Keine	1/8 (12,5) 0,3; 52,7	0/10 (0,0) 0,0; 30,8	-12,5 -46,7; 21,7	0,2 0,0; 6,7	0,3 0,0; 5,9	0,4444

Subgruppe	Placebo (N=89) n/N (%) 95 %-KI [a]	Ravulizumab (N=86) n/N (%) 95 %-KI [a]	Differenz % 95 %-KI [b]	OR 95 %-KI [c]	RR 95 %-KI [c]	p-Wert [d]
SUE im Zusammenhang, Subgruppenmerkmal: MGFA Klassifikation zur Baseline, Interaktion: p = 0,5091						
II	1/39 (2,6) 0,1; 13,5	2/39 (5,1) 0,6; 17,3	2,6 -8,5; 13,6	2,1 0,2; 23,6	2,0 0,2; 21,2	1,0000
III	3/45 (6,7) 1,4; 18,3	0/41 (0,0) 0,0; 8,6	-6,7 -16,3; 3,0	0,1 0,0; 2,9	0,2 0,0; 2,9	0,2428
IV	0/5 (0,0) 0,0; 52,2	0/6 (0,0) 0,0; 45,9	0,0 ;	0,8 0,0; 50,1	0,9 0,0; 37,0	

Die Baseline war definiert als der letzte verfügbare Messwert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments.

Der Interaktions-p-Wert wurde mittels logistischer Regression ermittelt, welche die Behandlungsgruppe, den Stratifizierungsfaktor Region, den Wert zur Baseline und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal umfasste.

a: Das 95 %- Konfidenzintervall (KI) wurde mittels der Clopper-Pearson-Methode berechnet.

b: Das 95 %-KI der Differenz der Proportionen wurde auf der Grundlage der Wald-Methode mit Kontinuitätskorrektur berechnet.

c: Die Odds Ratio (OR) und das Relative Risiko (RR) basieren auf einer nicht-stratifizierten Analyse. Bei 2x2-Kontingenztabellen mit mindestens einer Zelle mit 0 Zählwerten wird für OR eine Kontinuitätskorrektur von 0,5 vorgenommen.

d: Es wurde der exakte Test von Fisher verwendet, um den p-Wert zu berechnen.

IST: immunsuppressive Therapie; LS: Least square; MGFA: Myasthenia Gravis Foundation of America; N: Gesamtanzahl an Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patienten im Analyseset; SE: Standardfehler.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation

Tabelle 4-200: Vollständige Ergebnisse der Subgruppenanalyse – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation

Subgruppe	Placebo (N=89) n/N (%) 95 %-KI [a]	Ravulizumab (N=86) n/N (%) 95 %-KI [a]	Differenz % 95 %-KI [b]	OR 95 %-KI [c]	RR 95 %-KI [c]	p-Wert [d]
SUE nicht im Zusammenhang, Subgruppenmerkmal: Alter, Interaktion: p = 0,9002						
18 – 65 Jahre	7/65 (10,8) 4,4; 20,9	12/56 (21,4) 11,6; 34,4	10,7 -4,1; 25,4	2,3 0,8; 6,2	2,0 0,8; 4,7	0,1353
Über 65 Jahre	3/24 (12,5) 2,7; 32,4	6/30 (20,0) 7,7; 38,6	7,5 -15,7; 30,7	1,8 0,4; 7,9	1,6 0,4; 5,7	0,7153
SUE nicht im Zusammenhang, Subgruppenmerkmal: Geschlecht, Interaktion: p = 0,5162						
Männlich	5/44 (11,4) 3,8; 24,6	10/42 (23,8) 12,1; 39,5	12,4 -5,8; 30,7	2,4 0,8; 7,9	2,1 0,8; 5,6	0,1608
Weiblich	5/45 (11,1) 3,7; 24,1	8/44 (18,2) 8,2; 32,7	7,1 -9,8; 24,0	1,8 0,5; 5,9	1,6 0,6; 4,6	0,3837

