

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nipocalimab (Imaavy®)

Johnson & Johnson

Modul 4 A

*Zusatzbehandlung zur Standardtherapie von
erwachsenen und jugendlichen Patienten ab 12 Jahren
mit gMG, die Antikörper gegen AChR oder MuSK
aufweisen*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	5
Abbildungsverzeichnis.....	14
Abkürzungsverzeichnis.....	16
4 Modul 4 – allgemeine Informationen.....	22
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	23
4.2 Methodik.....	40
4.2.1 Fragestellung.....	40
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	42
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	51
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	51
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	51
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	53
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	55
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	56
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	57
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	59
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	59
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	61
4.2.5.2.1 Erläuterungen zum Evidenztransfer.....	61
4.2.5.2.2 Patientencharakteristika.....	70
4.2.5.2.3 Patientenrelevante Endpunkte.....	70
4.2.5.2.4 Analysepopulationen.....	91
4.2.5.2.5 Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik.....	93
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	95
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	96
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	97
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	101
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	103
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	103
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	103
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	103
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	105
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	108
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	109
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	110
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	111
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	111

4.3.1.2.1.1	Studiendesign.....	121
4.3.1.2.1.2	Studienpopulation.....	121
4.3.1.2.1.3	Intervention.....	124
4.3.1.2.1.4	Vergleichstherapie	125
4.3.1.2.1.5	Dauer der Studie	126
4.3.1.2.1.6	Analysezeitraum	128
4.3.1.2.1.7	Folgetherapien	128
4.3.1.2.1.8	Endpunkte	129
4.3.1.2.1.9	Patientencharakteristika.....	129
4.3.1.2.1.10	Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.....	130
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	131
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	132
4.3.1.3.1	Endpunkt – RCT	132
4.3.1.3.1.1	Mortalität	135
4.3.1.3.1.2	Morbidität – MG-ADL	136
4.3.1.3.1.3	Morbidität – QMG.....	143
4.3.1.3.1.4	Morbidität – EQ-5D VAS.....	149
4.3.1.3.1.5	Morbidität – PGIS	155
4.3.1.3.1.6	Morbidität – PGIC	161
4.3.1.3.1.7	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Neuro-QoL Fatigue	167
4.3.1.3.1.8	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – MG-QoL15r	173
4.3.1.3.1.9	Verträglichkeit – UE.....	179
4.3.1.3.1.10	Verträglichkeit – C-SSRS.....	206
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	211
4.3.1.3.2.1	Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	220
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	228
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	229
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	229
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	229
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	229
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	229
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	230
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	232
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	232
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	233
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	233
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	233
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	234
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	235
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	236
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	236
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	236

4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	236
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	237
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	238
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	240
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	241
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel	241
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	243
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	243
4.3.2.3.2.2	Studiendesign	252
4.3.2.3.2.3	Studienpopulation	252
4.3.2.3.2.4	Intervention	253
4.3.2.3.2.5	Vergleichstherapie	255
4.3.2.3.2.6	Dauer der Studie	256
4.3.2.3.2.7	Folgetherapien	257
4.3.2.3.2.8	Analysezeitraum	257
4.3.2.3.2.9	Endpunkte	257
4.3.2.3.2.10	Patientencharakteristika	258
4.3.2.3.2.11	Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext	260
4.3.2.3.2.12	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	261
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	262
4.3.2.3.3.1	Mortalität	262
4.3.2.3.3.2	Morbidität – MG-ADL	263
4.3.2.3.3.3	Morbidität – QMG	269
4.3.2.3.3.4	Morbidität – EQ-5D-Y VAS	275
4.3.2.3.3.5	Morbidität – PGIS	281
4.3.2.3.3.6	Morbidität – PGIC	287
4.3.2.3.3.7	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Neuro-QoL Pediatric Fatigue	293
4.3.2.3.3.8	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – PedsQL	299
4.3.2.3.3.9	Verträglichkeit – UE	305
4.3.2.3.3.10	Verträglichkeit – C-SSRS	312
4.3.2.3.3.11	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	316
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen	316
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	317
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	317
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	318
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	331
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	332
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	332
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	332
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	333

4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	333
4.6	Referenzliste.....	334
Anhang 4-A	: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	346
Anhang 4-B	: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	351
Anhang 4-C	: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	354
Anhang 4-D	: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	356
Anhang 4-E	: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	376
Anhang 4-F	: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	418
Anhang 4-G	: Tabellarische Darstellung Subgruppenanalysen (signifikant und nicht-signifikant).....	456

Tabellenverzeichnis**Seite**

Tabelle 4-1: Patientenrelevante Endpunkte in den Studien VIVACITY-MG3 und VIBRANCE-MG.....	26
Tabelle 4-2: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens basierend auf der Studie VIVACITY-MG3 (VIBRANCE-MG zum Abgleich der Effektrichtungen)	28
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien sowie Begründung für nutzenbewertungsrelevante Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei erwachsenen Patienten (Teilpopulationen A und B).....	45
Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien sowie Begründung für nutzenbewertungsrelevante Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei jugendlichen Patienten (Teilpopulationen C und D).....	47
Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien sowie Begründung für nutzenbewertungsrelevante nicht randomisierte oder nicht vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei jugendlichen Patienten (Teilpopulationen C und D)	49
Tabelle 4-6: Patientenrelevante Endpunkte in den Studien VIVACITY-MG3 und VIBRANCE-MG.....	71
Tabelle 4-7: Analyse-Populationen in der Studie VIVACITY-MG3 im Zuschnitt	92
Tabelle 4-8: Analyse-Populationen in der Studie VIBRANCE-MG	92
Tabelle 4-9: Im Dossier dargestellte MCID/Schwellenwerte je Endpunkt.....	94
Tabelle 4-10: Subgruppen für die Studie VIVACITY-MG3	99
Tabelle 4-11: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	104
Tabelle 4-12: Studien des pharmazeutischen Unternehmens, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	105
Tabelle 4-13: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	108
Tabelle 4-14: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	109
Tabelle 4-15: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	110
Tabelle 4-16: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	112
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	115
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	118
Tabelle 4-19: Zuschnitt der Studienpopulation der Studie VIVACITY-MG3	123
Tabelle 4-20: gMG Standardtherapie Verteilung, Studie VIVACITY-MG3	124

Tabelle 4-21: Therapie- und Studienabbrüche zu Woche 24 in der Studie VIVACITY-MG3	127
Tabelle 4-22: Patienten mit Initiierung einer Notfalltherapie, VIVACITY-MG3	128
Tabelle 4-23: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	131
Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	132
Tabelle 4-25: Operationalisierung von <i>MG-ADL</i>	136
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>MG-ADL</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	137
Tabelle 4-27: Rücklaufquoten für <i>MG-ADL</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finaler Datenschnitt.....	138
Tabelle 4-28: Verlaufswerte für <i>MG-ADL</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finaler Datenschnitt.....	140
Tabelle 4-29: Ergebnisse für <i>MG-ADL – Verbesserung</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finaler Datenschnitt.....	142
Tabelle 4-30: Operationalisierung von <i>QMG</i>	143
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>QMG</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	144
Tabelle 4-32: Rücklaufquoten für <i>QMG</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finaler Datenschnitt.....	145
Tabelle 4-33: Verlaufswerte für <i>QMG</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finaler Datenschnitt.....	146
Tabelle 4-34: Ergebnisse für <i>QMG – Verbesserung</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finaler Datenschnitt	148
Tabelle 4-35: Operationalisierung von <i>EQ-5D VAS</i>	149
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>EQ-5D VAS</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	150
Tabelle 4-37: Rücklaufquoten für <i>EQ-5D VAS</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finaler Datenschnitt.....	151
Tabelle 4-38: Verlaufswerte für <i>EQ-5D VAS</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finaler Datenschnitt.....	152
Tabelle 4-39: Ergebnisse für <i>EQ-5D VAS – Verbesserung</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finaler Datenschnitt.....	154
Tabelle 4-40: Operationalisierung von <i>PGIS</i>	155
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>PGIS</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	156
Tabelle 4-42: Rücklaufquoten für <i>PGIS</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finaler Datenschnitt.....	157

Tabelle 4-43: Verlaufswerte für <i>PGIS</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finaler Datenschnitt.....	158
Tabelle 4-44: Ergebnisse für <i>PGIS – Verbesserung</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finaler Datenschnitt.....	160
Tabelle 4-45: Operationalisierung von <i>PGIC</i>	161
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>PGIC</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	162
Tabelle 4-47: Rücklaufquoten für <i>PGIC</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finaler Datenschnitt.....	163
Tabelle 4-48: Verlaufswerte für <i>PGIC</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finaler Datenschnitt.....	164
Tabelle 4-49: Ergebnisse für <i>PGIC – Verbesserung</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finaler Datenschnitt	166
Tabelle 4-50: Operationalisierung von <i>Neuro-QoL Fatigue</i>	167
Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Neuro-QoL Fatigue</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	168
Tabelle 4-52: Rücklaufquoten für <i>Neuro-QoL Fatigue</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finaler Datenschnitt.....	169
Tabelle 4-53: Verlaufswerte für <i>Neuro-QoL Fatigue</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finaler Datenschnitt	170
Tabelle 4-54: Ergebnisse für <i>Neuro-QoL Fatigue – Verbesserung</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finaler Datenschnitt.....	172
Tabelle 4-55: Operationalisierung von <i>MG-QoL15r</i>	173
Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>MG-QoL15r</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	174
Tabelle 4-57: Rücklaufquoten für <i>MG-QoL15r</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finaler Datenschnitt.....	175
Tabelle 4-58: Verlaufswerte für <i>MG-QoL15r</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finaler Datenschnitt.....	176
Tabelle 4-59: Ergebnisse für <i>MG-QoL15r – Verbesserung</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finaler Datenschnitt.....	178
Tabelle 4-60: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse.....	179
Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>unerwünschte Ereignisse</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	181
Tabelle 4-62: Ergebnisse für <i>Unerwünschte Ereignisse- Gesamtraten</i> für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finaler Datenschnitt	182
Tabelle 4-63: Detaildarstellung jeglicher <i>unerwünschten Ereignisse</i> mit einer Häufigkeit $\geq 10\%$ und zusätzlich bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm nach der Klassifikation SOC und PT für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finaler Datenschnitt.....	184

Tabelle 4-64: Detaildarstellung Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen nach der Klassifikation SOC und PT für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finaler Datenschnitt	187
Tabelle 4-65: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse – Infektionen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie VIVACITY-MG3	188
Tabelle 4-66: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie VIVACITY-MG3	190
Tabelle 4-67: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse – Reaktion an der Infusionstelle</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie VIVACITY-MG3	192
Tabelle 4-68: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse – Möglicherweise verbunden mit Glukokortikoidtoxizität</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie VIVACITY-MG3	194
Tabelle 4-69: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse – Potenziell mit Missbrauch in Verbindung stehend</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie VIVACITY-MG3.....	196
Tabelle 4-70: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse – Hyperlipidämie</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie VIVACITY-MG3	198
Tabelle 4-71: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse – Aktivierung eines latenten Virus</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie VIVACITY-MG3.....	199
Tabelle 4-72: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse – Überempfindlichkeitsreaktion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie VIVACITY-MG3.....	200
Tabelle 4-73: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse – Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie VIVACITY-MG3	201
Tabelle 4-74: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse – Myasthenia gravis</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie VIVACITY-MG3	203
Tabelle 4-75: Ergebnisse für Verträglichkeit – <i>UE von besonderem Interesse – Venöse Thromboembolie (VTE)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie VIVACITY-MG3.....	204
Tabelle 4-76: Operationalisierung von C-SSRS	206
Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für C-SSRS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	207
Tabelle 4-78: Rücklaufquoten für C-SSRS für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finaler Datenschnitt.....	208
Tabelle 4-79: Schwerste Post-Baseline Ausprägung für C-SSRS im Vergleich zur Baseline die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finaler Datenschnitt.....	209

Tabelle 4-80: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	213
Tabelle 4-81: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Endpunktkategorien Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit für die Studie VIVACITY-MG3	216
Tabelle 4-82: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>MG-ADL</i> aus der Studie VIVACITY-MG3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	221
Tabelle 4-83: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>EQ-5D VAS</i> aus der Studie VIVACITY-MG3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	224
Tabelle 4-84: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>PGIC</i> aus der Studie VIVACITY-MG3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel...	225
Tabelle 4-85: Liste der für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und der dazugehörigen Quellen.....	228
Tabelle 4-86: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	230
Tabelle 4-87: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	230
Tabelle 4-88: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	230
Tabelle 4-89: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	231
Tabelle 4-90: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	231
Tabelle 4-91: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	234
Tabelle 4-92: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	234
Tabelle 4-93: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	235
Tabelle 4-94: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	235
Tabelle 4-95: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel	237
Tabelle 4-96: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	238
Tabelle 4-97: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	240
Tabelle 4-98: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel	241
Tabelle 4-99: Studienpool – Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel	242
Tabelle 4-100: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen.....	244

Tabelle 4-101: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen	246
Tabelle 4-102: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen.....	249
Tabelle 4-103: gMG Standardtherapie Verteilung, Studie VIBRANCE-MG	255
Tabelle 4-104: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	261
Tabelle 4-105: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	262
Tabelle 4-106: Operationalisierung von <i>MG-ADL</i>	263
Tabelle 4-107: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>MG-ADL</i> in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	264
Tabelle 4-108: Rücklaufquoten für <i>MG-ADL</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Intervall-Datenschnitt	265
Tabelle 4-109: Verlaufswerte für <i>MG-ADL</i> für die ITT-Population – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Intervall-Datenschnitt	266
Tabelle 4-110: Ergebnisse für <i>MG-ADL</i> für die ITT-Population – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Intervall-Datenschnitt	268
Tabelle 4-111: Operationalisierung von <i>QMG</i>	269
Tabelle 4-112: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>QMG</i> in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	270
Tabelle 4-113: Rücklaufquoten für <i>QMG</i> – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Intervall-Datenschnitt	271
Tabelle 4-114: Verlaufswerte für <i>QMG</i> für die ITT-Population – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Intervall-Datenschnitt	272
Tabelle 4-115: Ergebnisse für <i>QMG</i> für die ITT-Population - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Intervall-Datenschnitt	274
Tabelle 4-116: Operationalisierung von <i>EQ-5D-Y VAS</i>	275
Tabelle 4-117: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die <i>EQ-5D-Y VAS</i> in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	276
Tabelle 4-118: Rücklaufquoten für <i>EQ-5D-Y VAS</i> für die ITT-Population – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Intervall-Datenschnitt	277
Tabelle 4-119: Verlaufswerte für <i>EQ-5D-Y VAS</i> für die ITT-Population – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Intervall-Datenschnitt	278
Tabelle 4-120: Ergebnisse für <i>EQ-5D-Y VAS</i> für die ITT-Population – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Intervall-Datenschnitt	280
Tabelle 4-121: Operationalisierung von <i>PGIS</i>	281
Tabelle 4-122: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>PGIS</i> in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	282
Tabelle 4-123: Rücklaufquoten für <i>PGIS</i> für die ITT-Population – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Intervall-Datenschnitt	283
Tabelle 4-124: Verlaufswerte für <i>PGIS</i> für die ITT-Population – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Intervall-Datenschnitt	284

Tabelle 4-125: Ergebnisse für <i>PGIS</i> für die ITT-Population - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Intervall-Datenschnitt	286
Tabelle 4-126: Operationalisierung von <i>PGIC</i>	287
Tabelle 4-127: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>PGIC</i> in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	288
Tabelle 4-128: Rücklaufquoten für <i>PGIC</i> für die ITT-Population – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Intervall-Datenschnitt	289
Tabelle 4-129: Verlaufswerte für <i>PGIC</i> für die ITT-Population – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Intervall-Datenschnitt	290
Tabelle 4-130: Ergebnisse für <i>PGIC</i> für die ITT-Population - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Intervall-Datenschnitt	292
Tabelle 4-131: Operationalisierung von <i>Neuro-QoL Pediatric Fatigue</i>	293
Tabelle 4-132: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Neuro-QoL Pediatric Fatigue</i> in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	294
Tabelle 4-133: Rücklaufquoten für <i>Neuro-QoL Pediatric Fatigue</i> für die ITT-Population - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Intervall-Datenschnitt ..	295
Tabelle 4-134: Verlaufswerte für <i>Neuro-QoL Pediatric fatigue</i> für die ITT-Population – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Intervall-Datenschnitt ..	296
Tabelle 4-135: Ergebnisse für <i>Neuro-QoL Pediatric Fatigue</i> für die ITT-Population - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Intervall-Datenschnitt ..	298
Tabelle 4-136: Operationalisierung von <i>PedsQL</i>	299
Tabelle 4-137: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>PedsQL</i> in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	300
Tabelle 4-138: Rücklaufquoten für <i>PedsQL</i> für die ITT-Population - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Intervall-Datenschnitt	301
Tabelle 4-139: Verlaufswerte für <i>PedsQL</i> für die ITT-Population – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Intervall-Datenschnitt	302
Tabelle 4-140: Ergebnisse für <i>PedsQL</i> für die ITT-Population – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Intervall-Datenschnitt	304
Tabelle 4-141: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse	305
Tabelle 4-142: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>unerwünschte Ereignisse</i> in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	306
Tabelle 4-143: Ergebnisse für <i>unerwünschte Ereignisse</i> für die Safety-Population – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Intervall-Datenschnitt ..	308
Tabelle 4-144: Detailedarstellung <i>jegliche unerwünschter Ereignisse</i> nach der Klassifikation SOC und PT für die Safety-Population – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Intervall-Datenschnitt	309
Tabelle 4-145: Operationalisierung von C-SSRS	312
Tabelle 4-146: Bewertung des Verzerrungspotenzials für C-SSRS in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	313

Tabelle 4-147: Rücklaufquoten für C-SSRS für die Safety-Population – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Intervall-Datenschnitt.....	314
Tabelle 4-148: Schwerste Post-Baseline Ausprägung für C-SSRS im Vergleich zur Baseline die Safety-Population aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Intervall-Datenschnitt.....	315
Tabelle 4-149: Liste der für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und der dazugehörigen Quellen.....	316
Tabelle 4-150: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens basierend auf der Studie VIVACITY-MG3 (VIBRANCE-MG zum Abgleich der Effektrichtungen).....	320
Tabelle 4-151: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	331
Tabelle 4-152 (Anhang): Dokumentation der Recherche in der Cochrane Library.....	347
Tabelle 4-153 (Anhang): Dokumentation der Recherche in MEDLINE	347
Tabelle 4-154 (Anhang): Dokumentation der Recherche in EMBASE.....	348
Tabelle 4-155 (Anhang): Dokumentation der Recherche in der Cochrane Library.....	349
Tabelle 4-156 (Anhang): Dokumentation der Recherche in MEDLINE	349
Tabelle 4-157 (Anhang): Dokumentation der Recherche in EMBASE.....	350
Tabelle 4-158 (Anhang): Dokumentation der Recherche in clinicaltrials.gov	351
Tabelle 4-159 (Anhang): Dokumentation der Recherche in EU-CTR.....	351
Tabelle 4-160 (Anhang): Dokumentation der Recherche in CTIS	352
Tabelle 4-161 (Anhang): Dokumentation der Recherche in clinicaltrials.gov	352
Tabelle 4-162 (Anhang): Dokumentation der Recherche in EU-CTR.....	352
Tabelle 4-163 (Anhang): Dokumentation der Recherche in CTIS	353
Tabelle 4-164 (Anhang): Übersicht der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT).....	354
Tabelle 4-165 (Anhang): Übersicht der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach nicht randomisierten oder nicht vergleichenden Studien in Teilpopulation C) und D)).....	355
Tabelle 4-166 (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel für die Teilpopulation A) und die Teilpopulation B)	356
Tabelle 4-167 (Anhang): Studienregistersuche(n) identifizierte, aber ausgeschlossene Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Teilpopulation A) und die Teilpopulation B)	356
Tabelle 4-168 (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel für die Teilpopulation C) und die Teilpopulation D).....	363

Tabelle 4-169 (Anhang): Studienregistersuche(n) identifizierte, aber ausgeschlossene Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Teilpopulation C) und Teilpopulation D)	363
Tabelle 4-170 (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel für die Teilpopulation C) und die Teilpopulation D)	369
Tabelle 4-171 (Anhang): Studienregistersuche(n) identifizierte, aber ausgeschlossene Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Teilpopulation C) und die Teilpopulation D)	370
Tabelle 4-172 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VIVACITY-MG3	377
Tabelle 4-173 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VIBRANCE-MG	399
Tabelle 4-174 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VIVACITY-MG3	419
Tabelle 4-175 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VIBRANCE-MG	436
Tabelle 4-176 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>MG-ADL</i> – Studie VIVACITY-MG3	457
Tabelle 4-177 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>QMG</i> – Studie VIVACITY-MG3	460
Tabelle 4-178 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>EQ-5D VAS</i> – Studie VIVACITY-MG3	462
Tabelle 4-179 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>PGIS</i> – Studie VIVACITY-MG3	465
Tabelle 4-180 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>PGIC</i> – Studie VIVACITY-MG3	468
Tabelle 4-181 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>Neuro-QoL Fatigue</i> – Studie VIVACITY-MG3	471
Tabelle 4-182 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>MG-QoL15r</i> – Studie VIVACITY-MG3	474
Tabelle 4-183 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten – Jegliche UE</i> – Studie VIVACITY-MG3	477
Tabelle 4-184 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>Unerwünschte Ereignisse – Signifikante SOC – Jegliche UE</i> – Studie VIVACITY-MG3 ...	480
Tabelle 4-185 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>Unerwünschte Ereignissen von besonderem Interesse – Möglicherweise verbunden mit Glukokortikoidtoxizität – Jegliche UE</i> – Studie VIVACITY-MG3	487

Abbildungsverzeichnis**Seite**

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zVT für die Teilanwendungsgebiete A) und B)	106
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zVT für die Teilanwendungsgebiete C) und D)	107
Abbildung 4-3: Schematischer Überblick der Studienphasen der Studie VIVACITY-MG3	126
Abbildung 4-4: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>MG-ADL</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finaler Datenschnitt.....	141
Abbildung 4-5: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>QMG</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finaler Datenschnitt.....	147
Abbildung 4-6: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>EQ-5D VAS</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finaler Datenschnitt	153
Abbildung 4-7: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PGIS</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finaler Datenschnitt.....	159
Abbildung 4-8: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PGIC</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finaler Datenschnitt.....	165
Abbildung 4-9: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>Neuro-QoL Fatigue</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt	171
Abbildung 4-10: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>MG-QoL15r</i> für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finaler Datenschnitt	177
Abbildung 4-11: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Teilanwendungsgebieten C) und D)	239
Abbildung 4-12: Schematischer Überblick der Studienphasen der Studie VIBRANCE-MG.....	256
Abbildung 4-13: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>MG-ADL</i> weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Intervall-Datenschnitt.....	267
Abbildung 4-14: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>QMG</i> weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Intervall-Datenschnitt.....	273
Abbildung 4-15: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>EQ-5D-Y VAS</i> weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Intervall-Datenschnitt.....	279

Abbildung 4-16: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PGIS</i> weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Intervall- Datenschnitt.....	285
Abbildung 4-17: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PGIC</i> weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Intervall- Datenschnitt.....	291
Abbildung 4-18: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>Neuro-QoL Pediatric Fatigue</i> weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Intervall-Datenschnitt.....	297
Abbildung 4-19: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments <i>PedsQL</i> weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Intervall- Datenschnitt.....	303
Abbildung 4-20: Flowchart zur Studie VIVACITY-MG3.....	397
Abbildung 4-21: Flowchart zur Studie VIVACITY-MG3 (zugeschnittene Population).....	398
Abbildung 4-22: Patientenfluss der Studie VIBRANCE-MG	417

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
AChR	Acetylcholinrezeptor
ADA	Anti-Drug-Antikörper (Anti-drug Antibody)
AESI	Adverse Event of Special Interest
ALS	Amyotrophe Lateralsklerose
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln
Anti-AChR-positiv	AChR-Antikörper-positiv
Anti-LRP4-positiv	LRP4-Antikörper-positiv
Anti-MuSK-positiv	MuSK-Antikörper-positiv
AT	Aktive Behandlungsphase (active treatment)
β-hCG	Hochsensitiver Serum-β-humanen Choriongonadotropin
BCG	Bacille-Calmette-Guérin-Impfstoff
BMI	Körpermasseindex (Body-Mass-Index)
BSA	Körperoberfläche (body surface area)
BSC	Best Supportive Care
bzw.	Beziehungsweise
ca.	Circa
CCO	Clinical Cutoff
CDC	United States Center for Disease Control and Prevention
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CIDP	Chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie
CL	Clearance
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
C-SSRS	Columbia Suicide Severity Rating Scale
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTIS	Clinical Trials Information System
CV%	Variationskoeffizient
d. h.	das heißt

Abkürzung	Bedeutung
DB	Doppelblind (Double Blind)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5. Auflage)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EMBASE	Excerpta Medica Database
EQ-5D VAS	European Quality of Life 5 Dimension Visual Analog Scale
EQ-5D-3L-Y	European Quality of Life 5 Dimension 3 Level Youth
EQ-5D-5L	European Quality of Life 5 Dimensions-5 Level
EQ-5D-Y VAS	European Quality of Life 5 Dimension Youth Visual Analog Scale
ET	Early termination
et al.	Und andere (et alii/aliae/alia)
etc.	Und so weiter (et cetera)
EU	Europäische Union
EUCT	European Union Clinical Trial
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials
Fc	Kristallisierbares Fragment (fragment, crystallizable)
FcRn	Neonataler Fc-Rezeptor
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
ggf.	Gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
gMG	Generalisierte Myasthenia gravis
GVP	Good Pharmacovigilance Practice
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus (human immunodeficiency virus)
i.v.	Intravenös
ICCN	International Congress of Clinical Neurophysiology
ICE	Interkurrenten Ereignissen (Intercurrent Events)

Abkürzung	Bedeutung
ICF	Informed Consent Form
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
Ig	Immunglobuline
IgG	Immunglobulin G
inkl.	Inklusive
IQR	Interquartilabstand (Interquartile Range)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	Item-Response-Theorie
ISR	Infusionsbedingte Reaktion
ITT	Intention to treat
IVIG	Intravenöse Immunglobuline
IWRS	Interactive Web Response System
jMG	Myasthenie mit Beginn im Kindes- oder Jugendalter <18. Lebensjahr (juvenile MG)
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
LRP4	Lipoprotein-Rezeptor-ähnliches Protein 4
LTE	Langzeiterweiterung (Long Term Extension)
m ²	Quadratmeter
MACE	Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (Major Adverse Cardiovascular Event)
MCID	Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
µg	Mikrogramm
mg	Milligramm
MG	Myasthenia gravis
MG-ADL	Myasthenia Gravis Activities of Daily Living
MGFA	Myasthenia Gravis Foundation of America
MG-QoL15	Myasthenia Gravis – Quality of Life 15-Item Scale

Abkürzung	Bedeutung
MG-QoL15r	Myasthenia Gravis – Quality of Life (Revised)
Mio.	Million(en)
ml	Milliliter
MMRM	Mixed Model Repeated Measures
MS	Multiple Sklerose
MTC	Mixed Treatment Comparison
MuSK	Muskelspezifische Tyrosinkinase
n	Anzahl gültiger Ereignisse
N	Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population
NA	Nicht verfügbar (Not Available)
NAb	Neutralisierender Antikörper (Neutralizing Antibody)
NCT	National Clinical Trials
Neuro-QoL	Quality of Life in Neurological Disorders
NIH	National Institutes of Health
NINDS	National Institute of Neurological Disorders and Stroke
Nr.	Nummer
NRI	Non-Responder Imputation
o. g.	Oben genannt
OLE	Offene Erweiterungsphase der Studie (Open Label Extension)
OR	Odds Ratio
PD	Pharmakodynamik
PE	Plasma-Austausch (plasma exchange)
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
PGIC	Patient Global Impression of Change
PGIS	Patient Global Impression of Severity
PK	Pharmakokinetik
PLEX	Plasmapherese
PRO	Patientenberichtete Ergebnisse (Patient Reported Outcomes)
PROMIS	Patient-Reported Outcomes Measurement Information System
PT	Preferred Terms nach MedDRA
q2w	Alle 2 Wochen
q4w	Alle 4 Wochen

Abkürzung	Bedeutung
QMG	Quantitative Myasthenia Gravis
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz
RNA	Ribonukleinsäure
RR	Relatives Risiko
s.	Siehe
SAP	Statistischer Analyseplan (Statistical Analysis Plan)
SARS-CoV-2	Schweres Akutes Respiratorisches Syndrom-Coronavirus-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2)
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
SLR	Systematische Literaturrecherche
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SoC	Standard of Care
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Events
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
u. a.	Unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
V	Verteilungsvolumen
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	Versus
VTE	Venöse Thromboembolie
WHO	World Health Organization
z. B.	Zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

Zur besseren Lesbarkeit wird im Rahmen des vorliegenden Dossiers bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Substantiven das generische Maskulinum verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter. Die verkürzte Sprachform hat lediglich redaktionelle Gründe und beinhaltet keine Wertung.

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die 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

Gemäß § 35a Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V) soll der medizinische Nutzen und Zusatznutzen für den Wirkstoff Nipocalimab (Imaavy®) als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie von erwachsenen und jugendlichen Patienten ab 12 Jahren mit generalisierter Myasthenia gravis (gMG), die Antikörper gegen den Acetylcholinrezeptor (AChR) oder die muskelspezifische Tyrosinkinase (MuSK) aufweisen, gegenüber der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte bewertet werden.

Unter Berücksichtigung der durch den G-BA im Rahmen einer Beratungsanforderung definierten zVT im Beratungsgespräch vom 1. März 2024 sowie einer Anpassung des Anwendungsgebietes im Rahmen des Zulassungsprozesses und der letzten Beschlüsse im Anwendungsgebiet leitet Johnson & Johnson folgende Teilanwendungsgebiete mit jeweils entsprechender zVT ab (1):

A: Erwachsene Patienten mit gMG, die Antikörper gegen AChR aufweisen und die für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie in Frage kommen:

- Eculizumab (für refraktäre Patienten) oder Efgartigimod alfa oder Ravulizumab oder Rozanolixizumab oder Zilucoplan

B: Erwachsene Patienten mit gMG, die Antikörper gegen MuSK aufweisen und die für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie in Frage kommen:

- Rozanolixizumab

C: Jugendliche Patienten (12-17 Jahre) mit gMG, die Antikörper gegen AChR aufweisen und refraktär sind und die für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie in Frage kommen:

- Eculizumab

D: Jugendliche Patienten (12-17 Jahre) mit gMG, die Antikörper gegen AChR aufweisen und nicht refraktär sind oder Antikörper gegen MuSK aufweisen und die für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie in Frage kommen:

- Best Supportive Care (BSC)

Das Anwendungsgebiet von Nipocalimab unterteilt sich entlang der Definition der zVT in verschiedene nutzenbewertungsrelevante Teilanwendungsgebiete. Im gegenständlichen Nutzendossier überträgt Johnson & Johnson unter Anwendung eines Evidenztransfers die Ergebnisse der Erwachsenen-Studie MOM-M281-011 auf das Teilanwendungsgebiet D für jugendliche Patienten:

„Jugendliche Patienten (12-17 Jahre) mit gMG, die Antikörper gegen AChR aufweisen und nicht refraktär sind oder Antikörper gegen MuSK aufweisen und die für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie in Frage kommen“.

Für die anderen Teilanwendungsgebiete liegen keine geeigneten Daten zur Nutzenbewertung vor. Im Folgenden wird die Studie MOM-M281-011 unter der Bezeichnung VIVACITY-MG3 geführt, die Studie 80202135MYG2001 unter der Bezeichnung VIBRANCE-MG.

Datenquellen

Verschiedene Datenquellen werden zur Informationsbeschaffung herangezogen. Es wird eine systematische Literaturrecherche (SLR) in den Datenbanken Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Excerpta Medica Database (EMBASE) und Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) durchgeführt, die durch eine Suche in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR), Clinical Trials Information System (CTIS) und dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIce) sowie dem Suchportal der europäischen Zulassungsbehörde Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency; EMA) ergänzt wird. Ebenfalls wird die Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) durchsucht.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Zur Identifikation von Studien im Anwendungsgebiet von Nipocalimab, die für die Beantwortung der im vorliegenden Dossier adressierten Fragestellung in den Teilanwendungsgebieten A, B, C und D geeignet sind, wurden Ein- und Ausschlusskriterien u. a. bezüglich Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, patientenrelevanter Endpunkte und Studiendesign festgelegt. Tabelle 4-3, Tabelle 4-4 und Tabelle 4-5 geben eine Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien für die jeweiligen Teilpopulationen sowie deren Begründung. Für die Nutzenbewertung werden solche Studien als geeignet betrachtet, die alle Einschlusskriterien erfüllen.

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Nipocalimab in Teilanwendungsgebiet D im Sinne von § 35a SGB V wird auf Basis eines Evidenztransfers unter Berücksichtigung der Zulassungsstudie VIVACITY-MG3 (Nipocalimab und SoC, NCT04951622) bewertet. Die Studie VIVACITY-MG3 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Phase-3-Studie in erwachsenen Patienten. Die Ergebnisse der einarmigen, offenen, unkontrollierten Studie VIBRANCE-MG dienen der Bestätigung des Kriteriums zur vergleichbaren Wirksamkeit und Verträglichkeit bei Jugendlichen und Erwachsenen im Anwendungsgebiet.

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

Die Erwachsenenstudie VIVACITY-MG3 wird anhand des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements 2010 (Items 2b bis 14) beschrieben und in einem Flussdiagramm zum Patientenfluss dargestellt (Anhang 4-E). Demgemäß werden das Ziel der Studie und die dazugehörigen Hypothesen, das Studiendesign, die Studienpopulation, die Interventionen und die betrachteten Zielgrößen dargestellt. Zur Bewertung der Aussagekraft der Studie werden die Details zur Bestimmung der Fallzahl, die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Zuteilung der Patienten auf die Behandlungsarme, die Verblindung und zuletzt die Verwendung adäquater statistischer Analysemethoden beschrieben. Darüber hinaus werden Angaben zur Zahl der randomisierten, behandelten und für die Analyse des primären Endpunktes berücksichtigten Patienten gemacht. Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte werden den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit zugeordnet und zusammenfassend beschrieben.

Die einarmige Studie VIBRANCE-MG wird anhand der Items 2 bis 22 des TREND-Statements (TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Non-randomized Designs) 2004 in Anhang 4-E dargestellt. Als Informationsquellen für die Beschreibung des Designs und der Methodik im Rahmen des TREND-Statements werden die Protokolle, der Statistische Analyseplan (Statistical Analysis Plan, SAP) sowie die Studienberichte herangezogen.

Die Aussagekraft der zugrunde gelegten Studie VIVACITY-MG3 wird gemäß den in der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA vorgegebenen Kriterien zur Einschätzung des Verzerrungspotentials bewertet (2). Die Bewertungsgrundlage bilden das Studienprotokoll, der SAP, der Studienbericht, die Studienpublikation und die Angaben in Studienregistern zur Studie VIVACITY-MG3.

Mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F werden Angaben zu Verzerrungsaspekten sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene gemäß den vom G-BA beschriebenen Vorgaben extrahiert und dokumentiert. Die methodische Qualität (Anhang 4-F) wird auf folgenden Ebenen bewertet:

- Studienebene (Verzerrungspotential nach Einschätzung der Randomisierungssequenz, zeitlicher Parallelität der Patientengruppen, Verdeckung der Gruppenzuteilung, Verblindung von Patienten und behandelnden Personen, Berichterstattung und sonstiger Verzerrungsaspekte) und
- Endpunktebene (Verzerrungspotential je Endpunkt nach Einschätzung der Verblindung, Umsetzung des ITT-Prinzips (ITT: Intention to treat), Berichterstattung und sonstiger Verzerrungsaspekte).

Das Verzerrungspotential wird als niedrig eingestuft, wenn eine Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich erscheint und keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte vorhanden sind, bei deren Behebung die Grundaussage der Ergebnisse in relevanter Weise verändert worden wäre.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen für den Wirkstoff Nipocalimab und Standard of Care (SoC) im Vergleich zur zVT Placebo und SoC ergibt sich im Teilanwendungsgebiet D „Jugendliche Patienten (12-17 Jahre) mit gMG, die Antikörper gegen AChR aufweisen und nicht refraktär sind oder Antikörper gegen MuSK aufweisen und die für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie in Frage kommen“ im Rahmen des Evidenztransfers aus den Ergebnissen der Erwachsenenstudie VIVACITY-MG3 entlang der in der Studie erhobenen patientenrelevanten Endpunkte. Zum Abgleich der Effektrichtungen erfolgt zudem die Darstellung patientenrelevanter Endpunkte aus der Studie VIBRANCE-MG.

Es werden folgende in den Studien VIVACITY-MG3 und VIBRANCE-MG erhobene Endpunkte berichtet (Tabelle 4-1):

Tabelle 4-1: Patientenrelevante Endpunkte in den Studien VIVACITY-MG3 und VIBRANCE-MG

Studie		Patientenrelevanter Endpunkt
VIVACITY-MG3	VIBRANCE-MG	
Mortalität		
X	X	Die Mortalität wurde nicht als eigenständiger Endpunkt erhoben, sondern im Rahmen der Erfassung von unerwünschten Ereignissen, die zum Tod führen, untersucht.
Morbidität		
X	X	Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (MG-ADL)
X	X	Quantitative Myasthenia Gravis (QMG)
X	X	Patient Global Impression of Severity (PGIS)
X	X	Patient Global Impression of Change (PGIC)
X		European Quality of Life 5 Dimension Visual Analog Scale (EQ-5D VAS)
	X	European Quality of Life 5 Dimension Youth Visual Analog Scale (EQ-5D-Y VAS)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
X		Quality of Life in Neurological Disorders (Neuro-QoL) Fatigue
	X	Quality of Life in Neurological Disorders (Neuro-QoL) Pediatric Fatigue
X		Myasthenia Gravis – Quality of Life (Revised) (MG-QoL15r)
	X	Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)

Studie		Patientenrelevanter Endpunkt
VIVACITY-MG3	VIBRANCE-MG	
Verträglichkeit		
X	X	Unerwünschte Ereignisse - Jegliche unerwünschten Ereignisse (UE) - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) - Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen
X	X	Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)
Abkürzungen: C-SSRS: Columbia Suicide Severity Rating Scale; EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimension Visual Analog Scale; EQ-5D-Y VAS: European Quality of Life 5 Dimension Youth Visual Analog Scale; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MG-QoL15r: Myasthenia Gravis – Quality of Life (Revised); Neuro-QoL: Quality of Life in Neurological Disorders; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; QMG: Quantitative Myasthenia Gravis; SUE: Schwerwiegende UE; UE: Unerwünschtes Ereignis. Quelle: SAP VIVACITY-MG3 (3), Studienprotokoll VIVACITY-MG3 (4), SAP VIBRANCE-MG (5), Studienprotokoll VIBRANCE-MG (6).		

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Für die Ableitung des Zusatznutzens im Teilanwendungsgebiet D wird die im Rahmen des Evidenztransfers relevante Teilpopulation bestehend aus Patienten mit Anti-AChR-positiver nicht-refraktärer oder MuSK-positiver gMG der Erwachsenenstudie VIVACITY-MG3 herangezogen. Es werden Ergebnisse aus den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit und Verträglichkeit zum finalen Datenschnitt vom 17. November 2023 berichtet. Liegen statistisch signifikante Ergebnisse vor, wird ergänzend auch das Ergebnis der Subgruppe der Patienten zwischen 18 und 44 Jahren berichtet (Nipocalimab + SoC: N=11; Placebo + SoC: N=17). Die Ergebnisse der Subgruppe dienen zum weiteren Abgleich jüngerer Erwachsener mit den jugendlichen Patienten und sind unter dem Aspekt verringerter Fallzahlen zu betrachten.

Zudem wird in Tabelle 4-2 auf Endpunktebene ein Abgleich der Effektrichtungen zwischen der Erwachsenenstudie VIVACITY-MG3 und der einarmigen Studie VIBRANCE-MG vorgenommen, um das Kriterium zur vergleichbaren Wirksamkeit und Verträglichkeit von Jugendlichen und Erwachsenen im Anwendungsgebiet zu prüfen. Die Bestätigung der vergleichbaren Wirksamkeit und Verträglichkeit dient als Grundlage zur Durchführbarkeit des Evidenztransfers. Die Ableitung des Zusatznutzens basiert nach Bestätigung aller Kriterien auf den Daten der Studie VIVACITY-MG3.

Tabelle 4-2: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens basierend auf der Studie VIVACITY-MG3 (VIBRANCE-MG zum Abgleich der Effektrichtungen)

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in den Studien VIVACITY-MG3 (Nipocalimab + SoC vs. Placebo + SoC) und VIBRANCE-MG (Nipocalimab + SoC)	
Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert	
Gesamtbewertung Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens Hinweis für einen geringen Zusatznutzen	
Studie VIVACITY-MG3 (Finaler Datenschnitt, 17.11.2023)	Studie VIBRANCE-MG (2. Intervall-Datenschnitt, 23.08.2024)
Nipocalimab + SoC vs. Placebo + SoC	Nipocalimab + SoC
Mortalität	
Gesamtüberleben	
In den Studien VIVACITY-MG3 und VIBRANCE-MG wurde Mortalität nicht als eigenständiger Endpunkt erhoben, sondern innerhalb der Nutzenkategorie Sicherheit im Rahmen der Erfassung von unerwünschten Ereignissen, die zum Tod führen, untersucht.	
Morbidität	
MG-ADL	
Verbesserung $\geq$ Schwellenwert 4 zu Woche 24: RR=2,81 [1,35; 5,86]; p=0,0059	Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24: MW $\pm$ SD=-2,57 $\pm$ 0,54
Für Patienten zwischen 18 und 44 Jahren: RR=4,12 [1,39; 12,24]; p=0,0108	
QMG	
Verbesserung $\geq$ Schwellenwert 6 zu Woche 24: RR=4,61 [1,41; 15,06]; p=0,0115	Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24: MW $\pm$ SD=-4,93 $\pm$ 3,81
Für Patienten zwischen 18 und 44 Jahren: RR=9,27 [1,29; 66,93]; p=0,0272	
EQ-5D VAS	EQ-5D 5Y VAS
Verbesserung $\geq$ Schwellenwert 15 zu Woche 24: RR=2,10 [0,88; 5,03]; p=0,0944	Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24: MW $\pm$ SD=10,00 $\pm$ 10,80
PGIS	
Verbesserung $\geq$ Schwellenwert 1 zu Woche 24: RR=1,78 [0,94; 3,36]; p=0,0756	Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24: MW $\pm$ SD=-0,90 $\pm$ 0,69
PGIC	
Verbesserung $\geq$ Schwellenwert 1 zu Woche 24: RR=1,30 [0,82; 2,08]; p=0,2658	Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24: MW $\pm$ SD=-2,43 $\pm$ 0,79
Abgleich der Effektrichtungen für Morbidität	
In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich in den Studien VIVACITY-MG3 und VIBRANCE-MG gleichgerichtete Effekte zugunsten von Nipocalimab und SoC.	

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in den Studien VIVACITY-MG3 (Nipocalimab + SoC vs. Placebo + SoC) und VIBRANCE-MG (Nipocalimab + SoC)	
Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert	
Gesamtbewertung Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens Hinweis für einen geringen Zusatznutzen	
Studie VIVACITY-MG3 (Finaler Datenschnitt, 17.11.2023)	Studie VIBRANCE-MG (2. Intervall-Datenschnitt, 23.08.2024)
Nipocalimab + SoC vs. Placebo + SoC	Nipocalimab + SoC
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Neuro-QoL Fatigue	Neuro-QoL Pediatric Fatigue
Verbesserung $\geq$ Schwellenwert 12 zu Woche 24: RR=1,32 [0,68; 2,58]; p=0,4088	Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24: MW $\pm$ SD=-6,90 $\pm$ 7,03
MG-QoL15r	
Verbesserung $\geq$ Schwellenwert 12 zu Woche 24: RR=1,35 [0,75; 2,44]; p=0,3212	
	PedsQL
	Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24: MW $\pm$ SD=8,23 $\pm$ 10,14
Abgleich der Effektrichtungen für Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
In der Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich in den Studien VIVACITY-MG3 und VIBRANCE-MG gleichgerichtete Effekte zugunsten von Nipocalimab und SoC.	
Sicherheit und Verträglichkeit	
Jegliche UE	
40/51 (78,4%) vs. 27/39 (69,2%) RR=1,06 [0,85; 1,33]; p=0,5737	8/8 (100%)
Schwerwiegende UE	
4/51 (7,8%) vs. 4/39 (10,3%) RR=0,67 [0,18; 2,51]; p=0,5534	0/8 (0%)
UE, die zum Tod führen	
1/51 (2,0%) vs. 1/39 (2,6%) RR=0,77 [0,05; 12,64]; p=0,8517	0/8 (0%)
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen	
4/51 (7,8%) vs. 3/39 (7,7%) RR=1,01 [0,25; 4,20]; p=0,9832	0/8 (0%)
UE von besonderem Interesse	
Für die UE von besonderem Interesse liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Nipocalimab und SoC vor.	Für den Endpunkt UE von besonderem Interesse treten keine Ereignisse auf.

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in den Studien VIVACITY-MG3 (Nipocalimab + SoC vs. Placebo + SoC) und VIBRANCE-MG (Nipocalimab + SoC)	
Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert	
Gesamtbewertung Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens Hinweis für einen geringen Zusatznutzen	
Studie VIVACITY-MG3 (Finaler Datenschnitt, 17.11.2023)	Studie VIBRANCE-MG (2. Intervall-Datenschnitt, 23.08.2024)
Nipocalimab + SoC vs. Placebo + SoC	Nipocalimab + SoC
Sonstige statistisch signifikante UE aus SOC und PT ^a	
SOC Erkrankungen des Nervensystems – Jegliche UE 23/51 (45,1%) vs. 5/39 (12,8%) RR=3,44 [1,47; 8,06]; p=0,0045 Für Patienten zwischen 18 und 44 Jahren: RR=4,36 [1,07; 17,77]; p=0,0397 SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Jegliche UE 17/51 (33,3%) vs. 3/39 (7,7%) RR=3,67 [1,14; 11,88]; p=0,0300 Für Patienten zwischen 18 und 44 Jahren: RR=2,91 [0,30; 28,28]; p=0,3575 SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Jegliche UE 16/51 (31,4%) vs. 2/39 (5,1%) RR=6,03 [1,24; 29,29]; p=0,0260 Für Patienten zwischen 18 und 44 Jahren: RR=5,82 [0,75; 45,31]; p=0,0926 PT Ödem peripher Jegliche UE 13,7% vs. 0% (7/51 vs. 0/39) Für Patienten zwischen 18 und 44 Jahren: 18,2% vs. 0% (2/11 vs. 0/16) PT Fieber Jegliche UE 11,8% vs. 0% (6/51 vs. 0/39)	SOC Erkrankungen des Nervensystems – Jegliche UE 3/8 (37,5%) SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Jegliche UE 3/8 (37,5%) SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Jegliche UE 2/8 (25,0%) SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Jegliche UE 5/8 (62,5%)

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in den Studien VIVACITY-MG3 (Nipocalimab + SoC vs. Placebo + SoC) und VIBRANCE-MG (Nipocalimab + SoC)	
Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert	
Gesamtbewertung Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens Hinweis für einen geringen Zusatznutzen	
Studie VIVACITY-MG3 (Finaler Datenschnitt, 17.11.2023)	Studie VIBRANCE-MG (2. Intervall-Datenschnitt, 23.08.2024)
Nipocalimab + SoC vs. Placebo + SoC	Nipocalimab + SoC
Für Patienten zwischen 18 und 44 Jahren: 27,3% vs. 0% (3/11 vs. 0/16) SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen PT Muskelspasmen Jegliche UE 13,7% vs. 0% (7/51 vs. 0/39) Für Patienten zwischen 18 und 44 Jahren: 9,1% vs. 0% (1/11 vs. 0/16)	
C-SSRS	
Für den Endpunkt C-SSRS treten keine Ereignisse auf.	Für den Endpunkt C-SSRS treten keine Ereignisse auf.
Abgleich der Effektrichtungen für Verträglichkeit	
In der Endpunktkategorie Verträglichkeit zeigen sich in den Studien VIVACITY-MG3 und VIBRANCE-MG gleichgerichtete Effekte.	
a: Für die Studie VIBRANCE-MG werden alle Ergebnisse dargestellt, bei denen in einer SOC oder einem PT mehr als ein Ereignis dokumentiert wurde. Abkürzungen: C-SSRS: Columbia Suicide Severity Rating Scale; EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimension Visual Analog Scale; EQ-5D-Y VAS: European Quality of Life 5 Dimension Youth Visual Analog Scale; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MG-QoL15r: Myasthenia Gravis – Quality of Life (Revised); MW: Mittelwert; Neuro-QoL: Quality of Life in Neurological Disorders; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PT: Preferred Term; QMG: Quantitative Myasthenia Gravis; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SOC: System Organ Class; SoC: Standard of Care; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis.	

Abgleich der Effektrichtungen der Studien VIVACITY-MG3 und VIBRANCE-MG

Die Erwachsenenstudie VIVACITY-MG3 und die pädiatrische, einarmige Studie VIBRANCE-MG zeigen über alle Nutzenkategorien sowie über die vergleichbaren Endpunkte hinweg gleichgerichtete Effekte. In den Ergebnissen der Erwachsenenstudie VIVACITY-MG3 sind die Effektschätzer für das Relative Risiko (RR) in den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Betrachtung der Verbesserung jeweils >1 und zeigen damit konsistent positive Effekte von Nipocalimab + SoC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Placebo + SoC. Die mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24 in der Studie VIBRANCE-MG nimmt in den Endpunkten *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (MG-ADL)*, *Quantitative Myasthenia Gravis (QMG)*, *Patient Global Impression of Severity (PGIS)*, *Patient Global Impression of Change (PGIC)* und dem *Quality of Life in Neurological Disorders (Neuro-QoL)* *Pediatric Fatigue* negative Werte an. Dabei stellen höhere Werte bei allen genannten Instrumenten eine größere Beeinträchtigung dar, sodass die Ergebnisse jeweils als Verbesserung der Krankheitslast bzw. Lebensqualität der jugendlichen Patienten durch Nipocalimab + SoC zu werten sind. Bei den Endpunkten *EQ-5D 5Y VAS* und *Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)* repräsentieren höhere Werte jeweils eine niedrigere Beeinträchtigung bzw. eine bessere Lebensqualität, sodass auch hier die Ergebnisse zu den jugendlichen Patienten für konsistent positive Ergebnisse zugunsten von Nipocalimab + SoC sprechen.

Insbesondere in den Endpunkten *MG-ADL* und *QMG*, in denen in der Studie VIVACITY-MG3 statistisch signifikante Verbesserungen zugunsten von Nipocalimab + SoC beobachtet werden (*MG-ADL*: $RR=2,81$ [$1,35$; $5,86$]; $p=0,0059$, *QMG*: $RR=4,61$ [$1,41$; $15,06$]; $p=0,0115$), zeigen sich übereinstimmend entsprechende gleichgerichtete Effekte für die jugendlichen Patienten in der Studie VIBRANCE-MG (*MG-ADL*: $MW\pm SD=-2,57\pm 0,54$, *QMG*: $MW\pm SD=-4,93\pm 3,81$). Die beobachteten Mittelwertveränderungen liegen in einer Größenordnung, die – auf individueller Ebene – gemäß S2k-Leitlinie als klinisch bedeutsam einzustufen ist (*MG-ADL* ≥ 2 Punkte, *QMG* ≥ 3 Punkte) (7).

Die EMA bestätigt, dass die Wirksamkeitsergebnisse für die Jugendlichen mit denen für Erwachsene zu Woche 24 vergleichbar sind (8). Die Wirksamkeitsdaten für die Erwachsenen zu Woche 24 können daher auf die jugendliche Zielpopulation übertragen werden und es kann analog zu den Erwachsenen von einem anhaltenden klinisch relevanten Behandlungseffekt ausgegangen werden.

In der Endpunktkategorie Verträglichkeit zeigen sich in den patientenrelevanten Endpunkten konsistente Ergebnisse, die weder zugunsten noch zuungunsten von Nipocalimab + SoC ausfallen. In beiden Studien treten unerwünschte Ereignisse (UE) vorwiegend in niedrigeren Schweregraden auf. Schwerwiegende UE, UE, die zum Tod führen und UE, die zum Therapieabbruch führen, treten in der Studie VIVACITY-MG3 nur in geringem Umfang auf und wurden in der Studie VIBRANCE-MG nicht beobachtet. Die statistisch signifikanten SOC bei UE (unabhängig vom Schweregrad), die in der Erwachsenenstudie VIVACITY-MG3 beobachtet wurden, treten in der Studie VIBRANCE-MG unter den Jugendlichen in einem unter Berücksichtigung der kleinen Fallzahlen vergleichbaren Ausmaß wie bei den Erwachsenen auf. Es liegen keine Hinweise vor, die einer Übertragung der Sicherheitsdaten der erwachsenen Patienten zu Woche 24 innerhalb des nutzenbewertungsrelevanten Anwendungsgebietes auf die jugendliche Zielpopulation entgegenstehen.

Der Abgleich der Effektrichtungen beider Studien zeigt konsistente Effekte über alle Endpunktkategorien hinweg. Die vorliegende Evidenz erlaubt die Übertragung der Studiendaten der Erwachsenen (VIVACITY-MG3) auf die Jugendlichen (VIBRANCE-MG) und das Treffen belastbarer Aussagen über das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Nipocalimab bei jugendlichen Patienten im Alter von 12-17 Jahren mit Anti-AChR-positiver nicht-refraktärer oder MuSK-positiver gMG, die für eine Zusatztherapie zur Standardtherapie in Frage kommen. Die Ableitung des Zusatznutzens basiert im Folgenden auf den Ergebnissen der Studie VIVACITY-MG3, die einen direkten Vergleich gegenüber der für die jugendlichen Patienten relevanten zVT Placebo + SoC ermöglicht.

Ableitung des medizinischen Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtüberleben

In der Studie VIVACITY-MG3 wurde Mortalität nicht als eigenständiger Endpunkt erhoben, sondern innerhalb der Nutzendimension Sicherheit im Rahmen der Erfassung von UE, die zum Tod führen, untersucht.

Morbidität

Der medizinische Nutzen und das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens für die jugendlichen Patienten in der Nutzenkategorie Morbidität wird aus den patientenrelevanten Endpunkten *MG-ADL*, *QMG*, *European Quality of Life 5 Dimension Visual Analog Scale (EQ-5D VAS)*, *PGIS* und *PGIC* der Studie VIVACITY-MG3 abgeleitet.

MG-ADL

Für den Endpunkt *MG-ADL* (*Verbesserung $\geq$ Schwellenwert 4*) zeigt sich in der Studie VIVACITY-MG3 zu Woche 24 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nipocalimab + SoC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Placebo + SoC (RR=2,81 [1,35; 5,86]; p=0,0059). Nipocalimab + SoC führt zu einer schnellen und über 24 Wochen anhaltenden, signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung im *MG-ADL*. Bereits nach 2 Wochen zeigt sich eine klinisch bedeutsame und statistisch signifikante Verbesserung bei mehr Patienten unter Nipocalimab + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC (RR=3,33 [1,40; 7,93]; p=0,0065), die in vergleichbarem Ausmaß bis Woche 24 anhält. Auch bei jüngeren Erwachsenen zwischen 18 und 44 Jahren zeigt sich in der Subgruppe eine statistisch signifikante Verbesserung bei mehr Patienten unter Nipocalimab + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC (RR=4,12 [1,39; 12,24]; p=0,0108). Der *MG-ADL* erfasst die Symptomatik der MG und die Auswirkungen des myasthenen Syndroms auf die Aktivitäten des täglichen Lebens wie das Sprechen, Kauen, Schlucken, Atmen, Beeinträchtigung der Fähigkeit zum Zähneputzen oder Haarkämmen, Beeinträchtigung der Fähigkeit zum Aufstehen von einem Stuhl, Doppeltsehen und Herabhängen der Augenlider (7). Die Krankheitskontrolle und Symptommelinderung sind gemäß S2k-Leitlinie ein wesentliches Therapieziel in der Behandlung der MG. Die statistisch signifikante Verringerung der Krankheitssymptomatik gemäß *MG-ADL* stellt daher einen relevanten und bedeutsamen Vorteil der Therapie mit Nipocalimab + SoC dar, der auf die jugendlichen Patienten ab 12 Jahren übertragen werden kann.

QMG

Auch für den Endpunkt *QMG* (*Verbesserung $\geq$ Schwellenwert 6*) zeigt sich in der Studie VIVACITY-MG3 zu Woche 24 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nipocalimab + SoC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Placebo + SoC (RR=4,61 [1,41; 15,06]; p=0,0115). Die statistisch signifikante Verbesserung zeigt sich bereits früh zu Woche 4 (RR=13,29 [1,89; 93,61]; p=0,0094) und hält bis Woche 24 an. Auch bei jüngeren Erwachsenen zwischen 18 und 44 Jahren zeigt sich in der Subgruppe eine statistisch signifikante Verbesserung bei mehr Patienten unter Nipocalimab + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC (RR=9,27 [1,29; 66,93]; p=0,0272). Gemäß S2k-Leitlinie ist das Therapieziel die bestmögliche Krankheitskontrolle unter bestmöglicher Erhaltung oder Wiederherstellung der Lebensqualität der Patienten. Mit dem *QMG* wird durch die Untersuchung von leitsymptomatischen Muskelgruppen die Krankheitsschwere und myasthene Symptomatik quantifiziert. Die signifikante Verringerung der Krankheitssymptomatik gemäß *QMG* stellt daher einen relevanten und bedeutsamen Vorteil der Therapie mit Nipocalimab + SoC dar, der auf die jugendlichen Patienten ab 12 Jahren übertragen werden kann.

European Quality of Life 5 Dimension Visual Analog Scale (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt *EQ-5D VAS* (*Verbesserung $\geq$ Schwellenwert 15*) zeigt sich in der Studie VIVACITY-MG3 zu Woche 24 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.

Patient Global Impression of Severity (PGIS)

Für den Endpunkt *PGIS (Verbesserung $\geq$ Schwellenwert 1)* zeigt sich in der Studie VIVACITY-MG3 zu Woche 24 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.

Patient Global Impression of Change (PGIC)

Für den Endpunkt *PGIC (Verbesserung $\geq$ Schwellenwert 1)* zeigt sich in der Studie VIVACITY-MG3 zu Woche 24 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.

Zusammenfassung Morbidität

In der Gesamtschau zeigt sich in der Nutzenkategorie Morbidität eine Überlegenheit von Nipocalimab + SoC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus Placebo + SoC. Die zusätzliche Gabe von Nipocalimab führt zu einer statistisch signifikanten Verbesserung im Hinblick auf den patientenberichteten Gesundheitszustand und die patientenberichtete Symptomatik in den Endpunkten *MG-ADL* und *QMG*. Insbesondere Auswirkungen des myasthenen Syndroms auf die Aktivitäten des täglichen Lebens können durch Nipocalimab signifikant verbessert werden. Die statistisch signifikanten Vorteile in der Nutzenkategorie Morbidität können auf die jugendlichen Patienten im Anwendungsgebiet übertragen werden.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der medizinische Nutzen und das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens in der Nutzenkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität wird aus dem patientenrelevanten Endpunkt *Neuro-QoL Fatigue* abgeleitet.

Quality of Life in Neurological Disorders (Neuro-QoL) Fatigue

Für den Endpunkt *Neuro-QoL Fatigue (Verbesserung $\geq$ Schwellenwert 12)* zeigt sich in der Studie VIVACITY-MG3 zu Woche 24 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.

Zusammenfassung Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Gesamtschau zeigen sich in der Nutzenkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität weder statistisch signifikante Vorteile noch Nachteile zugunsten bzw. zuungunsten der Behandlung mit Nipocalimab + SoC im Vergleich zur zVT aus Placebo + SoC.

Sicherheit und Verträglichkeit

Der medizinische Nutzen und das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens in der Nutzenkategorie Verträglichkeit wird aus den Endpunkten *Gesamtraten der Verträglichkeit*, den *UE von besonderem Interesse*, den *UE auf Ebene der SOC und PT* sowie dem patientenberichteten Fragebogen Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) abgeleitet.

Gesamtraten der Verträglichkeit

In der Studie VIVACITY-MG3 zeigt sich zu Woche 24 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in den *Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse* (jegliche UE, schwerwiegende UE, UE, die zum Tod führen und UE, die zum Therapieabbruch führen).

UE auf Ebene der SOC und PT

Auf Ebene der SOC und PT liegen keine statistisch signifikanten unerwünschten Ereignisse für die Schweregrade *Schwerwiegende UE* und *UE, die zum Therapieabbruch* führen, vor. Im Folgenden werden ergänzend die statistisch signifikanten unerwünschten Ereignisse auf Ebene der SOC und PT im Schweregrad *Jegliche UE* dargestellt:

SOC Erkrankungen des Nervensystems – Jegliche UE

In der Studie VIVACITY-MG3 zeigt sich ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von Ereignissen der Kategorie *Jegliche UE* in der *SOC Erkrankungen des Nervensystems* unter der Behandlung mit Nipocalimab + SoC im Vergleich zur Therapie mit Placebo + SoC. Die Ereignisse der *SOC Erkrankungen des Nervensystems* lassen sich u. a. den nicht statistisch signifikanten PT *Kopfschmerzen* und *Myasthenia Gravis* zuordnen.

Kopfschmerzen gelten als typische, jedoch meist milde und gut behandelbare Begleiterscheinung bei der Applikation von FcRn-Inhibitoren (FcRn: neonataler Fc-Rezeptor) (7). Das im nutzenbewertungsrelevanten Zuschnitt beobachtete Auftreten des unerwünschten Ereignisses *Myasthenia Gravis* weicht insbesondere im Kontrollarm in einem relevantem Maße vom Ergebnis der ITT-Gesamtpopulation ab (ITT: 12 vs. 12 Ereignisse) und spiegelt sich nicht in den Ergebnissen der MG-krankheitsspezifischen Fragebögen wider, in denen eine Verbesserung der Krankheitslast demonstriert werden kann (9). Das leicht gehäufte Auftreten von *Myasthenia Gravis* im Vergleich zum Kontrollarm in der Kategorie *Jegliche UE* scheint unter Berücksichtigung der verkleinerten Stichprobe ein Zufallseffekt zu sein, welchem keine weitergehende Relevanz zuzuschreiben ist.

SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Jegliche UE

In der Studie VIVACITY-MG3 zeigt sich ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von Ereignissen der Kategorie *Jegliche UE* in der *SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* unter der Behandlung mit Nipocalimab + SoC im Vergleich zur Therapie mit Placebo + SoC.

Unerwünschte Ereignisse, die zu den Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zählen, wie z. B. *Diarrhoe*, *Abdominalschmerz* und *Übelkeit*, gelten bei FcRn-Inhibitoren als klassentypisch und sind meist mild und reversibel (7). Es liegen keine Behandlungsabbrüche aufgrund von Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts vor und es handelt sich um Nebenwirkungen, die sich bei Auftreten gut symptomatisch behandeln lassen.

SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Jegliche UE

In der Studie VIVACITY-MG3 zeigt sich ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von Ereignissen der Kategorie *Jegliche UE* in der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* unter der Behandlung mit Nipocalimab + SoC im Vergleich zur Therapie mit Placebo + SoC. Die Ereignisse der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* lassen sich u. a. dem PT *Ödem peripher* und dem PT *Fieber* zuordnen.

Ödem peripher und *Fieber* zählen zu den bekannten Nebenwirkungen von FcRn-Inhibitoren und sind insbesondere bei intravenöser Gabe typisch für monoklonale Antikörper. Sie gelten als klassentypisch, vorhersehbar und sind in der Regel gut beherrschbar. Die Infusionsreaktionen unter Nipocalimab sind selten und mild und führen in keinem Fall zu einem Abbruch der Therapie.

PT Muskelspasmen aus der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Jegliche UE

In der Studie VIVACITY-MG3 zeigt sich ein leicht gehäuftes Auftreten des PT *Muskelspasmen* im Interventionsarm mit Nipocalimab + SoC. Muskelspasmen können zum Beispiel durch Veränderungen in der neuromuskulären Reizübertragung indirekt mit der IgG-Reduktion (IgG: Immunglobulin G) zusammenhängen. Im Rahmen der Studie VIVACITY-MG3 wurde jedoch weder ein gehäuftes Auftreten bei Patienten mit starker IgG-Reduktion noch eine klare Dosis-Wirkungs-Beziehung des Ereignisses zu Nipocalimab beobachtet. Die in der Studie VIVACITY-MG3 beobachteten Muskelspasmen waren mild bis moderat und führten nicht zu Therapieabbrüchen.

UE von besonderem Interesse

In der Studie VIVACITY-MG3 zeigt sich zu Woche 24 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in den *UE von besonderem Interesse*.

Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)

Für den Endpunkt C-SSRS treten **keine** Ereignisse auf.

Zusammenfassung Verträglichkeit

Bei der Betrachtung der *Gesamtraten der Verträglichkeit* zeigen sich weder Vorteile noch Nachteile zugunsten bzw. zuungunsten der Behandlung mit Nipocalimab + SoC im Vergleich zur Therapie mit Placebo + SoC. Auf Ebene der SOC und PT zeigen sich vereinzelt Nachteile für die Behandlung mit Nipocalimab + SoC, jedoch ausschließlich auf Ebene der *Jeglichen UE*, die ergänzend berichtet werden. Auch die *UE von besonderem Interesse* zeigen in der vergleichenden Analyse keine Vor- bzw. Nachteile zugunsten bzw. zuungunsten der Behandlung mit Nipocalimab + SoC. Allgemein handelt es sich bei den beobachteten unerwünschten Ereignissen von Nipocalimab + SoC um meist milde und gut behandelbare Nebenwirkungen, die weitgehend von FcRn-Inhibitoren bekannt sind.