Subgruppe	Placebo (N=89) n/N (%) 95 %-KI [a]	Ravulizumab (N=86) n/N (%) 95 %-KI [a]	Differenz % 95 %-KI [b]	OR 95 %-KI [c]	RR 95 %-KI [c]	p-Wert [d]
SUE nicht im Zusammenhang, Subgruppenmerkmal: Region, Interaktion: p = 0,7288						
Nordamerika	4/40 (10,0) 2,8; 23,7	5/40 (12,5) 4,2; 26,8	2,5 -13,8; 18,8	1,3 0,3; 5,2	1,3 0,4; 4,3	1,0000
Europa	3/33 (9,1) 1,9; 24,3	7/31 (22,6) 9,6; 41,1	13,5 -7,3; 34,3	2,9 0,7; 12,5	2,5 0,7; 8,8	0,1780
Asien-Pazifik	2/9 (22,2) 2,8; 60,0	3/9 (33,3) 7,5; 70,1	11,1 -41,1; 63,3	1,8 0,2; 14,2	1,5 0,3; 6,9	1,0000
Japan	1/7 (14,3) 0,4; 57,9	3/6 (50,0) 11,8; 88,2	35,7 -27,4; 98,9	6,0 0,4; 85,2	3,5 0,5; 25,4	0,2657
SUE nicht im Zusammenhang, Subgruppenmerkmal: IST zur Baseline, Interaktion: p = 0,8583						
Nur Glukokortikoide	3/18 (16,7) 3,6; 41,4	5/20 (25,0) 8,7; 49,1	8,3 -22,6; 39,2	1,7 0,3; 8,3	1,5 0,4; 5,4	0,6968
Nur andere IST	1/16 (6,3) 0,2; 30,2	3/20 (15,0) 3,2; 37,9	8,8 -16,5; 34,0	2,6 0,2; 28,2	2,4 0,3; 20,9	0,6129
Glukokortikoide und andere IST	6/47 (12,8) 4,8; 25,7	10/36 (27,8) 14,2; 45,2	15,0 -4,9; 34,9	2,6 0,9; 8,1	2,2 0,9; 5,4	0,0999
Keine	0/8 (0,0) 0,0; 36,9	0/10 (0,0) 0,0; 30,8	0,0 ;	0,8 0,0; 45,2	0,8 0,0; 37,3	
SUE nicht im Zusammenhang, Subgruppenmerkmal: MGFA Klassifikation zur Baseline, Interaktion: p = 0,0778						
II	6/39 (15,4) 5,9; 30,5	5/39 (12,8) 4,3; 27,4	-2,6 -20,6; 15,4	0,8 0,2; 2,9	0,8 0,3; 2,5	1,0000
III	3/45 (6,7) 1,4; 18,3	12/41 (29,3) 16,1; 45,5	22,6 4,6; 40,7	5,8 1,5; 22,4	4,4 1,3; 14,5	0,0091
IV	1/5 (20,0) 0,5; 71,6	1/6 (16,7) 0,4; 64,1	-3,3 -67,7; 61,0	0,8 0,0; 17,2	0,8 0,1; 10,2	1,0000

Die Baseline war definiert als der letzte verfügbare Messwert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments.

Der Interaktions-p-Wert wurde mittels logistischer Regression ermittelt, welche die Behandlungsgruppe, den Stratifizierungsfaktor Region, den Wert zur Baseline und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal umfasste.

a: Das 95 %- Konfidenzintervall (KI) wurde mittels der Clopper-Pearson-Methode berechnet.

b: Das 95 %-KI der Differenz der Proportionen wurde auf der Grundlage der Wald-Methode mit Kontinuitätskorrektur berechnet.

c: Die Odds Ratio (OR) und das Relative Risiko (RR) basieren auf einer nicht-stratifizierten Analyse. Bei 2x2-Kontingenztabellen mit mindestens einer Zelle mit 0 Zählwerten wird für OR eine Kontinuitätskorrektur von 0,5 vorgenommen.

d: Es wurde der exakte Test von Fisher verwendet, um den p-Wert zu berechnen.

IST: immunsuppressive Therapie; LS: Least square; MGFA: Myasthenia Gravis Foundation of America; N: Gesamtanzahl an Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patienten im Analyseset; SE: Standardfehler.

SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Tabelle 4-201: Vollständige Ergebnisse der Subgruppenanalyse – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation, SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Subgruppe	Placebo (N=89) n/N (%) 95 %-KI [a]	Ravulizumab (N=86) n/N (%) 95 %-KI [a]	Differenz % 95 %-KI [b]	OR 95 %-KI [c]	RR 95 %-KI [c]	p-Wert [d]
SUE nicht im Zusammenhang, SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppenmerkmal: Alter, Interaktion: p = 0,4296						
18 – 65 Jahre	0/65 (0,0) 0,0; 5,5	4/56 (7,1) 2,0; 17,3	7,1 -1,3; 15,6	11,2 0,6; 213,3	10,4 0,6; 189,4	0,0432
Über 65 Jahre	1/24 (4,2) 0,1; 21,1	3/30 (10,0) 2,1; 26,5	5,8 -11,3; 23,0	2,6 0,2; 26,3	2,4 0,3; 21,6	0,6204
SUE nicht im Zusammenhang, SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppenmerkmal: Geschlecht, Interaktion: p = 0,1889						
Männlich	0/44 (0,0) 0,0; 8,0	5/42 (11,9) 4,0; 25,6	11,9 -0,2; 24,0	13,1 0,7; 243,8	11,5 0,7; 202,0	0,0244
Weiblich	1/45 (2,2) 0,1; 11,8	2/44 (4,5) 0,6; 15,5	2,3 -7,4; 12,1	2,1 0,2; 24,0	2,0 0,2; 21,8	0,6164
SUE nicht im Zusammenhang, SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppenmerkmal: Region, Interaktion: p = 0,9074						
Nordamerika	0/40 (0,0) 0,0; 8,8	3/40 (7,5) 1,6; 20,4	7,5 -3,2; 18,2	7,6 0,4; 151,3	7,0 0,4; 131,3	0,2405
Europa	1/33 (3,0) 0,1; 15,8	3/31 (9,7) 2,0; 25,8	6,6 -8,4; 21,7	3,4 0,3; 34,9	3,2 0,4; 29,1	0,3474
Asien-Pazifik	0/9 (0,0) 0,0; 33,6	1/9 (11,1) 0,3; 48,2	11,1 -20,5; 42,8	3,4 0,1; 93,8	3,0 0,1; 65,2	1,0000
Japan	0/7 (0,0) 0,0; 41,0	0/6 (0,0) 0,0; 45,9	0,0 ;	1,2 0,0; 66,8	1,1 0,0; 50,4	
SUE nicht im Zusammenhang, SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppenmerkmal: IST zur Baseline, Interaktion: p = 0,2787						
Nur Glukokortikoide	0/18 (0,0) 0,0; 18,5	5/20 (25,0) 8,7; 49,1	25,0 0,7; 49,3	13,1 0,7; 256,6	10,0 0,6; 168,3	0,0480
Nur andere IST	1/16 (6,3) 0,2; 30,2	0/20 (0,0) 0,0; 16,8	-6,3 -23,7; 11,2	0,3 0,0; 6,6	0,3 0,0; 6,2	0,4444
Glukokortikoide und andere IST	0/47 (0,0) 0,0; 7,5	2/36 (5,6) 0,7; 18,7	5,6 -4,4; 15,5	6,9 0,3; 148,0	6,5 0,3; 131,1	0,1851
Keine	0/8 (0,0) 0,0; 36,9	0/10 (0,0) 0,0; 30,8	0,0 ;	0,8 0,0; 45,2	0,8 0,0; 37,3	
SUE nicht im Zusammenhang, SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Subgruppenmerkmal: MGFA Klassifikation zur Baseline, Interaktion: p = 0,9797						
II	0/39 (0,0) 0,0; 9,0	1/39 (2,6) 0,1; 13,5	2,6 -5,0; 10,1	3,1 0,1; 77,9	3,0 0,1; 71,5	1,0000

Subgruppe	Placebo (N=89) n/N (%) 95 %-KI [a]	Ravulizumab (N=86) n/N (%) 95 %-KI [a]	Differenz % 95 %-KI [b]	OR 95 %-KI [c]	RR 95 %-KI [c]	p-Wert [d]
III	1/45 (2,2) 0,1; 11,8	5/41 (12,2) 4,1; 26,2	10,0 -3,3; 23,2	6,1 0,7; 54,7	5,5 0,7; 45,0	0,0986
IV	0/5 (0,0) 0,0; 52,2	1/6 (16,7) 0,4; 64,1	16,7 -31,5; 64,8	3,0 0,1; 91,0	2,6 0,1; 52,1	1,0000

Die Baseline war definiert als der letzte verfügbare Messwert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments.

Der Interaktions-p-Wert wurde mittels logistischer Regression ermittelt, welche die Behandlungsgruppe, den Stratifizierungsfaktor Region, den Wert zur Baseline und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal umfasste.

a: Das 95 %- Konfidenzintervall (KI) wurde mittels der Clopper-Pearson-Methode berechnet.

b: Das 95 %-KI der Differenz der Proportionen wurde auf der Grundlage der Wald-Methode mit Kontinuitätskorrektur berechnet.

c: Die Odds Ratio (OR) und das Relative Risiko (RR) basieren auf einer nicht-stratifizierten Analyse. Bei 2x2-Kontingenztabellen mit mindestens einer Zelle mit 0 Zählwerten wird für OR eine Kontinuitätskorrektur von 0,5 vorgenommen.

d: Es wurde der exakte Test von Fisher verwendet, um den p-Wert zu berechnen.

IST: immunsuppressive Therapie; LS: Least square; MGFA: Myasthenia Gravis Foundation of America; N: Gesamtanzahl an Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patienten im Analyseset; SE: Standardfehler.