Subgruppenanalysen

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Studie VIVACITY-MG3 zeigen keine Anzeichen von Effektunterschieden in den aufgeführten Subgruppen. Statistisch signifikante Interaktionen treten bei allen Endpunkten nur vereinzelt auf. Es ist kein Muster der Belege für eine Interaktion bei den untersuchten Subgruppenvariablen zu erkennen, welches auf einen nachweislichen konsistenten Effektunterschied in einer bestimmten Subgruppe schließen lässt. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind insgesamt konsistent zum Ergebnis der Gesamtpopulation und stehen einem Evidenztransfer der Daten aus der Erwachsenenstudie VIVACITY-MG3 auf die jugendliche Patientenpopulation, insbesondere unter Berücksichtigung der beobachteten Subgruppenergebnisse im MG-ADL bei den jungen und mittelalten Erwachsenen nicht entgegen.

Gesamtschau

Für die betroffenen jugendlichen Patienten im bewertungsrelevanten Teilanwendungsgebiet *„Jugendliche Patienten (12-17 Jahre) mit gMG, die Antikörper gegen AChR aufweisen und nicht refraktär sind oder Antikörper gegen MuSK aufweisen und die für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie in Frage kommen“* stellt die bereits generalisierte MG eine seltene, potenziell lebensbedrohliche Autoimmunerkrankung mit hohem medizinischem Bedarf dar. Mit Nipocalimab steht erstmals eine Therapieoption mit einem FcRn-Blocker zur Verfügung, die sowohl für erwachsene als auch für jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit Anti-AChR- und Anti-MuSK-positiver gMG zugelassen ist. Durch sein breites Anwendungsgebiet adressiert Nipocalimab als FcRn-Blocker erstmalig auch solche Patientenpopulationen, die bisher nicht von einer zugelassenen innovativen Zusatztherapie profitieren konnten, obwohl sie auf ihre Standardtherapie nur noch unzureichend ansprechen. Dazu zählen insbesondere jugendliche Patienten ab 12 Jahren, die nicht in das Anwendungsgebiet von Eculizumab fallen. Im Gegensatz zum zugelassenen Anwendungsgebiet von Eculizumab liegt für Nipocalimab keine Einschränkung auf therapierefraktäre Patienten vor und auch jugendliche Patienten mit Anti-MuSK-positiver gMG sind von der Zulassung von Nipocalimab umfasst. Darüber hinaus ist Nipocalimab der derzeit einzige FcRn-Inhibitor, der für eine kontinuierliche statt einer zyklischen Gabe zugelassen ist.

Im nutzenbewertungsrelevanten Teilanwendungsgebiet zeigen die Ergebnisse der Erwachsenenstudie VIVACITY-MG3 eine statistisch signifikante Verbesserung der Morbidität in den zentralen krankheitsspezifischen Endpunkten *MG-ADL* und *QMG* die auch von den Subgruppenergebnissen für jüngere Erwachsene von 18 bis 44 Jahren bestätigt werden. Die Ergebnisse können zusätzlich durch die Ergebnisse der Studie VIBRANCE-MG für die jugendlichen Patienten bestätigt werden und sind somit zur Ableitung eines Zusatznutzens von Nipocalimab + SoC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Placebo + SoC geeignet. Die Ergebnisse beider Studien zeigen, dass Nipocalimab in Kombination mit einer fortlaufenden Standardtherapie eine schnelle und über mindestens 24 Wochen anhaltende, signifikante und klinisch relevante Verbesserung ermöglicht. Während Nipocalimab einen zu anderen für Erwachsene verfügbaren FcRn-Blockern vergleichbar schnellen Beginn der Symptomlinderung aufzeigt, kann es durch seine kontinuierliche Gabe zusätzlich auch eine konsistente und anhaltende Krankheitskontrolle ermöglichen (10). Nipocalimab zeichnet sich zudem als gut verträgliche Therapie mit einem nebenwirkungsarmen Sicherheitsprofil aus. Für die unerwünschten Ereignisse zeigen sich bei der Betrachtung der *Gesamtraten der Verträglichkeit* weder Vorteile noch Nachteile zugunsten bzw. zuungunsten der Behandlung mit Nipocalimab + SoC gegenüber Placebo + SoC. Auf Ebene der SOC und PT zeigen sich ausschließlich auf Ebene der *Jeglichen UE* (unabhängig vom Schweregrad) vereinzelt Nachteile für die Behandlung mit Nipocalimab. Bei den auftretenden unerwünschten Ereignissen handelt es sich allgemein um für FcRn-Inhibitoren bekannte, milde Nebenwirkungen, welche sich in der Versorgungsrealität durch Monitoring und adäquate Behandlung gut kontrollieren lassen.

Die Krankheitskontrolle und Symptomlinderung sind gemäß S2k-Leitlinie ein wesentliches Therapieziel in der Behandlung der MG (7). Die signifikante Verringerung der Krankheitssymptomatik gemäß *MG-ADL* und *QMG* stellt daher einen relevanten und bedeutsamen Vorteil der Therapie mit Nipocalimab für jugendliche Patienten im Anwendungsgebiet dar. In der Gesamtschau der vorliegenden Evidenz ergibt sich insbesondere aufgrund der Abschwächung der Symptome und spürbaren Linderung der Erkrankung ein Zusatznutzen für jugendliche Patientinnen und Patienten im bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet. Aufgrund des vorgenommenen Evidenztransfers wird der Vorteil mit einem **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für Nipocalimab + SoC im Vergleich zur zVT eingestuft.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Fragestellung

Modul 4 des vorliegenden Dossiers beantwortet gemäß § 35a SGB V die Frage nach dem Ausmaß des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens des Wirkstoffs Nipocalimab als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie von erwachsenen und jugendlichen Patienten ab 12 Jahren mit generalisierter Myasthenia gravis (gMG), die Antikörper gegen Acetylcholinrezeptor (AChR) oder muskelspezifische Tyrosinkinase (MuSK) aufweisen.

Für die Auswahl in die Bewertung einzubeziehender Studien werden Ein- und Ausschlusskriterien bezüglich Studienpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkten, Studientyp, Studiendauer sowie Publikationstyp definiert. Studien werden anhand der in der nachfolgenden Tabelle 4-3, Tabelle 4-4 und Tabelle 4-5 aufgeführten Kriterien für die Bewertung des medizinischen Nutzens ein- bzw. ausgeschlossen.

Patientenpopulation

Das für die Fragestellung betrachtete Patientenkollektiv umfasst gemäß Fachinformation (11) erwachsene und jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit generalisierter Myasthenia gravis (gMG), die Antikörper gegen Acetylcholinrezeptor (AChR) oder muskelspezifische Tyrosinkinase (MuSK) aufweisen und die für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie in Frage kommen.

Intervention

Die in diesem Nutzendossier zu bewertende Intervention ist der monoklonale, vollständig humane, aglykosylierte, effektorfreie Antikörper Nipocalimab, der mit hoher Affinität darauf abzielt, den FcRn selektiv zu blockieren.

Vergleichstherapie

Unter Berücksichtigung des Beratungsgesprächs vom 1. März 2024 und der letzten Beschlüsse im Anwendungsgebiet leitet Johnson & Johnson folgende zVT und Teilanwendungsgebiete ab:

A: Erwachsene Patienten mit gMG, die Antikörper gegen AChR aufweisen und die für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie in Frage kommen:

- Eculizumab (für refraktäre Patienten) oder Efgartigimod alfa oder Ravulizumab oder Rozanolixizumab oder Zilucoplan

B: Erwachsene Patienten mit gMG, die Antikörper gegen MuSK aufweisen und die für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie in Frage kommen:

- Rozanolixizumab

C: Jugendliche Patienten (12-17 Jahre) mit gMG, die Antikörper gegen AChR aufweisen und refraktär sind und die für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie in Frage kommen:

- Eculizumab

D: Jugendliche Patienten (12-17 Jahre) mit gMG, die Antikörper gegen AChR aufweisen und nicht refraktär sind oder Antikörper gegen MuSK aufweisen und die für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie in Frage kommen:

- Best Supportive Care

Endpunkte

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt gemäß dem 5. Kapitel, 1. Abschnitt § 3 Absatz (Abs.) 1 VerfO des G-BA (2) unter Verwendung patientenrelevanter Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie Verträglichkeit.

Studientyp

Zur Beantwortung der Fragestellung wird die bestverfügbare Evidenz gemäß Evidenzklassifizierung des 4. Kapitels, 2. Abschnitt § 7 Abs. 3 Verfo des G-BA herangezogen (2). Weder für die Teilanwendungsgebiete der erwachsenen Patienten A) und B) noch für die Teilanwendungsgebiete C) und D) zu den jugendlichen Patienten wird zur Beantwortung der Fragestellung eine randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial, RCT) identifiziert. Für die jugendlichen Patienten wird im Einklang mit dem pädiatrischen Prüfplan von Nipocalimab zusätzlich nach Studien mit geringerer Evidenzstufe gesucht. Zur Beantwortung der Fragestellung in Teilanwendungsgebiet D) wird unter Berücksichtigung des pädiatrischen Prüfplans und des Vorgehens der EMA ein Evidenztransfer dargestellt, in welchem die Daten der RCT zu den erwachsenen Patienten berichtet und herangezogen werden. Die einarmige klinische Studie zu jugendlichen Patienten wird ergänzend berichtet und zum Abgleich der Effektrichtungen im Rahmen des Evidenztransfers herangezogen. Die methodische Qualität der RCT wird anhand ihres Verzerrungspotenzials geprüft (s. Anhang 4-F).

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.

Ziel der Ein- und Ausschlusskriterien ist es, diejenigen Studien zu identifizieren, die grundsätzlich für die Beantwortung der Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 geeignet sind. Die Ein- und Ausschlusskriterien für klinische Studien sind daher wie folgt definiert und begründet.

Patientenpopulation

Die für die Fragestellung betrachtete Patientenpopulation umfasst gemäß Fachinformation (11) Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit generalisierter Myasthenia gravis (gMG), die Antikörper gegen Acetylcholinrezeptor (AChR) oder muskelspezifische Tyrosinkinase (MuSK) aufweisen und die für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie in Frage kommen.

Intervention

Die in diesem Nutzendossier zu bewertende Intervention ist der monoklonale Antikörper Nipocalimab. Die Dosierung erfolgt gewichtsabhängig gemäß Fachinformation (11).

Vergleichstherapie

Unter Berücksichtigung des Beratungsgesprächs vom 1. März 2024 und der letzten Beschlüsse im Anwendungsgebiet leitet Johnson & Johnson folgende Teilanwendungsgebiete und zweckmäßige Vergleichstherapien ab:

A: Erwachsene Patienten mit gMG, die Antikörper gegen AChR aufweisen und die für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie in Frage kommen:

- Eculizumab (für refraktäre Patienten) oder Efgartigimod alfa oder Ravulizumab oder Rozanolixizumab oder Zilucoplan

B: Erwachsene Patienten mit gMG, die Antikörper gegen MuSK aufweisen und die für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie in Frage kommen:

- Rozanolixizumab

C: Jugendliche Patienten (12-17 Jahre) mit gMG, die Antikörper gegen AChR aufweisen und refraktär sind und die für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie in Frage kommen:

- Eculizumab

D: Jugendliche Patienten (12-17 Jahre) mit gMG, die Antikörper gegen AChR aufweisen und nicht refraktär sind oder Antikörper gegen MuSK aufweisen und die für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie in Frage kommen:

- Best Supportive Care

Endpunkte

Die datengestützte Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens erfolgt gemäß dem 5. Kapitel, 1. Abschnitt § 3 Abs. 1 VerfO des G-BA anhand der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit auf Grundlage der patientenrelevanten Endpunkte (2).

Studiendesign

Randomisierte klinische Studien sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt werden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Wird für die Fragestellungen C) und D) zu jugendlichen Patienten keine RCT identifiziert, werden im Einklang mit dem pädiatrischen Prüfplan von Nipocalimab Studien einer geringeren Evidenzstufe herangezogen.

Studiendauer

Da es sich bei der MG um eine chronische Erkrankung handelt, werden in der vorliegenden Nutzenbewertung Studien mit einer Studiendauer ≥ 24 Wochen als adäquat angesehen und in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Publikationstyp

Es werden Vollpublikationen oder verfügbare Berichte berücksichtigt, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen. Ebenfalls berücksichtigt werden Doppelpublikationen, die zusätzliche Informationen liefern. Ausgeschlossen werden Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation. Ebenfalls ausgeschlossen werden Kongressabstracts oder Poster zur Darstellung von Studienergebnissen sowie Reviews.

Studienstatus

Es werden abgeschlossene oder laufende Studien mit vorliegenden Ergebnissen berücksichtigt.

Sprache

Es werden ausschließlich Studien in deutscher oder englischer Sprache eingeschlossen.

Tabelle 4-3 und Tabelle 4-4 geben eine abschließende Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien für die jeweiligen Teilpopulationen sowie deren Begründung.

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien sowie Begründung für nutzenbewertungsrelevante Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei erwachsenen Patienten (Teilpopulationen A und B)

Kriterium	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium		Begründung
Patientenpopulation	E1	Die Studienpopulation umfasst erwachsene Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis, die für eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie in Frage kommen A: mit positivem AChR-Antikörper-Status B: mit positivem MuSK-Antikörper-Status	A1	Studienpopulation nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet der Fachinformation entsprechend	Konsistenz der Studienpopulation mit dem zugelassenen Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation von Nipocalimab (11)
Intervention	E2	Die Intervention ist Nipocalimab als Zusatztherapie zu einer Standardtherapie	A2	Abweichende Intervention	Konsistenz der Intervention mit der Fachinformation von Nipocalimab (11)
Vergleichstherapie	E3	A: Eculizumab (für refraktäre Patienten) oder Efgartigimod alfa oder Ravulizumab oder Rozanolixizumab oder Zilucoplan B: Rozanolixizumab	A3	Abweichende Vergleichstherapie	Niederschrift des Beratungsgesprächs zu Nipocalimab vom 1. März 2024 (1) und Nutzenbewertungsverfahren zu Rozanolixizumab (12) und Zilucoplan (12, 13)
Endpunkte	E5	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunktes zur Bewertung von • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Verträglichkeit	A5	Studien ohne Ergebnisse zu mindestens einem der genannten relevanten Endpunkte	Die genannten Endpunkte entsprechen den Vorgaben von § 35b Abs. 1 SGB V und 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 6 VerfO des G-BA (2)
Studientyp	E6	Prospektive randomisierte kontrollierte Studien (RCT)	A6	Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert sind	Gemäß 5. Kapitel, 2. Abschnitt § 5 Abs. 6 VerfO des G-BA ist die Ergebnisunsicherheit bei RCT am geringsten (Evidenzklasse Ib) (2)

Kriterium	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium		Begründung
Studiendauer	E7	Mindestens 24 Wochen	A7	Kürzere Studiendauer	Erfüllung der Anforderungen an die Studiendauer zur Untersuchung chronischer Erkrankungen
Publikationstyp ^a	E8	Vollpublikationen oder verfügbare Berichte, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen Doppelpublikation mit Mehrinformation	A8	Review, Abstract, Poster Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen	Siehe Anforderungen in Abschnitt 4.2.2 der Anlage II zum 5. Kapitel Verfo des G-BA (2)
Studienstatus	E9	Abgeschlossene oder laufende Studien mit vorliegenden Ergebnissen	A9	Abgeschlossene oder laufende Studien ohne vorliegende Ergebnisse	Notwendige Voraussetzung zur Beantwortung der Fragestellung
a: Studienregistereinträge, die im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche auftreten, werden über den Publikationstyp ausgeschlossen, da diese Rahmen der Studienregistersuche berücksichtigt und selektiert werden. Abkürzungen: AChR: Acetylcholinrezeptor; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MuSK: muskelspezifische Tyrosinkinase; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SGB V: Sozialgesetzbuch Fünftes Buch; Verfo: Verfahrensordnung.					

Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien sowie Begründung für nutzenbewertungsrelevante Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei jugendlichen Patienten (Teilpopulationen C und D)

Kriterium	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium		Begründung
Patientenpopulation	E1	Die Studienpopulation umfasst jugendliche Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit generalisierter Myasthenia gravis, die für eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie in Frage kommen C: refraktär und AChR-Antikörper-positiv D: AChR-Antikörper-positiv und nicht refraktär, MuSK-Antikörper-positiv	A1	Studienpopulation nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet unter 4.2 der Fachinformation entsprechend	Konsistenz der Studienpopulation mit dem zugelassenen Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation von Nipocalimab (11)
Intervention	E2	Die Intervention ist Nipocalimab als Zusatztherapie zu einer Standardtherapie	A2	Abweichende Intervention	Konsistenz der Intervention mit der Fachinformation von Nipocalimab (11)
Vergleichstherapie	E4	C: Eculizumab D: Best Supportive Care	A4	Abweichende Vergleichstherapie	Niederschrift des Beratungsgesprächs zu Nipocalimab vom 1. März 2024 (1)
Endpunkte	E5	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunktes zur Bewertung von • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Verträglichkeit	A5	Studien ohne Ergebnisse zu mindestens einem der genannten relevanten Endpunkte	Die genannten Endpunkte entsprechen den Vorgaben von § 35b Abs. 1 SGB V und 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 6 VerfO des G-BA (2)
Studientyp	E6	Prospektive randomisierte kontrollierte Studien (RCT)	A6	Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert sind	Gemäß 5. Kapitel, 2. Abschnitt § 5 Abs. 6 VerfO des G-BA ist die Ergebnisunsicherheit bei RCT am geringsten (Evidenzklasse Ib) (2)

Kriterium	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium		Begründung
Studiendauer	E7	Mindestens 24 Wochen	A7	Kürzere Studiendauer	Erfüllung der Anforderungen an die Studiendauer zur Untersuchung chronischer Erkrankungen
Publikationstyp ^a	E8	Vollpublikationen oder verfügbare Berichte, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen Doppelpublikation mit Mehrinformation	A8	Review, Abstract, Poster Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen	Siehe Anforderungen in Abschnitt 4.2.2 der Anlage II zum 5. Kapitel VerfO des G-BA (2)
Studienstatus	E9	Abgeschlossene oder laufende Studien mit vorliegenden Ergebnissen	A9	Abgeschlossene oder laufende Studien ohne vorliegende Ergebnisse	Notwendige Voraussetzung zur Beantwortung der Fragestellung
a: Studienregistereinträge, die im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche auftreten, werden über den Publikationstyp ausgeschlossen, da diese Rahmen der Studienregistersuche berücksichtigt und selektiert werden. Abkürzungen: Abs.: Absatz; AChR: Acetylcholinrezeptor; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MuSK: muskelspezifische Tyrosinkinase RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SGB V: Sozialgesetzbuch Fünftes Buch; VerfO: Verfahrensordnung.					

Da für die Teilpopulationen C) und D) keine RCT-basierte Evidenz identifiziert werden kann, werden im Einklang mit dem für Nipocalimab definierten pädiatrischen Prüfplan (14) und unter Erweiterung der einzuschließenden Studientypen um nicht vergleichende Studien die durch dieselbe Suchstrategie erzielten Publikationen und Studienregistereinträge erneut selektiert, s. Tabelle 4-5.

Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien sowie Begründung für nutzenbewertungsrelevante nicht randomisierte oder nicht vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei jugendlichen Patienten (Teilpopulationen C und D)

Kriterium	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium		Begründung
Patientenpopulation	E1	Die Studienpopulation umfasst jugendliche Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit generalisierter Myasthenia gravis, die für eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie in Frage kommen C: refraktär und AChR-Antikörper-positiv D: AChR-Antikörper-positiv und nicht refraktär, MuSK-Antikörper-positiv	A1	Studienpopulation nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet unter 4.2 der Fachinformation entsprechend	Konsistenz der Studienpopulation mit dem zugelassenen Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation von Nipocalimab (11)
Intervention	E2	Die Intervention ist Nipocalimab als Zusatztherapie zu einer Standardtherapie	A2	Abweichende Intervention	Konsistenz der Intervention mit der Fachinformation von Nipocalimab (11)
Vergleichstherapie	E4	Jegliche Vergleichstherapie, auch fehlende Vergleichstherapie	A4	Keine	Identifizierung von Evidenz zur Darstellung von nutzenbewertungsrelevanten Studien
Endpunkte	E5	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunktes zur Bewertung von • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Verträglichkeit	A5	Studien ohne Ergebnisse zu mindestens einem der genannten relevanten Endpunkte	Die genannten Endpunkte entsprechen den Vorgaben von § 35b Abs. 1 SGB V und 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 6 VerO des G-BA (2)
Studientyp	E6	Prospektive, randomisierte kontrollierte Studien, nicht randomisierte Studien, nicht vergleichende Studien	A6	Studien, die nicht klinisch oder die retrospektiv sind	Gemäß 5. Kapitel, 2. Abschnitt § 5 Abs. 6 VerO des G-BA können Nachweise geringerer Evidenzstufe herangezogen werden, wenn Nachweise einer höheren Evidenzstufe nicht verfügbar sind (2)

Kriterium	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium		Begründung
Studiendauer	E7	Mindestens 24 Wochen	A7	Kürzere Studiendauer	Erfüllung der Anforderungen an die Studiendauer zur Untersuchung chronischer Erkrankungen
Publikationstyp ^a	E8	Vollpublikationen oder verfügbare Berichte, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen Doppelpublikation mit Mehrinformation	A8	Review, Abstract, Poster Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen	Siehe Anforderungen in Abschnitt 4.2.2 der Anlage II zum 5. Kapitel VerfO des G-BA (2)
Studienstatus	E9	Abgeschlossene oder laufende Studien mit vorliegenden Ergebnissen	A9	Abgeschlossene oder laufende Studien ohne vorliegende Ergebnisse	Notwendige Voraussetzung zur Beantwortung der Fragestellung
a: Studienregistereinträge, die im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche auftreten, werden über den Publikationstyp ausgeschlossen, da diese Rahmen der Studienregistersuche berücksichtigt und selektiert werden. Abkürzungen: Abs.: Absatz; AChR: Acetylcholinrezeptor; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MuSK: muskelspezifische Tyrosinkinase; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SGB V: Sozialgesetzbuch Fünftes Buch; VerfO: Verfahrensordnung.					

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Zur Identifizierung von relevanten Primärpublikationen wird eine systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt (Suchzeitpunkt: 06.10.2025). Diese erfolgen für die in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellungen. Für die Recherche wird auf der Suchoberfläche von Ovid® jeweils einzeln in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane CENTRAL nach relevanten Treffern gesucht. Die Suchstrategie ist jeweils in Blöcken getrennt nach Intervention und Population aufgebaut und wird dabei auf die jeweilige Datenbank angepasst. Die Intervention umfasst dabei das zu bewertende Arzneimittel Nipocalimab, das unter Verwendung von Thesaurus-Begriff (in EMBASE) und der Synonyme gesucht wird. Die Population wird mit dem kontrollierten Schlagwort und relevanten Freitextbegriffen gesucht. Die relevanten Publikationen werden anschließend wie in Abschnitt 4.2.2 beschrieben selektiert.

Die Ergebnisse der einzelnen Literaturrecherchen sind in den Abschnitten 4.3.1.1.2 und 4.3.2.3.1.2 dargestellt. Die detaillierte Suchstrategie für die jeweilige Datenbank ist in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

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

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

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

Neben der bibliografischen Literaturrecherche werden zur Identifizierung von relevanten Studien für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung die Studienregister [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU-CTR (<http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search>), CTIS (<https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/>), das Suchportal der EMA (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie das Arzneimittelinformationssystem AMIce (<https://portal.dimdi.de/amguifree/am/search.xhtml>) nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien mit der Intervention Nipocalimab durchsucht (Suchzeitpunkt: 10.10.2025).

Die Suchen wurden an die jeweilige Datenbank angepasst. Die Ergebnisse der einzelnen Studienregisterrecherchen sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt. Die detaillierte Suchstrategie für das jeweilige Studienregister ist in Anhang 4-B dokumentiert. Für die Studienergebnisdatenbanken ist eine Dokumentation der Suchstrategien nicht erforderlich.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

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

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Zur Identifizierung relevanter Studien aus veröffentlichten Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V wird die Internetseite des G-BA hinsichtlich der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung durchsucht (Suchzeitpunkt: 22.10.2025). Als Suchbegriffe wird der Wirkstoff (Nipocalimab) und der Handelsname (Imaavy®) sowie die Produktbezeichnung (M281) verwendet. Im ersten Schritt werden die Suchergebnisse auf Inhalte zu Nutzenbewertungsverfahren eingeschränkt. In einem zweiten Schritt erfolgt wie in Abschnitt 4.2.3.5 beschrieben die Einschränkung der Suchergebnisse auf Studien im bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet für den Wirkstoff Nipocalimab.

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

Informationen zu relevanten Studien werden unter Angabe der Vorgangsnummer des zugehörigen Nutzenbewertungsverfahrens in Abschnitt 4.3.1.1.4 (Tabelle 4-14) dargestellt.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Bibliografische Literaturrecherche

Die im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche identifizierten Publikationen werden von 2 Personen unabhängig voneinander unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 auf ihre Relevanz hin überprüft. Im ersten Schritt werden Publikationen ausgeschlossen, deren Titel und Abstract eindeutig eine Einstufung als nicht relevant zulassen. Bei Unklarheiten wird im nachfolgenden Schritt der Volltext gesichtet, um festzustellen, ob alle Einschlusskriterien erfüllt sind. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden bewertenden Personen werden bis zu einer Konsensfindung diskutiert, ggf. unter Einbeziehung einer dritten bewertenden Person. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wird die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien eingeschlossen. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert.

Suche in Studienregistern

Die aus der Suche in Studienregistern identifizierten Studien werden unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 durch 2 Personen unabhängig voneinander auf ihre Relevanz hin überprüft. Im ersten Schritt werden Studien ausgeschlossen, deren Titel eindeutig eine Einstufung als nicht relevant zulässt. Studien, die beide bewertenden Personen anhand des Titels potenziell als relevant erachten, werden anhand ihres Registereintrages auf Relevanz geprüft. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden bewertenden Personen werden bis zu einer Konsensfindung diskutiert, ggf. unter Einbeziehung einer dritten bewertenden Person. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wird die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien eingeschlossen. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert.

Suche auf der Internetseite des G-BA

Die im Rahmen der Recherche identifizierten Nutzenbewertungsverfahren werden von 2 Personen unabhängig voneinander unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 auf ihre Relevanz hin geprüft. Im ersten Schritt werden die Angaben der Internetseite des G-BA zum jeweiligen Nutzenbewertungsverfahren bezüglich des vorliegenden therapeutischen Gebietes mit dem zu bewertenden Anwendungsgebiet abgeglichen. Wird das therapeutische Gebiet als potenziell relevant erachtet, werden in einem zweiten Schritt alle vorliegenden Module 4 des jeweiligen Nutzenbewertungsverfahrens hinsichtlich aller Einschlusskriterien auf Relevanz geprüft. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden bewertenden Personen werden bis zu einer Konsensfindung diskutiert, ggf. unter Einbeziehung einer dritten bewertenden Person. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wird die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien eingeschlossen. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F werden Angaben zu Verzerrungsaspekten sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene gemäß den vom G-BA oben beschriebenen Vorgaben extrahiert und dokumentiert. Diese werden dann zur Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Studien herangezogen.

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

In die Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene fließen Aspekte des Studiendesigns, darunter die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung und die Verblindung von Patienten und der behandelnden Personen ein. Zudem wird untersucht, ob Verzerrungen bei der Berichterstattung der Ergebnisse vorliegen. Hierzu werden die Angaben im Studienprotokoll, im Studienbericht, im Statistischen Analyseplan und in Studienregistern abgeglichen.

Um weitere Verzerrungen zu erkennen, werden die Transparenz und Plausibilität des Patientenflusses sowie die Vergleichbarkeit der Gruppen bewertet. Die Transparenz der Beschreibung der Methodik und Studiendurchführung und ggf. nachträgliche Änderungen werden beurteilt.

Ausgehend von dieser Bewertung wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene in niedrig oder hoch eingestuft. Eine Einteilung in niedrig wird vorgenommen, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich ist und keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte vorhanden sind, die bei Behebung die Grundaussage der Ergebnisse verändert hätten.

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

Auf Endpunktebene werden Aspekte u. a. zur Verblindung der Endpunkterheber, zur adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips, zur Berichterstattung und weitere potenziell verzerrende Punkte berücksichtigt.

Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft, wenn sich keine Anhaltspunkte für Verzerrungen finden, die die Aussage der Ergebnisse bei Behebung grundlegend verändert hätten.

C: Ergebnissicherheit

Nach der Beurteilung des Verzerrungspotenzials erfolgt auf Studien- und Endpunktebene eine Kategorisierung der Ergebnissicherheit in hoch, mäßig und gering. Randomisierte Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial verfügen über eine hohe qualitative Ergebnissicherheit.

Bei randomisierten Studien mit hohem Verzerrungspotenzial wird von einer mäßigen qualitativen Ergebnissicherheit ausgegangen. Nicht randomisierten vergleichenden Studien wird eine geringe qualitative Ergebnissicherheit zugeordnet.

Für die Bewertung der Aussagekraft der randomisierten Studien wird das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene jeweils auf Grundlage des Studienprotokolls, des Statistischen Analyseplans, des Studienberichts und der Einträge in Studienregistern als Quelle bestimmt. Mithilfe des Bewertungsbogens Anhang 4-F wird gemäß den Vorgaben des G-BA das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene bestimmt.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse**4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien**

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

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 Darstellung der eingeschlossenen Studie VIVACITY-MG3 gemäß dem CONSORT-Statement 2010 (Items 2b bis 14 sowie ein Flussdiagramm zum Patientenfluss) ist in Anhang 4-E enthalten. Es werden Angaben zum genauen Studienziel sowie zu den Methoden, einschließlich Studiendesign, Studienteilnehmern, Interventionen und Zielkriterien gemäß den Items 2b bis 6b, bereitgestellt. Zur Bewertung der Aussagekraft der Studie werden die Details zur Bestimmung der Fallzahl, die Erzeugung und Geheimhaltung der Randomisierungssequenz, die Zuteilung der Patienten auf die Behandlungsarme, die Verblindung und zuletzt die Verwendung adäquater statistischer Analysemethoden beschrieben (Items 7-12b). Darüber hinaus werden Angaben zur Zahl der randomisierten, behandelten und für die Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigten Patienten gemacht. Studienabbrüche oder Ausschlüsse von Patienten nach der Randomisierung werden klar und anschaulich unter Angabe der Gründe erläutert. Zudem werden der Zeitraum der Studie sowie die einzelnen Datenschnitte inklusive der jeweiligen Nachbeobachtungsdauern angegeben (Items 13-14).

Die einarmige Studie VIBRANCE-MG wird anhand der Items 2 bis 22 des TREND-Statements 2004 in Anhang 4-E dargestellt. Als Informationsquellen für die Beschreibung des Designs und der Methodik im Rahmen der TREND-Statements werden die Protokolle, der SAP sowie die Studienberichte herangezogen.

Die Methodik der eingeschlossenen Studien, die Interventionen sowie die Charakteristika der Studienpopulationen sind für VIVACITY-MG3 in Abschnitt 4.3.1 in Tabelle 4-16, Tabelle 4-17 und Tabelle 4-18 und für VIBRANCE-MG in Abschnitt 4.3.2 in Tabelle 4-100, Tabelle 4-101 und Tabelle 4-102 dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

4.2.5.2.1 Erläuterungen zum Evidenztransfer

Die Zulassung von Nipocalimab bei jugendlichen Patienten im Alter von 12-17 Jahren wird von der EMA sowohl durch die pädiatrische, multizentrische, nicht vergleichende Open-Label Phase-2/3-Studie VIBRANCE-MG als auch durch die gegebene Übertragbarkeit der Wirksamkeits- und Verträglichkeitsergebnisse der erwachsenen Patientenpopulation aus der Studie VIVACITY-MG3 auf die Population der Jugendlichen begründet (8).

Pädiatrisches Prüfkonzert bestätigt Extrapolation auf Basis von VIVACITY-MG3 und nicht vergleichende, offene Studie als bestverfügbare Evidenz

Bei der MG handelt es sich um eine seltene, potenziell lebensbedrohliche Autoimmun-erkrankung, die auch im Jugendalter mit einem hohen medizinischen Behandlungsbedarf einhergeht. Daher wurde für Nipocalimab – unter Berücksichtigung positiver Wirksamkeitsdaten aus der Erwachsenenpopulation im Rahmen der Phase-1- und Phase-2-Studien – bereits mit der ersten Zulassung eine pädiatrische Indikation angestrebt (14). Bei den anzulegenden Maßstäben für die Anerkennung von Evidenz auf Grundlage einer niedrigen Evidenzstufe im Rahmen der Nutzenbewertung sind die Besonderheiten und Limitierungen bei der Durchführung von pädiatrischen Studien zu berücksichtigen.

Im Einklang mit den Vorgaben der EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 über Kinderarzneimittel wurde für das Entwicklungsprogramm von Nipocalimab ein pädiatrischer Prüfplan aufgestellt und von der EMA im Rahmen des Zulassungsverfahrens geprüft und genehmigt (14, 15). Der Pädiatrische Prüfplan definiert die geplanten Studien, Extrapolationsmethoden und PK/PD-Analysen, die erforderlich sind, um Wirksamkeit und Sicherheit in der pädiatrischen Population nachzuweisen. Die EU-Richtlinie 2001/20/EG zur Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln sieht gemäß *Artikel 4 Buchstabe e* vor, dass klinische Studien mit Minderjährigen nur dann gemacht werden dürfen, wenn die Ergebnisse nicht durch Studien mit einwilligungsfähigen Personen oder anderen Forschungsmethoden gewonnen werden können und wenn die Studie für die betroffenen Kinder einen direkten Nutzen hat. Gemäß *Artikel 4 Buchstabe g* müssen klinische Prüfungen an Minderjährigen zudem so geplant sein, dass sie unter Berücksichtigung der Erkrankung und des Entwicklungsstadiums mit möglichst wenig Schmerzen, Beschwerden, Angst und anderen vorhersehbaren Risiken verbunden sind (16).

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung der gMG bei jugendlichen und pädiatrischen Patienten stimmte die EMA zu, dass eine randomisierte kontrollierte Studie in dieser Altersgruppe nicht durchführbar ist (14). Im Rahmen des pädiatrischen Prüfkonzepts von Nipocalimab wird insbesondere der Aspekt zu geringer Fallzahlen für das Erreichen statistisch robuster Ergebnisse diskutiert, die eine vergleichende Studie im konkreten Fall nicht realisierbar machen. Weiterhin ist die ethische Vertretbarkeit, jugendlichen Patienten mit schwerer, refraktärer Erkrankung durch einen Placebo-Kontrollarm eine potenziell wirksame neue Therapie vorzuenthalten, im Kontext der limitierten verfügbaren Therapieoptionen für jugendliche Patienten zu berücksichtigen.

Das pädiatrische Prüfkonzept für Nipocalimab sieht daher ein gestuftes Entwicklungsprogramm vor, das auf einem offenen, nicht vergleichenden, multizentrischen Studiendesign (Studie 1: VIBRANCE-MG) basiert und durch modellbasierte Extrapolation (Studie 3) sowie vergleichende pharmakokinetische und pharmakodynamische Analysen (Studie 2) basierend auf der Evidenz zu Erwachsenen ergänzt wird. Die EMA erkennt bereits im Rahmen der Bewertung des pädiatrischen Prüfplans an, dass die Pathophysiologie der gMG und die klinischen Ausprägungen bei Jugendlichen mit denen der erwachsenen Population vergleichbar sind. Auf dieser Grundlage wurde für die Altersgruppe der 12- bis 17-Jährigen die Durchführung einer offenen, nicht vergleichenden Studie mit begleitender Modellierung und Extrapolation auf Basis der Erwachsenen-Studien, inklusive der Phase-3-Studie VIVACITY-MG3, als ausreichend angesehen, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Nipocalimab in dieser Population zu belegen (14).

Eignung eines Evidenztransfers für die Nutzenbewertung von Nipocalimab

Die Ableitung des Zusatznutzens im vorliegenden Nutzendossier wird in Abwesenheit randomisierter Evidenz und im Einklang mit dem Vorgehen der EMA auf Basis eines Evidenztransfers von erwachsenen Patienten auf jugendliche Patienten vorgenommen. Im Folgenden wird das gemäß EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 zulässige und an das *Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics* der EMA angelehnte Verfahren eines Evidenztransfers für die Nutzenbewertung von Nipocalimab aufgeführt (15, 17).

Im Rahmen der Nutzenbewertung gelten folgende Feststellungen der EMA als Mindestvoraussetzung für einen Evidenztransfer:

- *Vergleichbarer Wirkmechanismus und Pharmakokinetik (PK)*
- *Vergleichbares Erkrankungsbild*
- *Vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit*

Ein weiteres maßgebliches Kriterium ist das *Vorliegen von geeigneter vergleichender Evidenz gegenüber der für die Jugendlichen definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie*. Zusätzlich werden bei den Maßstäben für die Anerkennung von Evidenz auf Grundlage einer niedrigen Evidenzstufe die Besonderheiten und Limitierungen in der Durchführung von pädiatrischen klinischen Studien berücksichtigt.

Im Rahmen der Zulassung von Nipocalimab wurden die notwendigen Feststellungen durch die EMA getroffen, sodass die Mindestvoraussetzungen für einen Evidenztransfer als gegeben erachtet werden (8). Die durch die EMA festgestellte Vergleichbarkeit der erwachsenen mit den jugendlichen Patienten wird im Folgenden anhand der zu prüfenden Kriterien dargestellt.

Identischer Wirkmechanismus und Pharmakokinetik

Die Vergleichbarkeit des Wirkmechanismus und der PK von Nipocalimab bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren wurde im Rahmen des EMA-Zulassungsprozesses umfassend untersucht und bestätigt (8). Wie unter Abschnitt 2.1.1 des Nutzendossier-Moduls 2 aufgeführt, greift Nipocalimab mit der gezielten Blockierung der IgG-Bindungsstelle des FcRn in grundlegende Mechanismen der FcRn-vermittelten Wiederverwertung von IgG ein und kann so die Konzentration von zirkulierenden, pathogenen IgG-Antikörpern reduzieren (18). Das Immunsystem von Jugendlichen ab 12 Jahren gilt als weitgehend ausgereift, sodass die zugrunde liegenden immunologischen Prozesse – einschließlich der FcRn-vermittelten IgG-Recyclingmechanismen – mit denen von Erwachsenen vergleichbar sind. Diese Reife des Immunsystems stellt eine wesentliche Voraussetzung für die Übertragbarkeit der Pharmakodynamik (PD) und PK dar.

Die PK und PD von Nipocalimab wurden sowohl in der pädiatrischen Studie VIBRANCE-MG als auch in der Erwachsenenstudie VIVACITY-MG3 untersucht. Beide Populationen erhielten eine identische gewichtsabhängige Dosierung (Initialdosis 30 mg/kg i.v., gefolgt von 15 mg/kg i.v. alle 2 Wochen). Die beobachteten Serumkonzentrationen sowie die IgG-Reduktion waren in beiden Studien nahezu identisch. Modellbasierte PK/PD-Simulationen bestätigten die vergleichbare Exposition und Wirkung. Unterschiede in FcRn-Expression oder IgG-Baseline-Werten führten zu keinen relevanten Abweichungen (8).

Die EMA bewertet die PK und PD von Nipocalimab als vergleichbar zwischen Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren. Damit wird die Voraussetzung für einen Evidenztransfer hinsichtlich des vergleichbaren Wirkmechanismus und der PK von Nipocalimab als erfüllt angesehen (8).

Vergleichbares Erkrankungsbild

Die gMG ist sowohl bei Erwachsenen als auch bei Jugendlichen ab 12 Jahren eine seltene, chronische und potenziell lebensbedrohliche Autoimmunerkrankung. Wie in Abschnitt 3.2.1 des Nutzendossier-Moduls 3 beschrieben, zeigt sich innerhalb der für den Evidenztransfer relevanten Teilpopulation von Patienten mit Anti-AChR-positiver nicht-refraktärer oder MuSK-positiver gMG, die für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie in Frage kommen – also mit hoher Krankheitsaktivität bzw. -schwere – ein vergleichbares Erkrankungsbild für jugendliche und erwachsene Patienten (19):

Hinsichtlich der Pathophysiologie sind sowohl bei Erwachsenen als auch bei Jugendlichen pathogene IgG-Autoantikörper der primäre krankheitsverursachende Faktor (20-22). Ergänzend ist es hilfreich, die relevanten biologischen Grundlagen der Erkrankung im Hinblick auf den Thymus zu betrachten. Der Thymus ist ein zentrales lymphatisches Organ, das insbesondere im Kindesalter eine entscheidende Rolle für die Entwicklung und Prägung des Immunsystems spielt. Während der Reifung des Thymus werden T-Lymphozyten gebildet und selektiert, um eine Immuntoleranz gegenüber körpereigenen Strukturen sicherzustellen. Diese physiologische Aktivität ist im Kindesalter am höchsten und nimmt mit Einsetzen der Pubertät ab, da der Thymus dann sukzessive rückgebildet wird (involutiert) und das lymphatische Gewebe zunehmend durch Fett ersetzt wird. Die lymphofollikuläre Hyperplasie, wie sie bei MG beobachtet wird, bezeichnet die pathologische Vermehrung von Keimzentren im Thymus. In diesen Keimzentren reifen B-Zellen heran, die zur Produktion von Autoantikörpern beitragen. Vor diesem Hintergrund wird die Thymektomie als frühzeitige therapeutische Maßnahme empfohlen, da sie die Quelle autoreaktiver Immunzellen entfernt und somit die Autoimmunreaktion bei MG effektiv reduzieren kann (7, 21, 23).

Auffällig ist, dass diese Hyperplasie meist erst nach der Pubertät auftritt, also in einer Phase, in der der Thymus bereits physiologisch rückgebildet wird und die hormonellen Veränderungen, bei weiblichen Patienten insbesondere ein Anstieg der Östrogene, die Entstehung und Funktion der Keimzentren begünstigen. Untersuchungen zeigen, dass postpubertäre Jugendliche und junge Erwachsene eine vergleichbare Ausprägung der Hyperplasie und immunologischen Aktivität im Thymus aufweisen, während präpubertäre Kinder zwar einen hochaktiven Thymus besitzen, aber selten eine Hyperplasie entwickeln (24). Im Hinblick auf die immunologischen und histologischen Veränderungen des Thymus weisen jugendliche Patienten im Alter zwischen 12 und 17 Jahren somit eine Ähnlichkeit zu jungen Erwachsenen auf.

Das klinische Erscheinungsbild einer bereits generalisierten MG äußert sich sowohl bei Erwachsenen als auch bei Jugendlichen am häufigsten an Augen-, Bulbär-, proximaler Extremitäten-, Nacken- und Atemmuskulatur. Es können eine ein- oder beidseitige Ptose, Doppelbilder, Kau- und Schluckstörungen, eine nasale, heisere, hypophone oder verwaschene Sprache, eine Schwäche der Kopfhaltmuskulatur mit Dropped Head Syndrom, eine Schwäche und Ermüdbarkeit der Beinhaltemuskulatur und eine Atemschwäche auftreten. Zusätzlich leiden viele Patienten unter einer teils ausgeprägten generellen Müdigkeit (Fatigue). All dies beeinträchtigt nachweislich die Gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten und ihre Fähigkeit, alltägliche Aktivitäten auszuführen (20-22). Auch im EMA-Zulassungsprozess wurde das vergleichbare Erkrankungsbild bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren als Grundlage für eine Extrapolation der Daten als gegeben erachtet (8).

Entsprechend der Parallelen in Krankheitsverlauf und empfohlenen Therapieschemata erfolgt die Diagnosestellung bei jugendlichen Patienten analog der bei Erwachsenen (25, 26). Die klinischen Diagnostikverfahren basieren auf klinischen Untersuchungsbefunden sowie unterstützenden Daten, einschließlich dem Nachweis pathogener Myasthenie-spezifischer IgG-Autoantikörper oder abnormaler elektrophysiologischer Tests, die auf eine Störung der neuromuskulären Übertragung hinweisen (7). Darüber hinaus werden die MG-spezifischen Messinstrumente wie z. B. Spirometer und Dynamometer, die bei Erwachsenen Anwendung finden, auch bei Jugendlichen angewendet und gelten als zuverlässig und validiert. Der *MG-ADL* sowie der *QMG* weisen eine vergleichbare Sensitivität auf und werden sowohl in Studien für Jugendliche als auch Erwachsene herangezogen (25, 26). Die Klassifikation der Krankheitsaktivität und -schwere erfolgt in allen Altersklassen (sowohl bei Jugendlichen und Erwachsenen) gemäß der Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) Klassifikation. Die medikamentöse Behandlung der MG bei Jugendlichen soll gemäß S2k-Leitlinie wie die der MG bei Erwachsenen erfolgen und sich am Antikörpersubtyp und der Krankheitsaktivität orientieren (7).

Sowohl bei den erwachsenen Patienten als auch bei den jugendlichen Patienten liegt gemäß dem zugelassenen Anwendungsgebiet eine Situation vor, in der die Erkrankung generalisiert ist und die Patienten für eine Zusatztherapie zur Standardtherapie in Frage kommen. Dies bedeutet, dass die Patienten zum Studieneinschluss nicht mehr auf ihre Standardtherapie ansprechen. Für die zu betrachtenden jugendlichen Patienten, die das Kriterium der Refraktärität nicht erfüllen, steht bislang nur die Best-Supportive-Care Behandlung einschließlich einer (dauerhaften) oralen Gabe von Steroiden, Pyridostigmin und Azathioprin oder Mycophenolatmofetil zur Verfügung sowie IVIG und/oder Plasmaphereseverfahren im Falle einer Exazerbation/Krise. Um den Krankheitsverlauf unter Best-Supportive-Care bei jugendlichen Patienten einzuschätzen, werden im Folgenden die relevanten Erkenntnisse aus verschiedenen, internationalen Beobachtungsstudien zur jMG beschrieben (24, 27, 28).

Die Daten der Beobachtungsstudien zeigen, dass in der zu betrachtenden Teilpopulation der jugendlichen Patienten mit generalisierter Erkrankung und ohne zusätzliche Therapie eine persistierende Krankheitsaktivität mit erheblicher Einschränkung der Lebensqualität und erhöhtem Risiko für Exazerbationen besteht, was der Situation bei erwachsenen Patienten ähnelt.

Eine chinesische Kohortenstudie von Bi et al. (2023) untersuchte retrospektiv die klinischen Merkmale, Behandlungsmuster und prognostischen Faktoren von 859 Patienten mit kindlicher MG, die vor dem Alter von 14 Jahren diagnostiziert wurden. Ziel der Studie war es, Unterschiede zwischen präpubertären (0-9 Jahre für Mädchen, 0-11 Jahre für Jungen) und pubertären (9-14 Jahre für Mädchen, 11-14 Jahre für Jungen) Patienten zu analysieren. Die Ergebnisse zeigen, dass die generalisierte Form der jMG signifikant häufiger bei postpubertären Patienten als bei präpubertären Patienten auftritt. Präpubertäre Patienten präsentierten sich häufiger mit rein okulären Symptomen, einer niedrigeren MGFA-Klassifikation und wiesen eine höhere Rate an spontaner Remission sowie insgesamt mildere Krankheitsverläufe als die postpubertären Patienten auf. Die Studie zeigt zudem, dass Patienten mit pubertärem Erkrankungsbeginn nicht nur häufiger bereits zu Beginn generalisierte Symptome aufweisen, sondern auch im Verlauf deutlich häufiger eine Generalisierung der ursprünglich okulären MG entwickeln (27).

Die französische Kohortenstudie von Truffault et al. (2024) analysierte retrospektiv 938 MG-Patienten, darunter präpubertäre (unter 13 Jahren), postpubertäre (13-17 Jahren) und erwachsene Patienten, und untersuchte die klinischen und biologischen Merkmale sowie die thymische Histologie, um die Unterschiede zwischen juveniler und erwachsener MG zu beleuchten. Die Ergebnisse der Studie ergänzen die Beobachtungen von Bi et al. durch immunhistologische Daten: Postpubertäre jMG-Patienten weisen wie bereits zuvor aufgeführt eine ausgeprägte lymphofollikuläre Hyperplasie des Thymus auf, was eine immunhistologische Parallele zur frühen adulten MG darstellt. Diese Veränderungen sind insbesondere bei weiblichen Patienten ausgeprägt und korrelieren mit höheren Anti-AChR-Antikörpertitern (24).

Die US-amerikanische Kohortenstudie von Zhou et al. (2025) untersuchte 630 Patienten mit jMG, die zwischen 2008 und 2021 diagnostiziert wurden, und analysierte die Behandlungsmuster, Krankheitslast sowie Unterschiede zwischen präpubertären (unter 12 Jahren) und postpubertären Patienten (12-17 Jahren). Die Ergebnisse zeigen, dass Jugendliche mit postpubertärem Erkrankungsbeginn nicht nur schneller durch die verschiedenen Therapielinien, einschließlich Glukokortikosteroiden, Acetylcholinesterase-Hemmern und Immunsuppressiva, eskalieren, sondern auch eine höhere Krankheitslast aufweisen. Diese Patienten erleben häufiger myasthenische Exazerbationen, benötigen vermehrt Notfalltherapien wie IVIG oder PLEX und unterliegen einem vergleichbaren Belastungsprofil wie erwachsene Patienten mit gMG (28).

Die beschriebenen Untersuchungen geben einen Anhaltspunkt dazu, dass der Krankheitsverlauf bei postpubertären Jugendlichen mit bereits generalisierter MG und unzureichendem Ansprechen auf die Standardtherapie dem Verlauf bei erwachsenen Patienten mit gMG ähnelt. Die häufigere Generalisierung der Symptome, die intensivere Behandlung und die höhere Krankheitslast bei postpubertären Patienten spiegeln dabei die Merkmale der adulten Myasthenia gravis wider. Insgesamt sind das Erkrankungsbild, der Verlauf der Erkrankung sowie infolgedessen auch die diagnostischen und therapeutischen Ansätze bei erwachsenen und jugendlichen Patienten ab 12 Jahren mit Anti-AChR-positiver nicht-refraktärer oder MuSK-positiver gMG, die für eine Zusatztherapie zur Standardtherapie in Frage kommen, hinreichend miteinander vergleichbar. Diese Vergleichbarkeit bildet die Grundlage für die Übertragung der Evidenz zwischen den beiden Populationen.

Konsistente Wirksamkeits- und Verträglichkeitsergebnisse

Die Operationalisierung der patientenrelevanten Endpunkte in den Studien VIVACITY-MG3 und VIBRANCE-MG wird unter Abschnitt 4.2.5.2.3 dargestellt. Die Endpunkte *MG-ADL*, *QMG*, *EQ-5D VAS* bzw. *EQ-5D 5Y VAS*, *PGIS*, *PGIC*, *Neuro-QoL Fatigue* bzw. *Neuro-QoL Pediatric-Fatigue* sowie der *C-SSRS* werden in beiden Studien analog operationalisiert und es wird jeweils das Ergebnis zu Woche 24 dargestellt. Abschnitt 4.3.1.3 stellt die nutzenbewertungsrelevanten Ergebnisse zur Wirksamkeit und Verträglichkeit der direkt gegenüber der zVT vergleichenden Studie VIVACITY-MG3 dar. Es werden patientenrelevante Endpunkte dargestellt, bei denen die Übertragbarkeit auf die Population der jugendlichen Patienten gewährleistet ist. Die Darstellung der Ergebnisse der pädiatrischen, nicht vergleichenden Studie VIBRANCE-MG erfolgt in Abschnitt 4.3.2.3. Eine Übersicht und die Zusammenführung der Studienergebnisse sowie eine detaillierte Diskussion der nutzenbewertungsrelevanten Ergebnisse finden sich in Abschnitt 4.4. Für jugendliche Patienten mit Anti-AChR-positiver nicht-refraktärer oder MuSK-positiver gMG, die für eine Zusatztherapie zur Standardtherapie in Frage kommen, zeigen sich zu Woche 24 über alle Nutzenkategorien gleichgerichtete Effekte, die auch für erwachsene Patienten mit Anti-AChR-positiver nicht-refraktärer oder MuSK-positiver gMG beobachtet werden (s. Tabelle 4-150).

Insgesamt liegen vor allem in den Nutzenkategorien Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität über alle Endpunkte hinweg in beiden Studien Verbesserungen vor. Die Wirksamkeitsdaten für die Erwachsenen zu Woche 24 können auf die jugendliche Zielpopulation übertragen werden und es kann analog zu den Erwachsenen von einem anhaltenden klinisch relevanten Behandlungseffekt ausgegangen werden. Auch in der Endpunktkategorie Verträglichkeit zeigen sich in den patientenrelevanten Endpunkten konsistente Ergebnisse in der Erwachsenenstudie VIVACITY-MG3 und der Studie VIBRANCE-MG zu den jugendlichen Patienten.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Studie VIVACITY-MG3 sind insgesamt konsistent zum Ergebnis der Gesamtpopulation und stehen einem Evidenztransfer der Daten aus der Erwachsenenstudie VIVACITY-MG3 auf die jugendliche Patientenpopulation, insbesondere unter Berücksichtigung der beobachteten Subgruppenergebnisse im MG-ADL bei den jungen und mittelalten Erwachsenen, nicht entgegen.

Insgesamt bestätigt der Abgleich beider Studien und die Betrachtung der Alterssubgruppen in der Studie VIVACITY-MG3 die vergleichbare Wirksamkeit und Verträglichkeit von Nipocalimab bei erwachsenen und jugendlichen Patienten ab 12 Jahren.

Vorliegen von geeigneter vergleichender Evidenz gegenüber der für die Jugendlichen definierten zVT

Unter Berücksichtigung der als erfüllt erachteten Kriterien für einen Evidenztransfer von Erwachsenen auf jugendliche Patienten ab 12 Jahren liegt mit der Studie VIVACITY-MG3 geeignete randomisierte und vergleichende Evidenz gegenüber der für die Jugendlichen definierten zVT BSC vor.

Für die Teilpopulation erwachsener Patienten liegt nach Anpassungen der durch den G-BA festgelegten zVT eine abweichende zVT vor, da bisherige neu verfügbare Therapieoptionen nur für erwachsene Patienten zugelassen wurden. Die für jugendliche Patienten noch immer geltende zVT entspricht der früheren zVT der erwachsenen Patienten vor Zulassung von Efgartigimod alfa, Rozanolixizumab, Zilucoplan und Ravulizumab. Die Abweichung zwischen erwachsenen und jugendlichen Patienten basiert somit nur auf dem unterschiedlichen Zulassungsstatus, sodass der Evidenztransfer auch unter Berücksichtigung dieser Abweichung als sachgerecht erachtet wird.

Der G-BA weist im Rahmen der Beratung zu Nipocalimab zudem darauf hin, dass die unveränderte Fortführung einer unzureichenden (Standard-)Therapie nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht, sofern zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses noch Therapieanpassungen im Sinne einer Therapieoptimierung bestehen (29). In der Studie VIVACITY-MG3 wird im Rahmen der Einschlusskriterien (Einschlusskriterium 4) sichergestellt, dass alle Bestandteile der Standardtherapie zu Studieneinschluss optimiert werden müssen (4). Zudem erfolgt in Abschnitt 4.3.1.2.1.3 (VIVACITY-MG3) und Abschnitt 4.3.2.3.2.4 (VIBRANCE-MG) eine Darstellung sowie ein Abgleich der eingesetzten Standardtherapie in beiden Studien. Die zVT BSC der jugendlichen Patienten ab 12 Jahren mit Anti-AChR-positiver nicht-refraktärer oder MuSK-positiver gMG wird unter Berücksichtigung der Therapieoptimierung zu Studienbeginn sowie der leitliniengerecht eingesetzten Standardtherapie in der Studie VIVACITY-MG3 als adäquat umgesetzt angesehen.

Fazit zum Evidenztransfer

Für das Teilanwendungsgebiet jugendlicher Patienten ab 12 Jahren mit Anti-AChR-positiver nicht-refraktärer oder MuSK-positiver gMG, die für eine Zusatztherapie zur Standardtherapie in Frage kommen, ist die Vorlage randomisierter Evidenz von Nipocalimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht möglich. Daher wird die Ableitung des Zusatznutzens im vorliegenden Nutzendossier im Einklang mit dem Vorgehen der EMA auf Basis eines Evidenztransfers von erwachsenen Patienten auf jugendliche Patienten ab 12 Jahren vorgenommen. Der Evidenztransfer erfüllt somit sowohl die Anforderungen im Rahmen des EMA-Zulassungsprozesses als auch folgende zusätzlichen Anforderungen im Rahmen der Nutzenbewertung für Jugendliche und Erwachsene im untersuchten Teilanwendungsgebiet:

- ein vergleichbarer Wirkmechanismus und PK
- ein vergleichbares Erkrankungsbild
- eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit.

Mit den Ergebnissen aus der Teilpopulation der Studie VIVACITY-MG3 liegen geeignete, direkt vergleichende Daten gegenüber der für die Jugendlichen definierten zVT BSC vor, sodass ein weiteres maßgebliches Kriterium für einen Evidenztransfer in der Nutzenbewertung als gegeben erachtet wird. Zusammenfassend sind alle Kriterien erfüllt und können für einen Evidenztransfer als zutreffend angesehen werden.

Im vorliegenden Nutzendossier werden in Abschnitt 4.3.1.3 die Ergebnisse der direkt gegenüber der zVT vergleichenden Studie VIVACITY-MG3 für die bewertungsrelevante Teilpopulation dargestellt. Die Darstellung der pädiatrischen, nicht vergleichenden Studie VIBRANCE-MG erfolgt in Abschnitt 4.3.2.3. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der gleichgerichteten Effekte zwischen den Studien sowie der direkt vergleichenden Ergebnisse aus der Studie VIVACITY-MG3 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Abschnitt 4.4.

Aufgrund abweichender Bestimmung und Aufteilung der nutzenbewertungsrelevanten Teilpopulationen bei den erwachsenen Patienten (BSC ist unter Berücksichtigung der nur für Erwachsene zugelassenen Therapieoptionen nach Anpassungen nicht mehr als zVT definiert) erfolgt keine Nutzenbewertung dieser spezifischen Teilpopulation auf Basis der Studie VIVACITY-MG3 für die erwachsenen Patienten.

4.2.5.2.2 Patientencharakteristika

Für die Studien VIVACITY-MG3 und VIBRANCE-MG werden folgende demographischen und erkrankungsspezifischen Charakteristika zur Beschreibung der relevanten Patientenpopulation dargestellt:

Demographische Charakteristika

- Alter in Jahren
- Geschlecht
- Gewicht in kg
- Größe in cm
- Body-Mass-Index (BMI)
- Abstammung

Erkrankungsspezifische Charakteristika

- *MG-ADL*-Gesamtscore
- *QMG*-Gesamtscore
- Dauer der MG in Jahren
- Alter bei Krankheitsbeginn der MG in Jahren
- MGFA-Krankheitsklassifikation

4.2.5.2.3 Patientenrelevante Endpunkte

Im vorliegenden Nutzendossier werden die Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte dargestellt, welche in den eingeschlossenen Studien erhoben wurden. Eine Beschreibung der eingeschlossenen Endpunkte zur Darstellung der jeweiligen Nutzenkategorien hinsichtlich ihrer Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung findet sich in nachfolgenden Abschnitten.

Es werden folgende in den Studien VIVACITY-MG3 und VIBRANCE-MG erhobenen Endpunkte berichtet (Tabelle 4-6):

Tabelle 4-6: Patientenrelevante Endpunkte in den Studien VIVACITY-MG3 und VIBRANCE-MG

Studie		Patientenrelevanter Endpunkt
VIVACITY-MG3	VIBRANCE-MG	
Mortalität		
X	X	Die Mortalität wurde nicht als eigenständiger Endpunkt erhoben, sondern im Rahmen der Erfassung von unerwünschten Ereignissen, die zum Tod führen, untersucht.
Morbidität		
X	X	Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (MG-ADL)
X	X	Quantitative Myasthenia Gravis (QMG)
X	X	Patient Global Impression of Severity (PGIS)
X	X	Patient Global Impression of Change (PGIC)
X		European Quality of Life 5 Dimension Visual Analog Scale (EQ-5D VAS)
	X	European Quality of Life 5 Dimension Youth Visual Analog Scale (EQ-5D-Y VAS)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
X		Quality of Life in Neurological Disorders (Neuro-QoL) Fatigue
	X	Quality of Life in Neurological Disorders (Neuro-QoL) Pediatric Fatigue
X		Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item Scale (Revised) (MG-QoL15r)
	X	Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)
Verträglichkeit		
X	X	Unerwünschte Ereignisse - Jegliche unerwünschten Ereignisse (UE) - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) - Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen
X	X	Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)

Abkürzungen: C-SSRS: Columbia Suicide Severity Rating Scale; EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimension Visual Analog Scale; EQ-5D-Y VAS: European Quality of Life 5 Dimension Youth Visual Analog Scale; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MG-QoL15r: Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item Scale (Revised) (MG-QoL15r); Neuro-QoL: Quality of Life in Neurological Disorders; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; QMG: Quantitative Myasthenia Gravis; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Quelle: SAP VIVACITY-MG3 (3), Studienprotokoll VIVACITY-MG3 (4), SAP VIBRANCE-MG (5), Studienprotokoll VIBRANCE-MG (6).

Im Folgenden werden die im Nutzendossier dargestellten patientenrelevanten Endpunkte hinsichtlich der, für die Studien VIVACITY-MG3 und VIBRANCE-MG gewählten Operationalisierungen sowie ihrer allgemein gültigen Patientenrelevanz und Validität, beschrieben.

Dabei gilt für alle Endpunkte der Studie VIVACITY-MG3: Teilnehmer, die die Behandlung während der doppelblinden, placebokontrollierten Behandlungsphase aus anderen Gründen als einer klinischen Verschlechterung, die einen Krankenhausaufenthalt oder eine Notfalltherapie erforderlich macht, vorzeitig abbrechen oder ihre stabile gMG-Therapie aus anderen Gründen als einer Notfalltherapie ändern oder abbrechen, sollen die Untersuchungen gemäß Aktivitätenplan bis Woche 24 fortsetzen. Teilnehmer, die die Behandlung während der doppelblinden, placebokontrollierten Phase dauerhaft abbrechen oder ihre Teilnahme an der Studie beenden, unabhängig ob aufgrund einer klinischen Verschlechterung oder aus anderen Gründen, sollten die Visite nach Abbruch der Studienmedikation abschließen. Diese Teilnehmer sollten außerdem 8 Wochen nach der letzten Infusion zu einer Sicherheitsnachuntersuchung zurückkehren (4).

Dabei gilt für alle Endpunkte der Studie VIBRANCE-MG: Teilnehmer, die die Behandlung während der aktiven Behandlungsphase aus irgendeinem Grund abbrechen, einschließlich einer klinischen Verschlechterung, die einen Krankenhausaufenthalt oder eine Notfalltherapie erforderlich macht, sollten die Untersuchungen gemäß Aktivitätenplan bis Woche 24 fortsetzen. Kann ein Studienteilnehmer an den geplanten Untersuchungen nicht bis Woche 24 teilnehmen, soll eine Visite nach Abbruch der Studienmedikation so schnell wie möglich erfolgen sowie 8 Wochen nach letzter Dosis der Studienmedikation eine Safety-Follow-up Visite (6).

Mortalität

Die Mortalität wurde in den Studien VIVACITY-MG3 und VIBRANCE-MG nicht als eigenständiger Endpunkt erhoben, sondern innerhalb der Nutzendimension *Verträglichkeit* im Rahmen der Erfassung von unerwünschten Ereignissen, die zum Tod führen, untersucht.

Morbidität

Myasthenia Gravis - Activities of Daily Living (MG-ADL)

Der *MG-ADL* ist ein Myasthenie-spezifischer Fragebogen zur Erfassung der Häufigkeit und Schwere von MG-Symptomen sowie der Einschätzung der Auswirkungen der Erkrankung auf Alltagsaktivitäten der Betroffenen. In den Studien VIVACITY-MG3 und VIBRANCE-MG wird der Fragebogen von qualifiziertem medizinischem Fachpersonal durchgeführt und bewertet den patientenberichteten Schweregrad der Beeinträchtigung von 8 Funktionalitäten (Sprechen, Kauen, Schlucken, Atmen, Beeinträchtigung der Fähigkeit zum Zähneputzen oder Haarkämmen, Beeinträchtigung der Fähigkeit zum Aufstehen von einem Stuhl, Doppeltsehen und Herabhängen der Augenlider) auf einer 4-stufigen Skala (0=normal, 1, 2 oder 3=schwer) (30). Der *MG-ADL*-Gesamtscore ist die Summe der Punkte der 8 Einzelitems und nimmt Werte im Bereich von 0 bis 24 an. Der Gesamtscore ist nicht angegeben, wenn ein Item fehlt. Höhere Werte im *MG-ADL*-Gesamtscore weisen auf eine stärkere Beeinträchtigung der Betroffenen hin und stellen damit eine höhere Krankheitsaktivität und -schwere dar.

Erhebung VIVACITY-MG3

Der *MG-ADL* wird in der Studie VIVACITY-MG3 während der doppelblinden, placebo-kontrollierten Behandlungsphase zum Screening, an Tag 1 sowie in den Wochen 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 22, 23 und 24 (oder bei der Visite zum Ende der Behandlungsphase) erhoben. Die Acetylcholinesterase-Hemmer-Dosis des Teilnehmers muss vor der Durchführung von *MG-ADL* und *QMG* bei allen Terminen etwa 12 Stunden oder länger ausgesetzt werden. Es wird versucht, den Termin innerhalb des per-Protocol-Terminfensters zu verschieben, wenn die Dosis <12 Stunden vorher eingenommen wurde. Alle Wirksamkeitsbeurteilungen müssen ungefähr zur selben Tageszeit (± 2 Stunden) wie beim Screening und vor der Verabreichung an Infusionstagen durchgeführt werden. Die folgenden Patient Reported Outcomes (PROs) müssen zuerst durchgeführt werden: *Neuro-QoL-Fatigue*, *PGIS*, *PGIC*, *überarbeiteter Myasthenia Gravis Quality of Life 15-Item Scale (MG-QoL15-revised, MG-QoL15r)*, *European Quality of Life 5 Dimensions-5 Level (EQ-5D-5L)*, gefolgt von *MG-ADL* und dann *QMG* (in dieser Reihenfolge) (4).

Erhebung VIBRANCE-MG

Der *MG-ADL* wird in der Studie VIBRANCE-MG zum Screening, an Tag 1 sowie während der Behandlungsphase in den Wochen 4, 8, 12, 16, 20 und 24 (oder bei der Visite zum Ende der Behandlungsphase) erhoben. Es wird empfohlen, die Acetylcholinesterase-Hemmer-Dosis des Teilnehmers vor der Durchführung von *MG-ADL* und *QMG* bei allen Terminen mindestens 6 Stunden auszusetzen. Es wird versucht, den Termin innerhalb des per-Protocol-Terminfensters zu verschieben, wenn die Dosis <12 Stunden vorher eingenommen wurde. Alle Wirksamkeitsbeurteilungen müssen ungefähr zur selben Tageszeit (± 2 Stunden) wie beim Screening und vor der Verabreichung an Infusionstagen durchgeführt werden. Die folgenden PROs müssen zuerst durchgeführt werden: *Neuro-QoL-Pediatric-Fatigue*, *PGIS*, *PGIC*, *PedsQL*, *European Quality of Life 5 Dimension 3 Level Youth (EQ-5D-3L-Y)*, gefolgt von *MG-ADL* und dann *QMG* (in dieser Reihenfolge) (6).

Operationalisierung

Für das vorliegende Nutzendossier werden folgende Operationalisierungen für den *MG-ADL* herangezogen:

VIVACITY-MG3:

- Responderanalyse: Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline

VIBRANCE-MG:

- Mittlere Änderung zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline

Die Baseline ist für beide Studien definiert als der Durchschnitt des *MG-ADL*-Gesamtscores zum Screening und zu Tag 1. Für beide Studien werden die Analysen gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2.5 erläuterten Methodik durchgeführt.

Patientenrelevanz/Validität

Symptomatik per se gilt gemäß der Verfo des G-BA (2) als patientenrelevant. Der *MG-ADL* ist ein in der Versorgung etablierter, patientenberichteter Fragebogen, der die Symptomatik der Myasthenia gravis und deren Auswirkungen auf die Aktivitäten des täglichen Lebens wie das Sprechen, Kauen, Schlucken, Atmen, Beeinträchtigung der Fähigkeit zum Zähneputzen oder Haarkämmen, Beeinträchtigung der Fähigkeit zum Aufstehen von einem Stuhl, Doppeltsehen und Herabhängen der Augenlider erfasst (31, 32) und wurde bereits zuvor vom G-BA als ein patientenrelevanter Endpunkt für die gMG anerkannt (31, 32). Die Validierung des *MG-ADL* wurde in unterschiedlichen Untersuchungen an erwachsenen Patienten vorgenommen und es konnte eine robuste Reliabilität sowie eine hohe Sensitivität für Veränderungen nachgewiesen werden (33). Die validierte minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference, MCID) beträgt für den *MG-ADL* ≥ 2 Punkte (34). Das post hoc Responsekriterium von 15 % der Skalenspannweite entspricht beim *MG-ADL* ≥ 4 Punkten. Aufgrund seiner guten Reliabilität, Responsivität und breiten Akzeptanz wird der *MG-ADL* auch in anderen klinischen Studien mit pädiatrischen bzw. jugendlichen Patienten mit MG als primärer oder sekundärer Wirksamkeitsendpunkt eingesetzt und auch von der EMA für das pädiatrische Entwicklungsprogramm von Nipocalimab akzeptiert (14, 35, 36).

Quantitative Myasthenia Gravis (QMG)

Der *QMG* ist ein arztberichteter, klinischer Myasthenie-spezifischer Fragebogen zur objektiven Messung und Quantifizierung (motorischer) Beeinträchtigungen bei Patienten mit Myasthenia gravis. Der *QMG* umfasst 13 Items, anhand derer Muskelkraft und Ermüdbarkeit in verschiedenen Muskelgruppen beurteilt werden. Jedes Item wird auf einer 4-stufigen Skala von 0 (keine Beeinträchtigung) bis 3 (schwerste Beeinträchtigung) bewertet, sodass sich ein Schweregrad Gesamtscore zwischen 0 und 39 ergibt, wobei ein höherer Score auf eine größere Beeinträchtigung hinweist (33, 37). Wenn eine Item-Punktzahl in Bezug auf die Streckung des linken oder rechten Beins fehlt (das zweite Beine kann ausgestreckt sein), wird in der Studie VIVACITY-MG3 die fehlende Punktzahl mit der Punktzahl des anderen Beins imputiert. Der Gesamtscore ist nicht angegeben, wenn ein anderes Item fehlt (38).

Für die Studie VIBRANCE-MG gilt, dass bestimmte Items des *QMG* für Teilnehmer als „nicht altersgerecht“ betrachtet werden können. Diese Items werden mit dem numerischen Wert von „99“ versehen. Wenn ein Item mit „99“ bewertet ist, wird die Gesamtnote anteilig berechnet. Der Gesamtscore wird nicht angegeben, wenn ein Item fehlt (nicht mit 0, 1, 2, 3 oder 99 bewertet). In den Studien VIVACITY-MG3 und VIBRANCE-MG wird der Fragebogen von qualifiziertem medizinischem Fachpersonal durchgeführt und bewertet. In den gesamten Studien sollte die Durchführung von demselben medizinischen Fachpersonal für einen bestimmten Teilnehmer erfolgen.

Erhebung VIVACITY-MG3

In der Studie VIVACITY-MG3 wird der *QMG* während der doppelblinden, placebo-kontrollierten Behandlungsphase zum Screening, an Tag 1 sowie in den Wochen 2, 4, 8, 12, 16, 20, 22 und 24 (oder bei der Visite zum Ende der Behandlungsphase) erhoben. Die Acetylcholinesterase-Hemmer-Dosis des Teilnehmers muss vor der Durchführung von *MG-ADL* und *QMG* bei allen Terminen etwa 12 Stunden oder länger ausgesetzt werden. Es wird versucht, den Termin innerhalb des per-Protocol-Terminfensters zu verschieben, wenn die Dosis <12 Stunden vorher eingenommen wurde. Alle Wirksamkeitsbeurteilungen müssen ungefähr zur selben Tageszeit (± 2 Stunden) wie beim Screening und vor der Verabreichung an Infusionstagen durchgeführt werden. Die folgenden PROs müssen zuerst durchgeführt werden: *Neuro-QoL-Fatigue*, *PGIS*, *PGIC*, *MG-QoL15r*, *EQ-5D-5L*, gefolgt von *MG-ADL* und dann *QMG* (in dieser Reihenfolge) (4).

Erhebung VIBRANCE-MG

In der Studie VIBRANCE-MG wird der *QMG* zum Screening und in der aktiven Behandlungsphase an Tag 1 sowie in den Wochen 4, 8, 12, 16, 20 und 24 (oder bei der Visite zum Ende der Behandlungsphase) erhoben. Es wird empfohlen, die Acetylcholinesterase-Hemmer-Dosis des Teilnehmers vor der Durchführung von *MG-ADL* und *QMG* bei allen Terminen mindestens 6 Stunden auszusetzen. Es wird versucht, den Termin innerhalb des per-Protocol-Terminfensters zu verschieben, wenn die Dosis <12 Stunden vorher eingenommen wurde. Alle Wirksamkeitsbeurteilungen müssen ungefähr zur selben Tageszeit (± 2 Stunden) wie beim Screening und vor der Verabreichung an Infusionstagen durchgeführt werden. Die folgenden PROs müssen zuerst durchgeführt werden: *Neuro-QoL-Pediatric-Fatigue*, *PGIS*, *PGIC*, *PedsQL*, *EQ-5D-3L-Y*, gefolgt von *MG-ADL* und dann *QMG* (in dieser Reihenfolge) (6).

Operationalisierung

Für das vorliegende Nutzendossier werden folgende Operationalisierungen für den *QMG* herangezogen:

VIVACITY-MG3:

- Responderanalyse: Verbesserung um ≥ 6 Punkte zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline

VIBRANCE-MG:

- Mittlere Änderung zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline

Die Baseline ist für beide Studien definiert als der Durchschnitt des *QMG*-Gesamtscores zum Screening und zu Tag 1. Für beide Studien werden die Analysen gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2.5 erläuterten Methodik durchgeführt.

Patientenrelevanz/Validität

Symptomatik per se gilt gemäß der Verfo des G-BA (2) als patientenrelevant. Der *QMG* ist ein standardisierter, validierter klinischer Score zur Erfassung der Symptomschwere bei gMG. Der Gesamtscore des *QMG* weist gemäß wissenschaftlicher Überprüfung einen hohen Grad der Übereinstimmung zwischen unterschiedlichen Untersuchern auf (Interrater-Reliabilität) (39). Auch die Konstruktvalidität sowie die Longitudinalvalidität und Responsivität konnten in Studien gezeigt werden, sodass der *QMG* die klinische Schwere der gMG-Erkrankung in Übereinstimmung mit anderen validierten Messinstrumenten und objektiven Biomarkern erfasst und sensitiv gegenüber klinisch relevanten Veränderungen über die Zeit ist (33, 40-42). Gemäß G-BA stellt der *QMG* ein im vorliegenden Anwendungsgebiet der klinischen Versorgung etabliertes Messinstrument dar, das in Kombination mit dem MG-ADL und dem MG-QoL-15r Fragebogen zur kontinuierlichen Bewertung der Krankheitsaktivität und -schwere sowie des Therapieansprechens verwendet wird (32). Die validierte MCID beträgt für den *QMG* in Abhängigkeit des *QMG*-Baseline-Wertes ≥ 2 bis ≥ 3 Punkte (43). Das post hoc Responsekriterium von 15 % der Skalenspannweite entspricht beim *QMG* ≥ 6 Punkten. Aufgrund seiner guten Reliabilität, Responsivität und breiten Akzeptanz wird der *QMG* auch in anderen klinischen Studien mit pädiatrischen bzw. jugendlichen gMG-Patienten als primärer oder sekundärer Wirksamkeitsendpunkt eingesetzt und auch von der EMA für das pädiatrische Entwicklungsprogramm von Nipocalimab akzeptiert (14, 35, 36).

Patient Global Impression of Severity (PGIS)

Der *PGIS* ist ein patientenberichtetes, generisches Messinstrument zur Erhebung der Schwere einer Erkrankung. Es ist standardisiert und wird krankheitsübergreifend eingesetzt. Es ist eine Ein-Item-Skala und ermöglicht die Bewertung der Wahrnehmung von Krankheitssymptomen bzw. Erfassung der Schwere der Symptome durch den Patienten.

In den Studien VIVACITY-MG3 und VIBRANCE-MG wird der *PGIS* zur Bewertung der Fatigue im Zusammenhang mit gMG eingesetzt. Der Patient beantwortet folgende Frage „Bitte wählen Sie die Antwort aus, die den allgemeinen Schweregrad Ihrer Fatigue in den letzten 7 Tagen am besten beschreibt“. Die Bewertung erfolgt auf einer Skala von 1-5, bei der eine Einschätzung von 1 „Keine“ und von 5 „Sehr schwer“ entspricht.

Erhebung VIVACITY-MG3

In der Studie VIVACITY-MG3 wird der *PGIS* während der doppelblinden, placebo-kontrollierten Behandlungsphase an Tag 1 sowie in den Wochen 2, 4, 8, 12, 16, 20, 22 und 24 (oder bei der Visite zum Ende der Behandlungsphase) erhoben. Alle Wirksamkeitsbeurteilungen müssen ungefähr zur selben Tageszeit (± 2 Stunden) wie beim Screening und vor der Verabreichung an Infusionstagen durchgeführt werden. Die folgenden PROs müssen zuerst durchgeführt werden: *Neuro-QoL-Fatigue*, *PGIS*, *PGIC*, *MG-QoL15r*, *EQ-5D-5L*, gefolgt von *MG-ADL* und dann *QMG* (in dieser Reihenfolge) (4).

Erhebung VIBRANCE-MG

In der Studie VIBRANCE-MG wird der *PGIS* zum Screening und in der aktiven Behandlungsphase an Tag 1 sowie in den Wochen 4, 8, 12, 16, 20 und 24 (oder bei der Visite zum Ende der Behandlungsphase) erhoben. Alle Wirksamkeitsbeurteilungen müssen ungefähr zur selben Tageszeit (± 2 Stunden) wie beim Screening und vor der Verabreichung an Infusionstagen durchgeführt werden. Die folgenden PROs müssen zuerst durchgeführt werden: *Neuro-QoL-Pediatric-Fatigue*, *PGIS*, *PGIC*, *PedsQL*, *EQ-5D-3L-Y*, gefolgt von *MG-ADL* und dann *QMG* (in dieser Reihenfolge) (6).

Operationalisierung

Für das vorliegende Nutzendossier werden folgende Operationalisierungen für den *PGIS* herangezogen:

VIVACITY-MG3:

- Responderanalyse: Verbesserung um ≥ 1 Punkt zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline

VIBRANCE-MG:

- Mittlere Änderung zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline

Die Baseline ist für die Studie VIVACITY-MG3 definiert als der Wert zu Tag 1. Für die Studie VIBRANCE-MG ist die Baseline definiert als der zuletzt verfügbare Wert an oder vor dem Studienbesuch an Tag 1. Für beide Studien werden die Analysen gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2.5 erläuterten Methodik durchgeführt.

Patientenrelevanz/Validität

Der *PGIS* erfasst als patientenberichtetes Instrument die Bewertung des Schweregrades der Symptome durch den Patienten. Eine Verbesserung dieses Schweregrades als Einfluss auf die Krankheitssymptome ist gemäß § 2 Satz 3 der Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln (AM-NutzenV) als patientenrelevant einzustufen (44). Das post hoc Responsekriterium von 15 % der Skalenspannweite entspricht beim *PGIS* ≥ 1 Punkt. In der Vergangenheit hat der G-BA den *PGIS* in anderen Anwendungsgebieten grundsätzlich als patientenrelevant eingestuft (45-47). Auch in pädiatrischen und jugendlichen Patientenpopulationen wurde der *PGIS* bereits als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt (48). Der *PGIS* wurde zudem bereits in verschiedenen Indikationen validiert und zeigt eine hohe Konstruktvalidität (49-52).

Patient Global Impression of Change (PGIC)

Der *PGIC* ist ein patientenberichtetes, generisches Messinstrument zur Beurteilung der wahrgenommenen Veränderung des Gesundheitszustandes. Es ist standardisiert und wird krankheitsübergreifend eingesetzt. Es handelt sich um eine Ein-Item-Skala, die es dem Patienten ermöglicht, die Veränderung seiner Symptome im Verlauf der Zeit zu bewerten und dient in den Studien VIVACITY-MG3 und VIBRANCE-MG der Bewertung von Veränderung der Fatigue im Zusammenhang mit gMG im Vergleich zum Studienbeginn. Der Patient beantwortet folgende Frage „Bitte wählen Sie die Antwort aus, die die Veränderung Ihrer Fatigue im Vergleich zu Ihrem ersten Studienbesuch am besten beschreibt“. Die Bewertung erfolgt auf einer Skala von 1-7, bei der eine Einschätzung von 1 „deutlich besser“ und von 7 „deutlich schlechter“ entspricht.

Erhebung VIVACITY-MG3

In der Studie VIVACITY-MG3 wird der *PGIC* während der doppelblinden, placebo-kontrollierten Behandlungsphase in den Wochen 2, 4, 8, 12, 16, 20, 22 und 24 (oder bei der Visite zum Ende der Behandlungsphase) erhoben. Alle Wirksamkeitsbeurteilungen müssen ungefähr zur selben Tageszeit (± 2 Stunden) wie beim Screening und vor der Verabreichung an Infusionstagen durchgeführt werden. Die folgenden PROs müssen zuerst durchgeführt werden: *Neuro-QoL-Fatigue*, *PGIS*, *PGIC*, *MG-QoL15r*, *EQ-5D-5L*, gefolgt von *MG-ADL* und dann *QMG* (in dieser Reihenfolge) (4).

Erhebung VIBRANCE-MG

In der Studie VIBRANCE-MG wird der *PGIC* in der aktiven Behandlungsphase in den Wochen 4, 8, 12, 16, 20 und 24 (oder bei der Visite zum Ende der Behandlungsphase) erhoben. Alle Wirksamkeitsbeurteilungen müssen ungefähr zur selben Tageszeit (± 2 Stunden) wie beim Screening und vor der Verabreichung an Infusionstagen durchgeführt werden. Die folgenden PROs müssen zuerst durchgeführt werden: *Neuro-QoL-Pediatric-Fatigue*, *PGIS*, *PGIC*, *PedsQL*, *EQ-5D-3L-Y*, gefolgt von *MG-ADL* und dann *QMG* (in dieser Reihenfolge) (6).

Operationalisierung

Für das vorliegende Nutzendossier werden folgende Operationalisierungen für den *PGIC* herangezogen:

VIVACITY-MG3:

- Responderanalyse: Verbesserung um ≥ 1 Punkt zu Woche 24 im Vergleich zum Studienbeginn. Unter einer Verbesserung um ≥ 1 Punkt werden dabei die Antwortoptionen „ein wenig besser“, „mäßig besser“ und „sehr viel besser“ verstanden.

VIBRANCE-MG:

- Mittlere Änderung zu Woche 24 im Vergleich zum Studienbeginn

In beiden Studien werden Patienten im Rahmen der *PGIC*-Erhebung gebeten, die Veränderung im Vergleich zur ersten Studienvisite anzugeben. Für beide Studien werden die Analysen gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2.5 erläuterten Methodik durchgeführt.

Patientenrelevanz/Validität

Der *PGIC* erfasst als patientenberichtetes Instrument die Bewertung der Veränderung der Symptome durch den Patienten. Eine Veränderung der wahrgenommenen Symptomatik im Sinne der vom Patienten berichteten Verbesserung oder Verschlechterung der Symptomatik über die Zeit ist gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV als patientenrelevant einzustufen (44). Das post hoc Responsekriterium von 15 % der Skalenspannweite entspricht beim *PGIC* ≥ 1 Punkt. Es handelt sich beim *PGIC* um ein etabliertes Instrument zur Erhebung der Veränderung der Symptomatik, das in der Vergangenheit vom G-BA in anderen Anwendungsgebieten grundsätzlich als geeignet für die Bewertung des Gesundheitszustandes befunden wurde (45, 46, 53). Auch in pädiatrischen und jugendlichen Patientenpopulationen wurde der *PGIC* bereits als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt (48). Der *PGIC* wurde zudem bereits in verschiedenen Indikationen validiert und zeigt eine hohe Konstruktvalidität sowie Test-Retest-Reliabilität, sodass davon ausgegangen werden kann, dass der *PGIC* den subjektiven Gesamteindruck der Patienten über eine Veränderung ihres Gesundheitszustandes adäquat und reliabel abbildet (54-57).

European Quality of Life 5 Dimension Visual Analog Scale (EQ-5D VAS)

Ausschließlich in VIVACITY-MG3

Das Instrument *EQ-5D-5L* ist ein patientenberichtetes, generisches Messinstrument zur Erhebung des Gesundheitszustandes. Es ist standardisiert und wird krankheitsübergreifend eingesetzt. Es ist aus 2 Komponenten zusammengesetzt. Es besteht aus einem deskriptiven Teil aus 5 Dimensionen (je eine Frage für die Dimensionen Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Aktivitäten, Schmerz, Angst) mit je 5 Antwortmöglichkeiten und einer visuellen Analogskala (VAS) zum Gesundheitszustand. Die Ergebnisse des deskriptiven Teils werden in diesem Nutzendossier nicht präsentiert, da er nur populationsbezogen interpretierbar ist.

Domäne *EQ-5D VAS*: Die *EQ-5D VAS* ist eine visuelle Analogskala im Standardlayout einer vertikalen Skala mit einem Wertebereich von 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand). Befragte schätzen ihren eigenen aktuellen Gesundheitszustand auf der Skala ein.

Die *EQ-5D VAS* wird in der Studie VIVACITY-MG3 während der doppelblinden, placebo-kontrollierten Behandlungsphase an Tag 1 sowie in den Wochen 2, 4, 8, 12, 16, 20, 22 und 24 (oder bei der Visite zum Ende der Behandlungsphase) erhoben. Alle Wirksamkeitsbeurteilungen müssen ungefähr zur selben Tageszeit (± 2 Stunden) wie beim Screening und vor der Verabreichung an Infusionstagen durchgeführt werden. Die folgenden PROs müssen zuerst durchgeführt werden: *Neuro-QoL-Fatigue*, *PGIS*, *PGIC*, *MG-QoL15r*, *EQ-5D-5L*, gefolgt von *MG-ADL* und dann *QMG* (in dieser Reihenfolge) (4).

Operationalisierung

Für das vorliegende Nutzendossier werden folgende Operationalisierungen für den *EQ-5D VAS* herangezogen:

VIVACITY-MG3:

- Responderanalyse: Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline

Die Baseline ist für die Studie VIVACITY-MG3 definiert als der Wert zu Tag 1. Für die Studie VIVACITY-MG3 werden die Analysen gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2.5 erläuterten Methodik durchgeführt.

Patientenrelevanz/Validität

Die *EQ-5D VAS* ist ein patientenberichtetes, generisches Messinstrument zur Messung des Gesundheitszustandes. Es spiegelt die Auswirkungen des Gesundheitszustandes des Patienten direkt wider und ist somit in der Domäne Morbidität als patientenrelevant einzustufen. Das Erhebungsinstrument *EQ-5D VAS* ist ein verlässliches Messinstrument und ist als valides generisches Instrument zur Messung des Gesundheitszustandes weit verbreitet. Es liegen für zahlreiche Indikationen und Bevölkerungsgruppen Normwerte vor, die eine objektive Interpretation gewährleisten, u. a. für Deutschland (58). Das post hoc Responsekriterium von 15 % der Skalenspannweite entspricht beim *EQ-5D VAS* ≥ 15 Punkte. Die *EQ-5D VAS* wurde in der vorliegenden Indikation gMG bereits durch den G-BA als patientenrelevant anerkannt (31, 32).

European Quality of Life 5 Dimension Youth Visual Analog Scale (EQ-5D-Y VAS)

Ausschließlich in VIBRANCE-MG

Das Instrument *EQ-5D-3L-Y* ist ein patientenberichtetes, generisches Messinstrument zur Erhebung des Gesundheitszustandes bei Kindern. Das Instrument wurde zur Selbstbeurteilung für Kinder und Jugendliche entwickelt und kann alternativ durch einen Betreuer des Teilnehmers ausgefüllt werden. Es ist standardisiert und wird krankheitsübergreifend eingesetzt. Es ist aus 2 Komponenten zusammengesetzt. Es besteht aus einem deskriptiven Teil aus 5 Dimensionen (je eine Frage für die Dimensionen Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Aktivitäten, Schmerz, Angst) mit je 3 Antwortmöglichkeiten und einer VAS zum Gesundheitszustand. Die Ergebnisse des deskriptiven Teils werden in diesem Nutzendossier nicht präsentiert, da er nur populationsbezogen interpretierbar ist.

Domäne *European Quality of Life 5 Dimension Youth Visual Analog Scale (EQ-5D-Y VAS)*: Die *EQ-5D-Y VAS* ist eine visuelle Analogskala im Standardlayout einer vertikalen Skala mit einem Wertebereich von 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand). Befragte schätzen ihren eigenen aktuellen Gesundheitszustand (oder die jeweiligen Betreuer den des Teilnehmers) auf der Skala ein.

In der Studie VIBRANCE-MG wird die *EQ-5D-Y VAS* zum Screening und in der aktiven Behandlungsphase an Tag 1 sowie in den Wochen 4, 8, 12, 16, 20 und 24 (oder bei der Visite zum Ende der Behandlungsphase) erhoben. Alle Wirksamkeitsbeurteilungen müssen ungefähr zur selben Tageszeit (± 2 Stunden) wie beim Screening und vor der Verabreichung an Infusionstagen durchgeführt werden. Die folgenden PROs müssen zuerst durchgeführt werden: *Neuro-QoL-Pediatric-Fatigue*, *PGIS*, *PGIC*, *PedsQL*, *EQ-5D-3L-Y*, gefolgt von *MG-ADL* und dann *QMG* (in dieser Reihenfolge) (6).

Operationalisierung

Für das vorliegende Nutzendossier werden folgende Operationalisierungen für die *EQ-5D-Y VAS* herangezogen:

VIBRANCE-MG:

- Mittlere Änderung zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline

Die Baseline ist für die Studie VIBRANCE-MG definiert als der zuletzt verfügbare Wert an oder vor dem Studienbesuch an Tag 1. Für die Studie VIBRANCE-MG werden die Analysen gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2.5 erläuterten Methodik durchgeführt.

Patientenrelevanz/Validität

Die *EQ-5D-Y VAS* ist ein patientenberichtetes, generisches Messinstrument zur Messung des Gesundheitszustandes. Es spiegelt die Auswirkungen des Gesundheitszustandes des Patienten direkt wider und ist somit in der Domäne Morbidität als patientenrelevant einzustufen. Das Erhebungsinstrument *EQ-5D-Y VAS* ist ein verlässliches Messinstrument und ist als generisches Instrument zur Messung des Gesundheitszustandes in vielfältigen pädiatrischen Populationen validiert und weit verbreitet (59). Die *EQ-5D-Y VAS* wurde bereits durch den G-BA in anderen pädiatrischen und jugendlichen Patientenpopulationen als patientenrelevant anerkannt und auch von der EMA für das pädiatrische Entwicklungsprogramm von Nipocalimab akzeptiert (14, 60).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Neuro-QoL Fatigue

Ausschließlich für VIVACITY-MG3

Der *Neuro-QoL Fatigue* ist ein generisches patientenberichtetes Instrument zur Bewertung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Das Instrument umfasst 19 Items anhand derer die krankheitsbedingte Fatigue sowie deren Auswirkungen auf körperliche, mentale und soziale Aktivitäten in den vergangenen 7 Tagen erfasst werden (61, 62). Jedes Item wird auf einer 5-Punkte Likert-Skala bewertet (1=nie, 2=selten, 3=manchmal, 4=häufig, 5=immer). Der Gesamtscore des *Neuro-QoL Fatigue* ergibt sich aus der Summe der Punkte aller Items und nimmt Werte zwischen 19 bis 95 Punkten an. Dabei repräsentieren höhere Werte eine stärker ausgeprägte Fatigue. Der Gesamtscore fehlt, wenn ein Item nicht erfasst wurde.

Das Instrument *Neuro-QoL Fatigue* wird während der doppelblinden, placebokontrollierten Behandlungsphase an Tag 1 sowie in den Wochen 2, 4, 8, 12, 16, 20, 22 und 24 (oder bei der Visite zum Ende der Behandlungsphase) erhoben. Alle Wirksamkeitsbeurteilungen müssen ungefähr zur selben Tageszeit (± 2 Stunden) wie beim Screening und vor der Verabreichung an Infusionstagen durchgeführt werden. Die folgenden PROs müssen zuerst durchgeführt werden: *Neuro-QoL-Fatigue*, *PGIS*, *PGIC*, *MG-QoL15r*, *EQ-5D-5L*, gefolgt von *MG-ADL* und dann *QMG* (in dieser Reihenfolge) (4).

Operationalisierung

Für das vorliegende Nutzendossier werden folgende Operationalisierungen für den *Neuro-QoL Fatigue* herangezogen:

VIVACITY-MG3:

- Responderanalyse: Verbesserung um ≥ 12 Punkte zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline

Die Baseline ist für die Studie VIVACITY-MG3 definiert als der Wert zu Tag 1. Für die Studie VIVACITY-MG3 werden die Analysen gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2.5 erläuterten Methodik durchgeführt.

Patientenrelevanz/Validität

Fatigue gehört zu den klinisch relevanten Symptomen bei gMG und beeinflusst wesentlich die Gesundheitsbezogene Lebensqualität. Eine Verbesserung der krankheitsbedingten Fatigue (samt Auswirkungen auf Alltagsaktivitäten) ist gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV als patientenrelevant einzustufen (44). Der *Neuro-QoL Fatigue* ist ein patientenberichteter Fragebogen zur Beurteilung der Auswirkungen der krankheitsbedingten Fatigue bei neurologischen Erkrankungen und wurde bereits für Patienten mit MG validiert (63, 64).

Der *Neuro-QoL Fatigue* wurde im Rahmen des Quality of Life in Neurological Disorders-Projekts vom National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS), einer Einrichtung der National Institutes of Health (NIH), konzipiert, um patientenberichtete Outcomes spezifisch bei neurologischen Erkrankungen systematisch zu erfassen (62). Während der ebenfalls durch das NIH konzipierte und validierte Fragebogen *PROMIS Short Form Fatigue 8a*, der bereits durch den G-BA als patientenrelevant und validiert anerkannt wurde, als generisches Instrument bei einer Vielzahl von Erkrankungen zur Anwendung kommt, ist der parallel zum *PROMIS* entwickelte *Neuro-QoL Fatigue* spezifisch auf die Ausprägung neurologischer Symptome wie z. B. motorischer Einschränkungen im Kontext von Fatigue zugeschnitten (62).

Die initiale Entwicklung und psychometrische Kalibrierung des *Neuro-QoL Fatigue* wurde unter Berücksichtigung einer groß angelegten Patientenpopulation aus den neurologischen Erkrankungen Multiple Sklerose (MS), Parkinson, Epilepsie, Schlaganfall und Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) vorgenommen (65). Die initiale Validierungsstudie von Gershon et al. konnte dabei die Unidimensionalität der Skala bestätigen und eine hohe interne Konsistenz erzielen. Die Itembank wurde mittels Item-Response-Theorie (IRT) kalibriert und auf eine standardisierte T-Wert-Skala (M=50, SD=10) normiert. Damit erfüllt die *Neuro-QoL Fatigue*-Skala die zentralen Anforderungen an ein reliables und valides Instrument zur Erfassung von Erschöpfung bei neurologischen Erkrankungen (65). Zusätzlich zur initialen Validierung wurde die *Neuro-QoL Fatigue*-Skala auch spezifisch in der Indikation MG validiert (63). Auch hier konnte die Unidimensionalität der Skala bestätigt und eine hohe interne Konsistenz erzielt werden. Darüber hinaus zeigte die Skala eine hohe Test-Retest-Reliabilität bei stabilen Patienten sowie eine erwartungskonforme Konstruktvalidität durch signifikante Korrelationen mit globalen Fatigue-Einschätzungen und krankheitsspezifischen Lebensqualitätsmaßen. Im Rahmen der MG-spezifischen Untersuchung wurde eine MCID von etwa 7 T-Punkten abgeleitet (63). Die Veränderungssensitivität der Skala wurde zudem auch in einer weiteren Studie mit MG-Patienten bestätigt, sodass die Validität des Instruments zur Erfassung krankheitsbedingter Fatigue und deren Auswirkungen auf alltägliche Aktivitäten bei Patienten mit gMG gewährleistet wird (13, 64, 66). Das post hoc Responsekriterium von 15 % der Skalenspannweite entspricht beim *Neuro-QoL Fatigue* ≥ 12 Punkte.

Die inhaltliche und psychometrische Nähe zwischen dem *Neuro-QoL Fatigue* und dem *PROMIS Fatigue* wurde in der Linking-Studie von Lai et al. (2014) systematisch untersucht. Beide Instrumente zeigten eine sehr hohe interne Konsistenz und korrelierten stark miteinander, was auf eine weitgehende inhaltliche Übereinstimmung hinweist (67).

Vor dem Hintergrund der umfassenden psychometrischen Validierung und der inhaltlichen Übereinstimmung mit dem bereits anerkannten *PROMIS Fatigue*, kann der *Neuro-QoL Fatigue* als patientenrelevanter und hinreichend validierter Endpunkt zur Bewertung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit gMG herangezogen werden.

Neuro-QoL Pediatric Fatigue

Ausschließlich für VIBRANCE-MG

Der *Neuro-QoL Pediatric Fatigue* ist ein generisches patientenberichtetes Instrument zur Bewertung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen. Das Instrument umfasst 11 Items anhand derer die krankheitsbedingte Fatigue sowie deren Auswirkungen auf körperliche, mentale und soziale Aktivitäten in den vergangenen 7 Tagen erfasst wird (68). Jedes Item wird auf einer 5-Punkte Likert-Skala bewertet (1=nie, 2=selten, 3=manchmal, 4=häufig, 5=immer). Der Gesamtscore des *Neuro-QoL Fatigue* ergibt sich aus der Summe der Punkte aller Items und nimmt Werte zwischen 5 bis 55 Punkten an. Dabei repräsentieren höhere Werte eine stärker ausgeprägte Fatigue. Der Gesamtscore fehlt, wenn ein Item nicht erfasst wurde.

Das Instrument *Neuro-QoL Pediatric Fatigue* wird in der aktiven Behandlungsphase an Tag 1 sowie in den Wochen 4, 8, 12, 16, 20 und 24 (oder bei der Visite zum Ende der Behandlungsphase) erhoben. Alle Wirksamkeitsbeurteilungen müssen ungefähr zur selben Tageszeit (± 2 Stunden) wie beim Screening und vor der Verabreichung an Infusionstagen durchgeführt werden. Die folgenden PROs müssen zuerst durchgeführt werden: *Neuro-QoL Pediatric-Fatigue*, *PGIS*, *PGIC*, *PedsQL*, *EQ-5D-3L-Y*, gefolgt von *MG-ADL* und dann *QMG* (in dieser Reihenfolge) (6).

Operationalisierung

Für das vorliegende Nutzendossier werden folgende Operationalisierungen für den *Neuro-QoL Pediatric Fatigue* herangezogen:

VIBRANCE-MG:

- Mittlere Änderung zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline

Die Baseline ist für die Studie VIBRANCE-MG definiert als der zuletzt verfügbare Wert an oder vor dem Studienbesuch an Tag 1. Für die Studie VIBRANCE-MG werden die Analysen gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2.5 erläuterten Methodik durchgeführt.

Patientenrelevanz/Validität

Fatigue gehört zu den klinisch relevanten Symptomen bei gMG und beeinflusst wesentlich die Gesundheitsbezogene Lebensqualität. Eine Verbesserung der krankheitsbedingten Fatigue (samt Auswirkungen auf Alltagsaktivitäten) ist gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV als patientenrelevant einzustufen (44). Der *Neuro-QoL Pediatric Fatigue* ist ein generischer, patientenberichteter Fragebogen zur Beurteilung der Auswirkungen der krankheitsbedingten Fatigue bei Kindern und Jugendlichen.

Der *Neuro-QoL Pediatric Fatigue* für Kinder und Jugendliche ist analog zum *Neuro-QoL Fatigue* bei Erwachsenen eng verwandt mit dem Instrument *PROMIS Fatigue* sowie dem *PROMIS Pediatric Fatigue*. Alle Instrumente wurden im Rahmen des PROMIS/Neuro-QoL-Konsortium entwickelt und validiert (69). Der *Neuro-QoL Pediatric Fatigue* wurde in einer großen Stichprobe von Kindern und Jugendlichen im Alter von 8 bis 17 Jahren mit neurologischen Erkrankungen wie Epilepsie, Muskeldystrophie und Schlaganfall validiert (70, 71). Die Skala zeigt eine gute interne Konsistenz und Test-Retest-Reliabilität. Zudem korreliert die *Neuro-QoL Pediatric Fatigue*-Skala signifikant mit anderen Messinstrumenten zur Bewertung der Krankheitsschwere und Gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen wie u. a. dem *PedsQL*, der auch in MG-Studien eingesetzt wird und zeigt somit konvergente Validität (71). Eine Bewertung des *Neuro-QoL Pediatric Fatigue* durch den G-BA erfolgte bisher noch nicht. Der *Neuro-QoL Pediatric Fatigue* wurde jedoch von der EMA für das pädiatrische Entwicklungsprogramm von Nipocalimab akzeptiert (14). Insgesamt erfüllt die pädiatrische Version des *Neuro-QoL Fatigue* die methodischen Anforderungen an ein reliables und valides Instrument zur Erfassung von Fatigue bei Kindern und Jugendlichen mit neurologischen Erkrankungen und wird im Rahmen des Evidenztransfers zur Nutzenbewertung von Nipocalimab herangezogen.

Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item Scale (Revised) (MG-QoL15r)***Ausschließlich für VIVACITY-MG3***

Der *MG-QoL15r* ist ein krankheitsspezifisches, patientenberichtetes Instrument zur Erfassung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Personen mit MG. Er stellt eine überarbeitete Version des *MG-QoL15* dar und umfasst 15 Items, die verschiedene Dimensionen des täglichen Lebens abbilden, darunter körperliche, emotionale und soziale Auswirkungen der Erkrankung und auf einer 3-stufigen Likert-Skala (0=überhaupt nicht beeinträchtigt bis 2=stark beeinträchtigt) bewertet werden (72). Der Gesamtscore des *MG-QoL15r* ergibt sich aus der Summe der Punkte der 15 Items und nimmt Werte zwischen 0 bis 30 Punkten an. Ein höherer Gesamtscore repräsentiert eine stärkere Beeinträchtigung der MG-spezifischen Gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Der Gesamtscore fehlt, wenn ein Item nicht erfasst wurde.

Der *MG-QoL15r* wird während der doppelblinden, placebokontrollierten Behandlungsphase an Tag 1 sowie in den Wochen 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 22 und 24 (oder bei der Visite zum Ende der Behandlungsphase) erhoben. Die folgenden PROs müssen zuerst durchgeführt werden: *Neuro-QoL-Fatigue*, *PGIS*, *PGIC*, *MG-QoL15r*, *EQ-5D-5L*, gefolgt von *MG-ADL* und dann *QMG* (in dieser Reihenfolge). Die Veränderung des *MG-QoL15r-Gesamtscores* gegenüber der Baseline (Tag 1) wird für jeden Besuch nach Baseline berechnet (4).

Operationalisierung

Für das vorliegende Nutzendossier werden folgende Operationalisierungen für den *MG-QoL15r* herangezogen:

VIVACITY-MG3:

- Responderanalyse: Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline

Die Baseline ist für die Studie VIVACITY-MG3 definiert als der Wert zu Tag 1. Für die Studie VIVACITY-MG3 werden die Analysen gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2.5 erläuterten Methodik durchgeführt.

Patientenrelevanz/Validität

Die Gesundheitsbezogene Lebensqualität stellt ein zentrales patientenrelevantes Endpunktkriterium dar. Der *MG-QoL15r* wurde spezifisch für Patienten mit MG entwickelt und validiert, sodass Inhalte des Instruments die für die Betroffenen besonders relevanten Einschränkungen in Alltag, Mobilität, emotionaler Belastung und sozialer Teilhabe widerspiegeln (72). Die Validität und Reliabilität der überarbeiteten Version des *MG-QoL15* wurden im Rahmen der Studie von Burns et al. (2016) nachgewiesen, in welcher eine hohe interne Konsistenz, gute Test-Retest-Reliabilität sowie verbesserte Augenschein- und Inhaltsvalidität gegenüber der ursprünglichen Version gezeigt werden konnten (72). Das Instrument wurde zudem in der Vergangenheit vom G-BA im Anwendungsgebiet MG als relevantes Endpunktinstrument berücksichtigt und wird somit grundsätzlich als geeignet für die Bewertung des Gesundheitszustandes erachtet (31). Das post hoc Responsekriterium von 15 % der Skalen-spannweite entspricht beim *MG-QoL15r* ≥ 5 Punkten.

Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)

Ausschließlich für VIBRANCE-MG

Der *PedsQL* ist ein generisches patientenberichtetes Instrument zur Bewertung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Das Instrument umfasst 23 Items anhand derer die krankheitsbedingten Auswirkungen auf körperliche, emotionale, soziale und schulische Aktivitäten und Funktionen erfasst werden (73). Jedes Item wird auf einer 5-Punkte Likert-Skala bewertet (0=nie, 1=selten, 2=manchmal, 3=häufig, 4=nahezu immer). Der Gesamtscore nimmt Werte zwischen 0 bis 100 Punkten an. Dabei repräsentieren höhere Werte eine bessere Gesundheitsbezogene Lebensqualität. Der Gesamtscore fehlt, wenn ein Item nicht erfasst wurde.

Das Instrument *PedsQL* wird in der aktiven Behandlungsphase an Tag 1 sowie in den Wochen 12 und 24 (oder bei der Visite zum Ende der Behandlungsphase) erhoben. Alle Wirksamkeitsbeurteilungen müssen ungefähr zur selben Tageszeit (± 2 Stunden) wie beim Screening und vor der Verabreichung an Infusionstagen durchgeführt werden. Die folgenden PROs müssen zuerst durchgeführt werden: *Neuro-QoL-Pediatric-Fatigue*, *PGIS*, *PGIC*, *PedsQL*, *EQ-5D-3L-Y*, gefolgt von *MG-ADL* und dann *QMG* (in dieser Reihenfolge) (6).

Operationalisierung

Für das vorliegende Nutzendossier werden folgende Operationalisierungen für den *PedsQL* herangezogen:

VIBRANCE-MG:

- Mittlere Änderung zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline

Die Baseline ist für die Studie VIBRANCE-MG definiert als der zuletzt verfügbare Wert an oder vor dem Studienbesuch an Tag 1. Für die Studie VIBRANCE-MG werden die Analysen gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2.5 erläuterten Methodik durchgeführt.

Patientenrelevanz/Validität

Patienten mit gMG leiden unter krankheitsspezifischer Symptomatik, welche den allgemeinen Gesundheitszustand sowie die Gesundheitsbezogene Lebensqualität beeinträchtigen. Die zu beobachtenden Symptome sind vielfältig, darunter belastungsabhängige Muskelschwäche, Muskelschmerzen, Doppelbilder, Ptosis, Kau- und Schluckbeschwerden, Dyspnoe, Kopfhalteschwäche und Ermüdung proximaler Muskelgruppen (7). Patientenberichtete Symptomatik sowie die resultierende Einschätzung des Gesundheitszustands und Funktionalität sind unmittelbar patientenrelevante Zielgrößen (74).

In der Vergangenheit hat der G-BA den *PedsQL* in anderen pädiatrischen und jugendlichen Patientenpopulationen als patientenrelevant eingestuft sowie die Validität des Endpunkts in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits bewertet und als valide eingeschätzt (75, 76). Der *PedsQL* wurde zudem bereits in verschiedenen Indikationen validiert (77-80). Das Instrument wird von der EMA für das pädiatrische Entwicklungsprogramm von Nipocalimab akzeptiert (14). Insgesamt handelt es sich bei dem generischen Erhebungsinstrument *PedsQL* um ein gut untersuchtes Instrument zur Messung der Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen mit chronischen Erkrankungen welches daher im Rahmen des Evidenztransfers zur Nutzenbewertung von Nipocalimab herangezogen wird.

Verträglichkeit

Unerwünschte Ereignisse

In den Studien VIVACITY-MG3 und VIBRANCE-MG werden alle ab der Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation auftretenden therapiebedingten unerwünschte Ereignisse (Treatment-Emergent Adverse Events, TEAE) in die Analyse einbezogen. Die Klassifizierung der UE erfolgt in der Studie VIVACITY-MG3 im Ermessen des Prüfarztes gemäß einer präspezifizierten, generellen Einteilung in die Schweregrade mild, moderat und schwer.

Die Codierung der UE wird gemäß MedDRA v26.1 vorgenommen (9, 81).

Im Rahmen der Nutzenbewertung werden die folgenden Gesamtraten der Verträglichkeit dargestellt:

- Jegliche unerwünschten Ereignisse (UE) (ergänzend dargestellt)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
- UE, die zum Tod führen
- UE, die zum Therapieabbruch führen

Weiterführend erfolgt eine Darstellung der Verträglichkeit auf Ebene der nach MedDRA kodierten System Organ Classes (SOC) und Preferred Terms (PT). Die auftretenden SOC und PT werden, wenn erforderlich, entsprechend der MedDRA-Datenbank von der englischen Sprache in die deutsche Sprache übersetzt.

Die folgenden *UE von besonderem Interesse* sind präspezifiziert und werden im vorliegenden Dossier berichtet. Die MedDRA-Suchbegriffe bzw. Definitionen der *UE von besonderem Interesse* sind dem SAP und Protokoll zu entnehmen (3, 5):

- Infektionen
- Hypoalbuminämie
- Opportunistische Infektionen

- Venöse Thromboembolie
- Infusionsreaktion
- Reaktion an der Infusionstelle
- Serumkrankheitsähnliche Reaktion
- Anaphylaktische Reaktion
- Möglicherweise verbunden mit Glukokortikoidtoxizität
- Potenziell mit Missbrauch in Verbindung stehend
- Hyperlipidämie
- Aktivierung eines latenten Virus
- Myasthenia gravis
- Überempfindlichkeitsreaktion
- Suizidgedanken und suizidales Verhalten
- Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE)

Operationalisierung

Die in diesem Nutzendossier festgelegten Schwellenwerte für eine Darstellung der SOC und PT folgen für die Studie VIVACITY-MG3 den in Abschnitt 4.3.1 vom G-BA definierten Anforderungen:

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

Die Gesamtrate der Abbrüche wegen UE wird vollständig dargestellt. Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene werden vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt.

VIVACITY-MG3:

- Patienten mit Ereignis unter Anwendung der aufgeführten Schwellenwerte für die Darstellung der SOC und PT
- Für die vergleichenden Auswertungen zur Verträglichkeit werden das RR, das Odds Ratio (OR) und die Risikodifferenz (RD) berichtet, welche mittels stratifizierter CMH-Methode (CMH: Cochran-Mantel-Haenszel) berechnet werden.

VIBRANCE-MG:

- Vollständige deskriptive Darstellung der Patienten mit Ereignis ohne Anwendung von Schwellenwerten

Patientenrelevanz/Validität

Nahezu alle Arzneimittel üben, neben erwünschten Wirkungen, auch unerwünschte Wirkungen auf den menschlichen Körper aus. Die Bedeutung unerwünschter Ereignisse ist abhängig von ihrem Schweregrad, der Häufigkeit sowie der Reversibilität ihrer Symptome. Insbesondere Schwerwiegende und irreversible unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind Gegenstand der Entscheidung über die Verkehrsfähigkeit von Arzneimitteln im Rahmen ihrer arzneimittelrechtlichen Zulassung.

Die unerwünschten Ereignisse können dabei aufgrund ihrer Symptomatik unmittelbar die Gesundheitsbezogene Lebensqualität beeinflussen. Zusätzlich können unerwünschte Ereignisse zu einer Veränderung oder zum Absetzen der ursprünglich gewählten Therapie führen, was mit der Reduktion der Effektivität der Behandlung einhergehen kann. Daher ist eine Verringerung von Nebenwirkungen entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV patientenrelevant (44).

Die Erfassung der UE erfolgt unter Einhaltung der International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) Leitlinien für Good Clinical Practice (GCP) sowie EU-Leitlinien zur Pharmakovigilanz für Humanarzneimittel (Good Pharmacovigilance Practices (GVP)). Die Endpunkte zu den UE werden zudem mit Hilfe international verbindlicher Vorgaben nach der MedDRA-Systematik kodiert. Damit sind sie gemäß internationaler Standards erfasst und validiert.

Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)

Die *Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)* ist ein standardisiertes, halbstrukturiertes Erhebungsinstrument, das von klinischem Fachpersonal eingesetzt wird, um das Auftreten, die Schwere sowie die Häufigkeit von Suizidgedanken und suizidalen Verhaltensweisen innerhalb eines definierten Beobachtungszeitraums systematisch zu erfassen. Die *C-SSRS* ist als Interviewleitfaden konzipiert, dessen Items in Form direkt formulierter Fragen vorliegen. Die Antworten werden binär (Ja/Nein) erhoben und erlauben eine klare Zuordnung der Ergebnisse zu festgelegten Kategorien. Die Kategorien sind entlang eines Schweregrades geordnet, der sowohl suizidale Ideation (Gedanken) als auch suizidales Verhalten umfasst. Das Instrument differenziert dabei zwischen verschiedenen Manifestationen und Intensitäten der Suizidalität (82).

Im Rahmen der Studien VIVACITY-MG3 und VIBRANCE-MG werden suizidale Gedanken und Verhaltensweisen zum Screening und zu Baseline sowie das Auftreten interventions-assoziiert suizidaler Gedanken und suizidalen Verhaltens im Studienverlauf mithilfe der *C-SSRS* systematisch erhoben und bewertet. Dabei werden zwei Versionen des interviewbasierten *C-SSRS* eingesetzt: Die Baseline/Screening-Version wird während der Screening-Visite eingesetzt und erfragt sowohl für die bisherige Lebenszeit als auch für die letzten 6 Monate. Die „Seit der letzten Visite“-Version wird bei allen folgenden Visiten bei denen *C-SSRS* erhoben wird bis zum Ende der Studie verwendet und erfragt für den Zeitraum seit der letzten Visite.

Erhebung VIVACITY-MG3

In der Studie VIVACITY-MG3 wird die *C-SSRS* während der doppelblinden, placebo-kontrollierten Behandlungsphase zum Screening, an Tag 1 sowie in den Wochen 2, 4, 8, 12, 16, 20 und 24 (oder bei der Visite zum Ende der Behandlungsphase) erhoben. Die Durchführung der *C-SSRS* sollte nach Durchführung der Wirksamkeitsuntersuchungen erfolgen.

Erhebung VIBRANCE-MG

In der Studie VIBRANCE-MG wird die *C-SSRS* zum Screening (*C-SSRS Children's Baseline/Screening, Version 6/23/10 (83)*) sowie während der aktiven Behandlungsphase (*C-SSRS Children's Since Last Visit, Version 6/23/10 (84)*) an Tag 1 sowie in den Wochen 4, 8, 12, 16, 20 und 24 (oder bei der Visite zum Ende der Behandlungsphase) erhoben. Die Durchführung der *C-SSRS* sollte nach Durchführung der patientenberichteten Wirksamkeitsuntersuchungen, jedoch vor Durchführung weiterer Tests oder Prozeduren erfolgen.

Operationalisierung

Für das vorliegende Nutzendossier werden folgende Operationalisierungen für die *C-SSRS* herangezogen:

Die Veränderung von der Baseline-Kategorie zur schlechtesten Post-Baseline-Kategorie im Rahmen der aktiven Behandlungsphase erfolgt für beide Studien unter Zusammenfassung in die Kategorien „Keine Suizidgedanken oder suizidales Verhalten“, „suizidale Gedanken“ und „suizidales Verhalten“.

VIVACITY-MG3:

- Veränderung von der Baseline-Kategorie zur schlechtesten Post-Baseline-Kategorie
- Anteil der Patienten in den 3 Kategorien zu Woche 24 und binäre Auswertung (das RR, das OR und die RD)

VIBRANCE-MG:

- Vollständige deskriptive Darstellung der Patienten mit Ereignis in den 3 Kategorien ohne Anwendung von Schwellenwerten

Die Baseline ist für die Studie VIVACITY-MG3 definiert als der Wert zu Tag 1. Für die Studie VIBRANCE-MG ist die Baseline definiert als der zuletzt verfügbare Wert an oder vor dem Studienbesuch an Tag 1. Für beide Studien werden die Analysen gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2.5 erläuterten Methodik durchgeführt.

Patientenrelevanz/Validität

Die C-SSRS ist ein standardisiertes, krankheitsübergreifendes Instrument zur Erfassung von Suizidgedanken- und verhalten. gMG ist eine chronische Erkrankung bei der Patienten Symptome wie Fatigue, Muskelschwäche und eingeschränkte Mobilität erleben können – spürbare Beeinträchtigungen, die sich erheblich auf die Lebensqualität der Betroffenen auswirken. Chronische, funktionell stark beeinträchtigende Erkrankungen sowie begrenzte limitierte therapeutische Optionen begünstigen das Auftreten depressiver Verstimmungen. Anhaltende körperliche Einschränkungen und reduzierte Lebensqualität bei begrenzten Therapiemöglichkeiten können die Entwicklung von Angststörungen oder manifesten depressiven Erkrankungen fördern und zu einem erhöhten Risiko für suizidalen Gedanken oder suizidalen Verhalten führen (85-87). Vor diesem Hintergrund ist die systematische Erfassung psychischer Belastung im Rahmen der Nutzenbewertung gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV von besonderer Bedeutung, da diese Aspekte sowohl Morbidität als auch Mortalität betreffen können. Die C-SSRS wurde sowohl bei Jugendlichen als auch bei Erwachsenen untersucht und zeigt eine gute prädiktive, konvergente und divergente Validität und damit eine hohe Übereinstimmung mit anderen etablierten Skalen zur krankheitsübergreifenden Erfassung des suizidalen Risikos (82, 88).

4.2.5.2.4 Analysepopulationen

Aus der durch den G-BA definierten zVT ergeben sich mehrere Teilanwendungsgebiete für Erwachsene und Jugendliche. Um die Ergebnisse der Studie VIVACITY-MG3 für den Evidenztransfer auf die nutzenbewertungsrelevante Teilpopulation der jugendlichen Patienten zuzuschneiden, die gegenüber der zVT BSC verglichen wird, wird der Zuschnitt der Studie VIVACITY-MG3 über folgende Teilpopulation definiert:

„Patienten mit AChR-Antikörper-positiver nicht-refraktärer gMG, oder mit MuSK-Antikörper-positiver gMG, die für eine Zusatztherapie zur Standardtherapie in Frage kommen“

Nähere Angaben zum Zuschnitt der Studie VIVACITY-MG3 sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1.2 zu entnehmen. Für die Studie VIBRANCE-MG wird die gesamte Studienpopulation herangezogen.

Die Analysen der betrachteten Endpunkte werden dabei jeweils in den folgenden Analysepopulationen für beide Studien durchgeführt (s. Tabelle 4-7 und Tabelle 4-8):

- **ITT-Population:** Für die Studie VIVACITY-MG3 definiert als die Population aller randomisierten Studienteilnehmer (unter Berücksichtigung des Zuschnitts) sowie in der Studie VIBRANCE-MG definiert als alle eingeschlossenen Studienteilnehmer, die für den primären Endpunkt auswertbar sind (eine Person hat die Einwilligungserklärung unterschrieben, jedoch während des Screenings nicht die Einschlusskriterien erfüllt).
- **Safety-Population:** definiert als die Population aller randomisierten Studienteilnehmer (Studie VIVACITY-MG3, unter Berücksichtigung des Zuschnitts) bzw. alle eingeschlossenen Studienteilnehmer, die für den primären Endpunkt auswertbar sind (Studie VIBRANCE-MG), die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung (vollständig oder teilweise) erhalten haben.

Tabelle 4-7: Analyse-Populationen in der Studie VIVACITY-MG3 im Zuschnitt

Analysepopulation	Nipocalimab + SoC	Placebo + SOC	Gesamt	Angewendet auf folgende Endpunkte
ITT-Population	51	40	91	MG-ADL, QMG, EQ-5D VAS, PGIS, PGIC, Neuro-QoL Fatigue, MG-QoL15r
Safety-Population	51	39	90	Verträglichkeit, C-SSRS
Abkürzungen: C-SSRS: Columbia Suicide Severity Rating Scale; EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimension Visual Analog Scale; ITT: Intention to treat; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MG-QoL15r: Myasthenia Gravis – Quality of Life (Revised); Neuro-QoL: Quality of Life in Neurological Disorders; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; QMG: Quantitative Myasthenia Gravis; SoC: Standard of Care. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (89).				

Tabelle 4-8: Analyse-Populationen in der Studie VIBRANCE-MG

Analysepopulation	Nipocalimab + SoC	Angewendet auf folgende Endpunkte
ITT-Population	8 ^a	MG-ADL, QMG, EQ-5D-Y VAS, PGIS, PGIC, Neuro-QoL Pediatric Fatigue, PedsQL
Safety-Population	8 ^a	Verträglichkeit, C-SSRS
a: Von den 8 Studienteilnehmern, die für den primären Endpunkt auswertbar sind, haben 7 die aktive Behandlungsphase von 24 Wochen abgeschlossen, ein Studienteilnehmer befindet sich noch in der aktiven Behandlungsphase. Abkürzungen: C-SSRS: Columbia Suicide Severity Rating Scale; EQ-5D-Y VAS: European Quality of Life 5 Dimension Youth Visual Analog Scale; ITT: Intention to treat; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; Neuro-QoL: Quality of Life in Neurological Disorders; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; QMG: Quantitative Myasthenia Gravis; SoC: Standard of Care. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (90)		

4.2.5.2.5 Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik

Im vorliegenden Dossier werden Ergebnisse der Studien VIVACITY-MG3 und VIBRANCE-MG präsentiert. Für die Subgruppenanalysen wird die eingesetzte statistische Methodik in Abschnitt 4.2.5.5 erläutert. Detaillierte Angaben zur Operationalisierung der Endpunkte finden sich in Abschnitt 4.2.5.2.2 sowie den entsprechenden Kapiteln des Abschnitts 4.3.1.3. Die verwendeten Analysepopulationen finden sich in Tabelle 4-7 und Tabelle 4-8.

VIVACITY-MG3

Wenn nicht anders angegeben, gelten die folgenden Erläuterungen zu den eingesetzten statistischen Methoden der Studie VIVACITY-MG3:

Die Stratifizierungsfaktoren in den verwendeten stratifizierten Auswertungen sind die in der Studie VIVACITY-MG3 zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren Autoantikörperstatus (Anti-AChR-positiv und/oder Anti-MuSK-positiv, Anti-AChR-negativ und Anti-MuSK-negativ), MG-ADL-Gesamtscore an Tag 1 (≤ 9 , > 9) und Region (Ostasien, USA, Rest der Welt). Sofern nicht anders angegeben, werden 95 %-KI und p-Werte geeigneter statistischer Tests mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5 % durchgeführt.

Bei den Endpunkten der Studie VIVACITY-MG3 handelt es sich abseits der Verträglichkeit um patientenberichtete Endpunkte. In diesem Dossier werden für die Auswertung der patientenberichteten Endpunkte Responderanalysen dargestellt. Responderanalysen weisen für eine klinische Bewertung von Effekten Vorteile gegenüber einer Analyse von standardisierten Mittelwertdifferenzen auf (91). Dieses ist in Einklang mit dem Methodenpapier 7.0 des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (74), welches bei Vorliegen von sowohl Responderanalysen als auch von stetigen Daten die Responderanalysen heranzieht. Im vorliegenden Dossier werden für die jeweilige Skala bzw. den jeweiligen Fragebogen alle präspezifizierten MCIDs dargestellt, die mindestens 15 % der Skalenspannweite entsprechen. Trifft dies auf keine der MCIDs zu wird alternativ das Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite gemäß den Vorgaben des IQWiG Methodenpapiers (74) und der Modulvorlage des G-BA dargestellt. Die klinisch bedeutsamen Veränderungen werden durch den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um die klinisch bedeutsame Relevanzschwelle dargestellt. Tabelle 4-9 zeigt die im vorliegenden Dossier berichteten Schwellenwerte je Studie. Es werden die Effektmaße OR, RR und RD jeweils mit zugehörigem 95 %-KI und p-Wert berechnet. Zum Vergleich des Therapieeffekts zwischen Nipocalimab vs. Placebo wird ein zweiseitiger CMH-Test zum Signifikanzniveau 0,05, stratifiziert nach den o. g. Stratifizierungsfaktoren durchgeführt.

Um das ITT-Prinzip für die im vorliegenden Dossier präsentierten Analysen vollumfänglich umzusetzen, gehen alle erhobenen Daten unverändert, d. h. unabhängig von den im SAP präspezifizierten Interkurrenten Ereignissen (Intercurrent Events, ICE) in der Studie VIVACITY-MG3 in die Analysen der Wirksamkeitsendpunkte ein. Das Vorgehen entspricht in dem Sinne der *Treatment Policy*-Strategie. Fehlende Werte für die patientenrelevanten dichotomen Endpunkte werden in der Studie VIVACITY-MG3 als Non-Responder imputiert.

Protokollgemäß werden die PRO bei Abbruch der Studienmedikation bis zum Ende der doppel-blind placebokontrollierten Phase erhoben, sofern nicht eine klinische Verschlechterung mit Hospitalisierung oder Notfalltherapie vorliegt. Tritt einer der beiden letzteren Fälle ein, werden die PRO letztmalig bei der Visite nach Abbruch der Studienmedikation erhoben, die zum Zeitpunkt des Abbruchs der Studienintervention durchgeführt werden soll. Werte, die aufgrund von Abbrüchen der Studienintervention (jeglicher Ursache) fehlen, werden ebenfalls im Sinne einer Non-Responder Imputation (NRI) ersetzt. Präspezifizierte Analysen unter Berücksichtigung des EU-Estimands werden für die Endpunkte *MG-ADL* und *QMG* ergänzend im Rahmen der Zusatzanalysen berichtet (89).

Tabelle 4-9: Im Dossier dargestellte MCID/Schwellenwerte je Endpunkt

Endpunkt	Spannweite	Im Dossier dargestellte MCID/ Schwellenwerte ^a
MG-ADL-Gesamtscore	0-24	≥4
QMG-Gesamtscore	0-39	≥6
EQ-5D VAS	0-100	≥15
PGIS	1-5	≥1
PGIC	1-7	≥1
Neuro-QoL Fatigue	19-95	≥12
MG-QoL15r	0-30	≥5
a: Präspezifizierte Responsekriterien im Sinne einer MID liegen für alle Endpunkte unterhalb von 15 %, sodass post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15% herangezogen werden. Abkürzungen: EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimension Visual Analog Scale; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MG-QoL15r: Myasthenia Gravis – Quality of Life (Revised); Neuro-QoL: Quality of Life in Neurological Disorders; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; QMG: Quantitative Myasthenia Gravis.		

Für die Auswertung der Verträglichkeitsendpunkte werden die Effektmaße OR, RR und RD jeweils mit zugehörigem 95 %-KI und p-Wert analog zu der oben beschriebenen Methodik für die PRO Endpunkte berechnet. Die Berechnungen erfolgen stratifiziert nach den zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren. Da die Behandlungs- und Beobachtungszeiten in den Studienarmen vergleichbar sind, werden keine zeitadjustierten Analysen durchgeführt.

VIBRANCE-MG

Wenn nicht anders angegeben, gelten die folgenden Erläuterungen zu den eingesetzten statistischen Methoden der Studie VIBRANCE-MG:

Bei den Endpunkten der Studie VIBRANCE-MG handelt es sich abseits der Verträglichkeit um PRO-Endpunkte. Für die Auswertung der PRO-Endpunkte werden deskriptiv Mittelwert, Minimum und Maximum der Werte der Studienteilnehmer und die Veränderungen zu Baseline der Werte der Studienteilnehmer zu Woche 24 dargestellt.

Fehlende Werte für die patientenrelevanten dichotomen Endpunkte werden in der Studie VIBRANCE-MG nicht imputiert. Protokollgemäß werden die PRO bei Abbruch der Studienmedikation bis zum Ende der aktiven Behandlungsphase erhoben, auch bei einer klinischen Verschlechterung mit Hospitalisierung oder Notfalltherapie. Kann ein Studienteilnehmer an den geplanten Untersuchungen nicht bis Woche 24 teilnehmen, soll eine Visite nach Abbruch der Studienmedikation so schnell wie möglich erfolgen sowie 8 Wochen nach letzter Dosis der Studienmedikation eine Safety-Follow-up Visite (6). Werte, die aufgrund von Abbrüchen der Studienintervention (jeglicher Ursache) fehlen, werden ebenfalls nicht imputiert.

Für die Auswertung der Verträglichkeitsendpunkte erfolgt eine deskriptive Darstellung der Anzahl eingetretener Ereignisse.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

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.

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

Für die Studie VIVACITY-MG3 werden die im folgenden aufgeführten präspezifizierten Subgruppenanalysen dargestellt. Für die Studie VIBRANCE-MG wurde ausschließlich die Subgruppe *Kohorte* (Kohorte 1: Jugendliche zwischen 12 und <18 Jahren vs. Kohorte 2: Kinder zwischen 2 und <12 Jahren) als zu untersuchende Subgruppe präspezifiziert (5). Für das vorliegende Anwendungsgebiet ist ausschließlich Kohorte 1 relevant, für die eine Darstellung im Dossier erfolgt. Somit entfällt eine Darstellung der präspezifizierten Subgruppe für die Studie VIBRANCE-MG.

Übersicht über die Subgruppen

Für die Studie VIVACITY-MG3 wurden umfangreiche Subgruppenanalysen durchgeführt, um potenzielle Effektmodifikatoren, d. h. Faktoren, welche die Effekte beeinflussen könnten, zu untersuchen. Tabelle 4-10 zeigt alle Subgruppen der patientenrelevanten Endpunkte der Studie VIVACITY-MG3, die auf beide Studienarme angewandt wurden, inkl. ihrer kategorialen Operationalisierung.

Im SAP waren ursprünglich die Subgruppen

- Autoantikörper (Seropositiv vs. Seronegativ)
- Autoantikörperstatus (Seronegativ vs. Anti-AChR-positiv (unabhängig ob Anti-MuSK-positiv) vs. Anti-MuSK-positiv (Anti-MuSK-positiv, Anti-AChR-negativ) vs. Anti-LRP4-positiv (LRP4: Lipoprotein-Rezeptor-ähnliches Protein 4) (Anti-LRP4-positiv, Anti-AChR-negativ, und Anti-MuSK-negativ)
- Land (Belgien vs. Kanada vs. China vs. Tschechische Republik vs. Frankreich vs. Deutschland vs. Italien vs. Japan vs. Mexiko vs. Polen vs. Spanien vs. Südkorea vs. Schweden vs. Taiwan vs. USA)

präspezifiziert. Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst ausschließlich seropositive Studienteilnehmer, entsprechend wird die Studienpopulation für die Auswertungen im vorliegenden Dossier zugeschnitten (s. Abschnitt 4.3.1.2.1.2). Entsprechend entfällt eine Darstellung der Subgruppen *Autoantikörper* und *Autoantikörper Status* da in beiden Subgruppen einzelne Subgruppenmerkmale keine Patienten umfasst und somit gemäß Modulvorlage nicht darzustellen sind (< mindestens 10 Patienten je Subgruppenmerkmal). Dies gilt ebenfalls für die Subgruppe *Land* bei der mehrere Subgruppenmerkmale ebenfalls weniger als 10 Patienten umfassen.

Tabelle 4-10: Subgruppen für die Studie VIVACITY-MG3

Subgruppe	Subgruppenmerkmal (kategoriale Operationalisierung)	Präspezifizierung Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit
Geschlecht	• Männlich • Weiblich	a), b)
Alter (Jahre)	• 18 bis <45 • 45 bis <65 • ≥65	a), b)
Ethnie	• Weiß • Nicht-weiß	a), b)
Region	• Ostasien (Japan, China, Südkorea, Taiwan) • USA • EU/ Rest der Welt	a), b)
BMI zu Baseline (kg/m ²)	• Normal (<25) • Übergewichtig (25 bis <30) • Adipös (≥30)	a), b)
MG-ADL Gesamtscore zu Baseline	• ≤9 • >9	a)
Stabile gMG Therapie	• Ohne Immunsuppressiva • Mit Immunsuppressiva	a), b)
Dauer der gMG	• ≤5 • >5	a)
Alter bei Krankheitsbeginn der gMG (Jahre)	• ≤50 • >50	a)
a: Auswertungen für diese Subgruppen sind nur für den primären Endpunkt der Studie VIVACITY-MG3 präspezifiziert, jedoch nicht für weitere Endpunkte. Die Subgruppenanalysen sind dennoch für alle im vorliegenden Dossier dargestellten Endpunkte durchgeführt worden. b: Für diese Subgruppen sind deskriptive Auswertungen für die Endpunkte der Verträglichkeit präspezifiziert. Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index; EU: Europäische Union; gMG: generalisierte Myasthenia gravis; kg: Kilogramm; m²: Quadratmeter; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; SAP: Statistical Analysis Plan; USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America). Quelle: SAP VIVACITY-MG3 (3).		

Begründung für die Trennpunkte bei der Kategorisierung von Subgruppenmerkmalen

Die Trennpunkte aller Subgruppen entsprechen allgemein gebräuchlichen Abgrenzungen oder gebräuchlichen Einteilungen im Anwendungsgebiet und sind sinnvoll, da so merkmalspezifische Unterschiede erkannt werden könnten. Die Wahl der Trennpunkte basiert bei den im SAP präspezifizierten Subgruppenkategorien auf der Präspezifizierung der Trennpunkte in der Studie (3).

Methodik der Subgruppenanalysen

Die Berechnung der Effektschätzer erfolgt für die Subgruppen analog zu den in Abschnitt 4.2.5.2.5 erläuterten Methoden für die Hauptanalysen, jedoch ohne die zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren. Effektunterschiede zwischen Subgruppenkategorien werden mittels Interaktionstest bewertet. Als Interaktionstests werden abhängig vom jeweiligen Endpunkt Interaktionsterme zwischen der Therapievariable und der entsprechenden Subgruppenvariable im statistischen Modell berücksichtigt.

Für die binären Endpunkte wird der p-Wert des Interaktionsterms mittels eines logistischen Regressionsmodells ermittelt. Das jeweilige statistische Modell beinhaltet Terme für den Behandlungsarm, die Subgruppenvariable sowie die Interaktion zwischen Behandlungsarm und Subgruppenvariable. Die Berechnung erfolgt ohne die zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren. Im Ergebnisteil wird als Interaktions-p-Wert der p-Wert des Interaktionsterms basierend auf einem type III sums of squares-Test angegeben.

Für die Beurteilung, ob zwischen den Trennpunkten einer Subgruppe Homogenität herrscht, wird der p-Wert des Interaktionstests herangezogen. Die Interaktions-p-Werte werden dazu für jeden Endpunkt tabellarisch dargestellt. Laut IQWiG-Methodenpapier (74) liegt bei einem p-Wert $<0,05$ im Interaktionstest ein Beleg für eine Interaktion vor. In einem solchen Fall werden die Ergebnisse separat für die Subgruppenkategorien präsentiert und diskutiert. Anhand der Lage der Effektschätzer wird untersucht, ob eine quantitative oder qualitative Interaktion vorliegt. Sind die betrachteten Effektschätzer gleichgerichtet, so liegt eine quantitative Interaktion vor. Bei einer qualitativen Interaktion sind die Effektschätzer nicht gleichgerichtet.

Für den Fall, dass kein Beleg für eine Interaktion vorliegt, wird keine nach Subgruppenkategorie getrennte Analyse präsentiert, diese sind jedoch in den von Johnson & Johnson durchgeführten Zusatzanalysen enthalten (89) und in Anhang 4-G dargestellt.

Bei diesem Vorgehen ist unbedingt zu berücksichtigen, dass klinische Studien nicht auf Subgruppenanalysen gepowert sind und daher das Problem des multiplen Testens zu beachten ist. Das bedeutet, dass aufgrund der Testung einer Vielzahl von statistischen Hypothesen eine gewisse Anzahl bereits aufgrund der Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % zu einem falsch positiven Ergebnis führen kann. Dieses Problem ist bei der Durchführung der großen Anzahl an Interaktionstests gegeben und ist daher bei der Interpretation der Ergebnisse zu bedenken. Des Weiteren muss bei der Interpretation ebenfalls beachtet werden, dass innerhalb der Subgruppen zum Teil sehr kleine Fallzahlen auftreten. Daher werden für alle Subgruppen, bei denen der p-Wert der Interaktionstests $<0,05$ ist und bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen und bei binären Endpunkten in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind, die detaillierten Ergebnisse berichtet. Um dem Umstand der Multiplizität und der geringen Fallzahlen Rechnung zu tragen, werden alle Subgruppenanalysen unstratifiziert durchgeführt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

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

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

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).

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

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

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

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

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-11: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
VIVACITY-MG3 (MOM-M281-011)	ja	ja	laufend	Behandlungsphase von 24 Wochen	Arm A: Nipocalimab + SoC Arm B: Placebo + SoC
Abkürzungen: RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SoC: Standard of Care.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-11 entsprechen dem Stand vom 10.10.2025.

Die Erwachsenenstudie VIVACITY-MG3 wird im Rahmen eines Evidenztransfers zur Nutzenbewertung des Teilanwendungsgebietes D) „Jugendliche Patienten (12-17 Jahre) mit gMG, die Antikörper gegen AChR aufweisen und nicht refraktär sind oder Antikörper gegen MuSK aufweisen und die für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie in Frage kommen“ für die jugendlichen Patienten herangezogen.

Für die Teilanwendungsgebiete A) und B) (erwachsene Patienten) und das Teilanwendungsgebiet C) (jugendliche Patienten) liefert die Erwachsenenstudie VIVACITY-MG3 keine Evidenz gegenüber der definierten zVT.

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
VIVACITY-MG3 (MOM-M281-011)	Wird nicht für die Nutzenbewertung der Teilanwendungsgebiete A), B) und C) herangezogen, sondern dient der Nutzenbewertung zu Teilanwendungsgebiet D) im Rahmen des Evidenztransfers
Abkürzungen: RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial).	

Die zulassungsbegründende Studie VIVACITY-MG3 vergleicht die Intervention Nipocalimab + SoC mit Placebo + SoC.

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.]

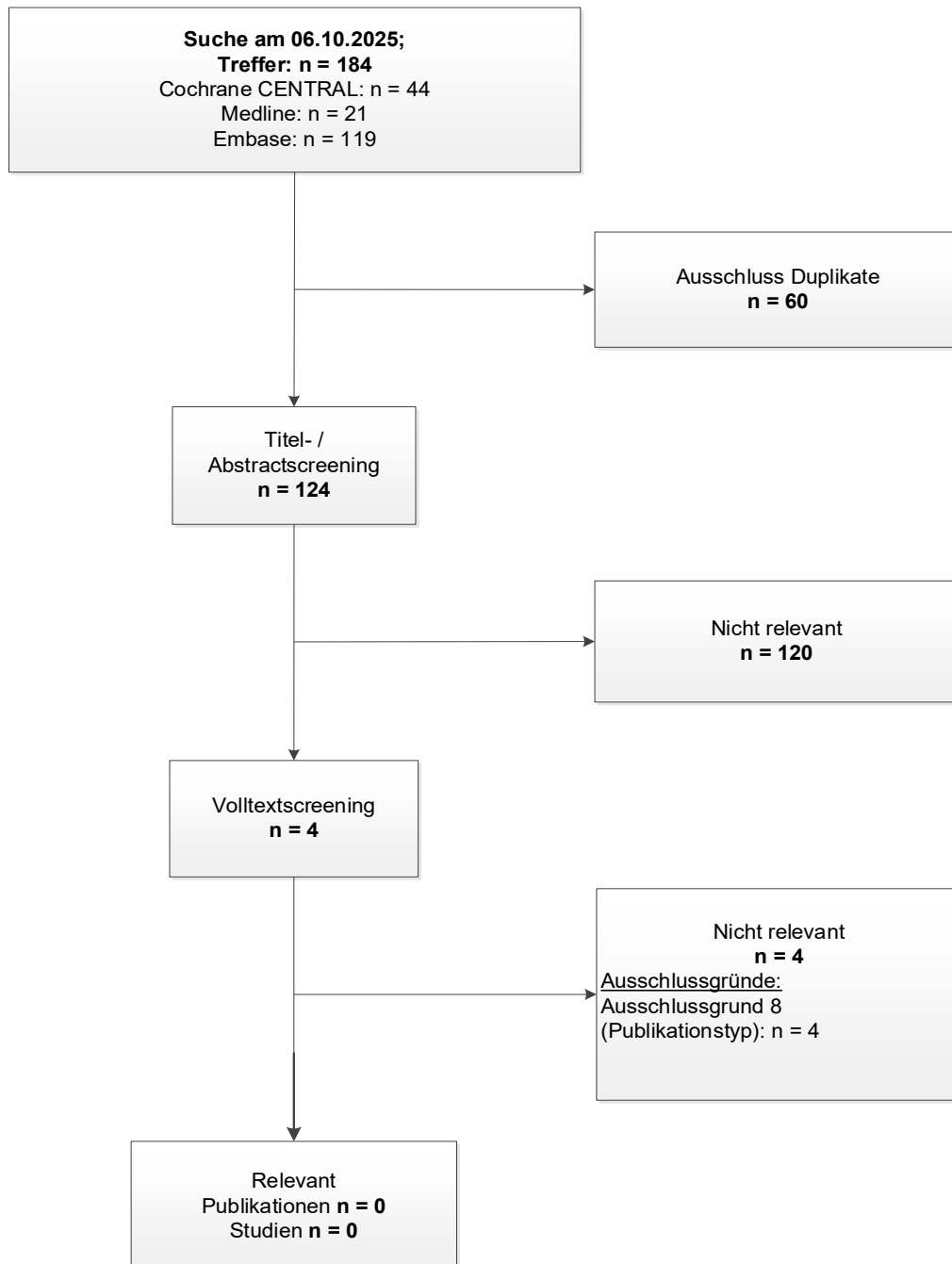
Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

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

Es wurde am 06.10.2025 zunächst eine bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane CENTRAL durchgeführt, um relevante RCT für die Teilpopulationen A) und B) mit dem zu bewertenden Arzneimittel Nipocalimab im direkten Vergleich mit entweder Eculizumab oder Efgartigimod alfa oder Ravulizumab oder Rozanolixizumab oder Zilucoplan als Vergleichstherapie zu identifizieren.

Die Suche nach Publikationen mit Nipocalimab in der gegenständlichen Indikation ergab zum Suchzeitpunkt eine Trefferzahl von insgesamt 184 Publikationen. Nach Ausschluss der Duplikate (n=60) wurden in einem zweiten Schritt die verbleibenden 124 Publikationen hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien selektiert (Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-3 und Tabelle 4-4).

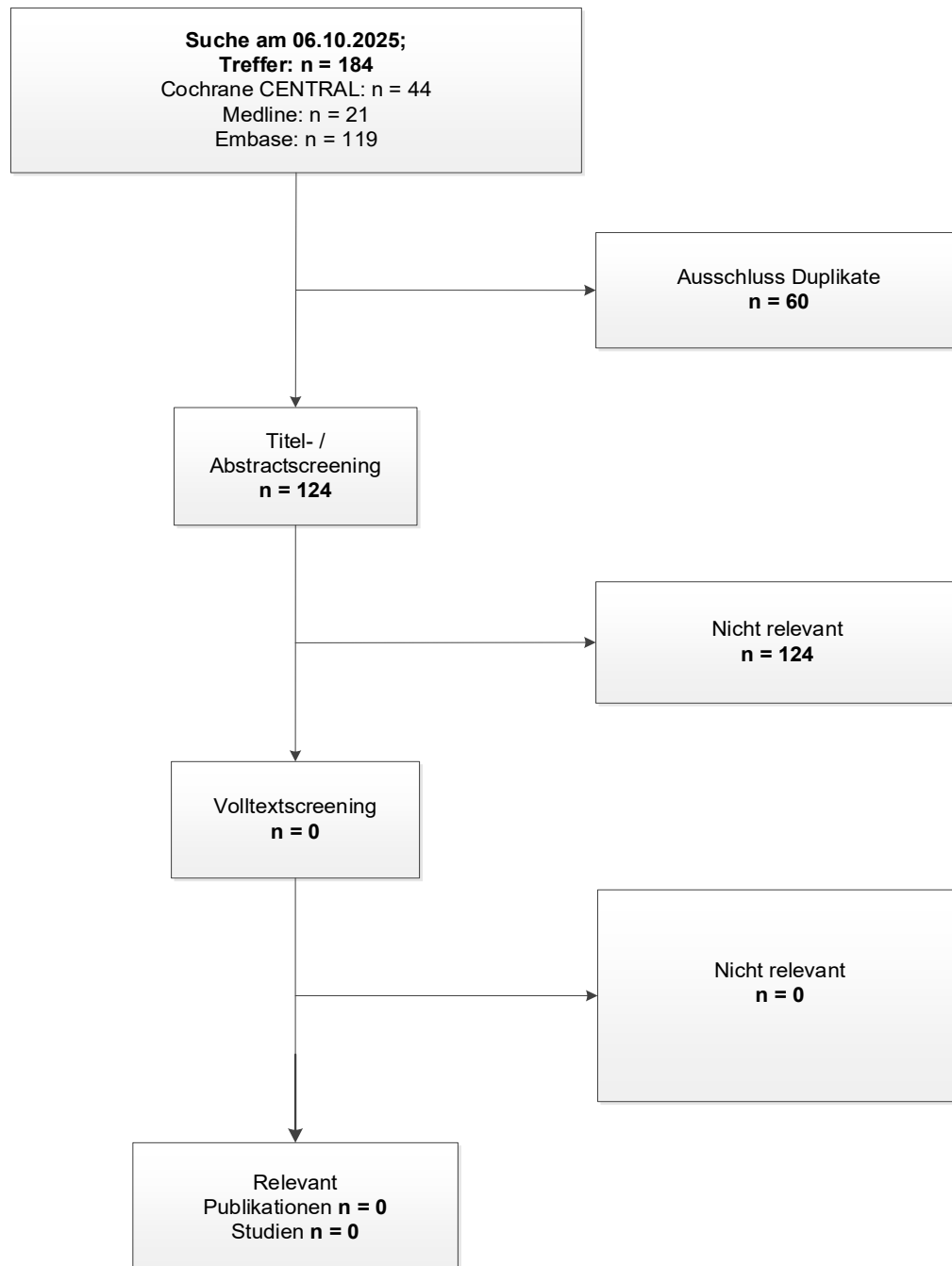
Für die Bewertung in den Teilanwendungsgebieten A) und B) wurden basierend auf den Informationen aus Titel und Abstract 120 Publikationen als nicht relevant eingestuft und aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Für 4 verbleibende Publikationen wurden im Anschluss der Volltext hinsichtlich der in Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Im Ergebnis entspricht keine der Publikationen den vorgegebenen Anforderungen, s. Abbildung 4-1.



Die Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zVT für die Teilanwendungsgebiete A) und B)

Für die Bewertung in den Teilanwendungsgebieten C) und D) wurden basierend auf den Informationen aus Titel und Abstract alle 124 Publikationen als hinsichtlich der in Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien nicht relevant eingestuft und aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Im Ergebnis entspricht keine der Publikationen den vorgegebenen Anforderungen, s. Abbildung 4-2.



Die Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zVT für die Teilanwendungsgebiete C) und D)

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-11) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

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

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Keine RCT mit zutreffende Vergleichstherapie identifiziert.				
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. Abkürzungen: RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial).				

Die RCT VIVACITY-MG3 wird wegen der nicht zutreffenden Vergleichstherapie nicht für die Nutzenbewertung der Teilanwendungsgebiete A), B) und C) herangezogen, sondern dient der Nutzenbewertung zu Teilanwendungsgebiet D) im Rahmen des Evidenztransfers.

In den Studienergebnisdatenbanken EMA Clinical Data sowie dem Arzneimittel-Informationssystem AMIce wurden am 23.10.2025 keine relevanten Ergebnisberichte identifiziert.

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

Die Angaben in Tabelle 4-13 entsprechen dem Stand vom 10.10.2025.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-11) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-14: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Keine relevante Studie auf der Internetseite des G-BA identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA. Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial).				

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

Die Angaben in Tabelle 4-14 entsprechen dem Stand vom 22.10.2025.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-15: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert						
VIVACITY-MG3 (MOM-M281-011) ^e	ja	ja	nein	ja (9)	ja (92-94)	ja (63, 95)
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend.						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. 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. e: Die Studie VIVACITY-MG3 vergleicht gegenüber Placebo + SoC und liefert somit einen Vergleich gegenüber der zVT BSC. Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; G BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ggf.: gegebenenfalls; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SoC: Standard of Care; z.B.: zum Beispiel; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.						

Für keines der Teilanwendungsgebiete A) und B) (erwachsene Patienten) bzw. C) und D) (jugendliche Patienten) konnte eine RCT identifiziert werden, die sowohl die zutreffende Patientenpopulation als auch die zutreffende Vergleichstherapie untersucht. Unter Berücksichtigung des Vorgehens der EMA wird die RCT VIVACITY-MG3 des pharmazeutischen Unternehmens im Rahmen eines Evidenztransfers zur Nutzenbewertung im Teilanwendungsgebiet D) dargestellt.

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
VIVACITY- MG3 (MOM-M281- 011)	RCT, zweiarmig, doppelblind, parallel, multizentrisch, Phase 3	Erwachsene Patienten mit moderater bis schwerer gMG	<u>Arm A (n=100):</u> Nipocalimab + SoC <u>Arm B (n=99):</u> Placebo + SoC Bewertungsrelevanter Zuschnitt: <u>Arm A (n=51):</u> Nipocalimab + SoC <u>Arm B (n=40):</u> Placebo + SoC	Screening-Phase Bis zu 28 Tage vor Randomisierung Behandlungsphase 24 Wochen (Doppelblinde placebokontrollierte Phase) Open-Label Extension-Phase Teilnehmer außerhalb der EU: bis 2 Jahre nach der Genehmigung von Nipocalimab für das Inverkehrbringen im Land/Gebiet des Teilnehmers oder bis Nipocalimab kommerziell oder über ein anderes Programm für den fortlaufenden Zugang verfügbar wird, je nachdem, was zuerst eintritt	Ort <i>Studienzentren</i> Diese Studie wurde an 81 Zentren durchgeführt, in denen Teilnehmer in Australien, Belgien, Kanada, China, Tschechische Republik, Dänemark, Frankreich, Deutschland, Italien, Mexiko, Japan, Polen, Südkorea, Spanien, Schweden, Taiwan und USA eingeschlossen wurden Zeitraum <i>Start der Studie</i> 15.07.2021 Studie laufend	Primärer Endpunkt • MG-ADL Sekundäre Endpunkte • QMG • MG-ADL Weitere patientenberichtete Endpunkte • EQ-5D-5L • MG-QoL15r • Neuro-QoL Fatigue • PGIS • PGIC Weitere Endpunkte • Vorkommen und Schwere von UEs • C-SSRS

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				Teilnehmer aus der EU: Behandlung bis 192 Wochen nach Abschluss der doppelblinden Phase Safety-Follow-up Teilnehmer, die die Studie nach Erhalt einer beliebigen Menge an Studienintervention abbrechen oder beenden, werden aufgefordert, 8 Wochen nach ihrer letzten Infusion der Studienintervention einen Safety-Follow-up Termin wahrzunehmen Datenschnitt 17.11.2023		

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Abkürzungen: C-SSRS: Columbia Suicide Severity Rating Scale; EQ-5D-5L: EuroQoL-5 Dimensions-5 Level; EU: Europäische Union; ggf.: gegebenenfalls; gMG: generalisierte Myasthenia gravis; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MG-QoL15r: Myasthenia Gravis – Quality of Life (Revised); n: Anzahl Patienten; Neuro-QoL: Quality of Life in Neurological Disorders; OLE: Open-Label Extension; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; QMG: Quantitative Myasthenia Gravis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SoC: Standard of Care; USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America). Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (89), SAP VIVACITY-MG3 (3), Studienprotokoll VIVACITY-MG3 (4), Studienbericht VIVACITY-MG3 (9).						

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

Studie	Interventionsarm (Nipocalimab + SoC)	Kontrollarm (Placebo + SoC)	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
VIVACITY-MG3 (MOM-M281-011)	Initialdosis: 30 mg/kg i.v. Initialdosis an Tag 1, über etwa 30 Minuten Erhaltungsdosis: 15 mg/kg i.v. Erhaltungsdosis alle 2 Wochen, über etwa 15 Minuten über einen Zeitraum von 24 Wochen Patienten im Interventionsarm erhalten neben Nipocalimab eine stabile Standardtherapie.	Infusion von Placebo: (als kommerziell verfügbare Kochsalzlösung, 20 ml), Initialdosis an Tag 1, anschließend alle 2 Wochen Erhaltungsdosis über einen Zeitraum von 24 Wochen Patienten im Kontrollarm erhalten neben Placebo eine stabile Standardtherapie.	<u>Optimierung der Standardtherapie zu Studieneinschluss</u> In beiden Studienarmen muss die Hintergrund Standardtherapie zu Studieneinschluss bzw. vor dem Screening bzw. Baseline-Visite optimiert und für die jeweils angegebene Dauer unverändert sein. Unter einer Optimierung wird dabei verstanden, dass alle verfügbaren und sinnvollen Therapieoptionen der Standardtherapie ausgeschöpft und die Medikation auf eine bestmögliche und anschließend stabile Einstellung gebracht wurde. <u>Standardtherapie</u> In beiden Studienarmen erhalten Patienten eine stabile Dosis ihrer MG-Standardtherapie. Die Standardtherapie umfasst dabei: - Acetylcholinesterase-Hemmer (z. B. Pyridostigmin) - Müssen bei Gabe mindestens 2 Wochen vor Screening in stabiler Dosierung eingenommen werden. - Dosisanpassungen sind während der Studie erlaubt, wenn nach Einschätzung des Prüfarztes eine medizinische Notwendigkeit besteht - Glukokortikosteroide (z. B. Prednison) - Müssen bei Gabe mindestens 4 Wochen vor Baseline in stabiler Dosierung eingenommen werden

Studie	Interventionsarm (Nipocalimab + SoC)	Kontrollarm (Placebo + SoC)	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
			• Immunsuppressiva (z. B. Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil, Methotrexat, Cyclosporin, Tacrolimus, Cyclophosphamid) ○ Müssen bei Gabe mindestens 6 Monate vor Baseline eingenommen und seit mindestens 3 Monaten in stabiler Dosierung sein Ergänzend erlaubte Maßnahmen müssen stabil bleiben, im eCRF dokumentiert werden und umfassen: • Supportive Maßnahmen wie z. B. Akupunktur, spezielle Diäten, Bewegungstherapie • Nahrungsergänzungsmittel, pflanzliche Präparate, alternative Heilmittel, medizinisches Cannabis (mit Rezept), sofern nach Ermessen des Prüfarztes akzeptabel <u>Explizit nicht erlaubte Therapien</u> bzw. Therapien, die zum Abbruch der Studienmedikation oder doppelblinden Studienphase führen umfassen: • Notfalltherapie mit IVIG oder Plasmapherese (im Ermessen des Prüfarztes als Notfalltherapie erlaubt, führt jedoch zum Abbruch der doppelblinden Phase) • Anwendung anderer Medikamente als Notfalltherapie, wie z. B. die Erhöhung der Dosis der jeweiligen Standardtherapie oder die Verschreibung oraler oder intravenöser Kortikosteroide • IgG-Fc-basierte Therapeutika (z. B. experimentelle Antikörper) • Neue Immunmodulatoren oder Biologika (z. B. Rituximab, Eculizumab, andere monoklonale Antikörper) • Botulinumtoxin • Dosissteigerung oder Hinzufügen neuer Immunsuppressiva oder Immunmodulatoren, die nicht im Protokoll als erlaubt gelistet sind

Studie	Interventionsarm (Nipocalimab + SoC)	Kontrollarm (Placebo + SoC)	ggf. weitere Spalten mit <i>Behandlungscharakteristika</i> z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
			• Lebendimpfstoffe (z. B. MMR, Varizellen, BCG) • Andere Medikamente, die die neuromuskuläre Übertragung verschlechtern Bei medizinisch notwendiger Gabe von monoklonalen Antikörpern gegen COVID-19 musste die Studienintervention pausiert werden; eine Wiederaufnahme war nur nach Genesung und Rücksprache mit dem medizinischen Monitor möglich.
Abkürzungen: BCG: Bacille Calmette-Guérin; COVID-19: Coronavirus Disease 2019; eCRF: electronic Case Report Form; ggf.: gegebenenfalls; i.v.: intravenös; IgG: Immunglobulin G; IVIG: intravenöse Immunglobuline; kg: Kilogramm; MG: Myasthenia gravis; mg: Milligramm; ml: Milliliter; MMR: Masern-Mumps-Röteln; z. B.: zum Beispiel; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SoC: Standard of Care. Quelle: Studienprotokoll VIVACITY-MG3 (4).			

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Analysepopulation / Merkmal	Nipocalimab + SoC	Placebo + SoC	Gesamt
Demographische Charakteristika			
Alter in Jahren			
N	51	40	91
≥18-44	11 (21,6%)	17 (42,5%)	28 (30,8%)
≥45-64	25 (49,0%)	13 (32,5%)	38 (41,8%)
≥65-74	10 (19,6%)	4 (10,0%)	14 (15,4%)
≥75	5 (9,0%)	6 (15,0%)	11 (12,1%)
N	51	40	91
<65	36 (70,6%)	30 (75,0%)	66 (72,5%)
≥65	15 (29,4%)	10 (25,0%)	25 (27,5%)
N	51	40	91
<75	46 (90,2%)	34 (85,0%)	80 (87,9%)
≥75	5 (9,8%)	6 (15,0%)	11 (12,1%)
N	51	40	91
Mittelwert (SD)	55,3 (15,1)	51,9 (16,8)	53,8 (15,9)
Median	58,0	47,5	53,0
Range	(20,0; 79,0)	(20,0; 81,0)	(20,0; 81,0)
Geschlecht			
N	51	40	91
Weiblich n (%)	33 (64,7%)	22 (55,0%)	55 (60,4%)
Männlich n (%)	18 (35,3%)	18 (45,0%)	36 (39,6%)
Gewicht in kg			
N	51	40	91
<80	27 (52,9%)	19 (47,5%)	46 (50,5%)
≥80	24 (47,1%)	21 (52,5%)	45 (49,5%)
N	51	40	91
Mittelwert (SD)	77,4 (16,7)	82,1 (21,3)	79,5 (18,9)
Median	78,0	82,1	78,4
Range	(43,2; 124,0)	(42,5; 135,0)	(42,5; 135,0)
Größe in cm			
N	51	40	91
Mittelwert (SD)	166,1 (10,3)	169,1 (9,9)	167,4 (10,2)
Median	165,0	170,5	167,6

Analysepopulation / Merkmal	Nipocalimab + SoC	Placebo + SoC	Gesamt
Range	(149,9; 186,0)	(140,0; 189,0)	(140,0; 189,0)
BMI			
N	51	40	91
Untergewichtig <18.5	0	1 (2,5%)	1 (1,1%)
Normal 18.5-<25	15 (29,4%)	12 (30,0%)	27 (29,7%)
Übergewichtig 25-<30	19 (37,3%)	10 (25,0%)	29 (31,9%)
Adipös ≥30	17 (33,3%)	17 (42,5%)	34 (37,4%)
N	51	40	91
Mittelwert (SD)	28,0 (5,4)	28,4 (5,7)	28,2 (5,5)
Median	27,7	28,2	27,7
Range	(19,2; 40,1)	(16,0; 40,8)	(16,0; 40,8)
Abstammung			
N	51	40	91
Amerikanische Ureinwohner oder Ureinwohner Alaskas	1 (2%)	0	1 (1,1%)
Asiatisch	20 (39,2%)	11 (27,5%)	31 (34,1%)
Weiß	30 (58,8%)	28 (70,0%)	58 (63,7%)
Nicht berichtet	0	1 (2,5%)	1 (1,1%)
N	51	40	91
Asiatisch	20 (39,2%)	11 (27,5%)	31 (34,1%)
Nicht asiatisch	31 (60,8%)	28 (70,0%)	59 (64,8%)
Nicht berichtet	0	1 (2,5%)	1 (1,1%)
N	51	40	91
Hispanisch oder lateinamerikanisch	3 (5,9%)	1 (2,5%)	4 (4,4%)
Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	48 (94,1%)	38 (95,0%)	86 (94,5%)
Nicht berichtet	0	1 (2,5%)	1 (1,1%)
Erkrankungsspezifische Charakteristika			
MG-ADL Gesamtscore			
N	51	40	91
≤9	31 (60,8%)	21 (52,5%)	52 (57,1%)
>9	20 (39,2%)	19 (47,5%)	39 (42,9%)
N	51	39	90
Mittelwert (SD)	9,4 (2,7)	9,26 (2,1)	9,34 (2,4)
Median	8,5	9,0	9,0
Range	(5,5; 15,0)	(6,0; 13,0)	(5,5; 15,0)

Analysepopulation / Merkmal	Nipocalimab + SoC	Placebo + SoC	Gesamt
QMG-Gesamtscore			
N	49	39	88
Mittelwert (SD)	15,2 (4,7)	15,18 (4,7)	15,2 (4,7)
Median	15,0	15,0	15,0
Range	(7,0; 27,5)	(5,0; 25,5)	(5,0; 27,5)
Dauer der MG in Jahre			
N	47	34	81
Mittelwert (SD)	6,6 (7,7)	8,6 (8,0)	7,5 (7,8)
Median	4,0	7,5	6,0
Range	(0,0; 38,0)	(0,0; 37,0)	(0,0; 38,0)
Alter bei Krankheitsbeginn der MG in Jahren			
N	47	34	81
Mittelwert (SD)	48,7 (15,5)	40,9 (19,1)	45,47 (17,4)
Median	49,0	34,5	45,0
Range	(19,0; 78,0)	(15,0; 78,0)	(15,0; 78,0)
Autoantikörperstatus beim Screening			
N	51	40	91
Seronegativ	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Seropositiv n (%)	51 (100,0%)	40 (100,0%)	91 (100,0%)
Anti-AChR-positiv n (%)	39 (76,5%)	36 (90,0%)	75 (82,4%)
Anti-MuSK-positiv n (%)	12 (23,5%)	4 (10,0%)	16 (17,6%)
MGFA-Krankheitsklassifikation			
N	51	39	90
Ila	7 (13,7%)	6 (15,4%)	13 (14,4%)
Ilb	5 (9,8%)	4 (10,3%)	9 (10,0%)
IIIa	22 (43,1%)	13 (33,3%)	35 (38,9%)
IIIb	11 (21,6%)	7 (17,9%)	18 (20,0%)
IVa	3 (5,9%)	7 (17,9%)	10 (11,1%)
IVb	3 (5,9%)	2 (5,1%)	5 (5,6%)
Abkürzungen: AChR: Acetylcholinrezeptor; Anti-AChR-positiv: AChR-Antikörper-positiv; Anti-MuSK-positiv: MuSK-Antikörper-positiv BMI: Body-Mass-Index; cm: Zentimeter; kg: Kilogramm; MG: Myasthenia gravis; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Live; MGFA: Myasthenia Gravis Foundation of America; MuSK: muskelspezifische Tyrosinkinase; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; QMG: Quantitative Myasthenia Gravis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial). SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SoC: Standard of Care. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (89).			

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.

4.3.1.2.1.1 Studiendesign

Die Studie VIVACITY-MG3 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Phase-3-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Nipocalimab bei erwachsenen Patienten mit gMG.

Die Randomisierung in die zwei Studienarme erfolgt in einem 1:1-Verhältnis mittels eines Interactive Web Response System (IWRS) nach dem Zufallsprinzip anhand eines computer-generierten Randomisierungsplans, der vor der Studie von oder unter Aufsicht des Sponsors erstellt wurde. Die Teilnehmer wurden unter Verwendung der permutierten Block-Randomisierung zugeteilt und stratifiziert nach Autoantikörperstatus (Anti-AChR-positiv und/oder Anti-MuSK-positiv, Anti-AChR-negativ und Anti-MuSK-negativ), MG-ADL-Gesamtscore (≤ 9 , > 9) und Region (Ostasien, USA, Rest der Welt). Mittels des IWRS wird für jeden Studienteilnehmer ein eindeutiger Behandlungscode festgelegt, der die Behandlungszuweisung und das passende Medikationsset für den Teilnehmer bestimmt.

4.3.1.2.1.2 Studienpopulation

In die Studie VIVACITY-MG3 sind unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien insgesamt 199 Patienten (≥ 18 Jahre) randomisiert, die nach der MGFA-Klassifikation die Klassen II a/b, III a/b oder IV a/b für gMG erfüllen und die mit einer stabilen MG-Therapie nicht gut kontrolliert sind (oder die die MG-Therapie aufgrund von Unverträglichkeit oder mangelnder Wirksamkeit abbrechen) und einen MG-ADL-Gesamtscore ≥ 6 beim Screening und bei Studienbeginn aufweisen.

Eine vorherige Behandlung mit Nipocalimab, ausgeschlossenen Immunsuppressiva, Biologika und anderen Wirkstoffen sowie operativen Entfernungen innerhalb des jeweiligen im Protokoll definierten Zeitraums ist nicht erlaubt (4). Darunter fallen u. a. die Behandlung mit Rituximab innerhalb von 6 Monaten vor der ersten Anwendung der Studienintervention, die aktuelle Einnahme von Eculizumab oder anderen neuartige Immunsustanzen, IgG-Fc-verwandte Proteintherapeutika oder Fc-konjugierte Therapeutika, einschließlich Faktor- oder Enzymerersatz und der Erhalt von Plasmapherese (PLEX), Immunadsorptionstherapie (IA) oder intravenöse Immunglobuline (IVIG) innerhalb von 6 Wochen vor Studienbeginn.

In der Studie VIVACITY-MG3 sind 100 Patienten in den Interventionsarm mit Nipocalimab + SoC und 99 Patienten in den Kontrollarm mit Placebo + SoC randomisiert. Mit insgesamt 156 Patienten über beide Arme hinweg bilden seropositive Patienten die Mehrzahl der Studienteilnehmer der Studie VIVACITY-MG3. Die meisten der seropositiven Patienten weisen dabei Autoantikörper gegen AChR auf. Vereinzelte Patienten sind positiv gegenüber MuSK oder LRP4. Nur insgesamt 43 der randomisierten Patienten weisen keine Autoantikörper auf und sind somit seronegativ.

Unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Studie VIVACITY-MG3 sowie weiterführender Evidenz für die jugendlichen Patienten resultierte für Nipocalimab folgende von der EMA am 28.11.2025 (Notification Date 01.12.2025) vergebene Zulassung:

Nipocalimab wird angewendet als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie von erwachsenen und jugendlichen Patienten ab 12 Jahren mit generalisierter Myasthenia gravis (gMG), die Antikörper gegen Acetylcholinrezeptor (AChR) oder muskelspezifische Tyrosinkinase (MuSK) aufweisen.

Seronegative Patienten sowie seropositive Patienten, die Autoantikörper gegenüber LRP4 aufweisen, sind somit zwar Teil der Studienpopulation der VIVACITY-MG3 Studie, jedoch nicht von der Zulassung für Nipocalimab umfasst.

Das Anwendungsgebiet von Nipocalimab unterteilt sich entlang der Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapien in verschiedene nutzenbewertungsrelevante Teilanwendungsgebiete auf. Im gegenständlichen Nutzendossier werden unter Anwendung eines Evidenztransfers die Ergebnisse der Erwachsenen-Studie VIVACITY-MG3 auf das folgende Teilanwendungsgebiet für jugendliche Patienten übertragen:

„Jugendliche Patienten (12-17 Jahre) mit gMG, die Antikörper gegen AChR aufweisen und nicht refraktär sind oder Antikörper gegen MuSK aufweisen und die für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie in Frage kommen“.

Für die anderen Teilanwendungsgebiete liegen keine geeigneten Daten zur Nutzenbewertung vor.

Die für das Nutzendossier relevante Teilpopulation ergibt sich dabei aus den seropositiven jugendlichen Patienten, die nicht für Eculizumab als zVT in Frage kommen und für die in Folge BSC die zVT darstellt. Zur Abbildung der relevanten Teilpopulation werden dazu seronegative und Anti-AChR-positive, refraktäre Studienteilnehmer sowie Anti-LRP4-positive Studienteilnehmer aus der Studienpopulation der Studie VIVACITY-MG3 ausgeschlossen.

Die Therapie-Refraktärität für Anti-AChR-positive Studienteilnehmer orientiert sich dabei an der im Rahmen der Zulassung für Eculizumab eingeführten Operationalisierung (96). Patienten gelten dabei für die Definition des Zuschnitts als refraktär, wenn sie anhaltende Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens trotz Immunsuppressiva (Kortikosteroide und nichtsteroidale Immunsuppressiva) aufweisen, operationalisiert als Behandlung mit:

- ≥ 2 immunsuppressiven Therapien als Monotherapien
oder
- ≥ 2 immunsuppressiven Therapien als Kombinationstherapie
oder
- ≥ 1 immunsuppressive Therapie und mindestens 2 Behandlungen mit PLEX (Plasmaexchange (PE)) oder IVIG

Tabelle 4-19 beschreibt den Zuschnitt der Studienpopulation der Studie VIVACITY-MG3 für das relevante Teilanwendungsgebiet der jugendlichen Patienten.

Tabelle 4-19: Zuschnitt der Studienpopulation der Studie VIVACITY-MG3

VIVACITY-MG3 Populationen	Nipocalimab + SoC	Placebo + SoC
Gesamte randomisierte Studienpopulation	100	99
Ausschluss von seronegativen und Anti-AChR-positiven, refraktären Studienteilnehmern sowie Anti-LRP4-positiven Studienteilnehmern		
Erwachsene mit AChR-Antikörper-positiver nicht-refraktärer gMG, oder mit MuSK-Antikörper-positiver gMG, die für eine Zusatztherapie zur Standardtherapie in Frage kommen	51	40
Abkürzungen: AChR: Acetylcholinrezeptor; Anti-AChR-positiv: AChR-Antikörper-positiv; Anti-LRP4-positiv: LRP4-Antikörper-positiv; Anti-MuSK-positiv: MuSK-Antikörper-positiv; gMG: generalisierte Myasthenia gravis; LRP4: Low-Density Lipoprotein Receptor-Related Protein 4; MuSK: muskelspezifische Tyrosinkinase; SoC: Standard of Care. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (89), Studienbericht VIVACITY-MG3 (9).		

4.3.1.2.1.3 Intervention

Gemäß Einschlusskriterium 4 wird in der Studie VIVACITY-MG3 sichergestellt, dass alle Bestandteile der Standardtherapie zu Studieneinschluss in beiden Studienarmen optimiert werden müssen (4). Damit wird gewährleistet, dass zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses keine Therapieanpassungen im Sinne einer Therapieoptimierung mehr bestehen (29).

Die Studienteilnehmer erhalten im Anschluss an den Studieneinschluss ihre stabile Standardtherapie für gMG und werden in eine von zwei Studienarmen (Nipocalimab + SoC oder Placebo + SoC) randomisiert. Alle Studienteilnehmer erhalten über einen Zeitraum von 24 Wochen insgesamt 12 intravenöse Infusionen.

Studienteilnehmern im Interventionsarm (Arm A) wird im Rahmen der Induktionstherapie eine Initialdosis von Nipocalimab in Höhe von 30 mg/kg intravenös verabreicht. Für die Erhaltungstherapie beträgt die Nipocalimab-Dosierung 15 mg/kg als Infusion alle zwei Wochen über einen Zeitraum von 24 Wochen in der doppelblinden placebokontrollierten Behandlungsphase. Eine Neuberechnung der Dosis während der doppelblinden placebokontrollierten Phase für Gewichtszunahme oder -verlust basiert auf dem Gewicht, das für jeden Teilnehmer alle 4 Wochen gemessen wird.

Studienteilnehmer sollten während der doppelblinden placebokontrollierten Behandlungsphase ihre zu Studienbeginn optimierte, stabile Standardtherapie für gMG fortsetzen und somit die gleiche Dosis sowie das gleiche Behandlungsschema beibehalten. Die Standardtherapie umfasst dabei Acetylcholinesterase-Hemmer, Glukokortikosteroide, und/oder Immunsuppressiva (Azathioprin, Mycophenolatmofetil/Mycophenolsäure, Methotrexat, Cyclosporin, Tacrolimus oder Cyclophosphamid). Die Dosis einer symptomatischen Therapie mit einem Acetylcholinesterase-Hemmer darf bei indizierter medizinischer Notwendigkeit in beiden Studienarmen auch während der doppelblinden Behandlungsphase angepasst werden.

Tabelle 4-20 stellt die Verteilung der Patienten mit symptomatischer und immunsuppressiver Basistherapie dar.

Tabelle 4-20: gMG Standardtherapie Verteilung, Studie VIVACITY-MG3

Patientenpopulation	Nipocalimab + SoC n (%)	Placebo + SoC n (%)
Nutzenbewertungsrelevante Teilpopulation - Gesamt	51	40
Patienten mit stabiler gMG Therapie	49 (96,1%)	39 (97,5%)
Patienten mit symptomatischer Therapie (Acetylcholinesterase-Hemmer allein oder in Kombination mit immunsuppressiver Basistherapie)	39 (76,5%)	36 (90,0%)
Patienten mit immunsuppressiver Basistherapie (Kortikosteroide und/oder Immunsuppressiva allein oder in Kombination mit symptomatischer Therapie)	35 (68,6%)	32 (80,0%)

Patientenpopulation	Nipocalimab + SoC n (%)	Placebo + SoC n (%)
Patienten mit symptomatischer Therapie und immunsuppressiver Basistherapie (mindestens 1 Immunsuppressiva oder Kortikosteroid in Kombination mit einem Acetylcholinesterase-Hemmer)	25 (49,0%)	29 (72,5%)
Abkürzungen: gMG: generalisierte Myasthenia gravis; n: Anzahl gültiger Ereignisse; SoC: Standardtherapie. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (89).		

In der nutzenbewertungsrelevanten Teilpopulation erhalten in beiden Studienarmen nahezu alle Patienten (über 95 %) eine stabile und leitliniengerechte Basistherapie für gMG. Der Patientenanteil mit einer symptomatischen Therapie ist mit 90 % im Kontrollarm höher als im Interventionsarm 76,5 %. Der Unterschied zwischen beiden Studienarmen beträgt dabei jedoch weniger als 15 %. Auch der Patientenanteil, der eine immunsuppressive Basistherapie erhält, ist im Kontrollarm mit 80,0 % höher als im Interventionsarm mit 68,6 %. Auch hier beträgt der Unterschied zwischen beiden Studienarmen jedoch unter 15 %. Im Interventionsarm erhält knapp die Hälfte aller Patienten sowohl eine symptomatische Therapie als auch eine immunsuppressive Basistherapie, im Kontrollarm liegt der Anteil bei 72,5 %. Die Patienten in der Studie VIVACITY-MG3 sind gemäß Einschlusskriterien unter der Standardtherapie nicht gut kontrolliert oder müssen die MG-Therapie aufgrund von Unverträglichkeit oder mangelnder Wirksamkeit abbrechen und benötigen eine Zusatztherapie zur Standardtherapie. Die in der Studie VIVACITY-MG3 eingesetzte Hintergrundtherapie umfasst mit der symptomatischen und immunsuppressiven Therapie in beiden Studienarmen die gemäß Leitlinie empfohlenen Maßnahmen (7).

4.3.1.2.1.4 Vergleichstherapie

Die in der Studie VIVACITY-MG3 eingesetzte Vergleichstherapie setzt die durch den G-BA definierte zVT BSC im Teilanwendungsgebiet adäquat um.

Gemäß Einschlusskriterium 4 wird in der Studie VIVACITY-MG3 sichergestellt, dass alle Bestandteile der Standardtherapie zu Studieneinschluss in beiden Studienarmen optimiert werden müssen (4). Damit wird gewährleistet, dass zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses keine Therapieanpassungen im Sinne einer Therapieoptimierung mehr bestehen (29).

Die Studienteilnehmer erhalten im Anschluss an den Studieneinschluss ihre stabile Standardtherapie für gMG gemäß Einschlusskriterium 4 und werden in eine von zwei Behandlungsgruppen (Nipocalimab + SoC oder Placebo + SoC) randomisiert. Alle Studienteilnehmer erhalten über einen Zeitraum von 24 Wochen insgesamt 12 intravenöse Infusionen.

Studienteilnehmer im Kontrollarm (Arm B) erhalten eine Placebo-Infusion (Kochsalzlösung, 20 ml). Die Gabe der Placebo-Infusion erfolgt wie im Interventionsarm als Initialdosis und anschließend alle 2 Wochen über einen Zeitraum von 24 Wochen.

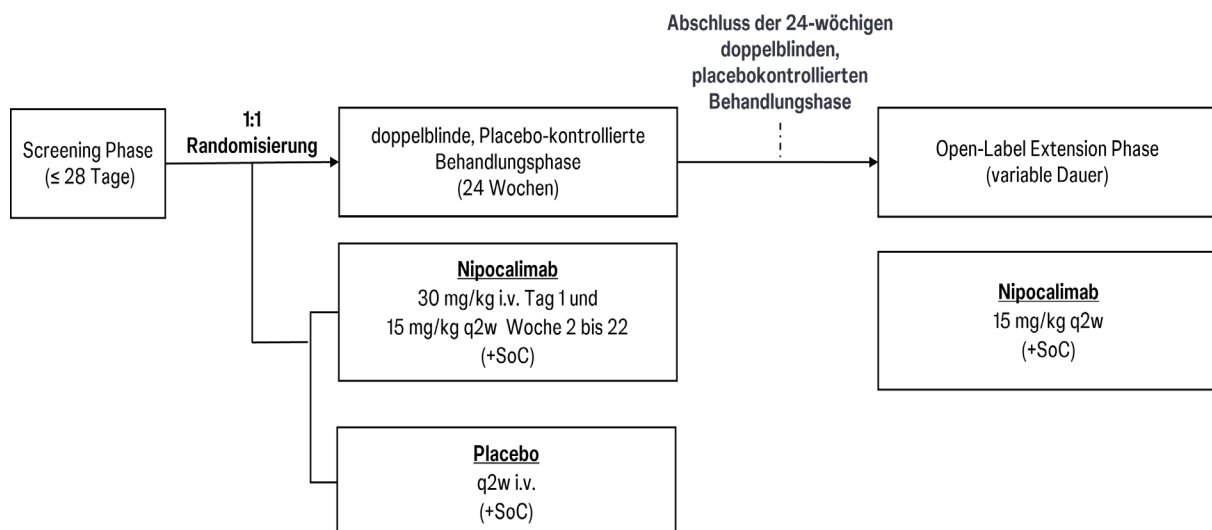
Die für den Interventionsarm (Arm A) beschriebenen Vorgaben zur Standardtherapie gelten analog für den Kontrollarm (Arm B). Die in Tabelle 4-20 dargestellten, im Kontrollarm eingesetzten symptomatischen und immunsuppressiven Hintergrundtherapien sind leitliniengerecht und liegen in ihrem Anteil leicht über denen des Interventionsarms.

4.3.1.2.1.5 Dauer der Studie

Die Studie VIVACITY-MG3 umfasst eine Screening-Phase, eine 24-wöchige doppelblinde placebokontrollierte Behandlungsphase und eine Open-Label Extension Phase (OLE-Phase). Das Screening erfolgt innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung. Studienteilnehmer, die alle Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllen, werden nach dem Zufallsprinzip im Verhältnis 1:1 entweder Placebo oder Nipocalimab (30 mg/kg zur ersten Infusion, danach 15 mg/kg) einmal alle 2 Wochen (q2w) zugewiesen.

Teilnehmer, die die ihnen zugewiesene Studienbehandlung zu einem beliebigen Zeitpunkt abbrechen oder aussteigen, werden aufgefordert, 8 Wochen nach ihrer letzten Infusion der Studienintervention eine Nachuntersuchung durchzuführen. Teilnehmer, die die Studienintervention aus einem anderen Grund als einer klinischen Verschlechterung mit der Notwendigkeit einer Hospitalisierung oder Notfalltherapie während der doppelblinden placebokontrollierten Phase abbrechen, müssen die Studienprozeduren gemäß dem Aktivitätenplan für den 24-wöchigen Zeitraum abzuschließen.

Teilnehmer, die die doppelblinde placebokontrollierte Phase abschließen, haben die Möglichkeit, an der OLE-Phase teilzunehmen, in der die Behandlung mit Nipocalimab bis 2 Jahre nach der Genehmigung für das Inverkehrbringen im Land/Gebiet des Teilnehmers fortgesetzt wird, oder bis Nipocalimab kommerziell oder über ein anderes Programm für den fortlaufenden Zugang verfügbar wird, je nachdem, was zuerst eintritt.



Die Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Studienbericht VIVACITY-MG3 (9).

Abbildung 4-3: Schematischer Überblick der Studienphasen der Studie VIVACITY-MG3

Studien- und Therapieabbrüche

Tabelle 4-21 führt die Häufigkeiten und Gründe für Therapie- und Studienabbrüche in der 24-wöchigen doppelblinden Phase der Studie VIVACITY-MG3 für die relevante Teilpopulation auf.

Tabelle 4-21: Therapie- und Studienabbrüche zu Woche 24 in der Studie VIVACITY-MG3

	Nipocalimab + SoC N=51	Placebo + SoC N=40
Patienten mit Abbruch der Studienmedikation und Abbruch der Studienteilnahme bis Woche 24		
Gesamt (n (%))	7 (13,7%)	7 (17,5%)
UE	3 (5,9%)	2 (5,0%)
Tod	1 (2,0%)	1 (2,5%)
Protokollabweichung	1 (2,0%)	1 (2,5%)
Studienteilnehmer hat weitere Behandlung abgelehnt	0 (0,0%)	1 (2,5%)
Studienteilnehmer hat die Einwilligungserklärung zurückgezogen	1 (2,0%)	0 (0,0%)
Krankheitsprogression	0 (0,0%)	1 (2,5%)
Weitere	1 (2,0%)	1 (2,5%)
Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SoC: Standard of Care; UE: unerwünschtes Ereignis. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (89).		

Im Interventionsarm der Studie VIVACITY-MG3 haben 7 Studienteilnehmer (13,7 %) die Studienmedikation sowie die Studienteilnahme abgebrochen, im Kontrollarm haben 6 (15,0 %) Studienteilnehmer die Studienmedikation sowie die Studienteilnahme abgebrochen. Häufigster Grund für den Abbruch waren Unerwünschte Ereignisse (Interventionsarm 5,9 %, Kontrollarm: 5,0 %). Im Kontrollarm hat ein weiterer Studienteilnehmer die Studienmedikation abgebrochen, jedoch über Woche 24 hinaus an der Studie teilgenommen.

Insbesondere in Anbetracht der geringen Populationsgröße liegen nur geringfügige Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowohl bei den Abbrüchen der Studienteilnahme als auch der Studienmedikation vor. Fehlende Werte aufgrund von Therapie- und Studienabbrüchen werden für die Betrachtung der Morbidität sowie Gesundheitsbezogenen Lebensqualität adäquat durch die NRI (vergl. Abschnitt 4.2.5.2) ersetzt. Präspezifizierte Analysen unter Berücksichtigung des EU-Estimands werden für die Endpunkte *MG-ADL* und *QMG* im Rahmen der Zusatzanalysen berichtet (89). Insgesamt ist nicht davon auszugehen, dass die Therapie- und Studienabbrüche in der Studie VIVACITY-MG3 zu einer Unter- oder Überschätzung der Therapieeffekte von Nipocalimab + SoC gegenüber Placebo + SoC führen.

4.3.1.2.1.6 Analysezeitraum

Die Studie VIVACITY-MG3 wurde am 15. Juli 2021 initiiert (Datum, an dem beim ersten Teilnehmer das Screening durchgeführt wurde). Die Studie besteht aus einer bis zu 4 Wochen langen Screening-Phase (≤ 28 Tage), einer anschließenden 24-wöchigen doppelt verblindeten placebokontrollierten Behandlungsphase und einer OLE-Phase. Entsprechend des Studienprotokolls erfolgte für die Studie VIVACITY-MG3 keine Interimsanalyse. Zum Zeitpunkt der Erstellung des Nutzendossiers liegen Ergebnisse aus dem finalen Datenschnitt zum 17. November 2023 vor.

Die mediane Nachbeobachtungsdauer ist in der Studie VIVACITY-MG3 zwischen den Behandlungsarmen über alle Endpunkte hinweg mit 24,14 Wochen identisch.

4.3.1.2.1.7 Folgetherapien

Angaben zu Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation werden in der Studie VIVACITY-MG3 nicht explizit als „Folgetherapien“ erhoben. Tabelle 4-22 stellt dar, wie viele Patienten in der 24-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase und in der Open Label Extension Phase eine Notfalltherapie erhalten haben.

Tabelle 4-22: Patienten mit Initiierung einer Notfalltherapie, VIVACITY-MG3

Notfalltherapie	Nipocalimab + SoC N=51	Placebo + SoC N=40
Patienten mit Initiierung von mindestens einer Notfalltherapie in der doppelblinden Phase	2 (3,9%)	1 (2,6%)
Immunserum und Immunglobuline	1 (2,0%)	1 (2,6%)
Immunglobulin, menschlich, normal	1 (2,0%)	1 (2,6%)
Immunglobuline, nicht näher bezeichnet	-	1 (2,6%)
Blutersatzstoffe und Perfusionslösungen	1 (2,0%)	1 (2,6%)
Blutplasma	1 (2,0%)	1 (2,6%)
Notfalltherapie	Patienten aus dem Interventionsarm auf Nipocalimab + SoC N=45	Patienten aus dem Kontrollarm auf Nipocalimab + SoC N=34
Patienten mit Initiierung von mindestens einer Notfalltherapie in der Open Label Extension	2 (4,4%)	1 (2,9%)
Immunserum und Immunglobuline	2 (4,4%)	-
Immunglobulin, menschlich, normal	2 (4,4%)	-
Blutersatzstoffe und Perfusionslösungen	-	1 (2,9%)
Blutplasma	-	1 (2,9%)
Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SoC: Standard of Care Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (89).		

4.3.1.2.1.8 Endpunkte

In der Studie VIVACITY-MG3 erfolgt die Erhebung der im Folgenden dargestellten Endpunkte:

- *MG-ADL*
- *QMG*
- *EQ-5D VAS*
- *PGIS*
- *PGIC*
- *Neuro-QoL Fatigue*
- *MG-QoL15r*
- *Sicherheit und Verträglichkeit*

4.3.1.2.1.9 Patientencharakteristika

Die demographischen und krankheitsbezogenen Charakteristika werden für die relevante Teilpopulation betrachtet sind zum Studienbeginn in der Studie VIVACITY-MG3 zwischen den beiden Studienarmen ausgeglichen und weisen für Patienten im Anwendungsgebiet typische Merkmale auf (vergl. Tabelle 4-18).

In der Teilpopulation der erwachsenen nicht refraktären Anti-AChR- und Anti-MuSK-positiven Teilnehmer sind die demographischen Merkmale in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Die Mehrheit der Teilnehmer ist weiblich (60,4 %) und weiß (63,7 %). Das mediane Alter beträgt im Nipocalimab-Arm 58,0 Jahre (Spannweite 20,0 bis 79,0 Jahre) und im Placebo-Arm 47,5 Jahre (Spannweite 20,0 bis 81,0 Jahre). Der mediane BMI liegt bei 27,7 bzw. 28,2. Die erkrankungsspezifischen Charakteristika zu Baseline sind in beiden Studienarmen vergleichbar. Zu Studienbeginn betrug der mittlere *MG-ADL*-Gesamtscore im Interventionsarm 9,5 und im Kontrollarm 9,3. Der mittlere *QMG*-Gesamtscore betrug im Interventionsarm zu Baseline 15,2 und im Kontrollarm 15,2. In Bezug auf den Schweregrad der Erkrankung lag der Großteil der Patienten gemäß MGFA-Klassifikation in der Klasse IIIa. Die mediane Dauer der MG betrug 4,0 Jahre im Interventionsarm und 7,5 Jahre im Kontrollarm.

4.3.1.2.1.10 Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie VIVACITY-MG3 ist eine global durchgeführte Studie mit insgesamt 81 Studienzentren in 17 Ländern (Australien, Belgien, Kanada, China, Tschechische Republik, Dänemark, Frankreich, Deutschland, Italien, Mexiko, Japan, Polen, Südkorea, Spanien, Schweden, Taiwan und USA). Unter Berücksichtigung der relevanten Teilpopulation sind über 60 % der Studienteilnehmer weißer Hautfarbe. 34 % der Patienten sind asiatischer Abstammung. Aus der Betrachtung der Subgruppenanalysen zum MG-ADL geht hervor, dass Patienten mit nicht weißer Abstammung in gleichem Maße von einer Therapie mit Nipocalimab profitieren wie Patienten mit weißer Abstammung. Die Studienpopulation ist in der relevanten Teilpopulation der Studie VIVACITY-MG3 in den demographischen Patientencharakteristika mit der Zielpopulation in Deutschland vergleichbar (Tabelle 4-18).

Darüber hinaus liegen keine Hinweise auf biodynamische oder pharmakokinetische Unterschiede zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen und in Bezug auf die Versorgung in Deutschland vor, die sich auf die Studienergebnisse sowie ihre Interpretation auswirken würden.

Zusammenfassend kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Daten assoziiert ist, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

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 4-23: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
VIVACITY-MG3	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial).							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie VIVACITY-MG3 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-3-Studie. Der Vergleich der Studienarme Arm A (Nipocalimab + SoC) und Arm B (Placebo + SoC) erfolgt sowohl für die Studienteilnehmer als auch für die Endpunkterheber bis zum Abschluss der 24-wöchigen doppelblinden, placebokontrollierten Behandlungsphase verblindet. Die Patienten wurden mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 in den Studienarm A (Nipocalimab + SoC) und Studienarm B (Placebo + SoC) randomisiert. Die Randomisierung der eingeschlossenen Teilnehmer erfolgt mittels IWRS, um eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz sicherzustellen. Die Teilnehmer werden unter Verwendung einer permutierten Block-Randomisierung zugeteilt und nach Autoantikörperstatus (Anti-AChR-positiv und/oder Anti-MuSK-positiv, Anti-AChR-negativ und Anti-MuSK-negativ), MG-ADL-Gesamtscore (≤ 9 , > 9) und Region (Ostasien, USA, Rest der Welt) stratifiziert.

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden auf Studienebene keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte identifiziert. Es werden keine sonstigen formalen oder inhaltlichen Aspekte identifiziert, die zu einer verzerrenden Darstellung der Ergebnisse führen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der Studie VIVACITY-MG3 als niedrig eingeschätzt.

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 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität					Gesundheits-bezogene Lebensqualität		Sicherheit	
		MG-ADL	QMG	EQ-5D VAS	PGIS	PGIC	(Neuro-QoL) Fatigue	MG-QoL15r	UE	C-SSRS
VIVACITY-MG3	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Abkürzungen: C-SSRS: Columbia Suicide Severity Rating Scale; EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimension Visual Analog Scale; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MG-QoL15r: Myasthenia Gravis – Quality of Life (Revised); Neuro-QoL: Quality of Life in Neurological Disorders; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; QMG: Quantitative Myasthenia Gravis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); UE: unerwünschtes Ereignis.										

4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe

- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

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

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

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

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

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

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
6. A priori definierte UE von besonderem Interesse (AESI) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).
7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

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

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

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

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

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

4.3.1.3.1 Mortalität

In der Studie VIVACITY-MG3 wurde Mortalität nicht als eigenständiger Endpunkt erhoben, sondern innerhalb der Nutzendimension *Verträglichkeit* im Rahmen der Erfassung von unerwünschten Ereignissen, die zum Tod führen, untersucht (s. Abschnitt 4.3.1.3.1.9).

4.3.1.3.1.2 Morbidität – MG-ADLTabelle 4-25: Operationalisierung von *MG-ADL*

Studie	Operationalisierung
VIVACITY-MG3	Der <i>MG-ADL</i> ist ein Myasthenie-spezifischer Fragebogen zur Erfassung der Häufigkeit und Schwere von MG-Symptomen sowie der Einschätzung der Auswirkungen der Erkrankung auf Alltagsaktivitäten der Betroffenen. In der Studie VIVACITY-MG3 wird der Fragebogen von qualifiziertem medizinischem Fachpersonal durchgeführt und bewertet den patientenberichteten Schweregrad der Beeinträchtigung von 8 Funktionalitäten (Sprechen, Kauen, Schlucken, Atmen, Beeinträchtigung der Fähigkeit zum Zähneputzen oder Haarkämmen, Beeinträchtigung der Fähigkeit zum Aufstehen von einem Stuhl, Doppeltsehen und Herabhängen der Augenlider) auf einer 4-stufigen Skala (0=normal, 1, 2 oder 3=schwer) (30). Der MG-ADL-Gesamtscore ist die Summe der Punkte der acht Einzelitems und nimmt Werte im Bereich von 0 bis 24 an. Der Gesamtscore ist nicht angegeben, wenn ein Item fehlt. Höhere Werte im MG-ADL-Gesamtscore weisen auf eine stärkere Beeinträchtigung der Betroffenen hin und stellen damit eine höhere Krankheitsaktivität und -schwere dar. Der MG-ADL wird zu folgenden Zeitpunkten erhoben: Während der doppelblinden, placebokontrollierten Behandlungsphase zum Screening, an Tag 1 sowie in den Wochen 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 22, 23 und 24 (oder bei der Visite zum Ende der Behandlungsphase) Teilnehmer, die die Behandlung, während der doppelblinden, placebokontrollierten Behandlungsphase aus anderen Gründen als einer klinischen Verschlechterung, die einen Krankenhausaufenthalt oder eine Notfalltherapie erforderlich macht, vorzeitig abbrechen oder ihre stabile gMG-Therapie aus anderen Gründen als einer Notfalltherapie ändern oder abbrechen, sollen die Untersuchungen gemäß Aktivitätenplan bis Woche 24 fortsetzen (4). Teilnehmer, die die Behandlung während der doppelblinden, placebokontrollierten Phase dauerhaft abbrechen oder ihre Teilnahme an der Studie beenden, unabhängig ob aufgrund einer klinischen Verschlechterung oder aus anderen Gründen, sollten die Visite nach Abbruch der Studienmedikation abschließen. Diese Teilnehmer sollten außerdem 8 Wochen nach der letzten Infusion zu einer Sicherheitsnachuntersuchung zurückkehren (4). Die Acetylcholinesterase-Hemmer-Dosis des Teilnehmers muss vor der Durchführung von <i>MG-ADL</i> und <i>QMG</i> bei allen Terminen etwa 12 Stunden oder länger ausgesetzt werden. Es wird versucht, den Termin innerhalb des per-Protocol-Terminfensters zu verschieben, wenn die Dosis <12 Stunden vorher eingenommen wurde. Alle Wirksamkeitsbeurteilungen müssen ungefähr zur selben Tageszeit (± 2 Stunden) wie beim Screening und vor der Verabreichung an Infusionstagen durchgeführt werden. Die folgenden PROs müssen zuerst durchgeführt werden: <i>Neuro-QoL-Fatigue</i>, <i>PGIS</i>, <i>PGIC</i>, <i>MG-QoL15r</i>, <i>EQ-5D-5L</i>, gefolgt vom <i>MG-ADL</i> und dann dem <i>QMG</i> (in dieser Reihenfolge). <i>Auswertung:</i> Die klinisch bedeutsamen Veränderungen werden durch Responderanalysen dargestellt. Gemäß der aktuellen Vorgabe des G-BA wird eine klinische Relevanzschwelle von ≥ 4 Punkten (15% der Skalenspannweite) als klinisch relevanter Schwellenwert für eine Verbesserung zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline eingesetzt (74). Die Baseline ist definiert als der Durchschnitt des MG-ADL-Gesamtscores zum Screening und zu Tag 1. Die Analysen werden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2.5 erläuterten Methodik durchgeführt. <i>Analyse-Population:</i> Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT-Population (in der zugeschnittenen Studienpopulation, s. Abschnitt 4.3.1.2.1.2). <i>Datenschnitt:</i> Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den finalen Datenschnitt vom 17. November 2023.

Studie	Operationalisierung
Abkürzungen: EQ-5D-5L: EuroQoL-5 Dimensions-5 Level; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; gMG: generalisierte Myasthenia gravis; ITT: Intention to treat ; MG: Myasthenia gravis; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MG-QoL15r: Myasthenia Gravis QoL 15-item Scale (Revised); Neuro-QoL: Quality of Life in Neurological Disorders; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PRO: Patientenberichtete Ergebnisse (Patient Reported Outcomes); QMG: Quantitative Myasthenia Gravis.	

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 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *MG-ADL* 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
VIVACITY-MG3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: ITT: Intention to treat; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial).						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie VIVACITY-MG3 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-3-Studie. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist gering.

Die Daten des Endpunktes *MG-ADL* werden über 24 Wochen doppelblind erhoben. Somit ist eine Beeinflussung der Ergebnisse weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen noch durch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse der Daten aus der relevanten Teilpopulation erfolgt nach dem ITT-Prinzip (in der zugeschnittenen Studienpopulation, s. Abschnitt 4.3.1.2.1.2). Alle randomisierten Patienten werden gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Ein Abgleich des Studienprotokolls und Studienberichts ergibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, sodass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es werden keine sonstigen formalen oder inhaltlichen Aspekte identifiziert, die zu einer verzerrenden Darstellung der Ergebnisse führen. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *MG-ADL* wird folglich als niedrig eingeschätzt.

Tabelle 4-27: Rücklaufquoten für *MG-ADL* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finaler Datenschnitt

Visite	VIVACITY-MG3							
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung ^a				Rücklaufquoten ITT-Population ^b			
	Nipocalimab + SoC		Placebo + SoC		Nipocalimab + SoC		Placebo + SoC	
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Baseline	51	51 (100,0%)	40	39 (97,5%)	51	51 (100,0%)	40	39 (97,5%)
Woche 1	51	50 (98,0%)	39	36 (92,3%)	51	50 (98,0%)	40	36 (90,0%)
Woche 2	51	48 (94,1%)	38	37 (97,4%)	51	48 (94,1%)	40	38 (95,0%)
Woche 3	51	50 (98,0%)	38	36 (94,7%)	51	50 (98,0%)	40	37 (92,5%)
Woche 4	51	49 (96,1%)	37	36 (97,3%)	51	50 (98,0%)	40	36 (90,0%)
Woche 6	50	48 (96,0%)	37	37 (100,0%)	51	48 (94,1%)	40	37 (92,5%)
Woche 8	50	46 (92,0%)	37	36 (97,3%)	51	48 (94,1%)	40	37 (92,5%)
Woche 12	47	44 (93,6%)	36	34 (94,4%)	51	45 (88,2%)	40	35 (87,5%)
Woche 16	45	44 (97,8%)	35	35 (100,0%)	50	45 (90,0%)	40	35 (87,5%)
Woche 20	44	44 (100,0%)	35	34 (97,1%)	50	45 (90,0%)	40	34 (85,0%)
Woche 22	44	41 (93,2%)	34	31 (91,2%)	50	41 (82,0%)	39	32 (82,1%)
Woche 23	44	44 (100,0%)	33	30 (90,9%)	50	44 (88,0%)	39	30 (76,9%)
Woche 24	44	43 (97,7%)	33	32 (97,0%)	50	43 (86,0%)	39	32 (82,1%)

Visite	VIVACITY-MG3							
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung ^a				Rücklaufquoten ITT-Population ^b			
	Nipocalimab + SoC		Placebo + SoC		Nipocalimab + SoC		Placebo + SoC	
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
a: Rücklaufquote Population unter Beobachtung: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteter Fragebögen. Fragebögen werden von all denjenigen Studienteilnehmern erwartet, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt die Studienbehandlung noch nicht abgebrochen haben. Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet. b: Rücklaufquote ITT-Population: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteter Fragebögen. Fragebögen werden erwartet von allen Studienteilnehmern der ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer. Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet. Abkürzungen: ITT: Intention to treat; n: Anzahl gültiger Ereignisse; SoC: Standard of Care; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial). Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (89).								

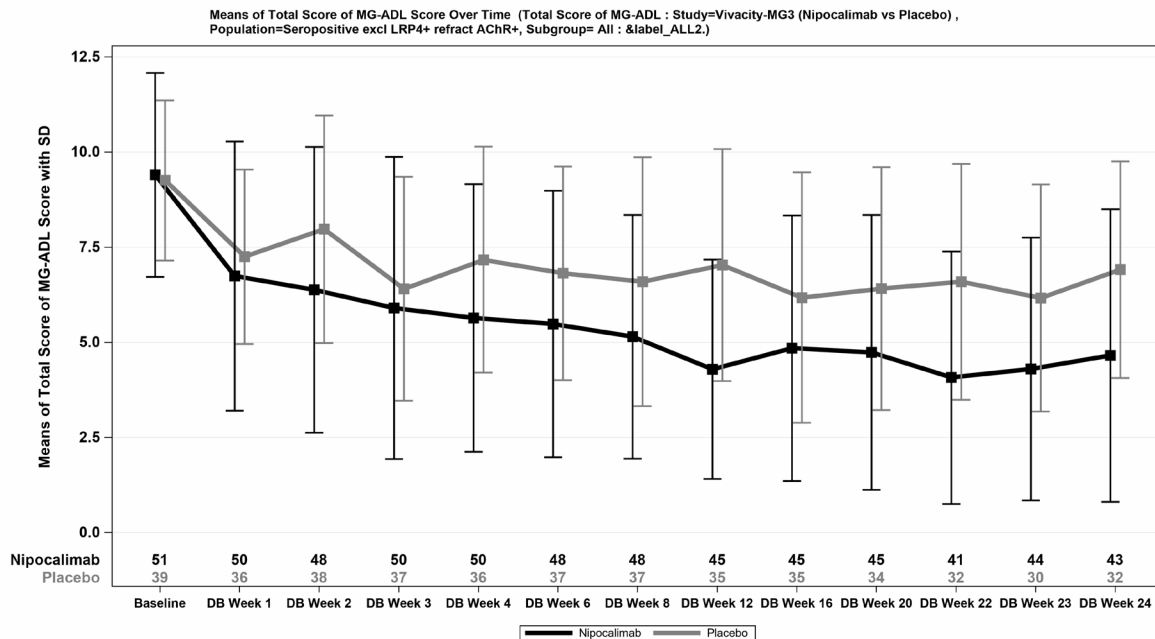
Die Rücklaufquote zu Baseline beträgt in den Studienarmen in der ITT-Population 100 % (Nipocalimab + SoC) bzw. 97,5 % (Placebo + SoC). Die Rücklaufquote zu Woche 24 beträgt in der ITT-Population 86,0 % (Nipocalimab + SoC) bzw. 82,1 % (Placebo + SoC) und in der Population unter Behandlung 97,7 % (Nipocalimab + SoC) bzw. 97,0 % (Placebo + SoC) (Tabelle 4-27).

Die hohen Rücklaufquoten unterscheiden sich zwischen den beiden Studienarmen nur geringfügig und die Abweichung zwischen den beiden Studienarmen beträgt zu keinem Zeitpunkt ≥ 15 %. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt MG-ADL ist demnach auch unter Berücksichtigung der Rücklaufquoten als niedrig einzustufen.

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

4.3.1.3.1.2.1 Morbidität – MG-ADL – VerlaufswerteTabelle 4-28: Verlaufswerte für *MG-ADL* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finaler Datenschnitt

Visite	VIVACITY-MG3					
	Nipocalimab + SoC			Placebo + SoC		
	N	MW	SD	N	MW	SD
Baseline	51	9,402	2,678	39	9,256	2,108
Woche 1	50	6,740	3,545	36	7,250	2,285
Woche 2	48	6,375	3,757	38	7,974	2,991
Woche 3	50	5,900	3,965	37	6,405	2,948
Woche 4	50	5,640	3,521	36	7,167	2,971
Woche 6	48	5,479	3,501	37	6,811	2,807
Woche 8	48	5,146	3,202	37	6,595	3,270
Woche 12	45	4,289	2,881	35	7,029	3,053
Woche 16	45	4,844	3,490	35	6,171	3,294
Woche 20	45	4,733	3,614	34	6,412	3,192
Woche 22	41	4,073	3,320	32	6,594	3,099
Woche 23	44	4,295	3,455	30	6,167	2,984
Woche 24	43	4,651	3,848	32	6,906	2,844
Abkürzungen: N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; MW: Mittelwert; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SoC: Standard of Care. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (89).						



Die Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (89).

Abbildung 4-4: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *MG-ADL* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finaler Datenschnitt

4.3.1.3.1.2.2 Morbidität – MG-ADL – Responderanalysen

Tabelle 4-29: Ergebnisse für *MG-ADL – Verbesserung* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finaler Datenschnitt

Studie	Nipocalimab + SoC	Placebo + SoC	Nipocalimab + SoC vs. Placebo + SoC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß MG-ADL um ≥ 4 Punkte zu Woche 24					
VIVACITY-MG3	25/51 (49,0%)	8/40 (20,0%)	4,78 [1,67; 13,69] p=0,0019	2,81 [1,35; 5,86] p=0,0059	32,20% [14,10%; 50,30%] p=0,0005
a: Analyse-Population: ITT-Population (in der zugeschnittenen Studienpopulation, s. Abschnitt 4.3.1.2.1.2). b: OR (inkl. 95%-KI und p-Wert), RR (inkl. 95%-KI) und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifizierter CMH-Methode. Die Stratifizierungsfaktoren sind MG-ADL-Gesamtscore an Tag 1 (≤ 9, >9) und Region (Ostasien, USA, Rest der Welt). Der Stratifizierungsfaktor Autoantikörperstatus (Anti-AChR-positiv und/oder Anti-MuSK-positiv, Anti-AChR-negativ und Anti-MuSK-negativ) entfällt aufgrund des Zuschnittes der Studienpopulation. Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für Nipocalimab an. Fehlende Werte werden mittels NRI berücksichtigt. Abkürzungen: AChR: Acetylcholinrezeptor; Anti-AChR-positiv: AChR-Antikörper-positiv; Anti-MuSK-positiv: MuSK-Antikörper-positiv; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; MuSK: muskelspezifische Tyrosinkinase; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care; USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America). Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (89).					

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß MG-ADL um ≥ 4 Punkte zu Woche 24* im Behandlungsarm 25 Ereignisse (49,0 %) und im Kontrollarm 8 Ereignisse (20,0 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das OR (OR=4,78 [1,67; 13,69]; p=0,0019), das RR (RR=2,81 [1,35; 5,86]; p=0,0059) und die RD (RD=32,20 % [14,10 %; 50,30 %]; p=0,0005) signifikante Unterschiede (Tabelle 4-29).

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.1.3 Morbidität – QMGTabelle 4-30: Operationalisierung von *QMG*

Studie	Operationalisierung
VIVACITY-MG3	Der <i>QMG</i> ist ein arztberichteter, klinischer Myasthenie-spezifischer Fragebogen zur objektiven Messung und Quantifizierung (motorischer) Beeinträchtigungen bei Patienten mit Myasthenia gravis. Der <i>QMG</i> umfasst 13 Items, anhand derer Muskelkraft und Ermüdbarkeit in verschiedenen Muskelgruppen beurteilt werden. Jedes Item wird auf einer 4-stufigen Skala von 0 (keine Beeinträchtigung) bis 3 (schwerste Beeinträchtigung) bewertet, sodass sich ein Schweregrad Gesamtscore zwischen 0 und 39 ergibt, wobei ein höherer Score auf eine größere Beeinträchtigung hinweist (33, 37). Wenn eine Item-Punktzahl in Bezug auf die Streckung des linken oder rechten Beins fehlt (das zweite Beine kann ausgestreckt sein), wird in der Studie VIVACITY-MG3 die fehlende Punktzahl mit der Punktzahl des anderen Beins imputiert. Der Gesamtscore ist nicht angegeben, wenn ein anderes Item fehlt (38). Der Fragebogen wird von qualifiziertem medizinischem Fachpersonal durchgeführt und bewertet. In der gesamten Studie sollte die Durchführung von demselben medizinischen Fachpersonal für einen bestimmten Teilnehmer erfolgen. Der <i>QMG</i> wird zu folgenden Zeitpunkten erhoben: Während der doppelblinden, placebokontrollierten Behandlungsphase zum Screening, an Tag 1 sowie in den Wochen 2, 4, 8, 12, 16, 20, 22 und 24 (oder bei der Visite zum Ende der Behandlungsphase) Teilnehmer, die die Behandlung, während der doppelblinden, placebokontrollierten Behandlungsphase aus anderen Gründen als einer klinischen Verschlechterung, die einen Krankenhausaufenthalt oder eine Notfalltherapie erforderlich macht, vorzeitig abbrechen oder ihre stabile gMG-Therapie aus anderen Gründen als einer Notfalltherapie ändern oder abbrechen, sollen die Untersuchungen gemäß Aktivitätenplan bis Woche 24 fortsetzen. Teilnehmer, die die Behandlung während der doppelblinden, placebokontrollierten Phase dauerhaft abbrechen oder ihre Teilnahme an der Studie beenden, unabhängig ob aufgrund einer klinischen Verschlechterung oder aus anderen Gründen, sollten die Visite nach Abbruch der Studienmedikation abschließen. Diese Teilnehmer sollten außerdem 8 Wochen nach der letzten Infusion zu einer Sicherheitsnachuntersuchung zurückkehren (4). Die Acetylcholinesterase-Hemmer-Dosis des Teilnehmers muss vor der Durchführung von MG-ADL und <i>QMG</i> bei allen Terminen etwa 12 Stunden oder länger ausgesetzt werden. Es wird versucht, den Termin innerhalb des per-Protocol-Terminfensters zu verschieben, wenn die Dosis <12 Stunden vorher eingenommen wurde. Alle Wirksamkeitsbeurteilungen müssen ungefähr zur selben Tageszeit (± 2 Stunden) wie beim Screening und vor der Verabreichung an Infusionstagen durchgeführt werden. Die folgenden PROs müssen zuerst durchgeführt werden: <i>Neuro-QoL-Fatigue</i>, <i>PGIS</i>, <i>PGIC</i>, <i>MG-QoL15r</i>, <i>EQ-5D-5L</i>, gefolgt von <i>MG-ADL</i> und dann <i>QMG</i> (in dieser Reihenfolge). <i>Auswertung:</i> Die klinisch bedeutsamen Veränderungen werden durch Responderanalysen dargestellt. Gemäß der aktuellen Vorgabe des G-BA wird eine klinische Relevanzschwelle von ≥ 6 Punkten (15% der Skalenspannweite) als klinisch relevanter Schwellenwert für eine Verbesserung zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline eingesetzt (74). Die Baseline ist definiert als der Durchschnitt des <i>QMG</i>-Gesamtscores zum Screening und zu Tag 1. Die Analysen werden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2.5 erläuterten Methodik durchgeführt. <i>Analyse-Population:</i> Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT-Population (in der zugeschnittenen Studienpopulation, s. Abschnitt 4.3.1.2.1.2). <i>Datenschnitt:</i> Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den finalen Datenschnitt vom 17. November 2023.

Studie	Operationalisierung
Abkürzungen: EQ-5D-5L: EuroQoL-5 Dimensions-5 Level; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; gMG: generalisierte Myasthenia gravis; ITT: Intention to treat; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MG-QoL15r: Myasthenia Gravis QoL 15-item Scale (Revised); Neuro-QoL: Quality of Life in Neurological Disorders; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PRO: Patientenberichtete Ergebnisse (Patient Reported Outcomes); QMG: Quantitative Myasthenia Gravis.	

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 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *QMG* 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
VIVACITY-MG3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: ITT: Intention to treat; QMG: Quantitative Myasthenia Gravis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial).						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie VIVACITY-MG3 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-3-Studie. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist gering.

Die Daten des Endpunktes *QMG* werden über 24 Wochen doppelblind erhoben. Somit ist eine Beeinflussung der Ergebnisse weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen noch durch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse der Daten aus der relevanten Teilpopulation erfolgt nach dem ITT-Prinzip (in der zugeschnittenen Studienpopulation, s. Abschnitt 4.3.1.2.1.2). Alle randomisierten Patienten werden gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Ein Abgleich des Studienprotokolls und des Studienberichts ergibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, sodass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es werden keine sonstigen formalen oder inhaltlichen Aspekte identifiziert, die zu einer verzerrenden Darstellung der Ergebnisse führen. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *QMG* wird folglich als niedrig eingeschätzt.

Tabelle 4-32: Rücklaufquoten für QMG für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finaler Datenschnitt

Visite	VIVACITY-MG3							
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung ^a				Rücklaufquoten ITT-Population ^b			
	Nipocalimab + SoC		Placebo + SoC		Nipocalimab + SoC		Placebo + SoC	
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Baseline	51	49 (96,1%)	40	39 (97,5%)	51	49 (96,1%)	40	39 (97,5%)
Woche 2	51	48 (94,1%)	38	38 (100,0%)	51	48 (94,1%)	40	39 (97,5%)
Woche 4	51	48 (94,1%)	37	37 (100,0%)	51	49 (96,1%)	40	37 (92,5%)
Woche 8	50	45 (90,0%)	37	36 (97,3%)	51	47 (92,2%)	40	37 (92,5%)
Woche 12	47	44 (93,6%)	36	34 (94,4%)	51	45 (88,2%)	40	35 (87,5%)
Woche 16	45	44 (97,8%)	35	35 (100,0%)	50	45 (90,0%)	40	35 (87,5%)
Woche 20	44	44 (100,0%)	35	33 (94,3%)	50	45 (90,0%)	40	33 (82,5%)
Woche 22	44	42 (95,5%)	34	32 (94,1%)	50	42 (84,0%)	39	32 (82,1%)
Woche 24	44	42 (95,5%)	33	32 (97,0%)	50	42 (84,0%)	39	32 (82,1%)
a: Rücklaufquote Population unter Beobachtung: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteter Fragebögen. Fragebögen werden von all denjenigen Studienteilnehmern erwartet, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt die Studienbehandlung noch nicht abgebrochen haben. Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet. b: Rücklaufquote ITT-Population: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteter Fragebögen. Fragebögen werden erwartet von allen Studienteilnehmern der ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer. Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet. Abkürzungen: ITT: Intention to treat; n: Anzahl gültiger Ereignisse; QMG: Quantitative Myasthenia Gravis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SoC: Standard of Care. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (89).								

Die Rücklaufquote zu Baseline beträgt in den Studienarmen in der ITT-Population 96,1 % (Nipocalimab + SoC) bzw. 97,5 % (Placebo + SoC). Die Rücklaufquote zu Woche 24 beträgt in der ITT-Population 84,0 % (Nipocalimab + SoC) bzw. 82,1 % (Placebo + SoC) und in der Population unter Behandlung 95,5 % (Nipocalimab + SoC) bzw. 97,0 % (Placebo + SoC).

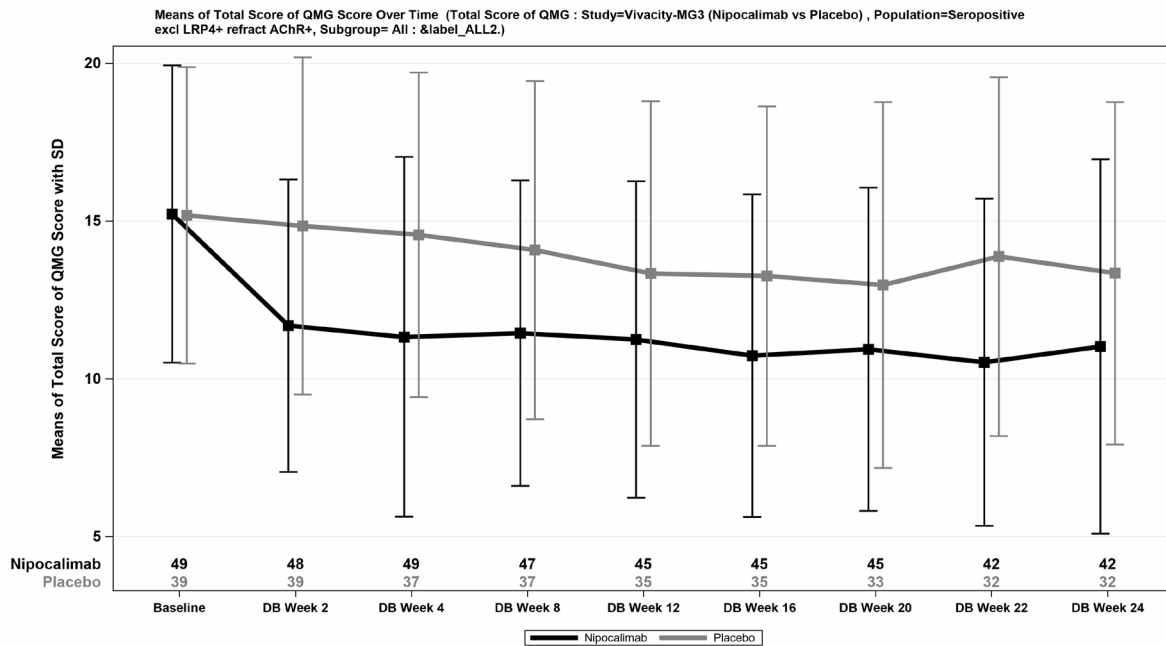
Die hohen Rücklaufquoten unterscheiden sich zwischen den beiden Studienarmen nur geringfügig und die Abweichung zwischen den beiden Studienarmen beträgt zu keinem Zeitpunkt $\geq 15\%$. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *QMG* ist demnach auch unter Berücksichtigung der Rücklaufquoten als niedrig einzustufen.

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

4.3.1.3.1.3.1 Morbidität – QMG – Verlaufswerte

Tabelle 4-33: Verlaufswerte für *QMG* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finaler Datenschnitt

Visite	VIVACITY-MG3					
	Nipocalimab + SoC			Placebo + SoC		
	N	MW	SD	N	MW	SD
Baseline	49	15,224	4,713	39	15,179	4,702
Woche 2	48	11,688	4,636	39	14,846	5,349
Woche 4	49	11,327	5,699	37	14,568	5,145
Woche 8	47	11,447	4,845	37	14,081	5,361
Woche 12	45	11,244	5,019	35	13,343	5,461
Woche 16	45	10,733	5,114	35	13,257	5,382
Woche 20	45	10,933	5,127	33	12,97	5,796
Woche 22	42	10,524	5,186	32	13,875	5,690
Woche 24	42	11,024	5,937	32	13,344	5,422
Abkürzungen: ITT: Intention to treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; QMG: Quantitative Myasthenia Gravis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SoC: Standard of Care. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (89).						



Die Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (89).

Abbildung 4-5: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *QMG* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finaler Datenschnitt

4.3.1.3.1.3.2 Morbidität – QMG – Responderanalysen

Tabelle 4-34: Ergebnisse für *QMG – Verbesserung* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finaler Datenschnitt

Studie	Nipocalimab + SoC	Placebo + SoC	Nipocalimab + SoC vs. Placebo + SoC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß QMG um ≥ 6 Punkte zu Woche 24					
VIVACITY-MG3	17/51 (33,3%)	3/40 (7,5%)	6,78 [1,74; 26,38] p=0,0037	4,61 [1,41; 15,06] p=0,0115	26,30% [10,80%; 41,80%] p=0,0009
a: Analyse-Population: ITT-Population (in der zugeschnittenen Studienpopulation, s. Abschnitt 4.3.1.2.1.2). b: OR (inkl. 95%-KI und p-Wert), RR (inkl. 95%-KI) und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifizierter CMH-Methode. Die Stratifizierungsfaktoren sind MG-ADL-Gesamtscore an Tag 1 (≤ 9, >9) und Region (Ostasien, USA, Rest der Welt). Der Stratifizierungsfaktor Autoantikörperstatus (Anti-AChR-positiv und/oder Anti-MuSK-positiv, Anti-AChR-negativ und Anti-MuSK-negativ) entfällt aufgrund des Zuschnittes der Studienpopulation. Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für Nipocalimab an. Fehlende Werte werden mittels NRI berücksichtigt. Abkürzungen: AChR: Acetylcholinrezeptor; Anti-AChR-positiv: AChR-Antikörper-positiv; Anti-MuSK-positiv: MuSK-Antikörper-positiv; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; MuSK: muskelspezifische Tyrosinkinase; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; OR: Odds Ratio; QMG: Quantitative Myasthenia Gravis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care; USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America). Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (89).					

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß QMG um ≥ 6 Punkte zu Woche 24* im Behandlungsarm 17 Ereignisse (33,3 %) und im Kontrollarm 3 Ereignisse (7,5 %). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das OR (OR=6,78 [1,74; 26,38]; p=0,0037), das RR (RR=4,61 [1,41; 15,06]; p=0,0115) und die RD (RD=26,30 % [10,80 %; 41,80 %]; p=0,0009) signifikante Unterschiede.

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.4 Morbidität – EQ-5D VASTabelle 4-35: Operationalisierung von *EQ-5D VAS*

Studie	Operationalisierung
VIVACITY-MG3	Das Instrument EQ-5D-5L ist ein patientenberichtetes, generisches Messinstrument zur Erhebung des Gesundheitszustandes. Es ist standardisiert und wird krankheitsübergreifend eingesetzt. Es ist aus zwei Komponenten zusammengesetzt. Es besteht aus einem deskriptiven Teil aus 5 Dimensionen (je eine Frage für die Dimensionen Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Aktivitäten, Schmerz, Angst) mit je 5 Antwortmöglichkeiten und VAS zum Gesundheitszustand. Die Ergebnisse des deskriptiven Teils werden in diesem Nutzendossier nicht präsentiert, da er nur populationsbezogen interpretierbar ist. Domäne EQ-5D VAS: Die EQ-5D VAS ist eine visuelle Analogskala im Standardlayout einer vertikalen Skala mit einem Wertebereich von 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand). Befragte schätzen ihren eigenen aktuellen Gesundheitszustand auf der Skala ein. Die <i>EQ-5D VAS</i> wird zu folgenden Zeitpunkten erhoben: Während der doppelblinden, placebokontrollierten Behandlungsphase an Tag 1 sowie in den Wochen 2, 4, 8, 12, 16, 20, 22 und 24 (oder bei der Visite zum Ende der Behandlungsphase) Teilnehmer, die die Behandlung während der doppelblinden, Placebokontrollierten Behandlungsphase aus anderen Gründen als einer klinischen Verschlechterung, die einen Krankenhausaufenthalt oder eine Notfalltherapie erforderlich macht, vorzeitig abbrechen oder ihre stabile gMG-Therapie aus anderen Gründen als einer Notfalltherapie ändern oder abbrechen, sollen die Untersuchungen gemäß Aktivitätenplan bis Woche 24 fortsetzen. Teilnehmer, die die Behandlung während der doppelblinden, placebokontrollierten Phase dauerhaft abbrechen oder ihre Teilnahme an der Studie beenden, unabhängig ob aufgrund einer klinischen Verschlechterung oder aus anderen Gründen, sollten die Visite nach Abbruch der Studienmedikation abschließen. Diese Teilnehmer sollten außerdem 8 Wochen nach der letzten Infusion zu einer Sicherheitsnachuntersuchung zurückkehren (4). Alle Wirksamkeitsbeurteilungen müssen ungefähr zur selben Tageszeit (± 2 Stunden) wie beim Screening und vor der Verabreichung an Infusionstagen durchgeführt werden. Die folgenden PROs müssen zuerst durchgeführt werden: <i>Neuro-QoL-Fatigue</i>, <i>PGIS</i>, <i>PGIC</i>, <i>MG-QoL15r</i>, <i>EQ-5D-5L</i>, gefolgt von <i>MG-ADL</i> und dann <i>QMG</i> (in dieser Reihenfolge). Die Veränderung der EQ-5D VAS gegenüber der Baseline (Tag 1) wird für jeden Besuch nach Baseline berechnet. <i>Auswertung:</i> Die klinisch bedeutsamen Veränderungen werden durch Responderanalysen dargestellt. Gemäß der aktuellen Vorgabe des G-BA wird eine klinische Relevanzschwelle von ≥ 15 Punkten (15% der Skalenspannweite) als klinisch relevanter Schwellenwert für eine Verbesserung zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline eingesetzt (74). Die Baseline ist definiert als der Wert zu Tag 1. Die Analysen werden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2.5 erläuterten Methodik durchgeführt. <i>Analyse-Population:</i> Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT-Population (in der zugeschnittenen Studienpopulation, s. Abschnitt 4.3.1.2.1.2). <i>Datenschnitt:</i> Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den finalen Datenschnitt vom 17. November 2023.

Studie	Operationalisierung
Abkürzungen: EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimension Visual Analog Scale; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; gMG: generalisierte Myasthenia gravis; ITT: Intention to treat; Neuro-QoL: Quality of Life in Neurological Disorders; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PRO: Patientenberichtete Ergebnisse (Patient Reported Outcomes); QMG: Quantitative Myasthenia Gravis; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MG-QoL15r: Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item Scale (Revised); VAS: Visual Analogue Scale (visuelle Analogskala).	

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

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

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *EQ-5D VAS* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VIVACITY-MG3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimension Visual Analog Scale; ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial).						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie VIVACITY-MG3 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-3-Studie. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist gering.

Die Daten des Endpunktes *EQ-5D VAS* werden über 24 Wochen doppelblind erhoben. Somit ist eine Beeinflussung der Ergebnisse weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen noch durch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse der Daten aus der relevanten Teilpopulation erfolgt nach dem ITT-Prinzip (in der zugeschnittenen Studienpopulation, s. Abschnitt 4.3.1.2.1.2). Alle randomisierten Patienten werden gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Ein Abgleich des Studienprotokolls und des Studienberichts ergibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, sodass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es werden keine sonstigen formalen oder inhaltlichen Aspekte identifiziert, die zu einer verzerrenden Darstellung der Ergebnisse führen. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *EQ-5D VAS* wird folglich als niedrig eingeschätzt.

Tabelle 4-37: Rücklaufquoten für *EQ-5D VAS* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finaler Datenschnitt

Visite	VIVACITY-MG3							
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung ^a				Rücklaufquoten ITT-Population ^b			
	Nipocalimab + SoC		Placebo + SoC		Nipocalimab + SoC		Placebo + SoC	
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Baseline	51	50 (98,0%)	40	38 (95,0%)	51	50 (98,0%)	40	38 (95,0%)
Woche 2	51	49 (96,1%)	38	38 (100,0%)	51	49 (96,1%)	40	39 (97,5%)
Woche 4	51	48 (94,1%)	37	37 (100,0%)	51	49 (96,1%)	40	37 (92,5%)
Woche 8	50	45 (90,0%)	37	35 (94,6%)	51	47 (92,2%)	40	36 (90,0%)
Woche 12	47	43 (91,5%)	36	34 (94,4%)	51	44 (86,3%)	40	35 (87,5%)
Woche 16	45	44 (97,8%)	35	35 (100,0%)	50	45 (90,0%)	40	35 (87,5%)
Woche 20	44	44 (100,0%)	35	32 (91,4%)	50	45 (90,0%)	40	32 (80,0%)
Woche 22	44	43 (97,7%)	34	32 (94,1%)	50	43 (86,0%)	39	32 (82,1%)
Woche 24	44	43 (97,7%)	33	32 (97,0%)	50	43 (86,0%)	39	32 (82,1%)
a: Rücklaufquote Population unter Beobachtung: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteter Fragebögen. Fragebögen werden von all denjenigen Studienteilnehmern erwartet, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt die Studienbehandlung noch nicht abgebrochen haben. Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet. b: Rücklaufquote ITT-Population: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteter Fragebögen. Fragebögen werden erwartet von allen Studienteilnehmern der ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer. Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet. Abkürzungen: EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimension Visual Analog Scale; ITT: Intention to treat; n: Anzahl gültiger Ereignisse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SoC: Standard of Care. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (89).								

Die Rücklaufquote zu Baseline beträgt in den Studienarmen in der ITT-Population 98,0 % (Nipocalimab + SoC) bzw. 95,0 % (Placebo + SoC). Die Rücklaufquote zu Woche 24 beträgt in der ITT-Population 86,0 % (Nipocalimab + SoC) bzw. 82,1 % (Placebo + SoC) und in der Population unter Behandlung 97,7 % (Nipocalimab + SoC) bzw. 97,0 % (Placebo + SoC).

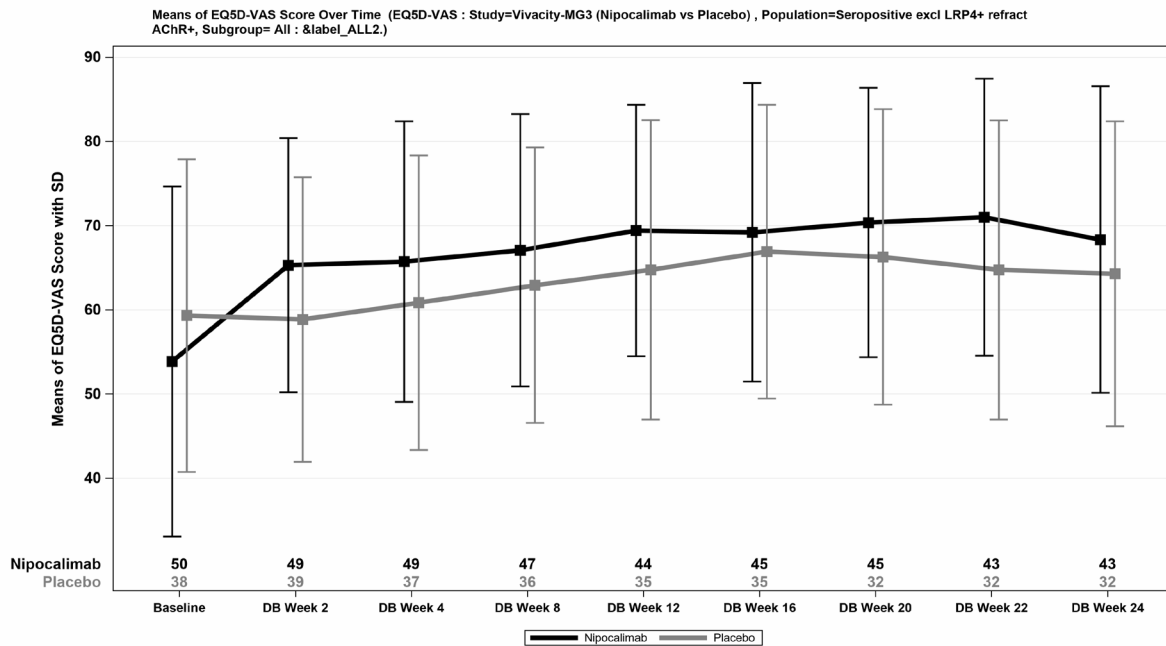
Die hohen Rücklaufquoten unterscheiden sich zwischen den beiden Studienarmen nur geringfügig und die Abweichung zwischen den beiden Studienarmen beträgt zu keinem Zeitpunkt $\geq 15\%$. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *EQ-5D VAS* ist demnach auch unter Berücksichtigung der Rücklaufquoten als niedrig einzustufen.

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

4.3.1.3.1.4.1 Morbidität – EQ-5D VAS – Verlaufswerte

Tabelle 4-38: Verlaufswerte für *EQ-5D VAS* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finaler Datenschnitt

Visite	VIVACITY-MG3					
	Nipocalimab + SoC			Placebo + SoC		
	N	MW	SD	N	MW	SD
Baseline	50	53,86	20,79	38	59,316	18,581
Woche 2	49	65,306	15,089	39	58,846	16,911
Woche 4	49	65,735	16,684	37	60,838	17,503
Woche 8	47	67,085	16,171	36	62,917	16,368
Woche 12	44	69,432	14,928	35	64,743	17,795
Woche 16	45	69,222	17,746	35	66,914	17,45
Woche 20	45	70,378	15,989	32	66,281	17,554
Woche 22	43	71	16,448	32	64,75	17,782
Woche 24	43	68,349	18,218	32	64,281	18,124
Abkürzungen: EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimension Visual Analog Scale; ITT: Intention to treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SoC: Standard of Care. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (89).						



Die Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (89).

Abbildung 4-6: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *EQ-5D VAS* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finaler Datenschnitt

4.3.1.3.1.4.2 Morbidität – EQ-5D VAS – Responderanalysen

Tabelle 4-39: Ergebnisse für *EQ-5D VAS – Verbesserung* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finaler Datenschnitt

Studie	Nipocalimab + SoC	Placebo + SoC	Nipocalimab + SoC vs. Placebo + SoC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte zu Woche 24					
VIVACITY-MG3	17/51 (33,3%)	7/40 (17,5%)	2,51 [0,90; 6,96] p=0,0719	2,10 [0,88; 5,03] p=0,0944	17,40% [-0,60%; 35,40%] p=0,0582
a: Analyse-Population: ITT-Population (in der zugeschnittenen Studienpopulation, s. Abschnitt 4.3.1.2.1.2). b: OR (inkl. 95%-KI und p-Wert), RR (inkl. 95%-KI) und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifizierter CMH-Methode. Die Stratifizierungsfaktoren sind MG-ADL-Gesamtscore an Tag 1 (≤ 9, >9) und Region (Ostasien, USA, Rest der Welt). Der Stratifizierungsfaktor Autoantikörperstatus (Anti-AChR-positiv und/oder Anti-MuSK-positiv, Anti-AChR-negativ und Anti-MuSK-negativ) entfällt aufgrund des Zuschnittes der Studienpopulation. Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für Nipocalimab an. Fehlende Werte werden mittels NRI berücksichtigt. Abkürzungen: AChR: Acetylcholinrezeptor; Anti-AChR-positiv: AChR-Antikörper-positiv; Anti-MuSK-positiv: MuSK-Antikörper-positiv; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimension Visual Analog Scale; ITT: MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; MuSK: muskelspezifische Tyrosinkinase; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care; USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America). Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (89).					

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte zu Woche 24* im Behandlungsarm 17 Ereignisse (33,3 %) und im Kontrollarm 7 Ereignisse (17,5 %). Für das OR, das RR und die RD ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.5 Morbidität – PGISTabelle 4-40: Operationalisierung von *PGIS*

Studie	Operationalisierung
VIVACITY-MG3	Der <i>PGIS</i> ist ein patientenberichtetes, generisches Messinstrument zur Erhebung der Schwere einer Erkrankung. Es ist standardisiert und wird krankheitsübergreifend eingesetzt. Es ist eine Ein-Item-Skala und ermöglicht die Bewertung der Wahrnehmung von Krankheitssymptomen bzw. Erfassung der Schwere der Symptome durch den Patienten. In der Studie VIVACITY-MG3 wird der <i>PGIS</i> zur Bewertung der Fatigue im Zusammenhang mit gMG eingesetzt. Der Patient beantwortet folgende Frage „Bitte wählen Sie die Antwort aus, die den allgemeinen Schweregrad Ihrer Fatigue in den letzten 7 Tagen am besten beschreibt“. Die Bewertung erfolgt auf einer Skala von 1-5, bei der eine Einschätzung von 1 „Keine“ und von „5“ „Sehr schwer“ entspricht. Der <i>PGIS</i> wird zu folgenden Zeitpunkten erhoben: Während der doppelblinden, placebokontrollierten Behandlungsphase an Tag 1 sowie in den Wochen 2, 4, 8, 12, 16, 20, 22 und 24 (oder bei der Visite zum Ende der Behandlungsphase) Teilnehmer, die die Behandlung, während der doppelblinden, placebokontrollierten Behandlungsphase aus anderen Gründen als einer klinischen Verschlechterung, die einen Krankenhausaufenthalt oder eine Notfalltherapie erforderlich macht, vorzeitig abbrechen oder ihre stabile gMG-Therapie aus anderen Gründen als einer Notfalltherapie ändern oder abbrechen, sollen die Untersuchungen gemäß Aktivitätenplan bis Woche 24 fortsetzen. Teilnehmer, die die Behandlung während der doppelblinden, placebokontrollierten Phase dauerhaft abbrechen oder ihre Teilnahme an der Studie beenden, unabhängig ob aufgrund einer klinischen Verschlechterung oder aus anderen Gründen, sollten die Visite nach Abbruch der Studienmedikation abschließen. Diese Teilnehmer sollten außerdem 8 Wochen nach der letzten Infusion zu einer Sicherheitsnachuntersuchung zurückkehren (4). Alle Wirksamkeitsbeurteilungen müssen ungefähr zur selben Tageszeit (± 2 Stunden) wie beim Screening und vor der Verabreichung an Infusionstagen durchgeführt werden. Die folgenden PROs müssen zuerst durchgeführt werden: <i>Neuro-QoL-Fatigue</i>, <i>PGIS</i>, <i>PGIC</i>, <i>MG-QoL15r</i>, <i>EQ-5D-5L</i>, gefolgt von <i>MG-ADL</i> und dann <i>QMG</i> (in dieser Reihenfolge). <i>Auswertung:</i> Die klinisch bedeutsamen Veränderungen werden durch Responderanalysen dargestellt. Gemäß der aktuellen Vorgabe des G-BA wird eine klinische Relevanzschwelle von ≥ 1 Punkt (15% der Skalenspannweite) als klinisch relevanter Schwellenwert für eine Verbesserung zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline eingesetzt (74). Baseline ist für die Studie VIVACITY-MG3 definiert als der Wert zu Tag 1. Die Analysen werden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2.5 erläuterten Methodik durchgeführt. <i>Analyse-Population:</i> Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT-Population (in der zugeschnittenen Studienpopulation, s. Abschnitt 4.3.1.2.1.2). <i>Datenschnitt:</i> Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den finalen Datenschnitt vom 17. November 2023.
Abkürzungen: EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; gMG: generalisierte Myasthenia gravis; ITT: Intention to treat; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MG-QoL15r: Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item Scale (Revised); Neuro-QoL: Quality of Life in Neurological Disorders; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PRO: Patientenberichtete Ergebnisse (Patient Reported Outcomes); QMG: Quantitative Myasthenia Gravis.	

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

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

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *PGIS* 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
VIVACITY-MG3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: ITT: Intention to treat; PGIS: Patient Global Impression of Severity, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial).						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie VIVACITY-MG3 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-3-Studie. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist gering.

Die Daten des Endpunktes *PGIS* werden über 24 Wochen doppelblind erhoben. Somit ist eine Beeinflussung der Ergebnisse weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen noch durch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse der Daten aus der relevanten Teilpopulation erfolgt nach dem ITT-Prinzip (in der zugeschnittenen Studienpopulation, s. Abschnitt 4.3.1.2.1.2). Alle randomisierten Patienten werden gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Ein Abgleich des Studienprotokolls und des Studienberichts ergibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, sodass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es werden keine sonstigen formalen oder inhaltlichen Aspekte identifiziert, die zu einer verzerrenden Darstellung der Ergebnisse führen. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *PGIS* wird folglich als niedrig eingeschätzt.

Tabelle 4-42: Rücklaufquoten für *PGIS* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finaler Datenschnitt

Visite	VIVACITY-MG3							
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung ^a				Rücklaufquoten ITT-Population ^b			
	Nipocalimab + SoC		Placebo + SoC		Nipocalimab + SoC		Placebo + SoC	
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Baseline	51	50 (98,0%)	40	38 (95,0%)	51	50 (98,0%)	40	38 (95,0%)
Woche 2	51	49 (96,1%)	38	38 (100,0%)	51	49 (96,1%)	40	39 (97,5%)
Woche 4	51	49 (96,1%)	37	37 (100,0%)	51	50 (98,0%)	40	37 (92,5%)
Woche 8	50	46 (92,0%)	37	36 (97,3%)	51	48 (94,1%)	40	37 (92,5%)
Woche 12	47	44 (93,6%)	36	35 (97,2%)	51	45 (88,2%)	40	36 (90,0%)
Woche 16	45	44 (97,8%)	35	35 (100,0%)	50	45 (90,0%)	40	35 (87,5%)
Woche 20	44	44 (100,0%)	35	34 (97,1%)	50	45 (90,0%)	40	34 (85,0%)
Woche 22	44	43 (97,7%)	34	32 (94,1%)	50	43 (86,0%)	39	33 (84,6%)
Woche 24	44	43 (97,7%)	33	32 (97,0%)	50	43 (86,0%)	39	32 (82,1%)
a: Rücklaufquote Population unter Beobachtung: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteter Fragebögen. Fragebögen werden von all denjenigen Studienteilnehmern erwartet, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt die Studienbehandlung noch nicht abgebrochen haben. Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet. b: Rücklaufquote ITT-Population: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteter Fragebögen. Fragebögen werden erwartet von allen Studienteilnehmern der ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer. Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet. Abkürzungen: ITT: Intention to treat; n: Anzahl gültiger Ereignisse; PGIS: Patient Global Impression of Severity; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SoC: Standard of Care. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (89).								

Die Rücklaufquote zu Baseline beträgt in den Studienarmen in der ITT-Population 98,0 % (Nipocalimab + SoC) bzw. 95,0 % (Placebo + SoC). Die Rücklaufquote zu Woche 24 beträgt in der ITT-Population 86,0 % (Nipocalimab + SoC) bzw. 82,1 % (Placebo + SoC) und in der Population unter Behandlung 97,7 % (Nipocalimab + SoC) bzw. 97,0 % (Placebo + SoC).

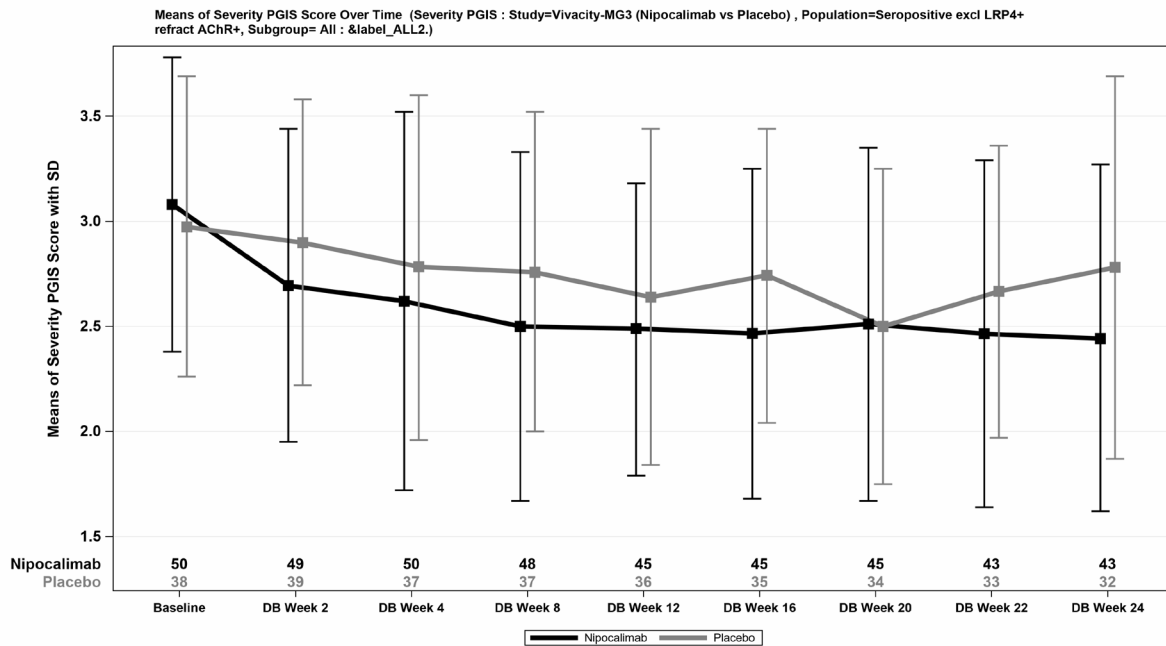
Die hohen Rücklaufquoten unterscheiden sich zwischen den beiden Studienarmen nur geringfügig und die Abweichung zwischen den beiden Studienarmen beträgt zu keinem Zeitpunkt $\geq 15\%$. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *PGIS* ist demnach auch unter Berücksichtigung der Rücklaufquoten als niedrig einzustufen.

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

4.3.1.3.1.5.1 Morbidität – PGIS – Verlaufswerte

Tabelle 4-43: Verlaufswerte für *PGIS* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finaler Datenschnitt

Visite	VIVACITY-MG3					
	Nipocalimab + SoC			Placebo + SoC		
	N	MW	SD	N	MW	SD
Baseline	50	3,080	0,695	38	2,974	0,716
Woche 2	49	2,694	0,742	39	2,897	0,680
Woche 4	50	2,620	0,901	37	2,784	0,821
Woche 8	48	2,500	0,825	37	2,757	0,760
Woche 12	45	2,489	0,695	36	2,639	0,798
Woche 16	45	2,467	0,786	35	2,743	0,701
Woche 20	45	2,511	0,843	34	2,500	0,749
Woche 22	43	2,465	0,827	33	2,667	0,692
Woche 24	43	2,442	0,825	32	2,781	0,906
Abkürzungen: ITT: Intention to treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PGIS: Patient Global Impression of Severity; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SoC: Standard of Care. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (89).						



Die Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (89).

Abbildung 4-7: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PGIS* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finaler Datenschnitt

4.3.1.3.1.5.2 Morbidität – PGIS – Responderanalysen

Tabelle 4-44: Ergebnisse für *PGIS – Verbesserung* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finaler Datenschnitt

Studie	Nipocalimab + SoC	Placebo + SoC	Nipocalimab + SoC vs. Placebo + SoC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß PGIS um ≥ 1 Punkt zu Woche 24					
VIVACITY-MG3	24/51 (47,1%)	11/40 (27,5%)	2,43 [0,97; 6,11] p=0,0565	1,78 [0,94; 3,36] p=0,0756	19,90% [0,30%; 39,50%] p=0,0461
a: Analyse-Population: ITT-Population (in der zugeschnittenen Studienpopulation, s. Abschnitt 4.3.1.2.1.2). b: OR (inkl. 95%-KI und p-Wert), RR (inkl. 95%-KI) und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifizierter CMH-Methode. Die Stratifizierungsfaktoren sind MG-ADL-Gesamtscore an Tag 1 (≤ 9, >9) und Region (Ostasien, USA, Rest der Welt). Der Stratifizierungsfaktor Autoantikörperstatus (Anti-AChR-positiv und/oder Anti-MuSK-positiv, Anti-AChR-negativ und Anti-MuSK-negativ) entfällt aufgrund des Zuschnittes der Studienpopulation. Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für Nipocalimab an. Fehlende Werte werden mittels NRI berücksichtigt. Abkürzungen: AChR: Acetylcholinrezeptor; Anti-AChR-positiv: AChR-Antikörper-positiv; Anti-MuSK-positiv: MuSK-Antikörper-positiv; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MuSK: muskelspezifische Tyrosinkinase; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; PGIS: Patient Global Impression of Severity; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care; USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America). Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (89).					

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß PGIS um ≥ 1 Punkt* im Behandlungsarm 24 Ereignisse (47,1 %) und im Kontrollarm 11 Ereignisse (27,5 %). Für die RD ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RD=19,90 % [0,30 %; 39,50 %]; p=0,0461).

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.6 Morbidität – PGICTabelle 4-45: Operationalisierung von *PGIC*

Studie	Operationalisierung
VIVACITY-MG3	Der <i>PGIC</i> ist ein patientenberichtetes, generisches Messinstrument zur Beurteilung wahrgenommener Veränderung des Gesundheitszustandes. Es ist standardisiert und wird krankheitsübergreifend eingesetzt. Es handelt sich um eine Ein-Item-Skala, die es dem Patienten ermöglicht, die Veränderung seiner Symptome im Verlauf der Zeit zu bewerten und dient der Bewertung von Veränderung der Fatigue im Zusammenhang mit gMG im Vergleich zum Studienbeginn. Der Patient beantwortet folgende Frage „Bitte wählen Sie die Antwort aus, die die Veränderung Ihrer Fatigue im Vergleich zu Ihrem ersten Studienbesuch am besten beschreibt“. Die Bewertung erfolgt auf einer Skala von 1-7, bei der eine Einschätzung von 1 „deutlich besser“ und von 7 „deutlich schlechter“ entspricht. Der <i>PGIC</i> wird zu folgenden Zeitpunkten erhoben: Während der doppelblinden, placebokontrollierten Behandlungsphase in den Wochen 2, 4, 8, 12, 16, 20, 22 und 24 (oder bei der Visite zum Ende der Behandlungsphase) Teilnehmer, die die Behandlung, während der doppelblinden, placebokontrollierten Behandlungsphase aus anderen Gründen als einer klinischen Verschlechterung, die einen Krankenhausaufenthalt oder eine Notfalltherapie erforderlich macht, vorzeitig abbrechen oder ihre stabile gMG-Therapie aus anderen Gründen als einer Notfalltherapie ändern oder abbrechen, sollen die Untersuchungen gemäß Aktivitätenplan bis Woche 24 fortsetzen. Teilnehmer, die die Behandlung während der doppelblinden, placebokontrollierten Phase dauerhaft abbrechen oder ihre Teilnahme an der Studie beenden, unabhängig ob aufgrund einer klinischen Verschlechterung oder aus anderen Gründen, sollten die Visite nach Abbruch der Studienmedikation abschließen. Diese Teilnehmer sollten außerdem 8 Wochen nach der letzten Infusion zu einer Sicherheitsnachuntersuchung zurückkehren (4). Alle Wirksamkeitsbeurteilungen müssen ungefähr zur selben Tageszeit (± 2 Stunden) wie beim Screening und vor der Verabreichung an Infusionstagen durchgeführt werden. Die folgenden PROs müssen zuerst durchgeführt werden: <i>Neuro-QoL-Fatigue</i>, <i>PGIS</i>, <i>PGIC</i>, <i>MG-QoL15r</i>, <i>EQ-5D-5L</i>, gefolgt von <i>MG-ADL</i> und dann <i>QMG</i> (in dieser Reihenfolge). <i>Auswertung:</i> Die klinisch bedeutsamen Veränderungen werden durch Responderanalysen dargestellt. Gemäß der aktuellen Vorgabe des G-BA wird eine klinische Relevanzschwelle von ≥ 1 Punkt (15% der Skalenspannweite) als klinisch relevanter Schwellenwert für eine Verbesserung zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline eingesetzt (74). Unter einer Verbesserung um ≥ 1 Punkte werden dabei die Antwortoptionen „ein wenig besser“, „mäßig besser“ und „sehr viel besser“ verstanden. In beiden Studien werden Patienten im Rahmen der <i>PGIC</i> Erhebung gebeten die Veränderung im Vergleich zur ersten Studienvisite anzugeben. Die Analysen werden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2.5 erläuterten Methodik durchgeführt. <i>Analyse-Population:</i> Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT-Population (in der zugeschnittenen Studienpopulation, s. Abschnitt 4.3.1.2.1.2). <i>Datenschnitt:</i> Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den finalen Datenschnitt vom 17. November 2023.
Abkürzungen: EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; gMG: generalisierte Myasthenia gravis; ITT: Intention to treat; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MG-QoL15r: Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item Scale (Revised); Neuro-QoL: Quality of Life in Neurological Disorders; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PRO: Patientenberichtete Ergebnisse (Patient Reported Outcomes); QMG: Quantitative Myasthenia Gravis.	

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

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

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *PGIC* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VIVACITY-MG3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: ITT: Intention to treat; PGIC: Patient Global Impression of Change, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial).						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie VIVACITY-MG3 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-3-Studie. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist gering.

Die Daten des Endpunktes *PGIC* werden über 24 Wochen doppelblind erhoben. Somit ist eine Beeinflussung der Ergebnisse weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch durch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse der Daten aus der relevanten Teilpopulation erfolgt nach dem ITT-Prinzip (in der zugeschnittenen Studienpopulation, s. Abschnitt 4.3.1.2.1.2). Alle randomisierten Patienten werden gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Ein Abgleich des Studienprotokolls und des Studienberichts ergibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, sodass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es werden keine sonstigen formalen oder inhaltlichen Aspekte identifiziert, die zu einer verzerrenden Darstellung der Ergebnisse führen. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *PGIC* wird folglich als niedrig eingeschätzt.

Tabelle 4-47: Rücklaufquoten für *PGIC* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finaler Datenschnitt

Visite	VIVACITY-MG3							
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung ^a				Rücklaufquoten ITT-Population ^b			
	Nipocalimab + SoC		Placebo + SoC		Nipocalimab + SoC		Placebo + SoC	
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Woche 2	51	49 (96,1%)	38	36 (94,7%)	51	49 (96,1%)	40	37 (92,5%)
Woche 4	51	49 (96,1%)	37	37 (100,0%)	51	50 (98,0%)	40	37 (92,5%)
Woche 8	50	46 (92,0%)	37	36 (97,3%)	51	48 (94,1%)	40	37 (92,5%)
Woche 12	47	44 (93,6%)	36	35 (97,2%)	51	45 (88,2%)	40	35 (87,5%)
Woche 16	45	44 (97,8%)	35	35 (100,0%)	50	45 (90,0%)	40	35 (87,5%)
Woche 20	44	44 (100,0%)	35	34 (97,1%)	50	44 (88,0%)	40	34 (85,0%)
Woche 22	44	43 (97,7%)	34	32 (94,1%)	50	43 (86,0%)	39	33 (84,6%)
Woche 24	44	43 (97,7%)	33	32 (97,0%)	50	43 (86,0%)	39	32 (82,1%)
a: Rücklaufquote Population unter Beobachtung: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteter Fragebögen. Fragebögen werden von all denjenigen Studienteilnehmern erwartet, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt die Studienbehandlung noch nicht abgebrochen haben. Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet. b: Rücklaufquote ITT-Population: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteter Fragebögen. Fragebögen werden erwartet von allen Studienteilnehmern der ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer. Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet. Abkürzungen: ITT: Intention to treat; n: Anzahl gültiger Ereignisse; PGIC: Patient Global Impression of Change; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SoC: Standard of Care. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (89).								

In beiden Studien werden Patienten im Rahmen der *PGIC* Erhebung gebeten die Veränderung im Vergleich zur ersten Studienvsiste anzugeben. Die Rücklaufquote zu Woche 24 beträgt in der ITT-Population 86,0 % (Nipocalimab + SoC) bzw. 82,1 % (Placebo + SoC) und in der Population unter Behandlung 97,7 % (Nipocalimab + SoC) bzw. 97,0 % (Placebo + SoC).

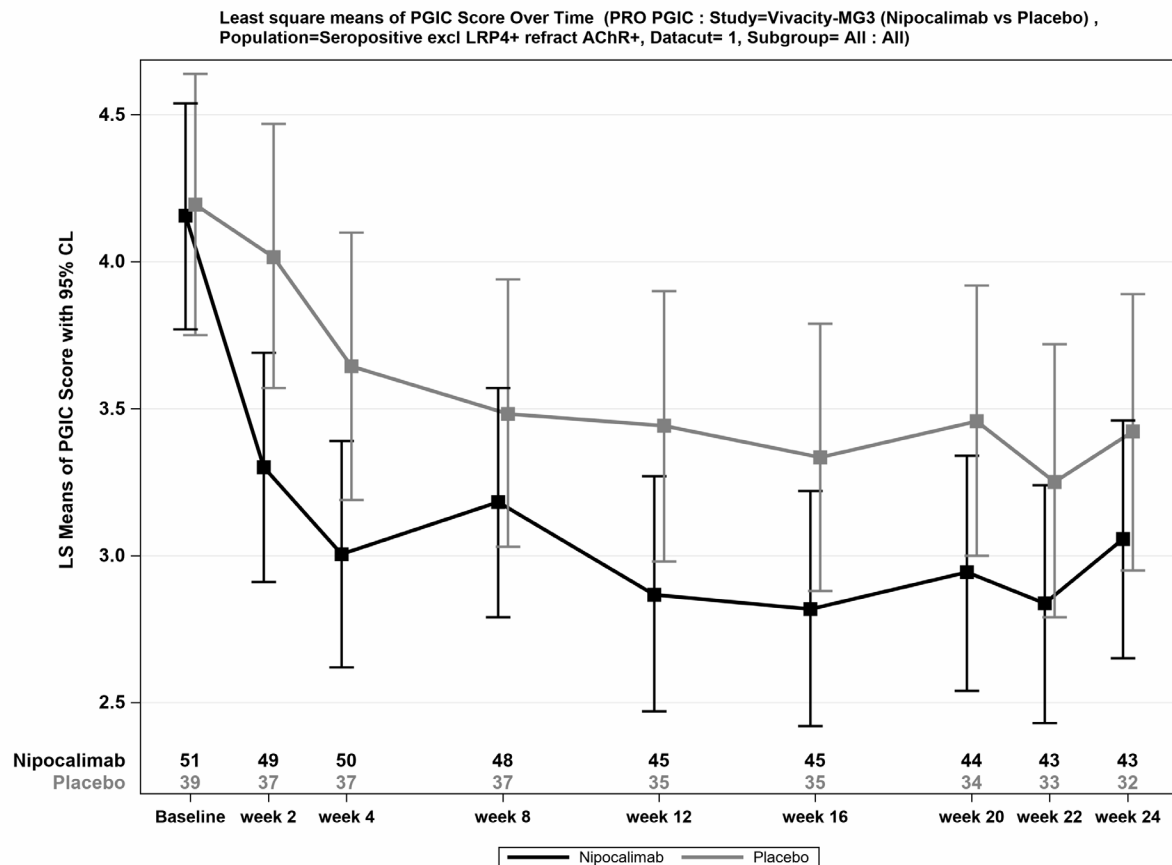
Die hohen Rücklaufquoten unterscheiden sich zwischen den beiden Studienarmen nur geringfügig und die Abweichung zwischen den beiden Studienarmen beträgt zu keinem Zeitpunkt ≥ 15 %. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *PGIC* ist demnach auch unter Berücksichtigung der Rücklaufquoten als niedrig einzustufen.

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

4.3.1.3.1.6.1 Morbidität – PGIC – Verlaufswerte

Tabelle 4-48: Verlaufswerte für PGIC für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finaler Datenschnitt

Visite	VIVACITY-MG3					
	Nipocalimab + SoC			Placebo + SoC		
	N	MW	SD	N	MW	SD
Woche 2	49	3,143	1,323	37	3,811	1,151
Woche 4	50	2,840	1,476	37	3,432	1,281
Woche 8	48	3,000	1,676	37	3,270	1,217
Woche 12	45	2,578	1,422	35	3,257	1,400
Woche 16	45	2,556	1,486	35	3,143	1,240
Woche 20	44	2,636	1,464	34	3,294	1,447
Woche 22	43	2,512	1,334	33	3,030	1,510
Woche 24	43	2,767	1,674	32	3,188	1,469
Abkürzungen: ITT: Intention to treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PGIC: Patient Global Impression of Change; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SoC: Standard of Care. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (89).						



Die Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (89).

Abbildung 4-8: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PGIC* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finaler Datenschnitt

4.3.1.3.1.6.2 Morbidität – PGIC – Responderanalysen

Tabelle 4-49: Ergebnisse für *PGIC – Verbesserung* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finaler Datenschnitt

Studie	Nipocalimab + SoC	Placebo + SoC	Nipocalimab + SoC vs. Placebo + SoC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß PGIC um ≥ 1 Punkt zu Woche 24					
VIVACITY-MG3	28/51 (54,9%)	17/40 (42,5%)	1,65 [0,70; 3,87] p=0,2456	1,31 [0,82; 2,08] p=0,2658	12,60% [-8,50%; 33,60%] p=0,2433
a: Analyse-Population: ITT-Population (in der zugeschnittenen Studienpopulation, s. Abschnitt 4.3.1.2.1.2). b: OR (inkl. 95%-KI und p-Wert), RR (inkl. 95%-KI) und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifizierter CMH-Methode. Die Stratifizierungsfaktoren sind MG-ADL-Gesamtscore an Tag 1 (≤ 9, >9) und Region (Ostasien, USA, Rest der Welt). Der Stratifizierungsfaktor Autoantikörperstatus (Anti-AChR-positiv und/oder Anti-MuSK-positiv, Anti-AChR-negativ und Anti-MuSK-negativ) entfällt aufgrund des Zuschnittes der Studienpopulation. Ein $OR > 1$ bzw. ein $RR > 1$ bzw. eine $RD > 0$ zeigen einen Vorteil für Nipocalimab an. Fehlende Werte werden mittels NRI berücksichtigt. Abkürzungen: AChR: Acetylcholinrezeptor; Anti-AChR-positiv: AChR-Antikörper-positiv; Anti-MuSK-positiv: MuSK-Antikörper-positiv; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; MuSK: muskelspezifische Tyrosinkinase; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; PGIS: Patient Global Impression of Change; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care; USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America). Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (89).					

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß PGIC um ≥ 1 Punkt* im Behandlungsarm 28 Ereignisse (54,9 %) und im Kontrollarm 17 Ereignisse (42,5 %). Für das OR, das RR und die RD ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Neuro-QoL Fatigue

Tabelle 4-50: Operationalisierung von *Neuro-QoL Fatigue*

Studie	Operationalisierung
VIVACITY-MG3	Der <i>Neuro-QoL Fatigue</i> ist ein generisches patientenberichtetes Instrument zur Bewertung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Das Instrument umfasst 19 Items anhand derer die krankheitsbedingte Fatigue sowie deren Auswirkungen auf körperliche, mentale und soziale Aktivitäten in den vergangenen 7 Tagen erfasst wird (61, 62). Jedes Item wird auf einer 5-Punkte Likert-Skala bewertet (1=nie, 2=selten, 3=manchmal, 4=häufig, 5=immer). Der Gesamtscore des Neuro-QoL Fatigue ergibt sich aus der Summe der Punkte aller Items und nimmt Werte zwischen 19 bis 95 Punkten an. Dabei repräsentieren höhere Werte eine stärker ausgeprägte Fatigue. Der Gesamtscore fehlt, wenn ein Item nicht erfasst wurde. Der <i>Neuro-QoL Fatigue</i> wird zu folgenden Zeitpunkten erhoben: Während der doppelblinden, placebokontrollierten Behandlungsphase an Tag 1 sowie in den Wochen 2, 4, 8, 12, 16, 20, 22 und 24 (oder bei der Visite zum Ende der Behandlungsphase) Teilnehmer, die die Behandlung, während der doppelblinden, placebokontrollierten Behandlungsphase aus anderen Gründen als einer klinischen Verschlechterung, die einen Krankenhausaufenthalt oder eine Notfalltherapie erforderlich macht, vorzeitig abbrechen oder ihre stabile gMG-Therapie aus anderen Gründen als einer Notfalltherapie ändern oder abbrechen, sollen die Untersuchungen gemäß Aktivitätenplan bis Woche 24 fortsetzen. Teilnehmer, die die Behandlung während der doppelblinden, placebokontrollierten Phase dauerhaft abbrechen oder ihre Teilnahme an der Studie beenden, unabhängig ob aufgrund einer klinischen Verschlechterung oder aus anderen Gründen, sollten die Visite nach Abbruch der Studienmedikation abschließen. Diese Teilnehmer sollten außerdem 8 Wochen nach der letzten Infusion zu einer Sicherheitsnachuntersuchung zurückkehren (4). Alle Wirksamkeitsbeurteilungen müssen ungefähr zur selben Tageszeit (± 2 Stunden) wie beim Screening und vor der Verabreichung an Infusionstagen durchgeführt werden. Die folgenden PROs müssen zuerst durchgeführt werden: <i>Neuro-QoL-Fatigue</i>, <i>PGIS</i>, <i>PGIC</i>, <i>MG-QoL15r</i>, <i>EQ-5D-5L</i>, gefolgt von <i>MG-ADL</i> und dann <i>QMG</i> (in dieser Reihenfolge). <i>Auswertung:</i> Die klinisch bedeutsamen Veränderungen werden durch Responderanalysen dargestellt. Gemäß der aktuellen Vorgabe des G-BA wird eine klinische Relevanzschwelle von ≥ 12 Punkten (15% der Skalenspannweite) als klinisch relevanter Schwellenwert für eine Verbesserung zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline eingesetzt (74). Die Baseline ist für die Studie VIVACITY-MG3 definiert als der Wert zu Tag 1. Die Analysen werden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2.5 erläuterten Methodik durchgeführt. <i>Analyse-Population:</i> Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT-Population (in der zugeschnittenen Studienpopulation, s. Abschnitt 4.3.1.2.1.2). <i>Datenschnitt:</i> Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den finalen Datenschnitt vom 17. November 2023.
Abkürzungen: EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; gMG: generalisierte Myasthenia gravis; ITT: Intention to treat; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MG-QoL15r: Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item Scale (Revised); Neuro-QoL: Quality of Life in Neurological Disorders; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PRO: Patientenberichtete Ergebnisse (Patient Reported Outcomes); QMG: Quantitative Myasthenia Gravis.	

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

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

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Neuro-QoL 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
VIVACITY-MG3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: ITT: Intention to treat; Neuro-QoL: Quality of Life in Neurological Disorders, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial).						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie VIVACITY-MG3 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-3-Studie. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist gering.

Die Daten des Endpunktes *Neuro-QoL Fatigue* werden über 24 Wochen doppelblind erhoben. Somit ist eine Beeinflussung der Ergebnisse weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen noch durch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse der Daten aus der relevanten Teilpopulation erfolgt nach dem ITT-Prinzip (in der zugeschnittenen Studienpopulation, s. Abschnitt 4.3.1.2.1.2). Alle randomisierten Patienten werden gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Ein Abgleich des Studienprotokolls und des Studienberichts ergibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, sodass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es werden keine sonstigen formalen oder inhaltlichen Aspekte identifiziert, die zu einer verzerrenden Darstellung der Ergebnisse führen. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Neuro-QoL Fatigue* wird folglich als niedrig eingeschätzt.

Tabelle 4-52: Rücklaufquoten für *Neuro-QoL Fatigue* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finaler Datenschnitt

Visite	VIVACITY-MG3							
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung ^a				Rücklaufquoten ITT-Population ^b			
	Nipocalimab + SoC		Placebo + SoC		Nipocalimab + SoC		Placebo + SoC	
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Baseline	40	38 (95,0%)	51	50 (98,0%)	40	38 (95,0%)	51	50 (98,0%)
Woche 2	38	38 (100,0%)	51	49 (96,1%)	40	39 (97,5%)	51	49 (96,1%)
Woche 4	37	37 (100,0%)	51	49 (96,1%)	40	37 (92,5%)	51	50 (98,0%)
Woche 8	37	36 (97,3%)	50	46 (92,0%)	40	37 (92,5%)	51	48 (94,1%)
Woche 12	36	34 (94,4%)	47	44 (93,6%)	40	35 (87,5%)	51	45 (88,2%)
Woche 16	35	35 (100,0%)	45	44 (97,8%)	40	35 (87,5%)	50	45 (90,0%)
Woche 20	35	34 (97,1%)	44	44 (100,0%)	40	34 (85,0%)	50	45 (90,0%)
Woche 22	34	32 (94,1%)	44	43 (97,7%)	39	33 (84,6%)	50	43 (86,0%)
Woche 24	33	32 (97,0%)	44	43 (97,7%)	39	32 (82,1%)	50	43 (86,0%)
a: Rücklaufquote Population unter Beobachtung: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteter Fragebögen. Fragebögen werden von all denjenigen Studienteilnehmern erwartet, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt die Studienbehandlung noch nicht abgebrochen haben. Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet. b: Rücklaufquote ITT-Population: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteter Fragebögen. Fragebögen werden erwartet von allen Studienteilnehmern der ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer. Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet. Abkürzungen: ITT: Intention to treat; n: Anzahl gültiger Ereignisse; Neuro-QoL: Quality of Life in Neurological Disorders; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SoC: Standard of Care. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (89).								

Die Rücklaufquote zu Baseline beträgt in den Studienarmen in der ITT-Population 95,0 % (Nipocalimab + SoC) bzw. 98,0 % (Placebo + SoC). Die Rücklaufquoten zu Woche 24 beträgt in der ITT-Population 82,1 % (Nipocalimab + SoC) bzw. 86,0 % (Placebo + SoC) und in der Population unter Behandlung 82,1 % (Nipocalimab + SoC) bzw. 86,0 % (Placebo + SoC).

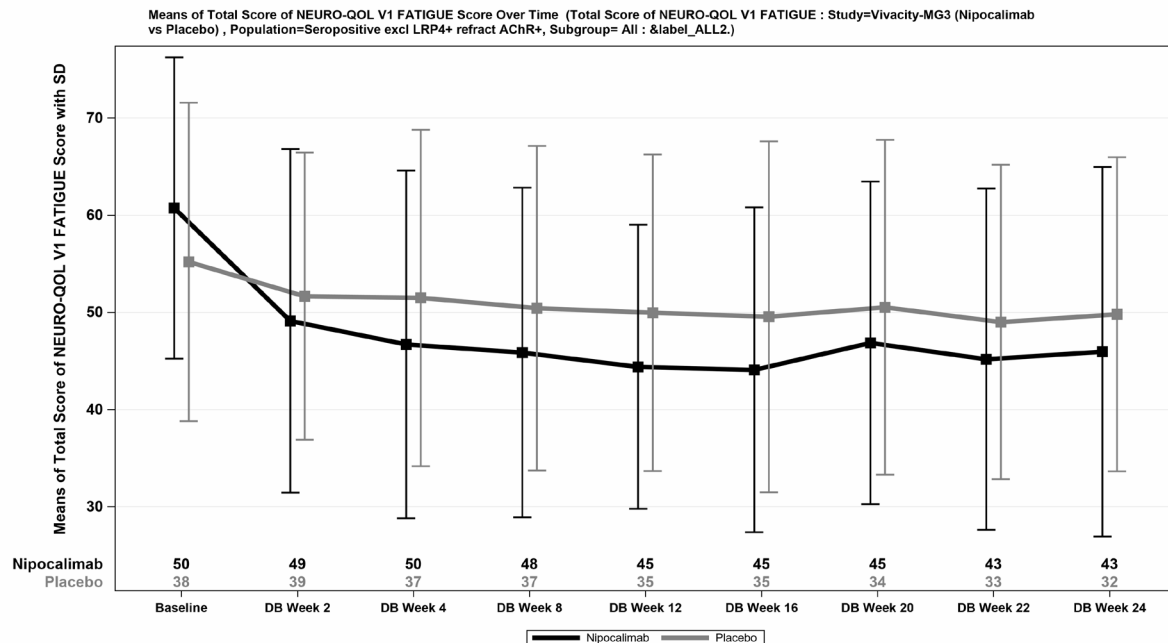
Die hohen Rücklaufquoten unterscheiden sich zwischen den beiden Studienarmen nur geringfügig und die Abweichung zwischen den beiden Studienarmen beträgt zu keinem Zeitpunkt $\geq 15\%$. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Neuro-QoL Fatigue* ist demnach auch unter Berücksichtigung der Rücklaufquoten als niedrig einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt 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.

4.3.1.3.1.7.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Neuro-QoL Fatigue – Verlaufswerte

Tabelle 4-53: Verlaufswerte für *Neuro-QoL Fatigue* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finaler Datenschnitt

Visite	VIVACITY-MG3					
	Nipocalimab + SoC			Placebo + SoC		
	N	MW	SD	N	MW	SD
Baseline	50	60,740	15,502	38	55,184	16,387
Woche 2	49	49,122	17,685	39	51,667	14,773
Woche 4	50	46,72	17,882	37	51,486	17,317
Woche 8	48	45,875	16,960	37	50,432	16,691
Woche 12	45	44,400	14,620	35	49,971	16,289
Woche 16	45	44,089	16,713	35	49,543	18,043
Woche 20	45	46,867	16,587	34	50,529	17,235
Woche 22	43	45,186	17,564	33	49,000	16,169
Woche 24	43	45,953	19,014	32	49,813	16,155
Abkürzungen: ITT: Intention to treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; Neuro-QoL: Quality of Life in Neurological Disorders; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SoC: Standard of Care Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (89).						



Die Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (89).

Abbildung 4-9: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *Neuro-QoL Fatigue* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, finaler Datenschnitt

4.3.1.3.1.7.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Neuro-QoL Fatigue – Responderanalysen

Tabelle 4-54: Ergebnisse für *Neuro-QoL Fatigue – Verbesserung* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finaler Datenschnitt

Studie	Nipocalimab + SoC	Placebo + SoC	Nipocalimab + SoC vs. Placebo + SoC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Verbesserung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß Neuro-QoL Fatigue um ≥ 12 Punkte zu Woche 24					
VIVACITY-MG3	18/51 (35,3%)	11/40 (27,5%)	1,50 [0,59; 3,79] p=0,4036	1,32 [0,68; 2,58] p=0,4088	8,50% [-10,80%; 27,90%] p=0,3860
a: Analyse-Population: ITT-Population (in der zugeschnittenen Studienpopulation, s. Abschnitt 4.3.1.2.1.2). b: OR (inkl. 95%-KI und p-Wert), RR (inkl. 95%-KI) und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifizierter CMH-Methode. Die Stratifizierungsfaktoren sind MG-ADL-Gesamtscore an Tag 1 (≤ 9, >9) und Region (Ostasien, USA, Rest der Welt). Der Stratifizierungsfaktor Autoantikörperstatus (Anti-AChR-positiv und/oder Anti-MuSK-positiv, Anti-AChR-negativ und Anti-MuSK-negativ) entfällt aufgrund des Zuschnittes der Studienpopulation. Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für Nipocalimab an. Fehlende Werte werden mittels NRI berücksichtigt. Abkürzungen: AChR: Acetylcholinrezeptor; Anti-AChR-positiv: AChR-Antikörper-positiv; Anti-MuSK-positiv: MuSK-Antikörper-positiv; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; MuSK: muskelspezifische Tyrosinkinase; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care; USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America). Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (89).					

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Verbesserung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß Neuro-QoL-Fatigue um ≥ 12 Punkte zu Woche 24* im Behandlungsarm 18 Ereignisse (35,3 %) und im Kontrollarm 11 Ereignisse (27,5 %). Für das OR, das RR und die RD ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – MG-QoL15rTabelle 4-55: Operationalisierung von *MG-QoL15r*

Studie	Operationalisierung
VIVACITY-MG3	Der <i>MG-QoL15r</i> ist ein krankheitsspezifisches, patientenberichtetes Instrument zur Erfassung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Personen mit MG. Er stellt eine überarbeitete Version des MG-QoL15 dar und umfasst 15 Items, die verschiedene Dimensionen des täglichen Lebens abbilden, darunter körperliche, emotionale und soziale Auswirkungen der Erkrankung und auf einer 3-stufigen Likert-Skala (0=überhaupt nicht beeinträchtigt bis 2=stark beeinträchtigt) bewertet werden (72). Der Gesamtscore des MG-QoL15r ergibt sich aus der Summe der Punkte der 15 Items und nimmt Werte zwischen 0 bis 30 Punkten an. Ein höherer Gesamtscore repräsentiert eine stärkere Beeinträchtigung der MG-spezifischen Gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Der Gesamtscore fehlt, wenn ein Item nicht erfasst wurde. Der <i>MG-QoL15r</i> wird zu folgenden Zeitpunkten erhoben: Während der doppelblinden, placebokontrollierten Behandlungsphase an Tag 1 sowie in den Wochen 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 22 und 24 (oder bei der Visite zum Ende der Behandlungsphase) Teilnehmer, die die Behandlung, während der doppelblinden, placebokontrollierten Behandlungsphase aus anderen Gründen als einer klinischen Verschlechterung, die einen Krankenhausaufenthalt oder eine Notfalltherapie erforderlich macht, vorzeitig abbrechen oder ihre stabile gMG-Therapie aus anderen Gründen als einer Notfalltherapie ändern oder abbrechen, sollen die Untersuchungen gemäß Aktivitätenplan bis Woche 24 fortsetzen. Teilnehmer, die die Behandlung während der doppelblinden, placebokontrollierten Phase dauerhaft abbrechen oder ihre Teilnahme an der Studie beenden, unabhängig ob aufgrund einer klinischen Verschlechterung oder aus anderen Gründen, sollten die Visite nach Abbruch der Studienmedikation abschließen. Diese Teilnehmer sollten außerdem 8 Wochen nach der letzten Infusion zu einer Sicherheitsnachuntersuchung zurückkehren (4). Die folgenden PROs müssen zuerst durchgeführt werden: <i>Neuro-QoL-Fatigue</i>, <i>PGIS</i>, <i>PGIC</i>, <i>MG-QoL15r</i>, <i>EQ-5D-5L</i>, gefolgt von <i>MG-ADL</i> und dann <i>QMG</i> (in dieser Reihenfolge). Die Veränderung des MG-QoL15r-Gesamtscores gegenüber der Baseline (Tag 1) wird für jeden Besuch nach Baseline berechnet. <i>Auswertung:</i> Die klinisch bedeutsamen Veränderungen werden durch Responderanalysen dargestellt. Gemäß der aktuellen Vorgabe des G-BA wird eine klinische Relevanzschwelle von ≥ 5 Punkten (15% der Skalenspannweite) als klinisch relevanter Schwellenwert für eine Verbesserung zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline eingesetzt (74). Die Baseline ist für die Studie VIVACITY-MG3 definiert als der Wert zu Tag 1. Die Analysen werden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2.5 erläuterten Methodik durchgeführt. <i>Analyse-Population:</i> Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT-Population (in der zugeschnittenen Studienpopulation, s. Abschnitt 4.3.1.2.1.2). <i>Datenschnitt:</i> Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den finalen Datenschnitt vom 17. November 2023.
Abkürzungen: EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; gMG: generalisierte Myasthenia gravis; ITT: Intention to treat; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MG-QoL15r: Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item Scale (Revised); Neuro-QoL: Quality of Life in Neurological Disorders; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PRO: Patientenberichtete Ergebnisse (Patient Reported Outcomes); QMG: Quantitative Myasthenia Gravis.	

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 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *MG-QoL15r* 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
VIVACITY-MG3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: ITT: Intention to treat; MG-QoL15r: Revised Myasthenia Gravis Quality of Life –15 Scale, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial).						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie VIVACITY-MG3 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-3-Studie. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist gering.

Die Daten des Endpunktes *MG-QoL15r* werden über 24 Wochen doppelblind erhoben. Somit ist eine Beeinflussung der Ergebnisse weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen noch durch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse der Daten aus der relevanten Teilpopulation erfolgt nach dem ITT-Prinzip (in der zugeschnittenen Studienpopulation, s. Abschnitt 4.3.1.2.1.2). Alle randomisierten Patienten werden gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Ein Abgleich des Studienprotokolls und des Studienberichts ergibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, sodass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es werden keine sonstigen formalen oder inhaltlichen Aspekte identifiziert, die zu einer verzerrenden Darstellung der Ergebnisse führen. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *MG-QoL15r* wird folglich als niedrig eingeschätzt.

Tabelle 4-57: Rücklaufquoten für *MG-QoL15r* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finaler Datenschnitt

Visite	VIVACITY-MG3							
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung ^a				Rücklaufquoten ITT-Population ^b			
	Nipocalimab + SoC		Placebo + SoC		Nipocalimab + SoC		Placebo + SoC	
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Baseline	51	50 (98,0%)	40	38 (95,0%)	51	50 (98,0%)	40	38 (95,0%)
Woche 2	51	49 (96,1%)	38	38 (100,0%)	51	49 (96,1%)	40	39 (97,5%)
Woche 4	51	49 (96,1%)	37	36 (97,3%)	51	50 (98,0%)	40	36 (90,0%)
Woche 6	50	48 (96,0%)	37	37 (100,0%)	51	48 (94,1%)	40	37 (92,5%)
Woche 8	50	46 (92,0%)	37	36 (97,3%)	51	48 (94,1%)	40	37 (92,5%)
Woche 12	47	44 (93,6%)	36	34 (94,4%)	51	45 (88,2%)	40	35 (87,5%)
Woche 16	45	44 (97,8%)	35	35 (100,0%)	50	45 (90,0%)	40	35 (87,5%)
Woche 20	44	44 (100,0%)	35	34 (97,1%)	50	45 (90,0%)	40	34 (85,0%)
Woche 22	44	43 (97,7%)	34	32 (94,1%)	50	43 (86,0%)	39	33 (84,6%)
Woche 24	44	43 (97,7%)	33	32 (97,0%)	50	43 (86,0%)	39	32 (82,1%)
a: Rücklaufquote Population unter Beobachtung: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteter Fragebögen. Fragebögen werden von all denjenigen Studienteilnehmern erwartet, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt die Studienbehandlung noch nicht abgebrochen haben. Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet. b: Rücklaufquote ITT-Population: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteter Fragebögen. Fragebögen werden erwartet von allen Studienteilnehmern der ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer. Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet. Abkürzungen ITT: Intention to treat; n: Anzahl gültiger Ereignisse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SoC: Standard of Care. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (89).								

Die Rücklaufquote zu Baseline beträgt in den Studienarmen in der ITT-Population 98,0 % (Nipocalimab + SoC) bzw. 95,0 % (Placebo + SoC). Die Rücklaufquote zu Woche 24 beträgt in der ITT-Population 86,0 % (Nipocalimab + SoC) bzw. 82,1 % (Placebo + SoC) und in der Population unter Behandlung 97,7 % (Nipocalimab + SoC) bzw. 97,0 % (Placebo + SoC).

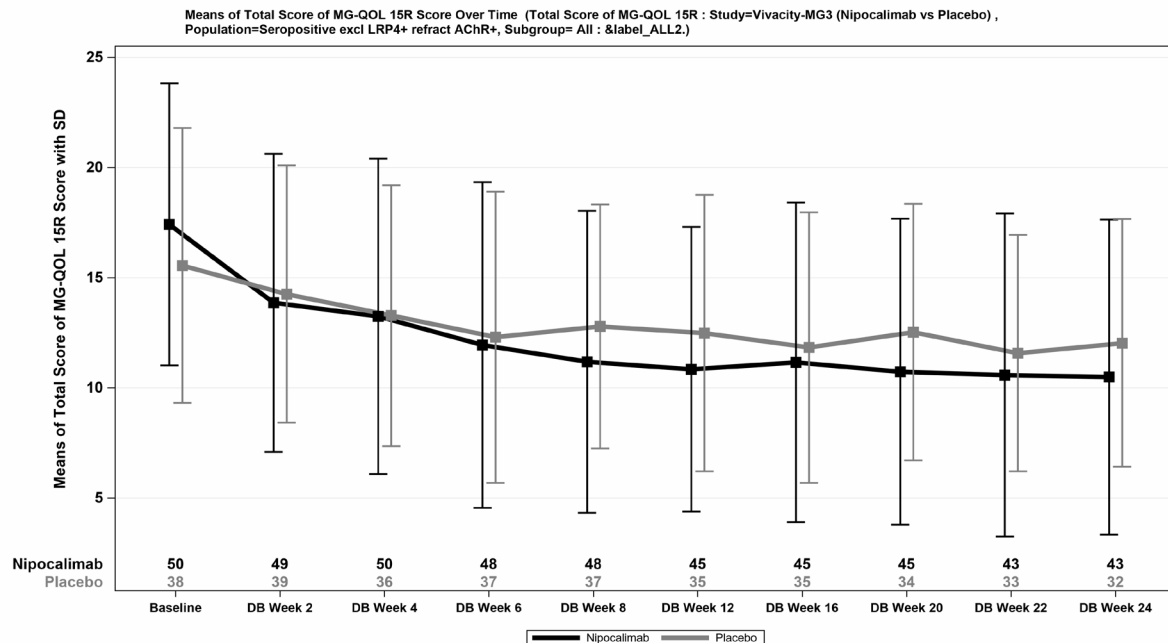
Die hohen Rücklaufquoten unterscheiden sich zwischen den beiden Studienarmen nur geringfügig und die Abweichung zwischen den beiden Studienarmen beträgt zu keinem Zeitpunkt $\geq 15\%$. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *MG-QoL15r* ist demnach auch unter Berücksichtigung der Rücklaufquoten als niedrig einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt MG-QoL15r für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.8.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – MG-QoL15r – Verlaufswerte

Tabelle 4-58: Verlaufswerte für *MG-QoL15r* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finaler Datenschnitt

Visite	VIVACITY-MG3					
	Nipocalimab + SoC			Placebo + SoC		
	N	MW	SD	N	MW	SD
Baseline	50	17,42	6,402	38	15,553	6,237
Woche 2	49	13,857	6,767	39	14,256	5,834
Woche 4	50	13,24	7,156	36	13,278	5,926
Woche 6	48	11,938	7,39	37	12,297	6,603
Woche 8	48	11,188	6,853	37	12,784	5,548
Woche 12	45	10,844	6,456	35	12,486	6,275
Woche 16	45	11,156	7,252	35	11,829	6,138
Woche 20	45	10,733	6,943	34	12,529	5,817
Woche 22	43	10,581	7,333	33	11,576	5,368
Woche 24	43	10,488	7,146	32	12,031	5,625
Abkürzungen: ITT: Intention to Treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; Neuro-QoL: Quality of Life in Neurological Disorders; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SoC: Standard of Care. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (89).						



Die Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (89).

Abbildung 4-10: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *MG-QoL15r* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finaler Datenschnitt

4.3.1.3.1.8.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – MG-QoL15r – Responderanalysen

Tabelle 4-59: Ergebnisse für *MG-QoL15r – Verbesserung* für die ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finaler Datenschnitt

Studie	Nipocalimab + SoC	Placebo + SoC	Nipocalimab + SoC vs. Placebo + SoC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Verbesserung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß MG-QoL15r um ≥ 5 Punkte zu Woche 24					
VIVACITY-MG3	22/51 (43,1%)	14/40 (35,0%)	1,60 [0,66; 3,88] p=0,2954	1,35 [0,75; 2,44] p=0,3212	11,10% [-9,20%; 31,30%] p=0,2854
a: Analyse-Population: ITT-Population (in der zugeschnittenen Studienpopulation, s. Abschnitt 4.3.1.2.1.2). b: OR (inkl. 95%-KI und p-Wert), RR (inkl. 95%-KI) und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifizierter CMH-Methode. Die Stratifizierungsfaktoren sind MG-ADL-Gesamtscore an Tag 1 (≤ 9, > 9) und Region (Ostasien, USA, Rest der Welt). Der Stratifizierungsfaktor Autoantikörperstatus (Anti-AChR-positiv und/oder Anti-MuSK-positiv, Anti-AChR-negativ und Anti-MuSK-negativ) entfällt aufgrund des Zuschnittes der Studienpopulation. Ein $OR > 1$ bzw. ein $RR > 1$ bzw. eine $RD > 0$ zeigen einen Vorteil für Nipocalimab an. Fehlende Werte werden mittels NRI berücksichtigt. Abkürzungen: AChR: Acetylcholinrezeptor; Anti-AChR-positiv: AChR-Antikörper-positiv; Anti-MuSK-positiv: MuSK-Antikörper-positiv; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; MuSK: muskelspezifische Tyrosinkinase; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MG-QoL15r: Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item Scale (Revised); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care; USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America) (Unites States of America). Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (89).					

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Verbesserung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß MG-QoL15r um ≥ 5 Punkte zu Woche 24* im Behandlungsarm 22 Ereignisse (43,1 %) und im Kontrollarm 14 Ereignisse (35,0 %). Für das OR, das RR und die RD ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.9 Verträglichkeit – UE

Tabelle 4-60: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
VIVACITY-MG3	Es werden alle ab der Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation auftretenden therapiebedingten unerwünschte Ereignisse (Treatment-Emergent Adverse Events, TEAE) in die Analyse einbezogen. Die Klassifizierung der UE erfolgt in der Studie VIVACITY-MG3 im Ermessen des Prüfarztes gemäß einer präspezifizierten, generellen Einteilung in die Schweregrade mild, moderat und schwer. Die Codierung der UE wird gemäß MedDRA v26.1 vorgenommen (9). Teilnehmer der Studie VIVACITY-MG3, die die Behandlung während der doppelblinden, placebokontrollierten Behandlungsphase aus anderen Gründen als einer klinischen Verschlechterung, die einen Krankenhausaufenthalt oder eine Notfalltherapie erforderlich macht, vorzeitig abbrechen oder ihre stabile gMG-Therapie ändern oder abbrechen, müssen die Untersuchungen gemäß Aktivitätenplan bis Woche 24 fortsetzen, was eine weitere Erhebung der UE inkludiert. Teilnehmer, die die Behandlung während der doppelblinden, placebokontrollierten Phase dauerhaft abbrechen oder ihre Teilnahme an der Studie beenden, unabhängig ob aufgrund einer klinischen Verschlechterung oder aus anderen Gründen, sollten die Visite nach Abbruch der Studienmedikation abschließen. Diese Teilnehmer sollten außerdem 8 Wochen nach der letzten Infusion zu einer Sicherheitsnachuntersuchung zurückkehren (4). Im Rahmen der Nutzenbewertung werden die folgenden Gesamtraten der Verträglichkeit dargestellt: • <i>Jegliche UE (ergänzend dargestellt)</i> • <i>SUE</i> • <i>UE, die zum Tod führen</i> • <i>UE, die zum Therapieabbruch führen</i> Weiterführend erfolgt eine Darstellung der Verträglichkeit auf Ebene der nach MedDRA kodierten SOC und PT. Die auftretenden SOC und PT werden, wenn erforderlich, entsprechend der MedDRA-Datenbank von der englischen Sprache in die deutsche Sprache übersetzt. Die in diesem Nutzendossier festgelegten Schwellenwerte für eine Darstellung der SOC und PT folgen den in Abschnitt 4.3.1 vom G-BA definierten Anforderungen: • <i>Jegliche UE</i>: Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind • <i>SUE</i>: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind Zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens zehn Patienten UND bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind Die Gesamtrate der Abbrüche wegen UE wird vollständig dargestellt. Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene werden vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt. Die folgenden UE von besonderem Interesse sind präspezifiziert und werden im vorliegenden Dossier berichtet. Die MedDRA-Suchbegriffe bzw. Definitionen der UE von besonderem Interesse sind dem SAP zu entnehmen (3, 5): • Infektionen • Hypoalbuminämie • Opportunistische Infektionen • Venöse Thromboembolie • Infusionsreaktion • Reaktion an der Infusionstelle • Serumkrankheitsähnliche Reaktion

Studie	Operationalisierung
	• Anaphylaktische Reaktion • Möglicherweise verbunden mit Glukokortikoidtoxizität • Potenziell mit Missbrauch in Verbindung stehend • Hyperlipidämie • Aktivierung eines latenten Virus • Myasthenia gravis • Überempfindlichkeitsreaktion • Suizidgedanken und suizidales Verhalten • MACE <i>Auswertung:</i> Für die Auswertungen zur Verträglichkeit werden das RR, das OR und die RD berichtet, welche mittels stratifizierter CMH-Methode berechnet werden. Die Analysen werden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2.5 erläuterten Methodik durchgeführt. <i>Analyse-Population:</i> Die Auswertung erfolgt innerhalb der Safety-Population (in der zugeschnittenen Studienpopulation, s. Abschnitt 4.3.1.2.1.2). <i>Datenschnitt:</i> Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den finalen Datenschnitt vom 17. November 2023.
Abkürzungen: CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; gMG: generalisierte Myasthenia gravis; ITT: Intention to treat; MACE: Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (Major Adverse Cardiovascular Event); MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan; SOC: System Organ Classes; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TEAE: Treatment-Emergent Adverse Events; UE: unerwünschtes Ereignis.	

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 *unerwünschte Ereignisse* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Endpunkt	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VIVACITY-MG3	Jegliche UE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
	SUE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
	UE, die zum Tod führen	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
	UE, die zum Therapieabbruch führen	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SUE: Schwerwiegendes UE; UE: unerwünschtes Ereignis.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie VIVACITY-MG3 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-3-Studie. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist gering.

Die Daten des Endpunktes *Verträglichkeit* werden über 24 Wochen doppelblind erhoben. Somit ist eine Beeinflussung der Ergebnisse weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen noch durch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse der Daten aus der relevanten Teilpopulation erfolgt auf Basis der Safety Population (in der zugeschnittenen Studienpopulation, s. Abschnitt 4.3.1.2.1.2), d. h. sie umfasst alle Patienten, die tatsächlich eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Abweichung zwischen ITT-Population und Safety-Population (in der zugeschnittenen Patientenpopulation) beschränkt sich auf einen Patienten im Kontrollarm und liegt somit innerhalb der gemäß Anhang 4-F tolerierbaren Höhe von 5 % der ITT-Population. Ein Abgleich des Studienprotokolls und des Studienberichts ergibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, sodass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es werden keine sonstigen formalen oder inhaltlichen Aspekte identifiziert, die zu einer verzerrenden Darstellung der Ergebnisse führen. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Verträglichkeit* wird folglich als niedrig eingeschätzt.

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.

4.3.1.3.1.9.1 Unerwünschte Ereignisse – Gesamtrate – RCT

Tabelle 4-62: Ergebnisse für *Unerwünschte Ereignisse- Gesamtraten* für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finaler Datenschnitt

Studie	Nipocalimab + SoC	Placebo + SoC	Nipocalimab + SoC vs. Placebo + SoC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Jegliche UE (ergänzend dargestellt)					
VIVACITY- MG3	40/51 (78,4%)	27/39 (69,2%)	1,36 [0,46; 4,01] p=0,5860	1,06 [0,85; 1,33] p=0,5737	4,70% [-12,20%; 21,60%] p=0,5840
SUE					
VIVACITY- MG3	4/51 (7,8%)	4/39 (10,3%)	0,62 [0,13; 2,95] p=0,5626	0,67 [0,18; 2,51] p=0,5534	-3,60% [-15,40%; 8,30%] p=0,5552
UE, die zum Tod führen					
VIVACITY- MG3	1/51 (2,0%)	1/39 (2,6%)	0,77 [0,05; 12,68] p=0,8513	0,77 [0,05; 12,64] p=0,8517	-0,60% [-7,20%; 5,90%] p=0,8527
UE, die zum Therapieabbruch führen					
VIVACITY- MG3	4/51 (7,8%)	3/39 (7,7%)	1,02 [0,21; 4,88] p=0,9830	1,01 [0,25; 4,20] p=0,9832	0,10% [-11,50%; 11,70%] p=0,9833
a: Analyse-Population: Safety-Population (in der zugeschnittenen Studienpopulation, s. Abschnitt 4.3.1.2.1.2). b: OR (inkl. 95%-KI und p-Wert), RR (inkl. 95%-KI) und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifizierter CMH-Methode. Die Stratifizierungsfaktoren sind MG-ADL-Gesamtscore an Tag 1 (≤ 9, >9) und Region (Ostasien, USA, Rest der Welt). Der Stratifizierungsfaktor Autoantikörperstatus (Anti-AChR-positiv und/oder Anti-MuSK-positiv, Anti-AChR-negativ und Anti-MuSK-negativ) entfällt aufgrund des Zuschnittes der Studienpopulation. Ein $OR < 1$ bzw. ein $RR < 1$ bzw. eine $RD < 0$ zeigen einen Vorteil für Nipocalimab an. Fehlende Werte werden mittels NRI berücksichtigt. Abkürzungen: AChR: Acetylcholinrezeptor; Anti-AChR-positiv: AChR-Antikörper-positiv; Anti-MuSK-positiv: MuSK-Antikörper-positiv; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; MuSK: muskelspezifische Tyrosinkinase; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: unerwünschtes Ereignis; USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America). Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (89).					

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche unerwünschten Ereignisse* im Behandlungsarm 40 Ereignisse (78,4 %) und im Kontrollarm 27 Ereignisse (69,2 %). Für das OR, das RR und die RD ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* im Behandlungsarm 4 Ereignisse (7,8 %) und im Kontrollarm 4 Ereignisse (10,3 %). Für das OR, das RR und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen* im Behandlungsarm 1 Ereignis (2,0 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (2,6 %). Für das OR, das RR und die RD ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* im Behandlungsarm 4 Ereignisse (7,8 %) und im Kontrollarm 3 Ereignisse (7,7 %). Für das OR, das RR und die RD ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

4.3.1.3.1.9.2 Unerwünschte Ereignisse – Detaildarstellung der primären SOC und den jeweiligen PT – RCT

Jegliche unerwünschten Ereignisse

Tabelle 4-63: Detaildarstellung *jeglicher unerwünschten Ereignisse* mit einer Häufigkeit $\geq 10\%$ und zusätzlich bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm nach der Klassifikation SOC und PT für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finaler Datenschnitt

Studie VIVACITY- MG3	Nipocalimab + SoC	Placebo + SoC	Nipocalimab + SoC vs. Placebo + SoC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Erkrankungen des Nervensystems					
Gesamte SOC	23/51 (45,1%)	5/39 (12,8%)	7,99 [2,17; 29,52] p=0,0007	3,44 [1,47; 8,06] p=0,0045	31,50% [15,10%; 47,80%] p=0,0002
Kopfschmerz	9/51 (17,6%)	3/39 (7,7%)	2,53 [0,58; 11,06] p=0,2301	2,17 [0,59; 7,95] p=0,2417	8,80% [-4,30%; 22,00%] p=0,1860
Myasthenia gravis	7/51 (13,7%)	1/39 (2,6%)	8,81 [0,69; 112,32] p=0,0646	4,90 [0,71; 33,99] p=0,1075	10,50% [0,50%; 20,60%] p=0,0400
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Gesamte SOC	18/51 (35,3%)	16/39 (41,0%)	0,77 [0,31; 1,91] p=0,5723	0,86 [0,51; 1,44] p=0,5669	-5,80% [-25,70%; 14,10%] p=0,5672
COVID-19	4/51 (7,8%)	5/39 (12,8%)	0,41 [0,09; 1,92] p=0,2644	0,52 [0,16; 1,70] p=0,2790	-6,60% [-18,60%; 5,40%] p=0,2825
Infektion der oberen Atemwege	3/51 (5,9%)	4/39 (10,3%)	0,49 [0,10; 2,45] p=0,3901	0,49 [0,09; 2,65] p=0,4064	-5,10% [-16,90%; 6,60%] p=0,3917
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Gesamte SOC	17/51 (33,3%)	3/39 (7,7%)	4,76 [1,26; 17,89] p=0,0132	3,67 [1,14; 11,88] p=0,0300	22,10% [6,20%; 38,10%] p=0,0065
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Gesamte SOC	16/51 (31,4%)	2/39 (5,1%)	7,32 [1,58; 33,80] p=0,0053	6,03 [1,24; 29,29] p=0,0260	23,60% [8,80%; 38,40%] p=0,0018
Ödem peripher	7/51 (13,7%)	0/39 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,20% [2,10%; 20,20%] p=0,0153
Fieber	6/51 (11,8%)	0/39 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,10% [2,20%; 20,10%] p=0,0150

Studie VIVACITY- MG3	Nipocalimab + SoC	Placebo + SoC	Nipocalimab + SoC vs. Placebo + SoC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen					
Gesamte SOC	13/51 (25,5%)	5/39 (12,8%)	2,28 [0,70; 7,41] p=0,1768	1,90 [0,73; 4,93] p=0,1860	11,70% [-4,20%; 27,60%] p=0,1486
Muskelspasmen	7/51 (13,7%)	0/39 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	13,10% [3,50%; 22,70%] p=0,0074
Untersuchungen					
Gesamte SOC	10/51 (19,6%)	1/39 (2,6%)	9,82 [1,02; 94,74] p=0,0278	6,43 [0,88; 46,88] p=0,0664	15,20% [3,40%; 26,90%] p=0,0114
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
Gesamte SOC	5/51 (9,8%)	4/39 (10,3%)	1,05 [0,27; 4,20] p=0,9408	1,05 [0,30; 3,62] p=0,9399	0,50% [-12,60%; 13,60%] p=0,9402
a: Analyse-Population: Safety-Population (in der zugeschnittenen Studienpopulation, s. Abschnitt 4.3.1.2.1.2). b: OR (inkl. 95%-KI und p-Wert), RR (inkl. 95%-KI) und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifizierter CMH-Methode. Die Stratifizierungsfaktoren sind MG-ADL-Gesamtscore an Tag 1 (≤ 9, >9) und Region (Ostasien, USA, Rest der Welt). Der Stratifizierungsfaktor Autoantikörperstatus (Anti-AChR-positiv und/oder Anti-MuSK-positiv, Anti-AChR-negativ und Anti-MuSK-negativ) entfällt aufgrund des Zuschnittes der Studienpopulation. Ein $OR < 1$ bzw. ein $RR < 1$ bzw. eine $RD < 0$ zeigen einen Vorteil für Nipocalimab an. Fehlende Werte werden mittels NRI berücksichtigt. Abkürzungen: AChR: Acetylcholinrezeptor; Anti-AChR-positiv: AChR-Antikörper-positiv; Anti-MuSK-positiv: MuSK-Antikörper-positiv; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; COVID-19: Coronavirus Disease 2019; KI: Konfidenzintervall; MuSK: muskelspezifische Tyrosinkinase; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar (Not Available); NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Classes; SoC: Standard of Care; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: unerwünschtes Ereignis; USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America). Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (89).					

Für den Endpunkt *Jegliche unerwünschten Ereignisse* wurden diejenigen SOC und PT mit einer Häufigkeit von 10 % oder mehr in mindestens einem Studienarm ausgewertet. Zusätzlich wurden alle SOC und PT betrachtet, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen des Nervensystems* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen ($OR=7,99$ [2,17; 29,52]; $p=0,0007$, $RR=3,44$ [1,47; 8,06]; $p=0,0045$).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=4,76 [1,26; 17,89]; p=0,0132, RR=3,67 [1,14; 11,88]; p=0,0300).

Es zeigen sich bei der Häufigkeit von Ereignissen in der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (OR=7,32 [1,58; 33,80]; p=0,0053, RR=6,03 [1,24; 29,29]; p=0,0260).

Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse

Zum finalen Datenschnitt der Studie VIVACITY-MG3 liegt die Anzahl der Ereignisse für den Endpunkt *Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse – Detaildarstellung nach SOC und PT* unter der Häufigkeit von 5 % oder mehr in mindestens einem Studienarm sowie bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen

Die Darstellung der Abbruchgründe auf SOC/PT Ebene erfolgt für den finalen Datenschnitt vollständig, jedoch nur deskriptiv.

Tabelle 4-64: Detaildarstellung Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen nach der Klassifikation SOC und PT für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finaler Datenschnitt

Studie VIVACITY-MG3	Nipocalimab + SoC	Placebo + SoC
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a
Erkrankungen des Nervensystems		
Gesamte SOC	2/51 (3,9%)	0/39 (0,0%)
Myasthenia gravis	1/51 (2,0%)	0/39 (0,0%)
Myasthenia gravis crisis	1/51 (2,0%)	0/39 (0,0%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Gesamte SOC	1/51 (2,0%)	0/39 (0,0%)
Thrombozytopenie	1/51 (2,0%)	0/39 (0,0%)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Gesamte SOC	1/51 (2,0%)	0/39 (0,0%)
Respiratorische Insuffizienz	1/51 (2,0%)	0/39 (0,0%)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Gesamte SOC	1/51 (2,0%)	0/39 (0,0%)
Urtikaria	1/51 (2,0%)	0/39 (0,0%)
Herzerkrankungen		
Gesamte SOC	0/51 (0,0%)	1/39 (2,6%)
Myokardinfarkt	0/51 (0,0%)	1/39 (2,6%)
Leber- und Gallenerkrankungen		
Gesamte SOC	0/51 (0,0%)	1/39 (2,6%)
Lebererkrankung	0/51 (0,0%)	1/39 (2,6%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamte SOC	0/51 (0,0%)	1/39 (2,6%)
Appendizitis	0/51 (0,0%)	1/39 (2,6%)
a: Analyse-Population: Safety-Population (in der zugeschnittenen Studienpopulation, s. Abschnitt 4.3.1.2.1.2). Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; SoC: Standard of Care; UE: Unerwünschte Ereignis. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (89).		

4.3.1.3.1.9.3 Unerwünschte Ereignisse – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – RCT

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse der Endpunkte *UE von besonderem Interesse Hypoalbuminämie, Opportunistische Infektionen, Serumkrankheitsähnliche Reaktion, Anaphylaktische Reaktion* und *Suizidgedanken und suizidales Verhalten* keine Ereignisse.

Tabelle 4-65: Ergebnisse für Verträglichkeit – *UE von besonderem Interesse – Infektionen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie VIVACITY-MG3

Studie	Nipocalimab + SoC	Placebo + SoC	Nipocalimab + SoC vs. Placebo + SoC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Jegliche UE (ergänzend dargestellt)					
VIVACITY-MG3	3/51 (5,9%)	2/39 (5,1%)	1,12 [0,16; 7,78] p=0,9130	1,10 [0,21; 5,63] p=0,9096	0,50% [-8,80%; 9,90%] p=0,9093
SUE					
VIVACITY-MG3	2/51 (3,9%)	1/39 (2,6%)	1,47 [0,14; 15,59] p=0,7457	1,47 [0,14; 15,29] p=0,7472	1,30% [-6,50%; 9,10%] p=0,7423
UE, die zum Abbruch mindestens einer Komponente der Studienmedikation führen					
VIVACITY-MG3	0/51 (0,0%)	1/39 (2,6%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-2,80% [-8,00%; 2,40%] p=0,2962
a: Analyse-Population: Safety-Population (in der zugeschnittenen Studienpopulation, s. Abschnitt 4.3.1.2.1.2). b: OR (inkl. 95%-KI und p-Wert), RR (inkl. 95%-KI) und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifizierter CMH-Methode. Die Stratifizierungsfaktoren sind MG-ADL-Gesamtscore an Tag 1 (≤ 9, >9) und Region (Ostasien, USA, Rest der Welt). Der Stratifizierungsfaktor Autoantikörperstatus (Anti-AChR-positiv und/oder Anti-MuSK-positiv, Anti-AChR-negativ und Anti-MuSK-negativ) entfällt aufgrund des Zuschnittes der Studienpopulation. Ein $OR < 1$ bzw. ein $RR < 1$ bzw. eine $RD < 0$ zeigen einen Vorteil für Nipocalimab an. Fehlende Werte werden mittels NRI berücksichtigt. Abkürzungen: AChR: Acetylcholinrezeptor; Anti-AChR-positiv: AChR-Antikörper-positiv; Anti-MuSK-positiv: MuSK-Antikörper-positiv; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; MuSK: muskelspezifische Tyrosinkinase; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar (Not Available); NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Classes; SoC: Standard of Care; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: unerwünschtes Ereignis; USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America). Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (89).					

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Infektionen – Jegliche unerwünschten Ereignisse* im Behandlungsarm 3 Ereignisse (5,9 %) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (5,1 %). Für das OR, das RR und die RD ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Infektionen – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (3,9 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (2,6 %). Für das OR, das RR und die RD ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Infektionen – Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (2,6 %). Für das OR, das RR und die RD ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Tabelle 4-66: Ergebnisse für Verträglichkeit – *UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie VIVACITY-MG3

Studie	Nipocalimab + SoC	Placebo + SoC	Nipocalimab + SoC vs. Placebo + SoC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Jegliche unerwünschten Ereignisse (ergänzend dargestellt)					
VIVACITY-MG3	5/51 (9,8%)	1/39 (2,6%)	5,25 [0,50; 54,71] p=0,1542	4,82 [0,44; 52,77] p=0,1976	7,90% [-1,70%; 17,40%] p=0,1077
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse					
VIVACITY-MG3	0/51 (0,0%)	0/39 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen					
VIVACITY-MG3	0/51 (0,0%)	0/39 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
a: Analyse-Population: Safety-Population (in der zugeschnittenen Studienpopulation, s. Abschnitt 4.3.1.2.1.2). b: OR (inkl. 95%-KI und p-Wert), RR (inkl. 95%-KI) und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifizierter CMH-Methode. Die Stratifizierungsfaktoren sind MG-ADL-Gesamtscore an Tag 1 (≤ 9, > 9) und Region (Ostasien, USA, Rest der Welt). Der Stratifizierungsfaktor Autoantikörperstatus (Anti-AChR-positiv und/oder Anti-MuSK-positiv, Anti-AChR-negativ und Anti-MuSK-negativ) entfällt aufgrund des Zuschnittes der Studienpopulation. Ein $OR < 1$ bzw. ein $RR < 1$ bzw. eine $RD < 0$ zeigen einen Vorteil für Nipocalimab an. Fehlende Werte werden mittels NRI berücksichtigt. Abkürzungen: AChR: Acetylcholinrezeptor; Anti-AChR-positiv: AChR-Antikörper-positiv; Anti-MuSK-positiv: MuSK-Antikörper-positiv; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; MuSK: muskelspezifische Tyrosinkinase; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar (Not Available); NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Classes; SoC: Standard of Care; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: unerwünschtes Ereignis; USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America). Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (89).					

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktion – Jegliche unerwünschten Ereignisse* im Behandlungsarm 5 Ereignisse (9,8 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (2,6 %). Für das OR, das RR und die RD ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktion – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Für das OR, das RR und die RD ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Infusionsreaktion - Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Für das OR, das RR und die RD ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Tabelle 4-67: Ergebnisse für Verträglichkeit – *UE von besonderem Interesse – Reaktion an der Infusionstelle* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie VIVACITY-MG3

Studie	Nipocalimab + SoC	Placebo + SoC	Nipocalimab + SoC vs. Placebo + SoC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Jegliche unerwünschten Ereignisse (ergänzend dargestellt)					
VIVACITY- MG3	1/51 (2,0%)	0/39 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,20% [-1,90%; 4,30%] p=0,4505
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse					
VIVACITY- MG3	0/51 (0,0%)	0/39 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen					
VIVACITY- MG3	0/51 (0,0%)	0/39 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
a: Analyse-Population: Safety-Population (in der zugeschnittenen Studienpopulation, s. Abschnitt 4.3.1.2.1.2). b: OR (inkl. 95%-KI und p-Wert), RR (inkl. 95%-KI) und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifizierter CMH-Methode. Die Stratifizierungsfaktoren sind MG-ADL-Gesamtscore an Tag 1 (≤ 9, > 9) und Region (Ostasien, USA, Rest der Welt). Der Stratifizierungsfaktor Autoantikörperstatus (Anti-AChR-positiv und/oder Anti-MuSK-positiv, Anti-AChR-negativ und Anti-MuSK-negativ) entfällt aufgrund des Zuschnittes der Studienpopulation. Ein $OR < 1$ bzw. ein $RR < 1$ bzw. eine $RD < 0$ zeigen einen Vorteil für Nipocalimab an. Fehlende Werte werden mittels NRI berücksichtigt. Abkürzungen: AChR: Acetylcholinrezeptor; Anti-AChR-positiv: AChR-Antikörper-positiv; Anti-MuSK-positiv: MuSK-Antikörper-positiv; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; MuSK: muskelspezifische Tyrosinkinase; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar (Not Available); NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Classes; SoC: Standard of Care; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: unerwünschtes Ereignis; USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America). Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (89).					

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Reaktion an der Infusionstelle – Jegliche unerwünschten Ereignisse* im Behandlungsarm 1 Ereignis (2,0 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Für das OR, das RR und die RD ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Reaktion an der Infusionstelle – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Für das OR, das RR und die RD ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Reaktion an der Infusionstelle – Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Für das OR, das RR und die RD ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Verträglichkeit – *UE von besonderem Interesse – Möglicherweise verbunden mit Glukokortikoidtoxizität* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie VIVACITY-MG3

Studie	Nipocalimab + SoC	Placebo+ SoC	Nipocalimab + SoC vs. Placebo + SoC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Jegliche unerwünschten Ereignisse (ergänzend dargestellt)					
VIVACITY-MG3	14/51 (27,5%)	6/39 (15,4%)	2,00 [0,68; 5,88] p=0,2103	1,77 [0,71; 4,41] p=0,2205	11,70% [-5,60%; 28,90%] p=0,1852
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse					
VIVACITY-MG3	2/51 (3,9%)	2/39 (5,1%)	0,75 [0,10; 5,50] p=0,7731	0,76 [0,11; 5,05] p=0,7716	-1,30% [-10,50%; 7,80%] p=0,7757
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen					
VIVACITY-MG3	0/51 (0,0%)	2/39 (5,1%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-5,40% [-12,70%; 1,80%] p=0,1393
a: Analyse-Population: Safety-Population (in der zugeschnittenen Studienpopulation, s. Abschnitt 4.3.1.2.1.2). b: OR (inkl. 95%-KI und p-Wert), RR (inkl. 95%-KI) und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifizierter CMH-Methode. Die Stratifizierungsfaktoren sind MG-ADL-Gesamtscore an Tag 1 (≤ 9, > 9) und Region (Ostasien, USA, Rest der Welt). Der Stratifizierungsfaktor Autoantikörperstatus (Anti-AChR-positiv und/oder Anti-MuSK-positiv, Anti-AChR-negativ und Anti-MuSK-negativ) entfällt aufgrund des Zuschnittes der Studienpopulation. Ein $OR < 1$ bzw. ein $RR < 1$ bzw. eine $RD < 0$ zeigen einen Vorteil für Nipocalimab an. Fehlende Werte werden mittels NRI berücksichtigt. Abkürzungen: Abkürzungen: AChR: Acetylcholinrezeptor; Anti-AChR-positiv: AChR-Antikörper-positiv; Anti-MuSK-positiv: MuSK-Antikörper-positiv; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; MuSK: muskelspezifische Tyrosinkinase; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar (Not Available); NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Classes; SoC: Standard of Care; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: unerwünschtes Ereignis; USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America). Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (89).					

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Möglicherweise verbunden mit Glukokortikoidtoxizität – Jegliche unerwünschten Ereignisse* im Behandlungsarm 14 Ereignisse (27,5 %) und im Kontrollarm 6 Ereignisse (15,4 %). Für das OR, das RR und die RD ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Möglicherweise verbunden mit Glukokortikoidtoxizität – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (3,9 %) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (5,1 %). Für das OR, das RR und die RD ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Möglicherweise verbunden mit Glukokortikoidtoxizität – Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (5,1 %). Für das OR, das RR und die RD ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Tabelle 4-69: Ergebnisse für Verträglichkeit – *UE von besonderem Interesse – Potenziell mit Missbrauch in Verbindung stehend* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie VIVACITY-MG3

Studie	Nipocalimab + SoC	Placebo+ SoC	Nipocalimab + SoC vs. Placebo + SoC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Jegliche unerwünschten Ereignisse (ergänzend dargestellt)					
VIVACITY-MG3	3/51 (5,9%)	0/39 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,90% [-0,80%; 12,70%] p=0,0824
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse					
VIVACITY-MG3	0/51 (0,0%)	0/39 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen					
VIVACITY-MG3	0/51 (0,0%)	0/39 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
a: Analyse-Population: Safety-Population (in der zugeschnittenen Studienpopulation, s. Abschnitt 4.3.1.2.1.2). b: OR (inkl. 95%-KI und p-Wert), RR (inkl. 95%-KI) und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifizierter CMH-Methode. Die Stratifizierungsfaktoren sind MG-ADL-Gesamtscore an Tag 1 (≤ 9, >9) und Region (Ostasien, USA, Rest der Welt). Der Stratifizierungsfaktor Autoantikörperstatus (Anti-AChR-positiv und/oder Anti-MuSK-positiv, Anti-AChR-negativ und Anti-MuSK-negativ) entfällt aufgrund des Zuschnittes der Studienpopulation. Ein $OR < 1$ bzw. ein $RR < 1$ bzw. eine $RD < 0$ zeigen einen Vorteil für Nipocalimab an. Fehlende Werte werden mittels NRI berücksichtigt. Abkürzungen: AChR: Acetylcholinrezeptor; Anti-AChR-positiv: AChR-Antikörper-positiv; Anti-MuSK-positiv: MuSK-Antikörper-positiv; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; MuSK: muskelspezifische Tyrosinkinase; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar (Not Available); NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Classes; SoC: Standard of Care; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: unerwünschtes Ereignis; USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America). Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (89).					

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Potenziell mit Missbrauch in Verbindung stehend – Jegliche unerwünschten Ereignisse* im Behandlungsarm 3 Ereignisse (5,9 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Für das OR, das RR und die RD ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Potenziell mit Missbrauch in Verbindung stehend – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Für das OR, das RR und die RD ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Potenziell mit Missbrauch in Verbindung stehend – Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Für das OR, das RR und die RD ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Tabelle 4-70: Ergebnisse für Verträglichkeit – *UE von besonderem Interesse – Hyperlipidämie* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie VIVACITY-MG3

Studie	Nipocalimab + SoC	Placebo + SoC	Nipocalimab + SoC vs. Placebo + SoC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Jegliche UE (ergänzend dargestellt)					
VIVACITY-MG3	2/51 (3,9%)	0/39 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,20% [-1,50%; 9,80%] p=0,1495
SUE					
VIVACITY-MG3	0/51 (0,0%)	0/39 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
UE, die zum Therapieabbruch führen					
VIVACITY-MG3	0/51 (0,0%)	0/39 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
a: Analyse-Population: Safety-Population (in der zugeschnittenen Studienpopulation, s. Abschnitt 4.3.1.2.1.2). b: OR (inkl. 95%-KI und p-Wert), RR (inkl. 95%-KI) und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifizierter CMH-Methode. Die Stratifizierungsfaktoren sind MG-ADL-Gesamtscore an Tag 1 (≤ 9, >9) und Region (Ostasien, USA, Rest der Welt). Der Stratifizierungsfaktor Autoantikörperstatus (Anti-AChR-positiv und/oder Anti-MuSK-positiv, Anti-AChR-negativ und Anti-MuSK-negativ) entfällt aufgrund des Zuschnittes der Studienpopulation. Ein $OR < 1$ bzw. ein $RR < 1$ bzw. eine $RD < 0$ zeigen einen Vorteil für Nipocalimab an. Fehlende Werte werden mittels NRI berücksichtigt. Abkürzungen: AChR: Acetylcholinrezeptor; Anti-AChR-positiv: AChR-Antikörper-positiv; Anti-MuSK-positiv: MuSK-Antikörper-positiv; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; MuSK: muskelspezifische Tyrosinkinase; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar (Not Available); NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Classes; SoC: Standard of Care; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: unerwünschtes Ereignis; USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America). Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (89).					

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Hyperlipidämie – Jegliche unerwünschten Ereignisse* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (3,9 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Für das OR, das RR und die RD ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Hyperlipidämie – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Für das OR, das RR und die RD ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Hyperlipidämie – Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Für das OR, das RR und die RD ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Tabelle 4-71: Ergebnisse für Verträglichkeit – *UE von besonderem Interesse – Aktivierung eines latenten Virus* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie VIVACITY-MG3

Studie	Nipocalimab + SoC	Placebo + SoC	Nipocalimab + SoC vs. Placebo + SoC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Jegliche unerwünschten Ereignisse (ergänzend dargestellt)					
VIVACITY-MG3	4/51 (7,8%)	1/39 (2,6%)	4,71 [0,46; 48,72] p=0,1756	4,34 [0,41; 45,87] p=0,2229	6,90% [-2,30%; 16,00%] p=0,1436
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse					
VIVACITY-MG3	0/51 (0,0%)	0/39 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen					
VIVACITY-MG3	0/51 (0,0%)	0/39 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
a: Analyse-Population: Safety-Population (in der zugeschnittenen Studienpopulation, s. Abschnitt 4.3.1.2.1.2). b: OR (inkl. 95%-KI und p-Wert), RR (inkl. 95%-KI) und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifizierter CMH-Methode. Die Stratifizierungsfaktoren sind MG-ADL-Gesamtscore an Tag 1 (≤ 9, > 9) und Region (Ostasien, USA, Rest der Welt). Der Stratifizierungsfaktor Autoantikörperstatus (Anti-AChR-positiv und/oder Anti-MuSK-positiv, Anti-AChR-negativ und Anti-MuSK-negativ) entfällt aufgrund des Zuschnittes der Studienpopulation. Ein $OR < 1$ bzw. ein $RR < 1$ bzw. eine $RD < 0$ zeigen einen Vorteil für Nipocalimab an. Fehlende Werte werden mittels NRI berücksichtigt. Abkürzungen: AChR: Acetylcholinrezeptor; Anti-AChR-positiv: AChR-Antikörper-positiv; Anti-MuSK-positiv: MuSK-Antikörper-positiv; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; MuSK: muskelspezifische Tyrosinkinase; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar (Not Available); NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Classes; SoC: Standard of Care; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: unerwünschtes Ereignis; USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America). Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (89).					

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Aktivierung eines latenten Virus – Jegliche unerwünschten Ereignisse* im Behandlungsarm 4 Ereignisse (7,8 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (2,6 %). Für das OR, das RR und die RD ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Aktivierung eines latenten Virus – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Für das OR, das RR und die RD ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Aktivierung eines latenten Virus – Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Für das OR, das RR und die RD ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Tabelle 4-72: Ergebnisse für Verträglichkeit – *UE von besonderem Interesse – Überempfindlichkeitsreaktion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie VIVACITY-MG3

Studie	Nipocalimab + SoC	Placebo + SoC	Nipocalimab + SoC vs. Placebo + SoC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Jegliche unerwünschten Ereignisse (ergänzend dargestellt)					
VIVACITY-MG3	3/51 (5,9%)	1/39 (2,6%)	2,31 [0,22; 24,68] p=0,4896	2,11 [0,25; 17,95] p=0,4943	3,10% [-5,10%; 11,30%] p=0,4591
SUE					
VIVACITY-MG3	0/51 (0,0%)	0/39 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen					
VIVACITY-MG3	1/51 (2,0%)	0/39 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,00% [-2,00%; 6,00%] p=0,3200

a: Analyse-Population: Safety-Population (in der zugeschnittenen Studienpopulation, s. Abschnitt 4.3.1.2.1.2).

b: OR (inkl. 95%-KI und p-Wert), RR (inkl. 95%-KI) und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifizierter CMH-Methode. Die Stratifizierungsfaktoren sind MG-ADL-Gesamtscore an Tag 1 (≤ 9 , > 9) und Region (Ostasien, USA, Rest der Welt). Der Stratifizierungsfaktor Autoantikörperstatus (Anti-AChR-positiv und/oder Anti-MuSK-positiv, Anti-AChR-negativ und Anti-MuSK-negativ) entfällt aufgrund des Zuschnittes der Studienpopulation. Ein $OR < 1$ bzw. ein $RR < 1$ bzw. eine $RD < 0$ zeigen einen Vorteil für Nipocalimab an. Fehlende Werte werden mittels NRI berücksichtigt.

Abkürzungen: AChR: Acetylcholinrezeptor; Anti-AChR-positiv: AChR-Antikörper-positiv; Anti-MuSK-positiv: MuSK-Antikörper-positiv; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; MuSK: muskelspezifische Tyrosinkinase; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar (Not Available); NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: unerwünschtes Ereignis; USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America).

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (89).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Überempfindlichkeitsreaktion – Jegliche unerwünschten Ereignisse* im Behandlungsarm 3 Ereignisse (5,9 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (2,6 %). Für das OR, das RR und die RD ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Überempfindlichkeitsreaktion – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Für das OR, das RR und die RD ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Überempfindlichkeitsreaktion – Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen* im Behandlungsarm 1 Ereignis (2,0 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Für das OR, das RR und die RD ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Tabelle 4-73: Ergebnisse für Verträglichkeit – *UE von besonderem Interesse – Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie VIVACITY-MG3

Studie	Nipocalimab + SoC	Placebo + SoC	Nipocalimab + SoC vs. Placebo + SoC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Jegliche unerwünschten Ereignisse (ergänzend dargestellt)					
VIVACITY-MG3	0/51 (0,0%)	1/39 (2,6%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-2,60% [-7,80%; 2,50%] p=0,3099
SUE					
VIVACITY-MG3	0/51 (0,0%)	1/39 (2,6%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-2,60% [-7,80%; 2,50%] p=0,3099
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen					
VIVACITY-MG3	0/51 (0,0%)	1/39 (2,6%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-2,60% [-7,80%; 2,50%] p=0,3099

Studie	Nipocalimab + SoC	Placebo + SoC	Nipocalimab + SoC vs. Placebo + SoC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
a: Analyse-Population: Safety-Population (in der zugeschnittenen Studienpopulation, s. Abschnitt 4.3.1.2.1.2). b: OR (inkl. 95%-KI und p-Wert), RR (inkl. 95%-KI) und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifizierter CMH-Methode. Die Stratifizierungsfaktoren sind MG-ADL-Gesamtscore an Tag 1 (≤ 9, >9) und Region (Ostasien, USA, Rest der Welt). Der Stratifizierungsfaktor Autoantikörperstatus (Anti-AChR-positiv und/oder Anti-MuSK-positiv, Anti-AChR-negativ und Anti-MuSK-negativ) entfällt aufgrund des Zuschnittes der Studienpopulation. Ein $OR < 1$ bzw. ein $RR < 1$ bzw. eine $RD < 0$ zeigen einen Vorteil für Nipocalimab an. Fehlende Werte werden mittels NRI berücksichtigt. Abkürzungen: AChR: Acetylcholinrezeptor; Anti-AChR-positiv: AChR-Antikörper-positiv; Anti-MuSK-positiv: MuSK-Antikörper-positiv; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; MACE: Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (Major Adverse Cardiovascular Event); MuSK: muskelspezifische Tyrosinkinase; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar (Not Available); NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: unerwünschtes Ereignis; USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America). Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (89).					

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE)* – *Jegliche unerwünschten Ereignisse* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (2,6 %). Für das OR, das RR und die RD ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE)* – *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (2,6 %). Für das OR, das RR und die RD ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE)* – *Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (2,6 %). Für das OR, das RR und die RD ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Tabelle 4-74: Ergebnisse für Verträglichkeit – *UE von besonderem Interesse – Myasthenia gravis* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie VIVACITY-MG3

Studie	Nipocalimab + SoC	Placebo + SoC	Nipocalimab + SoC vs. Placebo + SoC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Jegliche unerwünschten Ereignisse (ergänzend dargestellt)					
VIVACITY-MG3	7/51 (13,7%)	1/39 (2,6%)	8,81 [0,69; 112,32]; p=0,0646	4,90 [0,71; 33,99]; p=0,1075	10,50% [0,50%; 20,60%]; p=0,0400
SUE					
VIVACITY-MG3	2/51 (3,9%)	1/39 (2,6%)	1,69 [0,11; 25,40]; p=0,7134	1,520 [0,18; 12,96]; p=0,7017	1,40% [-5,50%; 8,30%]; p=0,6911
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen					
VIVACITY-MG3	2/51 (3,9%)	1/39 (2,6%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,10% [-1,50%; 9,70%] p=0,1524
a: Analyse-Population: Safety-Population (in der zugeschnittenen Studienpopulation, s. Abschnitt 4.3.1.2.1.2). b: OR (inkl. 95%-KI und p-Wert), RR (inkl. 95%-KI) und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifizierter CMH-Methode. Die Stratifizierungsfaktoren sind MG-ADL-Gesamtscore an Tag 1 (≤ 9, > 9) und Region (Ostasien, USA, Rest der Welt). Der Stratifizierungsfaktor Autoantikörperstatus (Anti-AChR-positiv und/oder Anti-MuSK-positiv, Anti-AChR-negativ und Anti-MuSK-negativ) entfällt aufgrund des Zuschnittes der Studienpopulation. Ein OR<1 bzw. ein RR<1 bzw. eine RD<0 zeigen einen Vorteil für Nipocalimab an. Fehlende Werte werden mittels NRI berücksichtigt. Abkürzungen: AChR: Acetylcholinrezeptor; Anti-AChR-positiv: AChR-Antikörper-positiv; Anti-MuSK-positiv: MuSK-Antikörper-positiv; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; MuSK: muskelspezifische Tyrosinkinase; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar (Not Available); NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: unerwünschtes Ereignis; USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America). Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (89).					

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Myasthenia gravis – Jegliche unerwünschten Ereignisse* im Behandlungsarm 7 Ereignisse (13,7 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (2,6 %). Für die RD ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (10,50% [0,50%; 20,60%]; p=0,0400).

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Myasthenia gravis – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (3,9 %) und im Kontrollarm 1 Ereignis (2,6 %). Für das OR, das RR und die RD ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Myasthenia gravis – Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (3,9 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Für das OR, das RR und die RD ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Tabelle 4-75: Ergebnisse für Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse – Venöse Thromboembolie (VTE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie VIVACITY-MG3

Studie	Nipocalimab + SoC	Placebo + SoC	Nipocalimab + SoC vs. Placebo + SoC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Jegliche unerwünschten Ereignisse (ergänzend dargestellt)					
VIVACITY-MG3	1/51 (2,0%)	0/39 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,00% [-2,00%; 6,00%] p=0,3200
SUE					
VIVACITY-MG3	0/51 (0,0%)	0/39 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen					
VIVACITY-MG3	0/51 (0,0%)	0/39 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
a: Analyse-Population: Safety-Population (in der zugeschnittenen Studienpopulation, s. Abschnitt 4.3.1.2.1.2). b: OR (inkl. 95%-KI und p-Wert), RR (inkl. 95%-KI) und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifizierter CMH-Methode. Die Stratifizierungsfaktoren sind MG-ADL-Gesamtscore an Tag 1 (≤ 9, > 9) und Region (Ostasien, USA, Rest der Welt). Der Stratifizierungsfaktor Autoantikörperstatus (Anti-AChR-positiv und/oder Anti-MuSK-positiv, Anti-AChR-negativ und Anti-MuSK-negativ) entfällt aufgrund des Zuschnittes der Studienpopulation. Ein $OR < 1$ bzw. ein $RR < 1$ bzw. eine $RD < 0$ zeigen einen Vorteil für Nipocalimab an. Fehlende Werte werden mittels NRI berücksichtigt. Abkürzungen: AChR: Acetylcholinrezeptor; Anti-AChR-positiv: AChR-Antikörper-positiv; Anti-MuSK-positiv: MuSK-Antikörper-positiv; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; MuSK: muskelspezifische Tyrosinkinase; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar (Not Available); NRI: Non-Responder Imputation; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: unerwünschtes Ereignis; USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America); VTE: Venöse Thromboembolie. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (89).					

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Venöse Thromboembolie (VTE) – Jegliche unerwünschten Ereignisse* im Behandlungsarm 1 Ereignis (2,0 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Für das OR, das RR und die RD ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Venöse Thromboembolie (VTE) – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Für das OR, das RR und die RD ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zum finalen Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Venöse Thromboembolie (VTE) – Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0 %). Für das OR, das RR und die RD ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.10 Verträglichkeit – C-SSRS

Tabelle 4-76: Operationalisierung von C-SSRS

Studie	Operationalisierung
VIVACITY-MG3	Die C-SSRS ist ein standardisiertes, halbstrukturiertes Erhebungsinstrument, das von klinischem Fachpersonal eingesetzt wird, um das Auftreten, die Schwere sowie die Häufigkeit von Suizidgedanken und suizidalen Verhaltensweisen innerhalb eines definierten Beobachtungszeitraums systematisch zu erfassen. Die C-SSRS ist als Interviewleitfaden konzipiert, dessen Items in Form direkt formulierter Fragen vorliegen. Die Antworten werden binär (Ja/Nein) erhoben und erlauben eine klare Zuordnung der Ergebnisse zu festgelegten Kategorien. Die Kategorien sind entlang eines Schweregrades geordnet, der sowohl suizidale Ideation (Gedanken) als auch suizidales Verhalten umfasst. Das Instrument differenziert dabei zwischen verschiedenen Manifestationen und Intensitäten der Suizidalität (82). Im Rahmen der Studie VIVACITY-MG3 werden suizidale Gedanken und Verhaltensweisen zum Screening und zu Baseline sowie das Auftreten interventionsassoziiertes suizidales Gedanken und suizidalen Verhaltens im Studienverlauf mithilfe der C-SSRS systematisch erhoben und bewertet. Dabei werden zwei Versionen des interviewbasierten C-SSRS eingesetzt: Die Baseline/Screening-Version wird während der Screening-Visite eingesetzt und erfragt sowohl für die bisherige Lebenszeit als auch für die letzten 6 Monate. Die „Seit der letzten Visite“-Version wird bei allen folgenden Visiten bei denen C-SSRS erhoben wird bis zum Ende der Studie verwendet und erfragt für den Zeitraum seit der letzten Visite. Die Zeitpunkte für die Durchführung der C-SSRS sind (nach Durchführung der Wirksamkeitsuntersuchungen): Während der doppelblinden, placebokontrollierten Behandlungsphase zum Screening, an Tag 1 sowie in den Wochen 2, 4, 8, 12, 16, 20 und 24 (oder bei der Visite zum Ende der Behandlungsphase) <i>Auswertung:</i> Die Veränderung von der Baseline-Kategorie zur schlechtesten Post-Baseline-Kategorie im Rahmen der aktiven Behandlungsphase erfolgt für beide Studien unter Zusammenfassung in die Kategorien „Keine Suizidgedanken oder suizidales Verhalten“, „suizidale Gedanken“ und „suizidales Verhalten“. Ergänzend erfolgt die Darstellung der Anzahl der Patienten in den 3 Kategorien zu Woche 24 und eine binäre Auswertung (RR, das OR und die RD). Die Baseline ist definiert als der Wert zu Tag 1. Die Analysen werden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2.5 erläuterten Methodik durchgeführt. <i>Analyse-Population:</i> Die Auswertung erfolgt innerhalb der Safety-Population (in der zugeschnittenen Studienpopulation, s. Abschnitt 4.3.1.2.1.2). <i>Datenschnitt:</i> Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den finalen Datenschnitt vom 17. November 2023.
Abkürzungen: C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko	

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

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

Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für C-SSRS 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
VIVACITY-MG3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial).						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie VIVACITY-MG3 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-3-Studie. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist gering.

Die Daten des Endpunktes C-SSRS werden über 24 Wochen doppelblind erhoben. Somit ist eine Beeinflussung der Ergebnisse weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen noch durch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse der Daten aus der relevanten Teilpopulation erfolgt auf Basis der Safety-Population (in der zugeschnittenen Studienpopulation, s. Abschnitt 4.3.1.2.1.2), d. h. sie umfasst alle Patienten, die tatsächlich eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Abweichung zwischen ITT-Population und Safety-Population (in der zugeschnittenen Patientenpopulation) beschränkt sich auf einen Patienten im Kontrollarm und liegt somit innerhalb der gemäß Anhang 4-F tolerierbaren Höhe von 5 % der ITT-Population. Ein Abgleich des Studienprotokolls und Studienberichts ergibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, sodass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es werden keine sonstigen formalen oder inhaltlichen Aspekte identifiziert, die zu einer verzerrenden Darstellung der Ergebnisse führen. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt C-SSRS wird folglich als niedrig eingeschätzt.

Tabelle 4-78: Rücklaufquoten für C-SSRS für die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finaler Datenschnitt

Visite	VIVACITY-MG3							
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung ^a				Rücklaufquoten Safety-Population ^b			
	Nipocalimab + SoC		Placebo + SoC		Nipocalimab + SoC		Placebo + SoC	
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Baseline	51	51 (100,0%)	39	39 (100,0%)	51	51 (100,0%)	39	39 (100,0%)
Woche 2	51	48 (94,1%)	38	36 (94,7%)	51	48 (94,1%)	39	36 (92,3%)
Woche 4	51	48 (94,1%)	37	37 (100,0%)	51	48 (94,1%)	39	37 (94,9%)
Woche 8	50	46 (92,0%)	37	36 (97,3%)	51	46 (90,2%)	39	36 (92,3%)
Woche 12	47	44 (93,6%)	36	35 (97,2%)	51	44 (86,3%)	39	35 (89,7%)
Woche 16	45	44 (97,8%)	35	35 (100,0%)	50	44 (88,0%)	39	35 (89,7%)
Woche 20	44	44 (100,0%)	35	33 (94,3%)	50	44 (88,0%)	39	33 (84,6%)
Woche 24	44	44 (100,0%)	33	33 (100,0%)	50	44 (88,0%)	38	33 (86,8%)
a: Rücklaufquote Population unter Beobachtung: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteter Fragebögen. Fragebögen werden von all denjenigen Studienteilnehmern erwartet, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt die Studienbehandlung noch nicht abgebrochen haben. Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet. b: Rücklaufquote Safety-Population: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteter Fragebögen. Fragebögen werden erwartet von allen Studienteilnehmern der Safety-Population abzüglich der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer. Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet. Abkürzungen: C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; n: Anzahl gültiger Ereignisse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SoC: Standard of Care. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (89).								

Die Rücklaufquote zu Baseline beträgt in den Studienarmen in der Safety-Population 100 % (Nipocalimab + SoC) bzw. 100 % (Placebo + SoC). Die Rücklaufquote zu Woche 24 beträgt in der Safety-Population 88,0% % (Nipocalimab + SoC) bzw. 86,8 % (Placebo + SoC) und in der Population unter Behandlung 100 % (Nipocalimab + SoC) bzw. 100 % (Placebo + SoC).

Die hohen Rücklaufquoten unterscheiden sich zwischen den beiden Studienarmen nur geringfügig und die Abweichung zwischen den beiden Studienarmen beträgt zu keinem Zeitpunkt ≥ 15 %. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt C-SSRS ist demnach auch unter Berücksichtigung der Rücklaufquoten als niedrig einzustufen.

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

4.3.1.3.1.10.1 Verträglichkeit – C-SSRS – Verlaufswerte

Bei den Suizidgedanken, suizidales Verhalten und selbstverletzendes Verhalten, gemessen über den C-SSRS sind in der Studie VIVACITY-MG3 im Interventionsarm und im Kontrollarm bis Woche 24 jeweils 0 Ereignisse aufgetreten (jeglichen Schweregrades bzw. jeglicher Kategorie).

4.3.1.3.1.10.2 Verträglichkeit – C-SSRS – Responderanalysen

Bei den Suizidgedanken, suizidales Verhalten und selbstverletzendes Verhalten, gemessen über den C-SSRS sind in der Studie VIVACITY-MG3 im Interventionsarm und im Kontrollarm bis Woche 24 jeweils 0 Ereignisse aufgetreten (jeglichen Schweregrades bzw. jeglicher Kategorie). Aus diesem Grund entfällt eine Darstellung binärer Analysen.

Tabelle 4-79: Schwerste Post-Baseline Ausprägung für C-SSRS im Vergleich zur Baseline die Safety-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Finaler Datenschnitt

Baseline Kategorie	Nipocalimab + SoC Schlechteste Post-Baseline Kategorie			Placebo + SoC Schlechteste Post-Baseline Kategorie		
	Keine Suizidgedanken oder suizidales Verhalten	suizidale Gedanken	suizidales Verhalten	Keine Suizidgedanken oder suizidales Verhalten	suizidale Gedanken	suizidales Verhalten
Keine Suizidgedanken oder suizidales Verhalten	51	0	0	39	0	0
Suizidale Gedanken	0	0	0	0	0	0
Suizidales Verhalten	0	0	0	0	0	0
Gesamt	51	0	0	39	0	0
Abkürzungen: C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), SoC: Standard of Care. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (89).						

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 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 Effektmotifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

¹⁶ unbesetzt

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

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

Die Durchführung und Darstellung der Subgruppenanalysen erfolgt für alle patientenrelevanten Endpunkte der Kategorien *Morbidität*, *Gesundheitsbezogene Lebensqualität* und *Verträglichkeit*, die für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden. Es werden die in Tabelle 4-80 aufgeführten Subgruppen herangezogen.

Tabelle 4-80: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Region (Ostasien, USA, EU/ Rest der Welt)	Alter (Jahre) (18 bis <45, 45 bis <65, ≥65)	Geschlecht (Männlich, Weiblich)	Ethnie (Weiß, Nicht weiß)	BMI (kg/m ²) (Normal (<25), Übergewichtig (25 bis <30), Adipös (≥30))	MG-ADL Gesamtscore (≤9, >9)	Stabile gMG Therapie (Ohne Immunsuppressiva, Mit Immunsuppressiva)	Dauer der gMG (≤5, >5)	Alter bei Krankheitsbeginn der gMG (Jahre) (≤50, >50)
Mortalität									
In der Studie VIVACITY-MG3 wurde Mortalität nicht als eigenständiger Endpunkt erhoben, sondern innerhalb der Nutzendimension Verträglichkeit im Rahmen der Erfassung von unerwünschten Ereignissen, die zum Tod führen, untersucht.									
Morbidität									
MG-ADL									
VIVACITY-MG3	•	•	•	•	•	•	•	•	•
QMG									
VIVACITY-MG3	• ^a	• ^a	• ^a	• ^a	• ^a	• ^a	• ^a	• ^a	• ^a
EQ-5D VAS									
VIVACITY-MG3	• ^a	• ^a	• ^a	• ^a	• ^a	• ^a	• ^a	• ^a	• ^a
PGIS									
VIVACITY-MG3	• ^a	• ^a	• ^a	• ^a	• ^a	• ^a	• ^a	• ^a	• ^a
PGIC									
VIVACITY-MG3	• ^a	• ^a	• ^a	• ^a	• ^a	• ^a	• ^a	• ^a	• ^a
Gesundheitsbezogene Lebensqualität									
Neuro-QoL Fatigue									
VIVACITY-MG3	• ^a	• ^a	• ^a	• ^a	• ^a	• ^a	• ^a	• ^a	• ^a

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

Endpunkt Studie	Region (Ostasien, USA, EU/ Rest der Welt)	Alter (Jahre) (18 bis <45, 45 bis <65, ≥65)	Geschlecht (Männlich, Weiblich)	Ethnie (Weiß, Nicht weiß)	BMI (kg/m ²) (Normal (<25), Übergewichtig (25 bis <30), Adipös (≥30))	MG-ADL Gesamtscore (≤9, >9)	Stabile gMG Therapie (Ohne Immunsuppressiva, Mit Immunsuppressiva)	Dauer der gMG (≤5, >5)	Alter bei Krankheitsbeginn der gMG (Jahre) (≤50, >50)
MG-QoL15r									
VIVACITY-MG3	● ^a	● ^a	● ^a	● ^a	● ^a	● ^a	● ^a	● ^a	● ^a
Verträglichkeit									
Jegliche UE (Gesamtrate, signifikante SOC und PT, UE von besonderem Interesse)									
VIVACITY-MG3	● ^{a,b}	● ^{a,b}	● ^{a,b}	● ^{a,b}	● ^{a,b}	● ^a	● ^{a,b}	● ^a	● ^a
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) (Gesamtrate, signifikante SOC und PT, UE von besonderem Interesse)									
VIVACITY-MG3	● ^{a,b}	● ^{a,b}	● ^{a,b}	● ^{a,b}	● ^{a,b}	● ^a	● ^{a,b}	● ^a	● ^a
SUE (Gesamtrate, signifikante SOC und PT, UE von besonderem Interesse)									
VIVACITY-MG3	● ^{a,b}	● ^{a,b}	● ^{a,b}	● ^{a,b}	● ^{a,b}	● ^a	● ^{a,b}	● ^a	● ^a
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen (Gesamtrate, signifikante SOC und PT, UE von besonderem Interesse)									
VIVACITY-MG3	● ^{a,b}	● ^{a,b}	● ^{a,b}	● ^{a,b}	● ^{a,b}	● ^a	● ^{a,b}	● ^a	● ^a
UE, die zum Tod führen (Gesamtrate)									
VIVACITY-MG3	● ^{a,b}	● ^{a,b}	● ^{a,b}	● ^{a,b}	● ^{a,b}	● ^a	● ^{a,b}	● ^a	● ^a

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

Endpunkt Studie	Region (Ostasien, USA, EU/ Rest der Welt)	Alter (Jahre) (18 bis <45, 45 bis <65, ≥65)	Geschlecht (Männlich, Weiblich)	Ethnie (Weiß, Nicht weiß)	BMI (kg/m ²) (Normal (<25), Übergewichtig (25 bis <30), Adipös (≥30))	MG-ADL Gesamtscore (≤9, >9)	Stabile gMG Therapie (Ohne Immunsuppressiva, Mit Immunsuppressiva)	Dauer der gMG (≤5, >5)	Alter bei Krankheitsbeginn der gMG (Jahre) (≤50, >50)
C-SSRS									
VIVACITY-MG3	● ^a	● ^a	● ^a	● ^a	● ^a	● ^a	● ^a	● ^a	● ^a
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. a: Auswertungen für diese Subgruppen sind nur für den primären Endpunkt der Studie VIVACITY-MG3 präspezifiziert, jedoch nicht für weitere Endpunkte. Die Subgruppenanalysen sind dennoch für alle im vorliegenden Dossier dargestellten Endpunkte durchgeführt worden. b: Für diese Subgruppen sind deskriptive Auswertungen für die Endpunkte der Verträglichkeit präspezifiziert. Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index; C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimension Visual Analog Scale; EU: Europäische Union; gMG: generalisierte Myasthenia gravis; kg: Kilogramm; m²: Quadratmeter; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Life; MG-QoL15r: Revised Myasthenia Gravis Quality of Life –15 Scale; Neuro-QoL Fatigue: Quality of Life in Neurological Disorders; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PT: Preferred Term; QMG: Quantitative Myasthenia Gravis; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistical Analysis Plan; SOC: System Organ Class; UE: unerwünschtes Ereignis; USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America). Quelle: SAP VIVACITY-MG3 (3).									

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

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-81 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 4-81: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Endpunktkategorien Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit für die Studie VIVACITY-MG3

Endpunkt Studie	Region (Ostasien, USA, EU/ Rest der Welt)	Alter (Jahre) (18 bis <45, 45 bis <65, ≥65)	Geschlecht (Männlich, Weiblich)	Ethnie (Weiß, Nicht weiß)	BMI (kg/m ²) (Normal (<25), Übergewichtig (25 bis <30), Adipös (≥30))	MG-ADL Gesamtscore (≤9, >9)	Stabile gMG Therapie (Ohne Immunsuppressiva, Mit Immunsuppressiva)	Dauer der gMG (≤5, >5)	Alter bei Krankheitsbeginn der gMG (Jahre) (≤50, >50)
Mortalität									
In der Studie VIVACITY-MG3 wurde Mortalität nicht als eigenständiger Endpunkt erhoben, sondern innerhalb der Nutzendimension Verträglichkeit im Rahmen der Erfassung von unerwünschten Ereignissen, die zum Tod führen, untersucht.									
Morbidität									
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß QMG um ≥6 Punkte zu Woche 24									
VIVACITY-MG3	NA ^a	NA ^a	0,7033	0,9438	NA ^a	0,4214	0,2520	0,8686	0,2121
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß MG-ADL um ≥4 Punkte zu Woche 24									
VIVACITY-MG3	0,0250	0,0177	0,6543	0,0322	0,6659	0,0340	0,8432	0,6532	0,0249
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥15 Punkte zu Woche 24									
VIVACITY-MG3	0,0108	0,1482	0,1829	0,0098	NA ^a	0,0725	0,6498	0,3760	0,5471
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß PGIC um ≥1 Punkt									
VIVACITY-MG3	0,0218	0,1061	0,3606	0,0562	0,1058	0,3617	0,6461	0,8606	0,1884
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß PGIS um ≥1 Punkt									
VIVACITY-MG3	0,3501	0,4647	0,0933	0,1252	0,7510	0,6813	0,5488	0,1886	0,6322

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

Endpunkt Studie	Region (Ostasien, USA, EU/ Rest der Welt)	Alter (Jahre) (18 bis <45, 45 bis <65, ≥65)	Geschlecht (Männlich, Weiblich)	Ethnie (Weiß, Nicht weiß)	BMI (kg/m ²) (Normal (<25), Übergewichtig (25 bis <30), Adipös (≥30))	MG-ADL Gesamtscore (≤9, >9)	Stabile gMG Therapie (Ohne Immunsuppressiva, Mit Immunsuppressiva)	Dauer der gMG (≤5, >5)	Alter bei Krankheitsbeginn der gMG (Jahre) (≤50, >50)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität									
Verbesserung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß Neuro-QoL-Fatigue um ≥12 Punkte zu Woche 24									
VIVACITY-MG3	0,2424	0,0766	0,8176	0,3518	0,7238	0,9541	0,8624	0,5388	0,0527
Verbesserung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß MG-QoL15r um ≥5 Punkte zu Woche 24									
VIVACITY-MG3	0,2662	0,0749	0,8088	0,0562	0,7293	0,2960	0,5298	0,6561	0,1238
Verträglichkeit									
Gesamtraten									
Jegliche unerwünschten Ereignisse									
VIVACITY-MG3	0,5565	0,9865	0,8512	0,2736	0,2451	0,7324	0,6802	0,7019	0,7354
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen, Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen									
Zum finalen Datenschnitt der Studie VIVACITY-MG3 sind in den resultierenden Subgruppen nicht mindestens 10 Ereignisse aufgetreten.									
Signifikante SOC (MedDRA) – Jegliche UE									
Erkrankungen des Nervensystems (Jegliche unerwünschten Ereignisse)									
VIVACITY-MG3	0,7007	0,7370	0,2643	0,9706	0,5581	0,2448	0,6323	0,8759	0,0828
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Jegliche unerwünschten Ereignisse)									
VIVACITY-MG3	NA ^a	0,9197	0,5493	0,2105	NA ^a	0,9057	0,7760	0,5191	0,4507

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

Endpunkt Studie	Region (Ostasien, USA, EU/ Rest der Welt)	Alter (Jahre) (18 bis <45, 45 bis <65, ≥65)	Geschlecht (Männlich, Weiblich)	Ethnie (Weiß, Nicht weiß)	BMI (kg/m ²) (Normal (<25), Übergewichtig (25 bis <30), Adipös (≥30))	MG-ADL Gesamtscore (≤9, >9)	Stabile gMG Therapie (Ohne Immunsuppressiva, Mit Immunsuppressiva)	Dauer der gMG (≤5, >5)	Alter bei Krankheitsbeginn der gMG (Jahre) (≤50, >50)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Jegliche unerwünschten Ereignisse)									
VIVACITY-MG3	NA ^a	NA ^a	0,9713	0,9912	NA ^a	0,9921	0,9915	0,8127	NA ^a
Signifikante PT (MedDRA) – Jegliche UE									
Es liegen keine signifikanten PT vor.									
Signifikante SOC und PT (MedDRA) – Schwerwiegende UE, UE die zum Therapieabbruch führen									
Es liegen keine signifikanten SOC oder PT vor.									
UE von besonderem Interesse									
UE von besonderem Interesse – Möglicherweise verbunden mit Glukokortikoidtoxizität (Jegliche UE)									
VIVACITY-MG3	NA ^a	NA ^a	0,5559	0,1265	NA ^a	0,9107	0,5240	0,6232	0,8191
Unerwünschte Ereignissen von besonderem Interesse – Infektionen, Hypoalbuminämie, Opportunistische Infektionen, Venöse Thromboembolie, Infusionsreaktion, Reaktion an der Infusionstelle, Serumkrankheitsähnliche Reaktion, Anaphylaktische Reaktion, Potenziell mit Missbrauch in Verbindung stehend, Hyperlipidämie, Aktivierung eines latenten Virus, Myasthenia gravis, Überempfindlichkeitsreaktion, Suizidgedanken und suizidales Verhalten und Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE) (Jegliche UE, Schwerwiegende UE, UE die zum Therapieabbruch führen) sowie Potenziell mit Missbrauch in Verbindung stehend (Schwerwiegende UE, UE die zum Therapieabbruch führen)									
Zum Finalen Datenschnitt der Studie VIVACITY-MG3 sind in den resultierenden Subgruppen nicht mindestens 10 Ereignisse aufgetreten.									
C-SSRS									
Zum Finalen Datenschnitt der Studie VIVACITY-MG3 sind in den resultierenden Subgruppen nicht mindestens 10 Ereignisse aufgetreten.									

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

Endpunkt Studie	Region (Ostasien, USA, EU/ Rest der Welt)	Alter (Jahre) (18 bis <45, 45 bis <65, ≥65)	Geschlecht (Männlich, Weiblich)	Ethnie (Weiß, Nicht weiß)	BMI (kg/m²) (Normal (<25), Übergewichtig (25 bis <30), Adipös (≥30))	MG-ADL Gesamtscore (≤9, >9)	Stabile gMG Therapie (Ohne Immunsuppressiva, Mit Immunsuppressiva)	Dauer der gMG (≤5, >5)	Alter bei Krankheitsbeginn der gMG (Jahre) (≤50, >50)
a: Subgruppenanalyse nicht anwendbar, da in einer Subgruppenkategorie weniger als 10 Ereignisse aufgetreten sind. Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index; C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimension Visual Analog Scale; EU: Europäische Union; gMG: generalisierte Myasthenia gravis; kg: Kilogramm; m²: Quadratmeter; MACE: Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (Major Adverse Cardiovascular Event); MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Life; MG-QoL15r: Revised Myasthenia Gravis Quality of Life – 15 Scale; NA: Nicht verfügbar (Not Available); Neuro-QoL Fatigue: Quality of Life in Neurological Disorders; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PT: Preferred Term; QMG: Quantitative Myasthenia Gravis; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistical Analysis Plan; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschtes Ereignis; USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America). Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (89).									

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.

4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Im Folgenden werden alle Subgruppen berichtet, für die ein Beleg für eine Interaktion vorliegt (p-Wert der Interaktionstests $<0,05$) und bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen, sofern bei binären Endpunkten in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.

4.3.1.3.2.1.1 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität

4.3.1.3.2.1.1.1 Mortalität – Gesamtüberleben – RCT

In der Studie VIVACITY-MG3 wurde Mortalität nicht als eigenständiger Endpunkt erhoben, sondern innerhalb der Nutzendimension Verträglichkeit im Rahmen der Erfassung von unerwünschten Ereignissen, die zum Tod führen, untersucht (s. Abschnitt 4.3.1.3.2.1.4.1).

4.3.1.3.2.1.2 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Morbidität

4.3.1.3.2.1.2.1 Morbidität – MG-ADL – RCT

Tabelle 4-82: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *MG-ADL* aus der Studie VIVACITY-MG3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Nipocalimab + SoC	Placebo + SoC	Nipocalimab + SoC vs. Placebo + SoC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß MG-ADL um ≥ 4 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	25/51 (49,0%)	8/40 (20,0%)	4,78 [1,67; 13,69] p=0,0019	2,81 [1,35; 5,86] p=0,0059	32,20% [14,10%; 50,30%] p=0,0005
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß MG-ADL um ≥ 4 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,0250					
Ostasien	9/20 (45,0%)	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	45,00% [23,20%; 66,80%] p<0,0001
USA	0/6 (0,0%)	1/4 (25,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-25,00% [-67,40%; 17,40%] p=0,2482
EU/Rest der Welt	16/25 (64,0%)	7/25 (28,0%)	4,57 [1,38; 15,11] p=0,0115	2,29 [1,14; 4,58] p=0,0195	36,00% [10,20%; 61,80%] p=0,0062
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß MG-ADL um ≥ 4 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Alter in Jahren, Interaktion: p=0,0177					
18 bis <45	8/11 (72,7%)	3/17 (17,6%)	12,44 [2,02; 76,87] p=0,0042	4,12 [1,39; 12,24] p=0,0108	55,10% [23,10%; 87,00%] p=0,0007
45 bis <65	13/25 (52,0%)	1/13 (7,7%)	13,00 [1,46; 115,66] p=0,0080	6,76 [0,99; 46,13] p=0,0511	44,30% [19,90%; 68,70%] p=0,0004
≥ 65	4/15 (26,7%)	4/10 (40,0%)	0,55 [0,10; 3,00] p=0,4927	0,67 [0,21; 2,07] p=0,4825	-13,30% [-51,10%; 24,40%] p=0,4884
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß MG-ADL um ≥ 4 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,0322					
Weiß	15/30 (50,0%)	8/28 (28,6%)	2,50 [0,84; 7,42] p=0,0984	1,75 [0,88; 3,48] p=0,1100	21,40% [-3,10%; 45,90%] p=0,0864
Nicht weiß	10/21 (47,6%)	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	47,60% [26,30%; 69,00%] p<0,0001

	Nipocalimab + SoC	Placebo + SoC	Nipocalimab + SoC vs. Placebo + SoC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß MG-ADL um ≥ 4 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: MG-ADL Gesamtscore, Interaktion: p=0,0340					
≤ 9	15/31 (48,4%)	1/21 (4,8%)	18,75 [2,23; 157,51] p=0,0009	10,16 [1,45; 71,20] p=0,0196	43,60% [23,80%; 63,40%] p<0,0001
> 9	10/20 (50,0%)	7/19 (36,8%)	1,71 [0,48; 6,16] p=0,4136	1,36 [0,65; 2,83] p=0,4148	13,20% [-17,70%; 44,00%] p=0,4029
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß MG-ADL um ≥ 4 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Alter bei Krankheitsbeginn der gMG (Jahre), Interaktion: p=0,0249					
≤ 50	16/25 (64,0%)	4/24 (16,7%)	8,89 [2,31; 34,25] p=0,0009	3,84 [1,50; 9,85] p=0,0051	47,30% [23,30%; 71,30%] p=0,0001
> 50	8/22 (36,4%)	4/10 (40,0%)	0,86 [0,18; 3,98] p=0,8463	0,91 [0,35; 2,33] p=0,8423	-3,60% [-40,10%; 32,80%] p=0,8448
a: Analyse-Population: ITT-Population (in der zugeschnittenen Studienpopulation, s. Abschnitt 4.3.1.2.1.2). b: OR (inkl. 95%-KI und p-Wert), RR (inkl. 95%-KI) und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifizierter CMH-Methode ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für Nipocalimab an. Fehlende Werte werden mittels NRI berücksichtigt. Abkürzungen: CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; EU: Europäische Union; gMG: generalisierte Myasthenia gravis; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; NA: Nicht verfügbar (Not Available); NRI: Non-Responder Imputation; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care; USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America); vs.: versus. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (89).					

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß MG-ADL um ≥ 4 Punkte zu Woche 24* in der Analyse der Subgruppe *Region* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0250. In der Kategorie *Ostasien* kann das RR nicht berechnet werden. In der Kategorie *USA* kann das RR nicht berechnet werden. In der Kategorie *EU/Rest der Welt* zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=2,29 [1,14; 4,58]; p=0,0195).

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß MG-ADL um ≥ 4 Punkte zu Woche 24* in der Analyse der Subgruppe *Alter in Jahren* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0177. In der Kategorie *18 bis <45* zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=4,12 [1,39; 12,24]; p=0,0108). In der Kategorie *45 bis <65* zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=6,76 [0,99; 46,13]; p=0,0511).

In der Kategorie ≥ 65 zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=0,67 [0,21; 2,07]; p=0,4825). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß MG-ADL um ≥ 4 Punkte zu Woche 24* in der Analyse der Subgruppe *Ethnie* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0322. In der Kategorie *Weiß* zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=1,75 [0,88; 3,48]; p=0,1100). In der Kategorie *Nicht weiß* kann das RR nicht berechnet werden.

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß MG-ADL um ≥ 4 Punkte zu Woche 24* in der Analyse der Subgruppe *MG-ADL Gesamtscore* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0340. In der Kategorie ≤ 9 zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=10,16 [1,45; 71,20]; p=0,0196). In der Kategorie > 9 zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=1,36 [0,65; 2,83]; p=0,4148). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß MG-ADL um ≥ 4 Punkte zu Woche 24* in der Analyse der Subgruppe *Alter bei Krankheitsbeginn der gMG (Jahre)* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0249. In der Kategorie ≤ 50 zeigt sich im Relativen Risiko ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=3,84 [1,50; 9,85]; p=0,0051). In der Kategorie > 50 zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=0,91 [0,35; 2,33]; p=0,8423). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

4.3.1.3.2.1.2.2 Morbidität – QMG – RCT

Zum finalen Datenschnitt der Studie VIVACITY-MG3 liegt für die Subgruppen kein Beleg für eine Interaktion vor (p-Wert der Interaktionstests $< 0,05$) oder in den resultierenden Subgruppen sind nicht mindestens 10 Ereignisse aufgetreten.

4.3.1.3.2.1.2.3 Morbidität – EQ-5D VAS – RCTTabelle 4-83: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *EQ-5D VAS* aus der Studie VIVACITY-MG3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Nipocalimab + SoC	Placebo + SoC	Nipocalimab + SoC vs. Placebo + SoC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	17/51 (33,3%)	7/40 (17,5%)	2,51 [0,90; 6,96] p=0,0719	2,10 [0,88; 5,03] p=0,0944	17,40% [-0,60%; 35,40%] p=0,0582
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,0108					
Ostasien	9/20 (45,0%)	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	45,00% [23,20%; 66,80%] p<0,0001
USA	0/6 (0,0%)	1/4 (25,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-25,00% [-67,40%; 17,40%] p=0,2482
EU/Rest der Welt	8/25 (32,0%)	6/25 (24,0%)	1,49 [0,43; 5,17] p=0,5329	1,33 [0,54; 3,29] p=0,5318	8,00% [-16,80%; 32,80%] p=0,5271
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,0098					
Weiß	8/30 (26,7%)	7/28 (25,0%)	1,09 [0,34; 3,54] p=0,8858	1,07 [0,45; 2,56] p=0,8849	1,70% [-20,90%; 24,20%] p=0,8847
Nicht weiß	9/21 (42,9%)	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	42,90% [21,70%; 64,00%] p<0,0001
a: Analyse-Population: ITT-Population (in der zugeschnittenen Studienpopulation, s. Abschnitt 4.3.1.2.1.2). b: OR (inkl. 95%-KI und p-Wert), RR (inkl. 95%-KI) und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifizierter CMH-Methode ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein $OR > 1$ bzw. ein $RR > 1$ bzw. eine $RD > 0$ zeigen einen Vorteil für Nipocalimab an. Fehlende Werte werden mittels NRI berücksichtigt. Abkürzungen: CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimension Visual Analog Scale; EU: Europäische Union; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; NA: Nicht verfügbar (Not Available); NRI: Non-Responder Imputation; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care; USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America); vs.: versus. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (89).					

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte zu Woche 24* in der Analyse der Subgruppe *Region* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0108. In der Kategorie *Ostasien* kann das RR nicht berechnet werden. In der Kategorie *USA* kann das RR nicht berechnet werden. In der Kategorie *EU/Rest der Welt* zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=1,33 [0,54; 3,29]; p=0,5318).

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte zu Woche 24* in der Analyse der Subgruppe *Ethnie* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0098. In der Kategorie *Weiß* zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=1,07 [0,45; 2,56]; p=0,8849). In der Kategorie *Nicht weiß* kann das RR nicht berechnet werden.

4.3.1.3.2.1.2.4 Morbidität – PGIS – RCT

Zum finalen Datenschnitt der Studie VIVACITY-MG3 liegt für die Subgruppen kein Beleg für eine Interaktion vor (p-Wert der Interaktionstests <0,05) oder in den resultierenden Subgruppen sind nicht mindestens 10 Ereignisse aufgetreten.

4.3.1.3.2.1.2.5 Morbidität – PGIC – RCT

Tabelle 4-84: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p<0,05 für den Endpunkt *PGIC* aus der Studie VIVACITY-MG3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Nipocalimab + SoC	Placebo + SoC	Nipocalimab + SoC vs. Placebo + SoC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß PGIC um ≥ 1 Punkt, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	28/51 (54,9%)	17/40 (42,5%)	1,65 [0,70; 3,87] p=0,2456	1,30 [0,82; 2,08] p=0,2658	12,60% [-8,50%; 33,60%] p=0,2433
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß PGIC um ≥ 1 Punkt, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,0218					
Ostasien	13/20 (65,0%)	3/11 (27,3%)	4,95 [0,99; 24,88] p=0,0479	2,38 [0,86; 6,59] p=0,0942	37,70% [4,10%; 71,30%] p=0,0278
USA	0/6 (0,0%)	2/4 (50,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-50,00% [-99,00%; -1,00%] p=0,0455
EU/Rest der Welt	15/25 (60,0%)	12/25 (48,0%)	1,63 [0,53; 4,98] p=0,3994	1,25 [0,74; 2,10] p=0,3990	12,00% [-15,40%; 39,40%] p=0,3912

	Nipocalimab + SoC	Placebo + SoC	Nipocalimab + SoC vs. Placebo + SoC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
a: Analyse-Population: ITT-Population (in der zugeschnittenen Studienpopulation, s. Abschnitt 4.3.1.2.1.2). b: OR (inkl. 95%-KI und p-Wert), RR (inkl. 95%-KI) und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifizierter CMH-Methode ohne Stratifizierungsfaktoren. Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für Nipocalimab an. Fehlende Werte werden mittels NRI berücksichtigt. Abkürzungen: CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; EU: Europäische Union; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; NA: Nicht verfügbar (Not Available); NRI: Non-Responder Imputation; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; PGIC: Patient Global Impression of Change; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care; USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America); vs.: versus. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (89).					

Zum finalen Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß PGIC um ≥ 1 Punkt* in der Analyse der Subgruppe *Region* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0218. In der Kategorie *Ostasien* zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=2,38 [0,86; 6,59]; p=0,0942). In der Kategorie *USA* kann das RR nicht berechnet werden. In der Kategorie *EU/Rest der Welt* zeigt sich im Relativen Risiko kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR=1,25 [0,74; 2,10]; p=0,3990). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

4.3.1.3.2.1.3 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität

4.3.1.3.2.1.3.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Neuro-QoL Fatigue – RCT

Zum finalen Datenschnitt der Studie VIVACITY-MG3 liegt für die Subgruppen kein Beleg für eine Interaktion vor (p-Wert der Interaktionstests <0,05) oder in den resultierenden Subgruppen sind nicht mindestens 10 Ereignisse aufgetreten.

4.3.1.3.2.1.3.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – MG-QoL15r – RCT

Zum finalen Datenschnitt der Studie VIVACITY-MG3 liegt für die Subgruppen kein Beleg für eine Interaktion vor (p-Wert der Interaktionstests <0,05) oder in den resultierenden Subgruppen sind nicht mindestens 10 Ereignisse aufgetreten.

4.3.1.3.2.1.4 Subgruppenanalysen zu der Endpunktkategorie Verträglichkeit

4.3.1.3.2.1.4.1 Verträglichkeit - Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten

Zum finalen Datenschnitt der Studie VIVACITY-MG3 liegt für die Subgruppen kein Beleg für eine Interaktion vor (p-Wert der Interaktionstests <0,05) oder in den resultierenden Subgruppen sind nicht mindestens 10 Ereignisse aufgetreten.

4.3.1.3.2.1.4.2 Verträglichkeit - Unerwünschte Ereignisse – Signifikante SOC

Zum finalen Datenschnitt der Studie VIVACITY-MG3 liegt für die Subgruppen der signifikanten SOC kein Beleg für eine Interaktion vor (p-Wert der Interaktionstests $<0,05$) oder in den resultierenden Subgruppen sind nicht mindestens 10 Ereignisse aufgetreten.

4.3.1.3.2.1.4.3 Verträglichkeit - Unerwünschte Ereignisse – Signifikante PT

Zum finalen Datenschnitt der Studie VIVACITY-MG3 liegen keine signifikanten PT vor.

4.3.1.3.2.1.4.4 Verträglichkeit - Unerwünschte Ereignisse - Unerwünschte Ereignissen von besonderem Interesse

Zum finalen Datenschnitt der Studie VIVACITY-MG3 liegt für die Subgruppen kein Beleg für eine Interaktion vor (p-Wert der Interaktionstests $<0,05$) oder in den resultierenden Subgruppen sind nicht mindestens 10 Ereignisse aufgetreten.

4.3.1.3.2.1.4.5 Verträglichkeit – C-SSRS – RCT

Bei den Suizidgedanken, suizidales Verhalten und selbstverletzendes Verhalten, gemessen über den C-SSRS sind in der Studie VIVACITY-MG3 im Interventionsarm und im Kontrollarm bis Woche 24 jeweils 0 Ereignisse aufgetreten (jeglichen Schweregrades bzw. jeglicher Kategorie). Aus diesem Grund entfällt die Darstellung von Subgruppenauswertungen.

4.3.1.3.2.1.5 Zusammenfassung der Subgruppenanalysen

Zusammenfassend liegen in der Studie VIVACITY-MG3 vereinzelt Hinweise für eine Interaktion in einzelnen Endpunkten vor. Es ist allerdings kein Muster bei den untersuchten Subgruppenvariablen zu erkennen, welche die Feststellung eines Effektunterschiedes in einer Subgruppe rechtfertigen. Keine Patientengruppe profitiert daher stärker oder geringer von der Therapie mit Nipocalimab + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind insgesamt konsistent zum Ergebnis der Gesamtpopulation und stellen den Evidenztransfer, insbesondere unter Berücksichtigung der beobachteten Subgruppen-ergebnisse im MG-ADL bei den jungen und mittelalten Erwachsenen nicht in Frage.

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.

Es wurden keine Metaanalysen durchgeführt.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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

Tabelle 4-85: Liste der für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und der dazugehörigen Quellen

MOM-M281-011 (NCT04951622, VIVACITY-MG3)
Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Nipocalimab Administered to Adults with Generalized Myasthenia Gravis
Studiendokumente
Studienprotokoll VIVACITY-MG3 (97), Amendments 1-5 (4, 98-101), Amendment 1/-DEU-1 (102)
Statistischer Analyseplan VIVACITY-MG3 Version 3 (3)
Studienbericht VIVACITY-MG3 (9), Addenda 1-2 (103, 104)
Johnson & Johnson Zusatzanalysen (89)
Publikationen
Antozzi et al. 2025 (95), Raborn et al. 2025 (63)
Studienregistereinträge
ClinicalTrials.gov NCT04951622 (92)
EU-CTR EudraCT 2020-005732-29 (94)
CTIS EUCT-2023-504152-97-00 (93)
Die Studie VIVACITY-MG3 dient der Nutzenbewertung zu Teilanwendungsgebiet D) im Rahmen des Evidenztransfers.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-86: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-87: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-88: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-89: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-90: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-91: 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 4-92: 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 4-93: 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 4-94: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

Da für die Teilpopulationen C) und D) keine RCT für die Patienten zwischen 12 und 17 Jahren identifiziert werden konnte, wird nach Studien geringerer Evidenzstufe gesucht und mit der Studie VIBRANCE-MG eine nicht vergleichende klinische Studie gefunden.

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

4.3.2.3.1.1 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 4-95: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
VIBRANCE-MG (80202135MYG2001)	ja	ja	laufend	24 Wochen mit anschließender LTE-Phase	Nicht vergleichende Open-Label-Studie: Nipocalimab + SoC
Abkürzungen: LTE: Langzeiterweiterung (Long Term Extension); SoC: Standard of Care.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-95 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 4-95 entsprechen dem Stand vom 10.10.2025.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-95 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-96: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

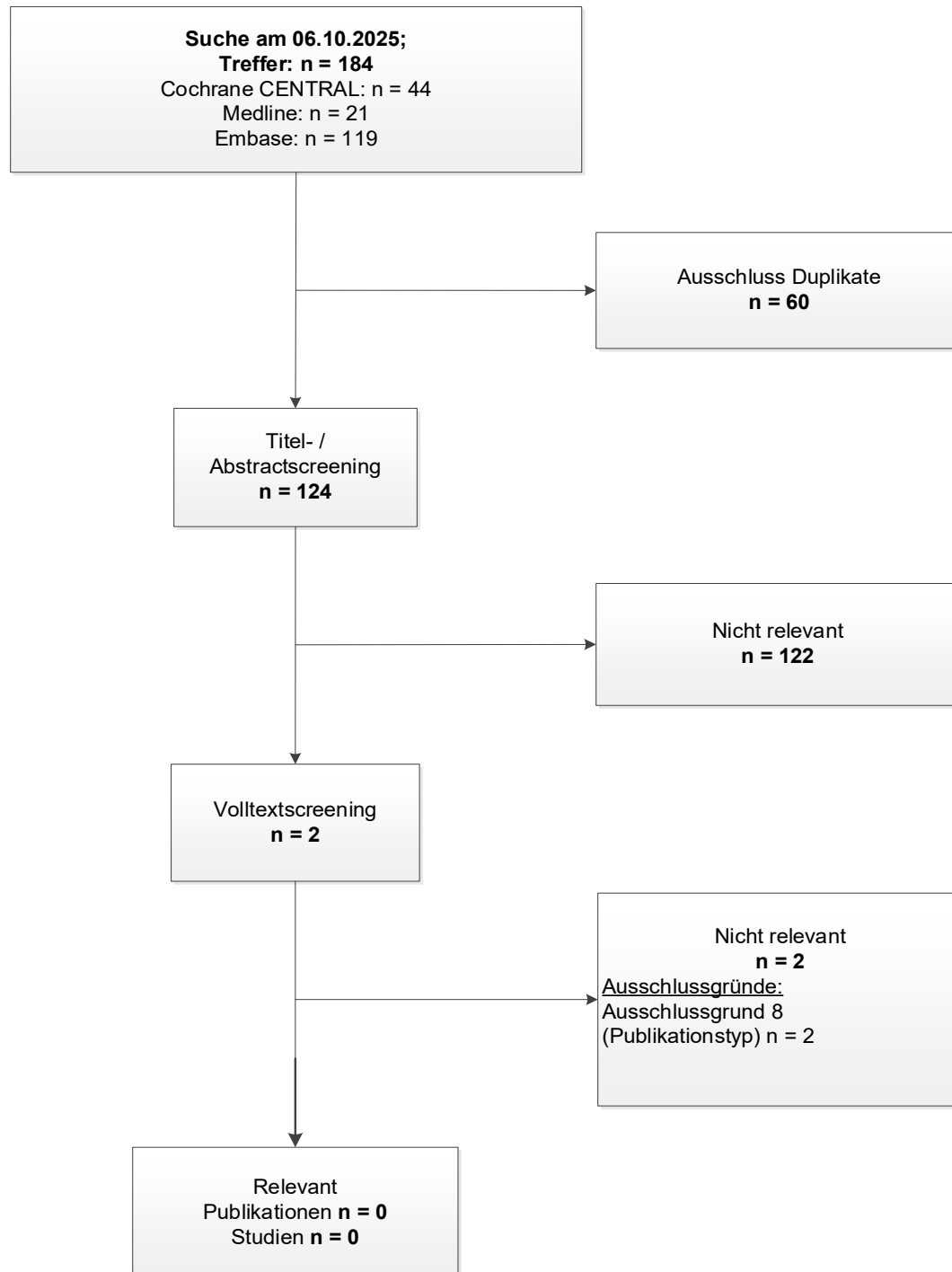
[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

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

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

Die erweiterte Suche nach Publikationen mit Nipocalimab für die Teilanwendungsgebiete C und D ergab zum Suchzeitpunkt eine Trefferzahl von insgesamt 184 Publikationen. Nach Ausschluss der Duplikate (n=60) wurden in einem zweiten Schritt die verbleibenden 124 Publikationen hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien selektiert (Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-5).

Basierend auf den Informationen aus Titel und Abstract wurden 122 Publikationen für die Bewertung im bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet als nicht relevant eingestuft und aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Für 2 verbleibende Publikationen wurden im Anschluss die Volltexte hinsichtlich der in Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Vollpublikationen mit Ergebnissen der Studie VIBRANCE-MG liegen nicht vor, s. Abbildung 4-11.



Die Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Abbildung 4-11: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Teilanwendungsgebieten C) und D)

Die Ergebnisse der einarmigen Studie VIBRANCE-MG wurden im Zeitraum bis zur Einreichung des vorliegenden Dossiers in Beiträgen auf dem Canadian Neurological Sciences Federation Congress (105) und dem International Congress of Clinical Neurophysiology (ICCN) (106) von Strober et al. 2025 vorgestellt.

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-95) 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 4-97: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Studie 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)
VIBRANCE -MG (80202135 MYG2001)	ClinicalTrials.gov: NCT05265273 (107) EU-CTR: EudraCT 2021-002479-20 (108) CTIS: EUCT-2022-502539-21-00 (109)	ja	nein	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. Abkürzungen: CTIS: Clinical Trials Information System; EudraCT: European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials; EU-CTR: European Union Clinical Trials Register; NCT: National Clinical Trial.				

In den Studienergebnisdatenbanken EMA Clinical Data sowie dem Arzneimittel-Informationssystem AMIce wurden am 23.10.2025 keine relevanten Ergebnisberichte identifiziert.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-97 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 Angaben in Tabelle 4-97 entsprechen dem Stand vom 10.10.2025.

4.3.2.3.1.4 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 4-95) 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 4-98: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Keine relevante Studie auf der Internetseite des G-BA identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA. Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-98 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 Informationen in Tabelle 4-98 entsprechen dem Stand vom 22.10.2025.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: Studie 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 4-99: Studienpool – Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
Nicht identifiziert						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht identifiziert						
Einarms Studie						
VIBRA NCE- MG (802021 35MYG 2001)	ja	ja	nein	ja (81)	ja (107-109)	nein
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. Abkürzungen: ggf.: Gegebenenfalls.						

Die identifizierte Studie VIBRANCE-MG wird im Rahmen eines Evidenztransfers zur Nutzenbewertung der Teilpopulation D) „Jugendliche Patienten (12-17 Jahre) mit gMG, die Antikörper gegen AChR aufweisen und nicht refraktär sind oder Antikörper gegen MuSK aufweisen und die für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie in Frage kommen“ dargestellt. Für die Nutzenbewertung erfolgt ein Abgleich der Effektrichtungen mit der Erwachsenenstudie VIVACITY-MG3 um die Vergleichbarkeit der Wirksamkeits- und Verträglichkeitsergebnisse als Kriterium des eines Evidenztransfers zu prüfen.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-100: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
VIBRANCE-MG (80202135MYG2001)	Open-Label, einarmig, multizentrisch, Phase 2/3	Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis unter 18 Jahren mit gMG, die auf eine laufende, stabile Standard- therapie nicht ausreichend klinisch ansprechen	<u>Kohorte 1</u> (<u>Jugendliche 12 bis</u> <u><18 Jahre, n=9</u>): Nipocalimab + SoC ^a <u>Kohorte 2 (Kinder</u> <u>2 bis <12 Jahre</u>); Studieneinschluss 2024 geöffnet, zum Zeitpunkt des 2. Interim- datenschnitts noch keine Patienten eingeschlossen: Nipocalimab + SoC ^a	Screening-Phase Bis zu 28 Tage vor der aktiven Behandlungsphase Behandlungsphase 24 Wochen aktive Behandlungsphase LTE Teilnehmer, die die 24- wöchige aktive Behandlungsphase mit dem Studienmedikament abgeschlossen haben, können in die LTE aufgenommen werden. Teilnehmer der Kohorte 1 in der LTE-Phase der Studie erhalten alle zwei Wochen eine Nipocalimab-Infusion (15 mg/kg) oder alle vier Wochen (30 mg/kg). Safety-Follow-up Teilnehmer, die nicht in die LTE übergehen oder die Studie zu irgendeinem Zeitpunkt dauerhaft abbrechen oder beenden, werden aufgefordert,	Ort <i>Studienzentren</i> Diese Studie wurde an 15 Zentren durchgeführt, in denen Teilnehmer in Japan, den USA, Polen und den Niederlanden eingeschlossen wurden. Zeitraum <i>Start der Studie</i> 20.07.2022 Studie laufend	Primäre Endpunkte • Wirkung von Nipocalimab auf das Gesamt-Serum-IgG • Sicherheit und Verträglichkeit von Nipocalimab • PK von Nipocalimab Sekundäre Endpunkte: • QMG • MG-ADL • EQ-5D-Y • Neuro-QoL • Pediatric Fatigue • PGIS • PGIC Weitere Endpunkte • Vorkommen und Schwere von UEs • PedsQL • C-SSRS

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				8 Wochen nach ihrer letzten Infusion der Studienintervention einen Safety-Follow-up Termin wahrzunehmen Datenschnitte <u>1. Intervall-Datenschnitt:</u> 15. Dezember 2023 <u>2. Intervall-Datenschnitt:</u> 23. August 2024		
a: Die Studienteilnehmer erhielten Nipocalimab zusätzlich zur gemäß Protokoll zugelassenen, stabilen Standardtherapie. Abkürzungen: C-SSRS: Columbia Suicide Severity Rating Scale; EQ-5D-Y: European Quality of Life 5 Dimension Youth; EU: Europäische Union; gMG: generalisierte Myasthenia gravis; IgG: Immunglobulin G; kg: Kilogramm; LTE: Langzeiterweiterung (Long Term Extension); MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; mg: Milligramm; Neuro-QoL: Quality of Life in Neurological Disorders; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PK: Pharmakokinetik; QMG: Quantitative Myasthenia Gravis; SAP: Statistical Analysis Plan; SoC: Standard of Care; UE: unerwünschtes Ereignis; USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America). Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (90), SAP VIBRANCE-MG (5), Studienprotokoll VIBRANCE-MG (6), Studienbericht VIBRANCE-MG (81, 110).						

Tabelle 4-101: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen

Studie	Interventionsarm (Nipocalimab + SoC)	Kontrollarm	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
VIBRANCE-MG (80202135MYG200)	<u>Kohorte 1</u> (Jugendliche 12 bis <18 Jahre) Initialosis: 30 mg/kg i.v. Initialdosis an Tag 1, über etwa 30 Minuten Erhaltungsdosis: 15 mg/kg i.v. Erhaltungsdosis alle 2 Wochen, über etwa 15 Minuten Patienten im Interventionsarm erhalten neben Nipocalimab eine stabile Standardtherapie. <u>LTE</u> Im Rahmen der LTE-Phase der Studie erhalten Teilnehmer der Kohorte 1 (Jugendliche 12 bis <18 Jahre) alle 2 Wochen eine Nipocalimab-Infusion (15 mg/kg) oder alle 4 Wochen (30 mg/kg).	/	<u>Optimierung der Standardtherapie zu Studieneinschluss</u> Die Hintergrund Standardtherapie muss zu Studieneinschluss bzw. vor dem Screening bzw. Baseline-Visite optimiert und für die jeweils angegebene Dauer unverändert sein. Unter einer Optimierung wird dabei verstanden, dass alle verfügbaren und sinnvollen Therapieoptionen der Standardtherapie ausgeschöpft und die Medikation auf eine bestmögliche und anschließend stabile Einstellung gebracht wurde. <u>Standardtherapie</u> Patienten im Interventionsarm erhalten eine stabile Dosis ihrer MG-Standardtherapie. Die Standardtherapie umfasst dabei: - Acetylcholinesterase-Hemmer (z. B. Pyridostigmin) - Müssen bei Gabe mindestens 2 Wochen vor Screening in stabiler Dosierung eingenommen werden. - Dosisanpassungen sind während der Studie nur erlaubt, wenn medizinisch notwendig - Glukokortikosteroide (z. B. Prednison) - Müssen bei Gabe mindestens 4 Wochen vor Baseline in stabiler Dosierung eingenommen werden - Immunsuppressive (z. B. Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil/Mycophenolsäure, Methotrexat, Cyclosporin, Tacrolimus, Cyclophosphamid) - Müssen bei Gabe mindestens 6 Monate vor Baseline eingenommen und seit mindestens 3 Monaten in stabiler Dosierung sein

Studie	Interventionsarm (Nipocalimab + SoC)	Kontrollarm	ggf. weitere Spalten mit <i>Behandlungscharakteristika</i> z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
			Ergänzend erlaubte Maßnahmen müssen stabil bleiben, im eCRF dokumentiert werden und umfassen: • Supportive Maßnahmen wie z. B. Akupunktur, spezielle Diäten, Bewegungstherapie • Nahrungsergänzungsmittel, pflanzliche Präparate, alternative Heilmittel, medizinisches Cannabis (mit Rezept), sofern nach Ermessen des Prüfarztes akzeptabel <u>Explizit nicht erlaubte Therapien</u> bzw. Therapien, die zum Abbruch der Studienmedikation oder doppelblinden Studienphase führen umfassen: • Notfalltherapie mit IVIG oder Plasmapherese (im Ermessen des Prüfarztes als Notfalltherapie erlaubt, führt jedoch zum Abbruch der doppelblinden Phase) • Anwendung anderer Medikamente als Notfalltherapie, wie z. B. die Erhöhung der Dosis der jeweiligen Standardtherapie oder die Verschreibung oraler oder intravenöser Kortikosteroide • IgG-Fc-basierte Therapeutika (z. B. experimentelle Antikörper) • Neue Immunmodulatoren oder Biologika (z. B. Rituximab, Eculizumab, andere monoklonale Antikörper) • Botulinumtoxin • Dosissteigerung oder Hinzufügen neuer Immunsuppressiva oder Immunmodulatoren, die nicht im Protokoll als erlaubt gelistet sind • Lebendimpfstoffe (z. B. MMR, Varizellen, BCG) • Andere Medikamente, die die neuromuskuläre Übertragung verschlechtern

Studie	Interventionsarm (Nipocalimab + SoC)	Kontrollarm	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
			Bei medizinisch notwendiger Gabe von monoklonalen Antikörpern gegen COVID-19 musste die Studienintervention pausiert werden; eine Wiederaufnahme war nur nach Genesung und Rücksprache mit dem medizinischen Monitor möglich.
Abkürzungen: BCG: Bacille Calmette-Guérin; COVID-19: Coronavirus Disease 2019; eCRF: electronic Case Report Form; Fc: Kristallisierbares Fragment (fragment, crystallizable); gMG: generalisierte Myasthenia gravis; i.v.: intravenös; IgG: Immunglobulin G; IVIG: intravenöse Immunglobuline; kg: Kilogramm; LTE: Langzeiterweiterung (Long Term Extension); MG: Myasthenia gravis; mg: Milligramm; MMR: Masern-Mumps-Röteln; SoC: Standard of Care; z. B.: zum Beispiel. Quelle: Studienprotokoll VIBRANCE-MG (6).			

Tabelle 4-102: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen

Analysepopulation / Merkmal	Gesamt
Demographische Charakteristika	
Alter in Jahren	
N	8
Mittelwert (SD)	13,9 (1,9)
Median	13,5
Range	(12,0; 16,0)
Geschlecht	
N	8
Weiblich n (%)	7 (87,5%)
Männlich n (%)	1 (12,5%)
Gewicht in kg	
N	8
Mittelwert (SD)	54,9 (26,4)
Median	43,1
Range	(30,9; 95,5)
Größe in cm	
N	8
Mittelwert (SD)	153,1 (11,3)
Median	155,5
Range	(132,6; 167,5)
BMI	
N	8
Mittelwert (SD)	22,61 (8,3)
Median	18,5
Range	(15,9; 37,2)
Abstammung	
N	8
Amerikanische Ureinwohner oder Ureinwohner Alaskas	0
Asiatisch n (%)	5 (62,5%)
Schwarz oder afroamerikanisch n (%)	1 (12,5%)
Weiß	0
Unbekannt n (%)	2 (25,0%)

Analysepopulation / Merkmal	Gesamt
N	8
Hispanisch oder lateinamerikanisch n (%)	1 (12,5%)
Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch n (%)	6 (75,0%)
Nicht berichtet	0
Unbekannt n (%)	1 (12,5%)
Erkrankungsspezifische Charakteristika	
MG-ADL-Gesamtscore	
N	8
Mittelwert (SD)	4,4 (2,3)
Median	3,5
Range	(2,5; 9,5)
QMG-Gesamtscore	
N	8
Mittelwert (SD)	13,3 (4,1)
Median	14,3
Range	(6,5; 19,0)
Dauer der MG in Jahre	
N	8
Mittelwert (SD)	4,4 (3,4)
Median	3,6
Range	(0,8; 11,5)
Alter bei Krankheitsbeginn der MG in Jahren	
N	8
Mittelwert (SD)	9,5 (4,0)
Median	10,5
Range	(0,5; 13,4)
Autoantikörperstatus beim Screening	
N	8
Seronegativ	0
Seropositiv n (%)	8 (100,0%)

Analysepopulation / Merkmal	Gesamt
Anti-AChR-positiv n (%)	8 (100,0%)
Anti-MuSK-positiv n (%)	0
MGFA-Krankheitsklassifikation	
N	8
IIa	4 (50,0%)
IIb	0
IIIa	3 (37,5%)
IIIb	1 (12,5%)
IVa	0
IVb	0
Abkürzungen: AChR: Acetylcholinrezeptor; Anti-AChR-positiv: AChR-Antikörper-positiv; Anti-MuSK-positiv: MuSK-Antikörper-positiv; BMI: Body-Mass-Index; kg: Kilogramm; MG: Myasthenia gravis; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MGFA: Myasthenia Gravis Foundation of America; MuSK: muskelspezifische Tyrosinkinase; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analysepopulation; QMG: Quantitative Myasthenia Gravis; SD: Standardabweichung. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (90).	

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.

4.3.2.3.2 Studiendesign

Die Studie VIBRANCE-MG ist eine offene, einarmige, multizentrische Phase-2/3-Studie zur Untersuchung und Bewertung der PK, PD, Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Nipocalimab + SoC bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis unter 18 Jahren mit gMG, die auf eine laufende, stabile Standardtherapie nicht ausreichend klinisch ansprechen. Im Rahmen der Studie absolvieren die Teilnehmenden zunächst eine Screening-Phase, gefolgt von einer 24-wöchigen aktiven Behandlungsphase. Für alle Teilnehmer, die die aktive Behandlungsphase abschließen, besteht im Anschluss die Möglichkeit, in eine LTE-Phase (LTE: Langzeiterweiterung) überzugehen.

Das Studiendesign der einarmigen Studie VIBRANCE-MG ist in den nutzenbewertungsrelevanten Aspekten analog zur Studie VIVACITY-MG3 ausgestaltet und ermöglicht damit einen Abgleich der Effektrichtungen beider Studien als Grundlage für einen Evidenztransfer der Daten zu den erwachsenen Patienten auf die jugendlichen Patienten zu Woche 24.

4.3.2.3.2.3 Studienpopulation

Im Rahmen der Studienplanung für die Studie VIBRANCE-MG wurden mindestens 12 Teilnehmer in 2 Alterskohorten vorgesehen, wobei jeweils mindestens 6 Teilnehmer pro Altersgruppe analysiert werden sollten:

- Kohorte 1: Jugendliche im Alter von 12 bis <18 Jahren (Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung)
- Kohorte 2: Kinder im Alter von 2 bis <12 Jahren

Da im vorliegenden Dossier die Studie VIVACITY-MG3 unter Anwendung eines Evidenztransfers für die Teilpopulation „Jugendliche ab 12 Jahren mit generalisierter gMG, die Antikörper gegen AChR oder MuSK aufweisen, die für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie in Frage kommen“ des Anwendungsgebietes vorgelegt wird, wird im Folgenden ausschließlich auf Kohorte 1 (Jugendliche im Alter von 12 bis <18 Jahren) der Studie VIBRANCE-MG Bezug genommen. Die Teilpopulation ergibt sich aus der vom G-BA definierten zVT im Anwendungsgebiet.

Zum Screening wurden insgesamt 9 Jugendliche im Alter von 12 bis <18 Jahren eingeschlossen (alle, die die Einverständniserklärung (Informed Consent Form, ICF) unterzeichnet haben). Von den 9 Teilnehmern, die für die Studie untersucht wurden, wurden 8 Teilnehmer (87,5 %) aufgenommen und mit Nipocalimab + SoC behandelt. 1 Teilnehmer (12,5 %) erfüllte die Einschlusskriterien nicht (Screening-Versagen) (81).

In die Studie VIBRANCE-MG sind unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien Jungen und Mädchen mit der Diagnose gMG aufgenommen, die nach der MGFA-Klassifikation die Klassen II a/b, III a/b oder IV a/b für gMG erfüllen und die mit einer stabilen MG-Therapie nicht gut kontrolliert sind (oder die die MG-Therapie aufgrund von Unverträglichkeit oder mangelnder Wirksamkeit abbrechen). Zusätzlich weisen die Teilnehmer einen positiven serologischen Test auf gMG-assoziierte pathogene Autoantikörper (Anti-AChR und/oder Anti-MuSK) auf.

Eine vorherige Behandlung mit Nipocalimab, ausgeschlossenen Immunsuppressiva, Biologika und anderen Wirkstoffen sowie operativen Entfernungen innerhalb des jeweiligen im Protokoll definierten Zeitraums ist nicht erlaubt. Darunter fallen u. a. die Behandlung mit Rituximab innerhalb von 6 Monaten vor der ersten Anwendung der Studienintervention, die aktuelle Einnahme von Eculizumab oder anderen neuartige Immunsuppressiva, IgG-Fc-verwandte Proteintherapeutika oder Fc-konjugierte Therapeutika, einschließlich Faktor- oder Enzyersatz und der Erhalt von PLEX, Immunadsorptionstherapie oder IVIG innerhalb von 4 Wochen vor Studienbeginn (6).

Die Studienpopulation der Studie VIBRANCE-MG beruht abgesehen vom Alter der Patienten auf den gleichen Einschlusskriterien wie denen der Studie VIVACITY-MG3. Für die erwachsenen Patienten wird zusätzlich ein MG-ADL-Wert von ≥ 6 zum Zeitpunkt von Screening und Baseline definiert, sodass Patienten mindestens eine moderate Beeinträchtigung aufweisen. Beide Studien schließen Patienten mit einer MGFA-Klassifikation von IIa bis IVb und einem unzureichenden Ansprechen auf die bisherige Standardtherapie zur Behandlung der gMG ein und erlauben damit einen Abgleich der Effektrichtungen beider Studien als Grundlage für einen Evidenztransfer der Daten zu den erwachsenen Patienten auf die jugendlichen Patienten zwischen 12 und <18 Jahren.

4.3.2.3.2.4 Intervention

Gemäß Einschlusskriterium 4 wird in der Studie VIBRANCE-MG analog zur Studie VIVACITY-MG3 sichergestellt, dass alle Bestandteile der Standardtherapie zu Studieneinschluss in beiden Studienarmen optimiert werden müssen (6). Damit wird gewährleistet, dass zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses keine Therapieanpassungen im Sinne einer Therapieoptimierung mehr bestehen (29).

Während der aktiven Behandlungsphase erhalten Studienteilnehmer ihre stabile Standardtherapie für gMG sowie Nipocalimab, verabreicht über eine intravenöse Infusion.

Den jugendlichen Studienteilnehmern wird im Rahmen der Induktionstherapie eine Initialdosis in Höhe von 30 mg/kg i.v. verabreicht. Für die Erhaltungstherapie beträgt die Dosierung 15 mg/kg als Infusion alle zwei Wochen über einen Zeitraum von 24 Wochen. Die Dosis und das Dosierungsschema für die jugendlichen Teilnehmer (d. h. einmalige Initialdosis von 30 mg/kg i.v., gefolgt von 15 mg/kg i.v. Erhaltungsdosis alle zwei Wochen ab Woche 2) basieren auf der Dosis und dem Dosierungsschema, die im Rahmen der Phase-3-Studie VIVACITY-MG3 mit erwachsenen Teilnehmern mit gMG eingesetzt werden. Die Studienteilnehmer sollten ihre zu Studienbeginn optimierte, stabile Standardtherapie für gMG fortsetzen (und die gleiche Dosis und das gleiche Behandlungsschema während der 24-wöchigen aktiven Behandlungsphase beibehalten). Während der aktiven Behandlungsphase der Studie ist keine Dosisänderung zulässig. Die Reduktion der vorherigen MG-Medikamente kann im Rahmen der LTE-Phase erfolgen. Die Standardtherapie umfasst Acetylcholinesterase-Hemmer, Glukokortikosteroide, und/oder Immunsuppressiva (Azathioprin, Mycophenolat-mofetil/ Mycophenolsäure, Methotrexat, Cyclosporin, Tacrolimus oder Cyclophosphamid). Die Dosis einer symptomatischen Therapie mit einem Acetylcholinesterase-Hemmer darf bei indizierter medizinischer Notwendigkeit in beiden Studienarmen auch während der doppelblinden Behandlungsphase angepasst werden.

Alle Teilnehmer sind zur Teilnahme an der LTE-Phase der Studie VIBRANCE-MG berechtigt. Die Reduktion der gleichzeitig eingenommenen MG-Medikamente ist in der LTE-Phase nach Ermessen des Prüfarztes alle 4 Wochen zulässig, sofern die Erkrankung stabil ist. Der Prüfarzt hat außerdem die Möglichkeit, die Dosis und das Behandlungsschema von Nipocalimab in der LTE-Phase für die Teilnehmer von 15 mg/kg alle 2 Wochen auf 30 mg/kg alle 4 Wochen zu ändern. Wenn die Stabilisierung unter dem 4-wöchentlichen Dosierungsschema nicht aufrechterhalten werden kann, ist nach Rücksprache mit dem medizinischen Betreuer des Sponsors ein Wechsel zurück zum jeweiligen 2-wöchentlichen Dosierungsschema zulässig. Vor der Rückkehr zum 2-wöchentlichen Dosierungsschema müssen mindestens 2 Wochen seit der letzten Nipocalimab-Dosis vergangen sein. Für diese Teilnehmer ist das 2-wöchentliche Dosierungsschema für die Dauer der Teilnahme an der LTE-Phase beizubehalten (während der LTE-Phase ist nur ein einmaliger Wechsel zur 4-wöchentlichen Dosierung zulässig). Andere Nipocalimab-Dosierungsschemata sind nicht zulässig.

Tabelle 4-103 stellt die Verteilung der Patienten mit symptomatischer und immunsuppressiver Basistherapie dar.

Tabelle 4-103: gMG Standardtherapie Verteilung, Studie VIBRANCE-MG

Patientenpopulation	Nipocalimab + SoC n (%)
Nutzenbewertungsrelevante Teilpopulation - Gesamt	8
Patienten mit stabiler gMG Therapie	8 (100,0%)
Patienten mit symptomatischer Therapie (Acetylcholinesterase-Hemmer allein oder in Kombination mit immunsuppressiver Basistherapie)	4 (50,0%)
Patienten mit immunsuppressiver Basistherapie (Kortikosteroide und/oder Immunsuppressiva allein oder in Kombination mit symptomatischer Therapie)	7 (87,5%)
Patienten mit symptomatischer Therapie <u>und</u> immunsuppressiver Basistherapie (mindestens 1 Immunsuppressiva oder Kortikosteroid in Kombination mit einem Acetylcholinesterase-Hemmer)	3 (37,5%)
Abkürzungen: gMG: generalisierte Myasthenia gravis; SoC: Standardtherapie. Quelle: Studienbericht VIBRANCE-MG (81, 110).	

In der Studie VIBRANCE-MG erhalten alle jugendlichen Patienten eine stabile und leitliniengerechte Basistherapie für gMG. die Hälfte aller Patienten erhält eine symptomatische Therapie mit einem Acetylcholinesterase-Hemmer und 7 der 8 Patienten erhalten eine immunsuppressive Basistherapie. Insgesamt 3 Patienten erhalten sowohl eine immunsuppressive Therapie als auch eine symptomatische Therapie mit einem Acetylcholinesterase-Hemmer. Die jugendlichen Patienten in der Studie VIBRANCE-MG sind gemäß Einschlusskriterien unter der Standardtherapie nicht gut kontrolliert oder müssen die MG-Therapie aufgrund von Unverträglichkeit oder mangelnder Wirksamkeit abbrechen und benötigen eine Zusatztherapie zur Standardtherapie. Die in der Studie VIBRANCE-MG eingesetzte Hintergrundtherapie umfasst mit der symptomatischen und immunsuppressiven Therapie in beiden Studienarmen die gemäß Leitlinie empfohlenen Maßnahmen (7).

Die Intervention in der Studie VIBRANCE-MG entspricht der Intervention in der Studie VIVACITY-MG3, sodass ein Abgleich der Effektrichtungen beider Studien als Grundlage für einen Evidenztransfer der Daten zu den erwachsenen Patienten auf die jugendlichen Patienten als sachgerecht erachtet wird.

4.3.2.3.2.5 Vergleichstherapie

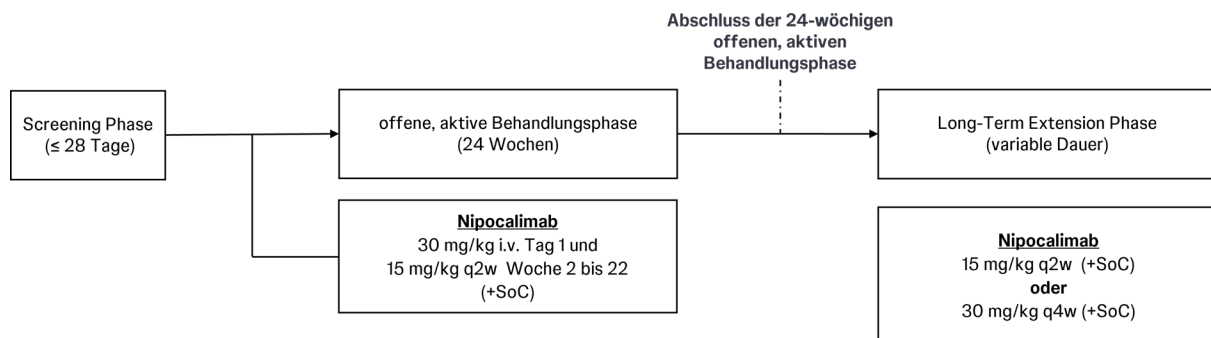
Entfällt, da es sich bei der VIBRANCE-MG um eine einarmige Studie ohne Vergleichstherapie handelt.

4.3.2.3.2.6 Dauer der Studie

Die Studie VIBRANCE-MG umfasst eine Screening-Phase, eine 24-wöchige offene, aktive Behandlungsphase und LTE-Phase. Das Screening erfolgt innerhalb von 28 Tagen vor Beginn der 24-wöchigen aktiven Behandlungsphase. Studienteilnehmer, die alle Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllen erhalten im Rahmen der 24-wöchigen aktiven Behandlungsphase Nipocalimab (30 mg/kg zur ersten Infusion, danach 15 mg/kg) einmal alle 2 Wochen (q2w).

Studieneilnehmer, die die Behandlung zu einem beliebigen Zeitpunkt abbrechen oder aussteigen, werden aufgefordert, 8 Wochen nach ihrer letzten Infusion der Studienintervention eine Nachuntersuchung durchzuführen. Wenn ein Teilnehmer die Studienintervention vor dem Ende der aktiven Behandlungsphase aus irgendeinem Grund dauerhaft abbricht, einschließlich einer klinischen Verschlechterung, die einen Krankenhausaufenthalt oder eine Notfalltherapie erfordert, sollte der Teilnehmer alle anderen Beurteilungen gemäß dem Aktivitätenplan bis zum Abschluss der Phase fortsetzen. Zudem soll 8 Wochen nach letzter Dosis der Studienmedikation eine Safety-Follow-up Visite erfolgen.

Alle Teilnehmer sind zur Teilnahme an der LTE-Phase berechtigt, in der Jugendliche von 12 bis <18 Jahren alle zwei Wochen eine Nipocalimab-Infusion mit 15 mg/kg erhalten. Die Reduktion der gleichzeitig eingenommenen MG-Medikamente ist in der LTE-Phase nach Ermessen des Prüfarztes alle 4 Wochen zulässig, sofern die Erkrankung stabil ist. Der Prüfarzt hat außerdem die Möglichkeit, die Dosis und das Behandlungsschema von Nipocalimab in der LTE-Phase für Teilnehmer der Kohorte 1 von 15 mg/kg alle 2 Wochen auf 30 mg/kg alle 4 Wochen zu ändern.



Die Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Studienbericht VIBRANCE-MG (81).

Abbildung 4-12: Schematischer Überblick der Studienphasen der Studie VIBRANCE-MG

Studien- und Therapieabbrüche

In der 24-wöchigen aktiven Behandlungsphase hat kein Studienteilnehmer die Studienmedikation und oder -teilnahme abgebrochen.

Die Studie VIBRANCE-MG untersucht analog zur Studie VIVACITY-MG3 den Effekt von Nipocalimab + SoC gegenüber Placebo + SoC über einen Zeitraum von 24 Wochen mit einer anschließenden LTE-Phase. Für beide Studien stehen Daten zur Verfügung die einen Abgleich der Effektrichtungen beider Studien als Grundlage für einen Evidenztransfer der VIVACITY-MG3 Daten zu Woche 24 auf die jugendlichen Patienten ermöglichen.

4.3.2.3.2.7 Folgetherapien

Angaben zu Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation werden in der Studie VIBRANCE-MG nicht explizit als „Folgetherapien“ erhoben. Ein Patient erhielt in der LTE-Phase eine Notfalltherapie mit Immunglobulinen (81).

4.3.2.3.2.8 Analysezeitraum

Die Studie VIBRANCE-MG wurde am 20. Juli 2022 initiiert (Datum, an dem beim ersten Teilnehmer das Screening erfolgte). Die Studie besteht aus einer bis zu 4 Wochen langen Screening-Phase (≤ 28 Tage), einer anschließenden 24-wöchigen offenen, aktiven Behandlungsphase und einer LTE-Phase. Nachdem 5 Teilnehmer der Kohorte 1 die ersten 12 Wochen der Behandlung abgeschlossen hatten, wurde gemäß Studienprotokoll eine Interimsanalyse durchgeführt, um PK, PD- und Sicherheitsdaten auszuwerten, die den Beginn der Studie in Kohorte 2 (Teilnehmer im Alter von 2 bis <12 Jahren) markierten. Zum Zeitpunkt der Erstellung des Nutzendossiers liegen Ergebnisse aus dem 2. Intervall-Datenschnitt mit Daten-Cutoff (Clinical Cutoff, CCO) vom 23. August 2024 vor. Zum 2. Intervall-Datenschnitt haben 7 der 8 Patienten die 24-wöchige aktive Behandlungsphase abgeschlossen. Ein Patient ist zum Zeitpunkt des 2. Intervall-Datenschnitts noch auf Behandlung in der 24-wöchigen aktiven Behandlungsphase.

Die pädiatrische Studie VIBRANCE-MG bzw. insbesondere Kohorte 1 wurde unter Berücksichtigung des pädiatrischen Prüfplans 2022, ca. 1 Jahr nach der erwachsenen Studie VIVACITY-MG3 initiiert. Beide Studien stehen damit im engen zeitlichen Zusammenhang, sodass ein Abgleich der Effektrichtungen als Grundlage eines Evidenztransfers als sachgerecht erachtet wird.

4.3.2.3.2.9 Endpunkte

In der Studie VIBRANCE-MG erfolgt die Erhebung der im Folgenden dargestellten Endpunkte:

- *MG-ADL*
- *QMG*
- *EQ-5D-Y VAS*
- *PGIS*

- *PGIC*
- *Neuro-QoL Pediatric Fatigue*
- *PedsQL*
- *UE*
- *CSSR-S*

Die in der Studie VIBRANCE-MG erhobenen Endpunkte überschneiden sich mit den nutzenbewertungsrelevanten Endpunkten der Studie VIVACITY-MG3 und ermöglichen den Abgleich der Effektrichtungen als Grundlage für einen Evidenztransfer der Daten der Studie VIVACITY-MG3 auf die jugendlichen Patienten. Der *EQ-5D-Y* und der *Neuro-QoL Pediatric Fatigue* stellen jeweils die pädiatrischen Versionen der Instrumente *EQ-5D-5L* und *Neuro-QoL Fatigue* dar.

4.3.2.3.2.10 Patientencharakteristika

Die Analysepopulation der VIBRANCE-MG umfasst insgesamt 8 jugendliche Teilnehmer im Alter von 12 bis <18 Jahren mit gMG. Alle eingeschlossenen Patienten waren seropositiv für Anti-AChR-Antikörper, während keine Patienten Anti-MuSK-Antikörper aufwiesen. Die geringe Anzahl eingeschlossener jugendlicher Patienten ist u. a. darauf zurückzuführen, dass es sich bei der Zielgruppe um Kinder und Jugendliche mit einer sehr seltenen Erkrankung handelt, bei der die Rekrutierung besonders herausfordernd ist (14). Aufgrund der limitierten Fallzahl ist die Möglichkeit einer belastbaren und generalisierbaren Aussage zu den Patientencharakteristika der Studie VIBRANCE-MG begrenzt und erlaubt maximal eine explorative Betrachtung im Vergleich zur erwachsenen Population aus der Studie VIVACITY-MG3.

Das mittlere Alter der Patient zu Baseline beträgt 13,9 Jahre (Spannweite 12 bis 16 Jahre), sodass die Patienten sich zum Zeitpunkt der Studie bereits im postpubertären Alter befinden. Das mittlere Alter zu Krankheitsbeginn der MG liegt bei 9,5 Jahren (Spannweite zwischen 0,5 und 13,4 Jahren) sodass einige der jugendlichen Patienten aus der Studie VIBRANCE-MG bereits einen präpubertären Krankheitsbeginn der MG aufweisen. Die Tatsache, dass alle Patienten trotz des zum Teil präpubertären Erkrankungsbeginns bereits eine generalisierte Form der MG aufweisen, spricht für eine schneller voranschreitende Erkrankung bei den Patienten in der Studie VIBRANCE-MG. 7 der 8 eingeschlossenen Patienten sind weiblich und das durchschnittliche Körpergewicht zu Baseline beträgt 54,9 kg. Während die Studie VIBRANCE-MG international durchgeführt wurde und auch Zentren innerhalb von Europa an der Studie teilnehmen, sind 5 der 8 in Kohorte 1 eingeschlossenen Patienten asiatischer Abstammung. Ein Patient ist afroamerikanisch bzw. schwarz und für 2 Patienten konnten keine Informationen zur Abstammung dokumentiert werden.

Abweichend zur Studie VIVACITY-MG3 wurde für die Studie VIBRANCE-MG zum Studieneinschluss kein Mindest-Wert für den MG-ADL-Gesamtscore bestimmt, um die Rekrutierung von Patienten nicht weiter einzuschränken. Die jugendlichen Patienten in der Studie VIBRANCE-MG weisen daher zum Teil mit MG-ADL-Gesamtscores von 2,5 bis 9,5 eine etwas geringere Krankheitsschwere auf als die erwachsenen Patienten in der Studie VIVACITY-MG3. Der mittlere QMG-Gesamtscore nähert sich mit 13,3 jedoch bereits den Werten der erwachsenen Population in der Studie VIVACITY-MG3 an (Interventionsarm 15,2; Kontrollarm 15,2). Auch die Erkrankungsdauer der jugendlichen Patienten überschneidet sich mit Werten von 0,8 bis 11,5 Jahren mit derer der Erwachsenen. In Bezug auf den Schweregrad der Erkrankung gemäß MGFA-Klassifikation zu Baseline verteilten sich die jugendlichen Patienten in die Klasse IIa (n=4), IIIa (n=3) und IIIb (n=1).

Die jugendliche Patientenpopulation der Studie VIBRANCE-MG ist vollständig seropositiv für Anti-AChR-Antikörper. Auch unter Berücksichtigung weiterer Charakteristika der eingeschlossenen jugendlichen Patienten besteht eine hinreichende Vergleichbarkeit beider Patientenpopulationen um einen Abgleich der Effektrichtungen beider Studien als Grundlage für einen Evidenztransfer der VIVACITY-MG3 Daten zu Woche 24 auf die jugendlichen Patienten ermöglichen. Es ist zu berücksichtigen, dass die Patientenpopulation der Studie VIBRANCE-MG für den Abgleich der Effektrichtung, jedoch nicht für eine Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wird.

4.3.2.3.2.11 Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie VIBRANCE-MG wird an insgesamt 17 Zentren in Japan, USA, Polen, und der Niederlande durchgeführt. Von den 8 in Kohorte 1 eingeschlossenen jugendlichen Teilnehmern sind 5 Patienten asiatischer Abstammung. Die Patientencharakteristika der jugendlichen Patienten sind Abschnitt 4.3.2.3.2.10 zu entnehmen. Die aktuelle Leitlinie zur Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome nimmt keine Differenzierung der Patienten anhand ethnischer Unterschiede vor und auch aus den Ergebnissen der Studie VIVACITY-MG3 liegen keine Hinweise auf Unterschiede in Bezug auf die Abstammung oder Herkunft der Patienten vor (7).

Gemäß der aktuellen Leitlinie besteht weiterhin ein starker Konsens, dass jugendliche Patienten mit generalisierter MG eine medikamentöse Therapie erhalten sollen, die derjenigen bei Erwachsenen entspricht. Diese Therapie wird unter Berücksichtigung des Antikörpertyps sowie der Krankheitsaktivität individuell angepasst (7). Analog zur Patientenpopulation der Studie VIVACITY-MG3 weisen auch die jugendlichen Patienten aus der Studie VIBRANCE-MG Anti-AChR-Antikörper auf und haben ein unzureichendes Ansprechen auf die bisherige Standardtherapie zur Behandlung der gMG. In Bezug auf die der stabilen gMG-Therapie zugrunde liegenden Komponenten weisen die jugendlichen Patienten aus der Studie VIBRANCE-MG vergleichbare und dem deutschen Behandlungsstandard übliche, Begleittherapien auf, die mit der Leitlinienempfehlung einhergehen (Abschnitt 4.3.2.3.2.4) (7). Die Nipocalimab-Dosis und das Dosierungsschema für die jugendlichen Teilnehmern basieren auf der Dosis und dem Dosierungsschema der Studie VIVACITY-MG3 und entsprechen dem im deutschen Versorgungskontext für jugendliche und erwachsene Patienten zugelassenem Regime.

Unter Berücksichtigung der Unsicherheiten, die sich aus der begrenzten Anzahl jugendlicher Patienten in der Studie VIBRANCE-MG ergeben, liegen keine Hinweise in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext vor, die gegen einen Abgleich der Effektrichtungen beider Studien als Grundlage für einen Evidenztransfer sprechen.

4.3.2.3.2.12 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 4-104: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
VIBRANCE-MG	- ^a	- ^a	nein	nein	ja	ja	- ^b
a: Nicht zutreffend für nicht randomisierte einarmige Studien.							
b: Für nicht randomisierte Studien ist gemäß der Modulvorlage keine Einstufung des Verzerrungspotenzials vorzunehmen, daher wird auf eine Bewertung verzichtet.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie VIBRANCE-MG ist eine offene, einarmige, multizentrische Phase-2/3-Studie zur Untersuchung und Bewertung der PK, PD, Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Nipocalimab + SoC bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis unter 18 Jahren mit gMG, die auf eine laufende, stabile Standardtherapie nicht ausreichend klinisch ansprechen. Eine Beurteilung der adäquaten Erzeugung einer Randomisierungssequenz sowie der Verdeckung der Gruppenzuteilung entfällt. Aufgrund des offenen Studiendesigns waren sowohl die Studienteilnehmer als auch die behandelnden Personen nicht verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren werden nicht identifiziert. Da es sich bei der Studie VIBRANCE-MG um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene vorgenommen. Auf eine Bewertung endpunktspezifischer Verzerrungsaspekte wird entsprechend den Vorgaben der Modulvorlage ebenfalls verzichtet.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

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

Studie	Mortalität	Morbidität					Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Sicherheit		
		MG-ADL	QMG	EQ-5D-Y VAS	PGIS	PGIC		Neuro-QoL Pediatric Fatigue	UE	C-SSRS
VIBRANCE-MG	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Abkürzungen: C-SSRS: Columbia Suicide Severity Rating Scale; EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimension Visual Analog Scale; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; Neuro-QoL: Quality of Life in Neurological Disorders; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; QMG: Quantitative Myasthenia Gravis; UE: unerwünschtes Ereignis.										

4.3.2.3.3.1 Mortalität

In der Studie VIBRANCE-MG wurde Mortalität nicht als eigenständiger Endpunkt erhoben, sondern innerhalb der Nutzendimension Sicherheit im Rahmen der Erfassung von unerwünschten Ereignissen, die zum Tod führen, untersucht (s. Abschnitt 4.3.2.3.3.9).

4.3.2.3.2 Morbidität – MG-ADLTabelle 4-106: Operationalisierung von *MG-ADL*

Studie	Operationalisierung
VIBRANCE-MG	Der <i>MG-ADL</i> ist ein Myasthenie-spezifischer Fragebogen zur Erfassung der Häufigkeit und Schwere von MG-Symptomen sowie der Einschätzung der Auswirkungen der Erkrankung auf Alltagsaktivitäten der Betroffenen. In der Studie VIBRANCE-MG wird der Fragebogen von qualifiziertem medizinischem Fachpersonal durchgeführt und bewertet den patientenberichteten Schweregrad der Beeinträchtigung von 8 Funktionalitäten (Sprechen, Kauen, Schlucken, Atmen, Beeinträchtigung der Fähigkeit zum Zähneputzen oder Haarkämmen, Beeinträchtigung der Fähigkeit zum Aufstehen von einem Stuhl, Doppeltsehen und Herabhängen der Augenlider) auf einer 4-stufigen Skala (0=normal, 1, 2 oder 3=schwer) (30). Der MG-ADL-Gesamtscore ist die Summe der Punkte der acht Einzelitems und nimmt Werte im Bereich von 0 bis 24 an. Der Gesamtscore ist nicht angegeben, wenn ein Item fehlt. Höhere Werte im MG-ADL-Gesamtscore weisen auf eine stärkere Beeinträchtigung der Betroffenen hin und stellen damit eine höhere Krankheitsaktivität und -schwere dar. Der <i>MG-ADL</i> wird zu folgenden Zeitpunkten erhoben: • Zum Screening, an Tag 1 sowie während der Behandlungsphase in den Wochen 4, 8, 12, 16, 20 und 24 (oder bei der Visite zum Ende der Behandlungsphase) Teilnehmer, die die Behandlung während der aktiven Behandlungsphase aus irgendeinem Grund abbrechen, einschließlich einer klinischen Verschlechterung, die einen Krankenhausaufenthalt oder eine Notfalltherapie erforderlich macht, sollten die Untersuchungen gemäß Aktivitätsplan bis Woche 24 fortsetzen (6). Kann ein Studienteilnehmer an den geplanten Untersuchungen nicht bis Woche 24 teilnehmen, soll eine Visite nach Abbruch der Studienmedikation so schnell wie möglich erfolgen sowie 8 Wochen nach letzter Dosis der Studienmedikation eine Safety-Follow-up Visite (6). Es wird empfohlen, die Acetylcholinesterase-Hemmer-Dosis des Teilnehmers vor der Durchführung von MG-ADL und QMG bei allen Terminen mindestens 6 Stunden auszusetzen. Es wird versucht, den Termin innerhalb des per-Protocol-Terminfensters zu verschieben, wenn die Dosis <12 Stunden vorher eingenommen wurde. Alle Wirksamkeitsbeurteilungen müssen ungefähr zur selben Tageszeit (± 2 Stunden) wie beim Screening und vor der Verabreichung an Infusionstagen durchgeführt werden. Die folgenden PROs müssen zuerst durchgeführt werden: Neuro-QoL-Pediatric-Fatigue, PGIS, PGIC, PedsQL, EQ-5D-3L-Y, gefolgt von MG-ADL und dann QMG (in dieser Reihenfolge). <i>Auswertung:</i> Es wird die mittlere Änderung zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline dargestellt. Die Baseline ist definiert als der Durchschnitt des MG-ADL-Gesamtscores zum Screening und zu Tag 1. Die Analysen werden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2.5 erläuterten Methodik durchgeführt. <i>Analyse-Population:</i> Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT-Population. <i>Datenschnitt:</i> Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den 2. Intervall-Datenschnitt vom 23. August 2024. Abkürzungen: EQ-5D-3L-Y: EuroQoL-5 Dimensions-3 Level Youth; ITT: Intention to treat; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MG-QoL15r: Myasthenia Gravis QoL 15-item Scale (Revised); Neuro-QoL: Quality of Life in Neurological Disorders; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PRO: Patientenberichtete Ergebnisse (Patient Reported Outcomes); QMG: Quantitative Myasthenia Gravis.

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 4-107: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *MG-ADL* in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VIBRANCE-MG	^a	nein	ja	ja	ja	^a
a: Für nicht randomisierte Studien ist gemäß der Modulvorlage keine Einstufung des Verzerrungspotenzials vorzunehmen, daher wird auf eine Bewertung verzichtet. Abkürzungen: ITT: Intention to treat; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie VIBRANCE-MG ist eine offene, einarmige, multizentrische Phase-2/3-Studie, für die gemäß Modulvorlage keine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene vorzunehmen ist.

Bei dem Erhebungsinstrument *MG-ADL* wird der Fragebogen von qualifiziertem medizinischem Fachpersonal ausgefüllt. Für die patientenberichteten Endpunkte sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Studienteilnehmer zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument *MG-ADL* vor der Verabreichung an Infusionstagen durchgeführt. Der Endpunkt *MG-ADL* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche Studienteilnehmer der Kohorte 1 (≥ 12 Jahre) umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt somit adäquat umgesetzt.

Die in der Studie VIBRANCE-MG erhobenen patientenberichteten Endpunkte sind im Studienprotokoll und Statistischen Analyseplan präspezifiziert. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar. Sonstige verzerrende Aspekte wurden nicht identifiziert.

Tabelle 4-108: Rücklaufquoten für *MG-ADL* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Intervall-Datenschnitt

Visite	VIBRANCE-MG			
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung ^a		Rücklaufquoten ITT-Population ^b	
	Nipocalimab + SoC		Nipocalimab + SoC	
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Baseline	8	8 (100,0%)	8	8 (100,0%)
Woche 4	8	8 (100,0%)	8	8 (100,0%)
Woche 8	8	8 (100,0%)	8	8 (100,0%)
Woche 12	8	8 (100,0%)	8	8 (100,0%)
Woche 16	8	8 (100,0%)	8	8 (100,0%)
Woche 20	8	7 (87,5%)	8	7 (87,5%)
Woche 24	8	7 (87,5%)	8	7 (87,5%)

a: Rücklaufquote Population unter Beobachtung: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteter Fragebögen. Fragebögen werden von all denjenigen Studienteilnehmern erwartet, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt die Studienbehandlung noch nicht abgebrochen haben. Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet.

b: Rücklaufquote ITT-Population: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteter Fragebögen. Fragebögen werden erwartet von allen Studienteilnehmern der ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer. Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet.

Abkürzungen: ITT: Intention to treat; n: Anzahl gültiger Ereignisse; SoC: Standard of Care; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial).

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (90).

Die Rücklaufquoten für die Population unter Behandlung für den Endpunkt *MG-ADL* liegen zu Baseline bei 100,0% und zu Woche 24 bei 87,5 %.

Wird der Rücklauf für alle Patienten erwartet, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch am Leben sind, so liegt die Rücklaufquote zu Baseline bei 100,0% und bleibt bis Woche 24 bei Werten von mindestens 87,5 %.

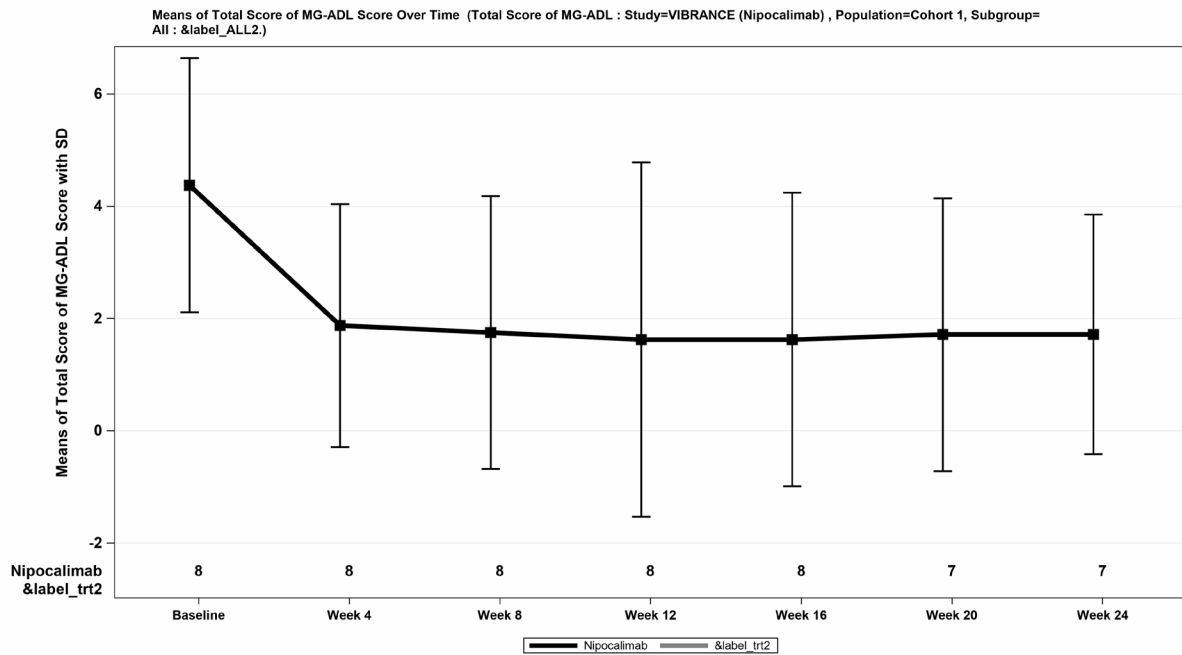
Insgesamt ergibt sich eine hohe Rücklaufquote im Endpunkt *MG-ADL*. Da es sich bei der Studie VIBRANCE-MG um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene vorgenommen.

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

4.3.2.3.2.1 Morbidität – MG-ADL – Verlaufswerte

Tabelle 4-109: Verlaufswerte für *MG-ADL* für die ITT-Population – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Intervall-Datenschnitt

Visite	VIBRANCE-MG		
	Nipocalimab + SoC		
	N	MW	SD
Baseline	8	4,375	2,264
Woche 4	8	1,875	2,167
Woche 8	8	1,750	2,435
Woche 12	8	1,625	3,159
Woche 16	8	1,625	2,615
Woche 20	7	1,714	2,430
Woche 24	7	1,714	2,138
Abkürzungen: ITT: Intention to treat; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MW: Mittelwert; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SoC: Standard of Care. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (90).			



Die Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (90).

Abbildung 4-13: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *MG-ADL* weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Intervall-Datenschnitt

4.3.2.3.3.2 Morbidität – MG-ADL – Ergebnisse

Tabelle 4-110: Ergebnisse für *MG-ADL* für die ITT-Population – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Intervall-Datenschnitt

Studie	Nipocalimab + SoC ^a					
	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24	
	N ^b	MW±SD	N ^b	MW±SD	N ^b	MW±SD ^c
VIBRANCE-MG	8	4,38±2,26	7	1,71±2,14	7	-2,57±0,54
a: Die Studienteilnehmer erhielten Nipocalimab zusätzlich zur Standardtherapie. b: N zu Baseline und Woche 24 ist die Anzahl der Studienteilnehmer mit einem nicht fehlenden Wert zum angegebenen Zeitpunkt. N für die mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24 ist die Anzahl der Studienteilnehmer mit nicht fehlenden Werten zu Baseline und Woche 24. c: Mittlere Änderung bestimmt für die 7 Teilnehmer, bei denen zu Woche 24 und zu Baseline eine Messung vorliegt. Abkürzungen: ITT: Intention to treat; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MW: Mittelwert; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SoC: Standard of Care. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (90).						

Der MG-ADL Gesamtwert lag zu Baseline bei 4,38 (SD ±2,26) und sank unter der 24-wöchigen Behandlung mit Nipocalimab auf 1,71 (SD ±2,14) ab. Dies entspricht einer Verbesserung um 2,57 (SD ±0,54) im Mittelwert.

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Morbidität – QMGTabelle 4-111: Operationalisierung von *QMG*

Studie	Operationalisierung
VIBRANCE-MG	Der <i>QMG</i> ist ein arztberichteter, klinischer Myasthenie-spezifischer Fragebogen zur objektiven Messung und Quantifizierung (motorischer) Beeinträchtigungen bei Patienten mit Myasthenia gravis. Der <i>QMG</i> umfasst 13 Items, anhand derer Muskelkraft und Ermüdbarkeit in verschiedenen Muskelgruppen beurteilt werden. Jedes Item wird auf einer 4-stufigen Skala von 0 (keine Beeinträchtigung) bis 3 (schwerste Beeinträchtigung) bewertet, sodass sich ein Schweregrad Gesamtscore zwischen 0 und 39 ergibt, wobei ein höherer Score auf eine größere Beeinträchtigung hinweist (33, 37). Für die Studie VIBRANCE-MG gilt, dass bestimmte Items des <i>QMG</i> für Teilnehmer als „nicht altersgerecht“ betrachtet werden können. Diese Items werden mit dem numerischen Wert von „99“ versehen. Wenn ein Item mit „99“ bewertet ist, wird die Gesamtnote anteilig berechnet. Der Gesamtscore wird nicht angegeben, wenn ein Item fehlt (nicht mit 0,1,2,3 oder 99 bewertet). Der Fragebogen wird von qualifiziertem medizinischem Fachpersonal durchgeführt und bewertet. In der gesamten Studie sollte die Durchführung von demselben medizinischen Fachpersonal für einen bestimmten Teilnehmer erfolgen. Der <i>QMG</i> wird zu folgenden Zeitpunkten erhoben: • Zum Screening und in der aktiven Behandlungsphase an Tag 1 sowie in den Wochen 4, 8, 12, 16, 20 und 24 (oder bei der Visite zum Ende der Behandlungsphase) Teilnehmer, die die Behandlung während der aktiven Behandlungsphase aus irgendeinem Grund abbrechen, einschließlich einer klinischen Verschlechterung, die einen Krankenhausaufenthalt oder eine Notfalltherapie erforderlich macht, sollten die Untersuchungen gemäß Aktivitätenplan bis Woche 24 fortsetzen (6). Kann ein Studienteilnehmer an den geplanten Untersuchungen nicht bis Woche 24 teilnehmen, soll eine Visite nach Abbruch der Studienmedikation so schnell wie möglich erfolgen sowie 8 Wochen nach letzter Dosis der Studienmedikation eine Safety-Follow-up Visite (6). Es wird empfohlen, die Acetylcholinesterase-Hemmer-Dosis des Teilnehmers vor der Durchführung von MG-ADL und <i>QMG</i> bei allen Terminen mindestens 6 Stunden auszusetzen. Es wird versucht, den Termin innerhalb des per-Protocol-Terminfensters zu verschieben, wenn die Dosis <12 Stunden vorher eingenommen wurde. Alle Wirksamkeitsbeurteilungen müssen ungefähr zur selben Tageszeit (± 2 Stunden) wie beim Screening und vor der Verabreichung an Infusionstagen durchgeführt werden. Die folgenden PROs müssen zuerst durchgeführt werden: <i>Neuro-QoL-Pediatric-Fatigue</i>, <i>PGIS</i>, <i>PGIC</i>, <i>PedsQL</i>, <i>EQ-5D-3L-Y</i>, gefolgt von <i>MG-ADL</i> und dann <i>QMG</i> (in dieser Reihenfolge). <i>Auswertung:</i> Es wird die mittlere Änderung zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline dargestellt. Die Baseline ist definiert als der Durchschnitt des <i>QMG</i>-Gesamtscores zum Screening und zu Tag 1. Die Analysen werden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2.5 erläuterten Methodik durchgeführt. <i>Analyse-Population:</i> Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT-Population. <i>Datenschnitt:</i> Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den 2. Intervall-Datenschnitt vom 23. August 2024.
Abkürzungen: EQ-5D-5L: EuroQoL-5 Dimensions-5 Level; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; gMG: generalisierte Myasthenia gravis; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MG-QoL15r: Myasthenia Gravis QoL 15-item Scale (Revised); Neuro-QoL: Quality of Life in Neurological Disorders; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PRO: Patientenberichtete Ergebnisse (Patient Reported Outcomes); QMG: Quantitative Myasthenia Gravis.	

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 4-112: Bewertung des Verzerrungspotenzials für QMG in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VIBRANCE-MG	- ^a	nein	ja	ja	ja	- ^a
a: Für nicht randomisierte Studien ist gemäß der Modulvorlage keine Einstufung des Verzerrungspotenzials vorzunehmen, daher wird auf eine Bewertung verzichtet. Abkürzungen: ITT: Intention to treat; QMG: Quantitative Myasthenia Gravis.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie VIBRANCE-MG ist eine offene, einarmige, multizentrische Phase-2/3-Studie, für die gemäß Modulvorlage keine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene vorzunehmen ist.

Bei dem Erhebungsinstrument QMG wird der Fragebogen von qualifiziertem medizinischem Fachpersonal ausgefüllt. Für die patientenberichteten Endpunkte sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Studienteilnehmer zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument QMG vor der Verabreichung an Infusionstagen durchgeführt. Der Endpunkt QMG wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche Studienteilnehmer der Kohorte 1 (≥ 12 Jahre) umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt somit adäquat umgesetzt.

Die in der Studie VIBRANCE-MG erhobenen patientenberichteten Endpunkte sind im Studienprotokoll und Statistischen Analyseplan präspezifiziert. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar. Sonstige verzerrende Aspekte wurden nicht identifiziert.

Tabelle 4-113: Rücklaufquoten für *QMG* – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Intervall-Datenschnitt

Visite	VIBRANCE-MG			
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung ^a		Rücklaufquoten ITT-Population ^b	
	Nipocalimab + SoC		Nipocalimab + SoC	
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Baseline	8	8 (100,0%)	8	8 (100,0%)
Woche 4	8	8 (100,0%)	8	8 (100,0%)
Woche 8	8	8 (100,0%)	8	8 (100,0%)
Woche 12	8	7 (87,5%)	8	7 (87,5%)
Woche 16	8	8 (100,0%)	8	8 (100,0%)
Woche 20	8	7 (87,5%)	8	7 (87,5%)
Woche 24	8	7 (87,5%)	8	7 (87,5%)

a: Rücklaufquote Population unter Beobachtung: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteter Fragebögen. Fragebögen werden von all denjenigen Studienteilnehmern erwartet, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt die Studienbehandlung noch nicht abgebrochen haben. Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet.

b: Rücklaufquote ITT-Population: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteter Fragebögen. Fragebögen werden erwartet von allen Studienteilnehmern der ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer. Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet.

Abkürzungen: ITT: Intention to treat; n: Anzahl gültiger Ereignisse; QMG: Quantitative Myasthenia Gravis; SoC: Standard of Care.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (90).

Die Rücklaufquoten für die Population unter Behandlung für den Endpunkt *QMG* liegen zu Baseline bei 100,0% und zu Woche 24 bei 87,5 %.

Wird der Rücklauf für alle Patienten erwartet, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch am Leben sind, so liegt die Rücklaufquote zu Baseline bei 100,0% und bleibt bis Woche 24 bei Werten von mindestens 87,5 %.

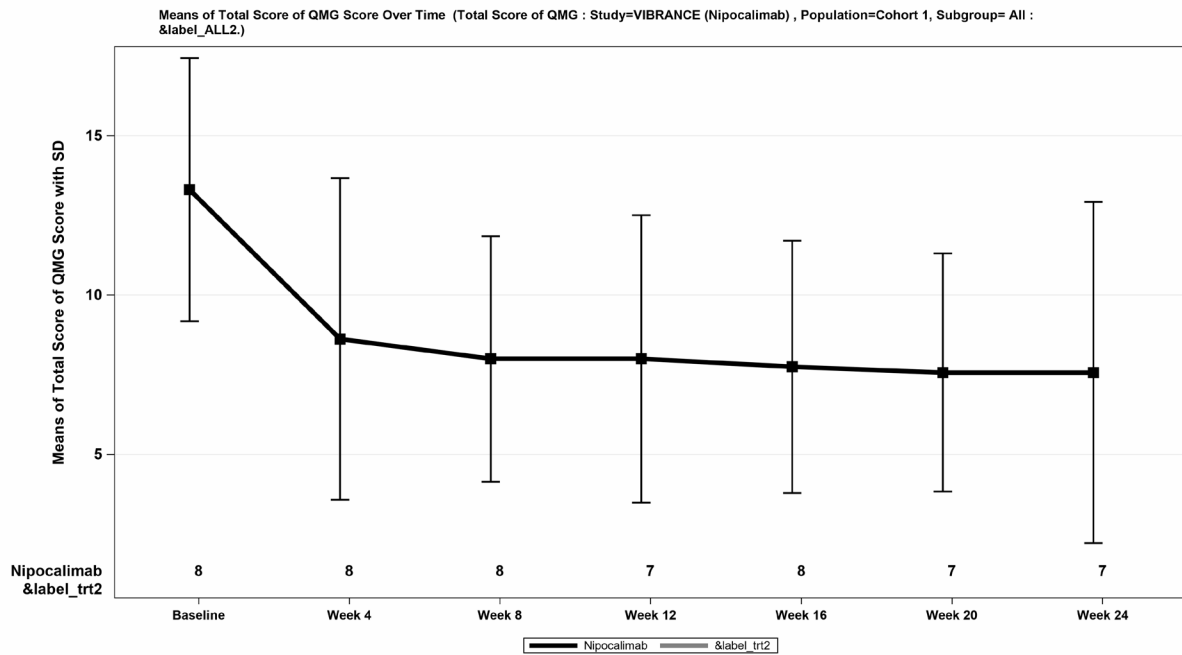
Insgesamt ergibt sich eine hohe Rücklaufquote im Endpunkt *QMG*. Da es sich bei der Studie VIBRANCE-MG um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene vorgenommen.

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

4.3.2.3.3.1 Morbidität – QMG – Verlaufswerte

Tabelle 4-114: Verlaufswerte für QMG für die ITT-Population – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Intervall-Datenschnitt

Visite	VIBRANCE-MG		
	Nipocalimab + SoC		
	N	MW	SD
Baseline	8	13,313	4,131
Woche 4	8	8,625	5,041
Woche 8	8	8,000	3,854
Woche 12	7	8,000	4,509
Woche 16	8	7,750	3,955
Woche 20	7	7,571	3,735
Woche 24	7	7,571	5,350
Abkürzungen: ITT: intention to treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; QMG: Quantitative Myasthenia Gravis; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SoC: Standard of Care.			
Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (90).			



Die Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (90).

Abbildung 4-14: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *QMG* weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Intervall-Datenschnitt

4.3.2.3.3.2 Morbidität – QMG – Ergebnisse

Tabelle 4-115: Ergebnisse für QMG für die ITT-Population - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Intervall-Datenschnitt

Studie	Nipocalimab + SoC ^a					
	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24	
	N ^b	MW±SD	N ^b	MW±SD	N ^b	MW±SD ^c
VIBRANCE-MG	8	13,31±4,13	7	7,57±5,35	7	-4,93±3,81
a: Die Studienteilnehmer erhielten Nipocalimab zusätzlich zur Standardtherapie. b: N zu Baseline und Woche 24 ist die Anzahl der Studienteilnehmer mit einem nicht fehlenden Wert zum angegebenen Zeitpunkt. N für die Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24 ist die Anzahl der Studienteilnehmer mit nicht fehlenden Werten zu Baseline und Woche 24. c: Mittlere Änderung bestimmt für die 7 Teilnehmer, bei denen zu Woche 24 und zu Baseline eine Messung vorliegt. Abkürzungen: ITT: Intention to treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SoC: Standard of Care; QMG: Quantitative Myasthenia Gravis. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (90).						

Der QMG-Gesamtwert lag zu Baseline bei 13,31 (SD ±4,13) und sank unter der 24-wöchigen Behandlung mit Nipocalimab auf 7,57 (SD ±5,35) ab. Dies entspricht einer Verbesserung um 4,93 (SD ±3,81) im Mittelwert.

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Morbidität – EQ-5D-Y VASTabelle 4-116: Operationalisierung von *EQ-5D-Y VAS*

Studie	Operationalisierung
VIBRANCE-MG	Das Instrument <i>EQ-5D-3L-Y</i> ist ein patientenberichtetes, generisches Messinstrument zur Erhebung des Gesundheitszustandes bei Kindern. Das Instrument wurde zur Selbstbeurteilung für Kinder und Jugendliche entwickelt oder kann alternativ durch einen Betreuer des Teilnehmers ausgefüllt werden. Es ist standardisiert und wird krankheitsübergreifend eingesetzt. Es ist aus zwei Komponenten zusammengesetzt. Es besteht aus einem deskriptiven Teil aus 5 Dimensionen (je eine Frage für die Dimensionen Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Aktivitäten, Schmerz, Angst) mit je 3 Antwortmöglichkeiten und einer VAS zum Gesundheitszustand. Die Ergebnisse des deskriptiven Teils werden in diesem Nutzendossier nicht präsentiert, da er nur populationsbezogen interpretierbar ist. Domäne <i>EQ-5D-Y VAS</i>: Die <i>EQ-5D-Y VAS</i> ist eine visuelle Analogskala im Standardlayout einer vertikalen Skala mit einem Wertebereich von 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand). Befragte schätzen ihren eigenen aktuellen Gesundheitszustand (oder die jeweiligen Betreuer den des Teilnehmers) auf der Skala ein. Die <i>EQ-5D-Y VAS</i> wird zu folgenden Zeitpunkten erhoben: • In der aktiven Behandlungsphase an Tag 1 sowie in den Wochen 4, 8, 12, 16, 20 und 24 (oder bei der Visite zum Ende der Behandlungsphase) Teilnehmer, die die Behandlung während der aktiven Behandlungsphase aus irgendeinem Grund abbrechen, einschließlich einer klinischen Verschlechterung, die einen Krankenhausaufenthalt oder eine Notfalltherapie erforderlich macht, sollten die Untersuchungen gemäß Aktivitätenplan bis Woche 24 fortsetzen (6). Kann ein Studienteilnehmer an den geplanten Untersuchungen nicht bis Woche 24 teilnehmen, soll eine Visite nach Abbruch der Studienmedikation so schnell wie möglich erfolgen sowie 8 Wochen nach letzter Dosis der Studienmedikation eine Safety-Follow-up Visite (6). Alle Wirksamkeitsbeurteilungen müssen ungefähr zur selben Tageszeit (± 2 Stunden) wie beim Screening und vor der Verabreichung an Infusionstagen durchgeführt werden. Die folgenden PROs müssen zuerst durchgeführt werden: <i>Neuro-QoL-Pediatric-Fatigue</i>, <i>PGIS</i>, <i>PGIC</i>, <i>PedsQL</i>, <i>EQ-5D-3L-Y</i>, gefolgt von <i>MG-ADL</i> und dann <i>QMG</i> (in dieser Reihenfolge). <i>Auswertung:</i> Es wird die mittlere Änderung zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline dargestellt. Die Baseline ist definiert der zuletzt verfügbare Wert an oder vor dem Studienbesuch an Tag 1. Die Analysen werden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2.5 erläuterten Methodik durchgeführt. <i>Analyse-Population:</i> Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT-Population. <i>Datenschnitt:</i> Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den 2. Intervall-Datenschnitt vom 23. August 2024.
Abkürzungen: <i>EQ-5D-3L-Y</i>: European Quality of Life 5 Dimension 3 Level Youth; <i>EQ-5D-Y VAS</i>: European Quality of Life 5 Dimension Youth Visual Analog Scale; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; gMG: generalisierte Myasthenia gravis; ITT: Intention to treat; <i>Neuro-QoL</i>: Quality of Life in Neurological Disorders; <i>PGIC</i>: Patient Global Impression of Change; <i>PGIS</i>: Patient Global Impression of Severity; PRO: Patientenberichtete Ergebnisse (Patient Reported Outcomes); <i>QMG</i>: Quantitative Myasthenia Gravis; <i>MG-ADL</i>: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; <i>MG-QoL15r</i>: Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item Scale (Revised); <i>VAS</i>: Visual Analogue Scale (visuelle Analogskala).	

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 4-117: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die EQ-5D-Y VAS in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VIBRANCE-MG	- ^a	nein	ja	ja	ja	- ^a
a: Für nicht randomisierte Studien ist gemäß der Modulvorlage keine Einstufung des Verzerrungspotenzials vorzunehmen, daher wird auf eine Bewertung verzichtet. Abkürzungen: ITT: Intention to treat; EQ-5D-Y VAS: European Quality of Life 5 Dimension Youth Visual Analog Scale.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie VIBRANCE-MG ist eine offene, einarmige, multizentrische Phase-2/3-Studie, für die gemäß Modulvorlage keine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene vorzunehmen ist.

Für die patientenberichteten Endpunkte sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Studienteilnehmer zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument EQ-5D-Y vor der Verabreichung an Infusionstagen durchgeführt. Der Endpunkt EQ-5D-Y VAS wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche Studienteilnehmer der Kohorte1 (≥12 Jahre) umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt somit adäquat umgesetzt.

Die in der Studie VIBRANCE-MG erhobenen patientenberichteten Endpunkte sind im Studienprotokoll und Statistischen Analyseplan präspezifiziert. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar. Sonstige verzerrende Aspekte wurden nicht identifiziert.

Tabelle 4-118: Rücklaufquoten für *EQ-5D-Y VAS* für die ITT-Population – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Intervall-Datenschnitt

Visite	VIBRANCE-MG			
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung ^a		Rücklaufquoten ITT-Population ^b	
	Nipocalimab + SoC		Nipocalimab + SoC	
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Baseline	8	8 (100,0%)	8	8 (100,0%)
Woche 4	8	8 (100,0%)	8	8 (100,0%)
Woche 8	8	8 (100,0%)	8	8 (100,0%)
Woche 12	8	8 (100,0%)	8	8 (100,0%)
Woche 16	8	8 (100,0%)	8	8 (100,0%)
Woche 20	8	7 (87,5%)	8	7 (87,5%)
Woche 24	8	7 (87,5%)	8	7 (87,5%)
a: Rücklaufquote Population unter Beobachtung: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteter Fragebögen. Fragebögen werden von all denjenigen Studienteilnehmern erwartet, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt die Studienbehandlung noch nicht abgebrochen haben. Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet. b: Rücklaufquote ITT-Population: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteter Fragebögen. Fragebögen werden erwartet von allen Studienteilnehmern der ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer. Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet. Abkürzungen: EQ-5D-Y VAS: European Quality of Life 5 Dimension Youth Visual Analog Scale; ITT: Intention to treat; n: Anzahl gültiger Ereignisse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SoC: Standard of Care. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (90).				

Die Rücklaufquoten für die Population unter Behandlung für den Endpunkt *EQ-5D-Y VAS* liegen zu Baseline bei 100,0% und zu Woche 24 bei 87,5 %.

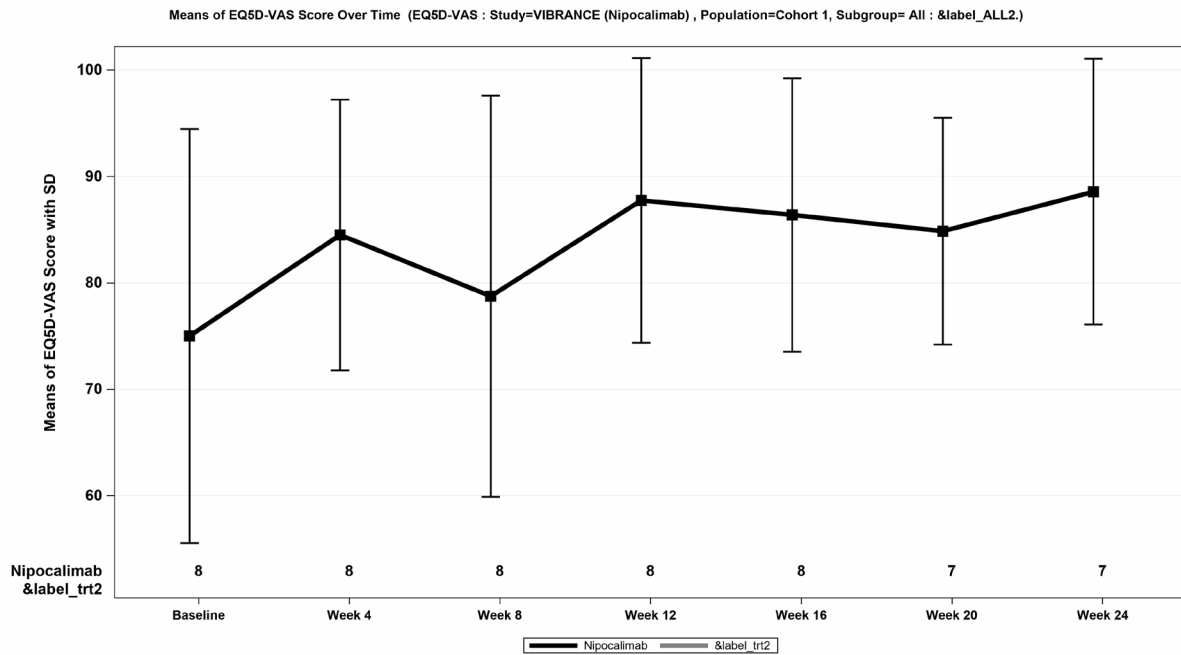
Wird der Rücklauf für alle Patienten erwartet, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch am Leben sind, so liegt die Rücklaufquote zu Baseline bei 100,0% und bleibt bis Woche 24 bei Werten von mindestens 87,5 %.

Insgesamt ergibt sich eine hohe Rücklaufquote im Endpunkt *EQ-5D-Y VAS*. Da es sich bei der Studie VIBRANCE-MG um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene vorgenommen.

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

4.3.2.3.3.4.1 Morbidität – EQ-5D-Y VAS – VerlaufswerteTabelle 4-119: Verlaufswerte für *EQ-5D-Y VAS* für die ITT-Population – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Intervall-Datenschnitt

Visite	VIBRANCE-MG		
	Nipocalimab + SoC		
	N	MW	SD
Baseline	8	75,000	19,457
Woche 4	8	84,500	12,728
Woche 8	8	78,750	18,851
Woche 12	8	87,750	13,382
Woche 16	8	86,375	12,850
Woche 20	7	84,857	10,653
Woche 24	7	88,571	12,488
Abkürzungen: EQ-5D-Y VAS: European Quality of Life 5 Dimension Youth Visual Analog Scale; ITT: Intention to treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SoC: Standard of Care. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (90).			



Die Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (90).

Abbildung 4-15: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *EQ-5D-Y VAS* weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Intervall-Datenschnitt

4.3.2.3.3.4.2 Morbidität – EQ-5D-Y VAS – ErgebnisseTabelle 4-120: Ergebnisse für *EQ-5D-Y VAS* für die ITT-Population – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Intervall-Datenschnitt

Studie	Nipocalimab + SoC ^a					
	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24	
	N ^b	MW±SD	N ^b	MW±SD	N ^b	MW±SD ^c
VIBRANCE-MG	8	75,00±19,46	7	88,60±12,49	7	10,00±10,80
a: Die Studienteilnehmer erhielten Nipocalimab zusätzlich zur Standardtherapie. b: N zu Baseline und Woche 24 ist die Anzahl der Studienteilnehmer mit einem nicht fehlenden Wert zum angegebenen Zeitpunkt. N für die Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24 ist die Anzahl der Studienteilnehmer mit nicht fehlenden Werten zu Baseline und Woche 24. c: Mittlere Änderung bestimmt für die 7 Teilnehmer, bei denen zu Woche 24 und zu Baseline eine Messung vorliegt. Abkürzungen: EQ-5D-Y VAS: European Quality of Life 5 Dimension Youth Visual Analog Scale; MW: Mittelwert; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SoC: Standard of Care. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (90).						

Die *EQ-5D-Y VAS* liegt zu Baseline bei 75,00 (SD ±19,46) und steigt unter der 24-wöchigen Behandlung mit Nipocalimab auf 88,60 (SD ±12,49). Dies entspricht einer Verbesserung um 10,00 (SD ±10,80) im Mittelwert.

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3.5 Morbidität – PGISTabelle 4-121: Operationalisierung von *PGIS*

Studie	Operationalisierung
VIBRANCE-MG	Der <i>PGIS</i> ist ein patientenberichtetes, generisches Messinstrument zur Erhebung der Schwere einer Erkrankung. Es ist standardisiert und wird krankheitsübergreifend eingesetzt. Es ist eine Ein-Item-Skala und ermöglicht die Bewertung der Wahrnehmung von Krankheitssymptomen bzw. Erfassung der Schwere der Symptome durch den Patienten. In der Studie VIBRANCE-MG wird der <i>PGIS</i> zur Bewertung der Fatigue im Zusammenhang mit gMG eingesetzt. Der Patient beantwortet folgende Frage „Bitte wählen Sie die Antwort aus, die den allgemeinen Schweregrad Ihrer Fatigue in den letzten 7 Tagen am besten beschreibt“. Die Bewertung erfolgt auf einer Skala von 1-5, bei der eine Einschätzung von 1 „Keine“ und von „5“ „Sehr schwer“ entspricht. Der <i>PGIS</i> wird zu folgenden Zeitpunkten erhoben: • In der aktiven Behandlungsphase an Tag 1 sowie in den Wochen 4, 8, 12, 16, 20 und 24 (oder bei der Visite zum Ende der Behandlungsphase) Teilnehmer, die die Behandlung während der aktiven Behandlungsphase aus irgendeinem Grund abbrechen, einschließlich einer klinischen Verschlechterung, die einen Krankenhausaufenthalt oder eine Notfalltherapie erforderlich macht, sollten die Untersuchungen gemäß Aktivitätenplan bis Woche 24 fortsetzen (6). Kann ein Studienteilnehmer an den geplanten Untersuchungen nicht bis Woche 24 teilnehmen, soll eine Visite nach Abbruch der Studienmedikation so schnell wie möglich erfolgen sowie 8 Wochen nach letzter Dosis der Studienmedikation eine Safety-Follow-up Visite (6). Alle Wirksamkeitsbeurteilungen müssen ungefähr zur selben Tageszeit (± 2 Stunden) wie beim Screening und vor der Verabreichung an Infusionstagen durchgeführt werden. Die folgenden PROs müssen zuerst durchgeführt werden: <i>Neuro-QoL-Pediatric-Fatigue</i>, <i>PGIS</i>, <i>PGIC</i>, <i>PedsQL</i>, <i>EQ-5D-3L-Y</i>, gefolgt von <i>MG-ADL</i> und dann <i>QMG</i> (in dieser Reihenfolge). <i>Auswertung:</i> Es wird die mittlere Änderung zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline dargestellt. Die Baseline ist für die Studie VIBRANCE-MG definiert als der zuletzt verfügbare Wert an oder vor dem Studienbesuch an Tag 1. Die Analysen werden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2.5 erläuterten Methodik durchgeführt. <i>Analyse-Population:</i> Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT-Population. <i>Datenschnitt:</i> Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den 2. Intervall-Datenschnitt vom 23. August 2024.
Abkürzungen: EQ-5D-5L-Y: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Youth; gMG: generalisierte Myasthenia gravis; ITT: Intention to treat; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MG-QoL15r: Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item Scale (Revised); Neuro-QoL: Quality of Life in Neurological Disorders; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PRO: Patientenberichtete Ergebnisse (Patient Reported Outcomes); QMG: Quantitative Myasthenia Gravis.	

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 4-122: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *PGIS* in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VIBRANCE-MG	- ^a	nein	ja	ja	ja	- ^a
a: Für nicht randomisierte Studien ist gemäß der Modulvorlage keine Einstufung des Verzerrungspotenzials vorzunehmen, daher wird auf eine Bewertung verzichtet. Abkürzungen: ITT: Intention to treat; PGIS: Patient Global Impression of Severity.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die patientenberichteten Endpunkte sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Studienteilnehmer zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument *PGIS* vor der Verabreichung an Infusionstagen durchgeführt. Der Endpunkt *PGIS* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche Studienteilnehmer der Kohorte 1 (≥ 12 Jahre) umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt somit adäquat umgesetzt.

Die in der Studie VIBRANCE-MG erhobenen patientenberichteten Endpunkte sind im Studienprotokoll und Statistischen Analyseplan präspezifiziert. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar. Sonstige verzerrende Aspekte wurden nicht identifiziert.

Tabelle 4-123: Rücklaufquoten für *PGIS* für die ITT-Population – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Intervall-Datenschnitt

Visite	VIBRANCE-MG			
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung ^a		Rücklaufquoten ITT-Population ^b	
	Nipocalimab + SoC		Nipocalimab + SoC	
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Baseline	8	8 (100,0%)	8	8 (100,0%)
Woche 4	8	8 (100,0%)	8	8 (100,0%)
Woche 8	8	8 (100,0%)	8	8 (100,0%)
Woche 12	8	8 (100,0%)	8	8 (100,0%)
Woche 16	8	8 (100,0%)	8	8 (100,0%)
Woche 20	8	7 (87,5%)	8	7 (87,5%)
Woche 24	8	7 (87,5%)	8	7 (87,5%)
a: Rücklaufquote Population unter Beobachtung: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteter Fragebögen. Fragebögen werden von all denjenigen Studienteilnehmern erwartet, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt die Studienbehandlung noch nicht abgebrochen haben. Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet. b: Rücklaufquote ITT-Population: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteter Fragebögen. Fragebögen werden erwartet von allen Studienteilnehmern der ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer. Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet. Abkürzungen: ITT: Intention to treat; n: Anzahl gültiger Ereignisse; PGIS: Patient Global Impression of Severity; SoC: Standard of Care. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (90).				

Die Rücklaufquoten für die Population unter Behandlung für den Endpunkt *PGIS* liegen zu Baseline bei 100,0% und zu Woche 24 bei 87,5 %.

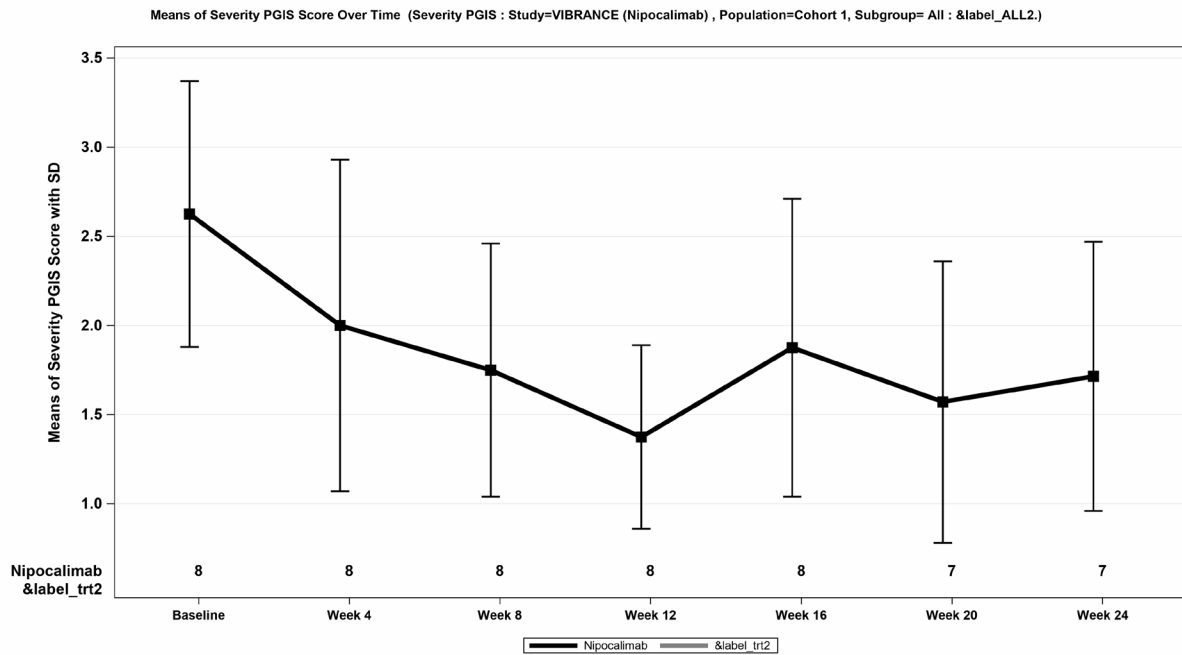
Wird der Rücklauf für alle Patienten erwartet, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch am Leben sind, so liegt die Rücklaufquote zu Baseline bei 100,0% und bleibt bis Woche 24 bei Werten von mindestens 87,5 %.

Insgesamt ergibt sich eine hohe Rücklaufquote im Endpunkt *PGIS*. Da es sich bei der Studie VIBRANCE-MG um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene vorgenommen.

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

4.3.2.3.3.5.1 Morbidität – PGIS – VerlaufswerteTabelle 4-124: Verlaufswerte für *PGIS* für die ITT-Population – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Intervall-Datenschnitt

Visite	VIBRANCE-MG		
	Nipocalimab + SoC		
	N	MW	SD
Baseline	8	2,625	0,744
Woche 4	8	2,000	0,926
Woche 8	8	1,750	0,707
Woche 12	8	1,375	0,518
Woche 16	8	1,875	0,835
Woche 20	7	1,571	0,787
Woche 24	7	1,714	0,756
Abkürzungen: ITT: Intention to treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PGIS: Patient Global Impression of Severity; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SoC: Standard of Care. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (90).			



Die Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (90).

Abbildung 4-16: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PGIS* weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Intervall-Datenschnitt

4.3.2.3.3.5.2 Morbidität – PGIS – ErgebnisseTabelle 4-125: Ergebnisse für *PGIS* für die ITT-Population - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Intervall-Datenschnitt

Studie	Nipocalimab + SoC ^a					
	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24	
	N ^b	MW±SD	N ^b	MW±SD	N ^b	MW±SD ^c
VIBRANCE-MG	8	2,60±0,74	7	1,70±0,76	7	-0,90±0,69
a: Die Studienteilnehmer erhielten Nipocalimab zusätzlich zur Standardtherapie. b: N zu Baseline und Woche 24 ist die Anzahl der Studienteilnehmer mit einem nicht fehlenden Wert zum angegebenen Zeitpunkt. N für die Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24 ist die Anzahl der Studienteilnehmer mit nicht fehlenden Werten zu Baseline und Woche 24. c: Mittlere Änderung bestimmt für die 7 Teilnehmer, bei denen zu Woche 24 und zu Baseline eine Messung vorliegt. Abkürzungen: ITT: Intention to treat; MW: Mittelwert; PGIS: Patient Global Impression of Severity; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SoC: Standard of Care. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (90).						

Der *PGIS* liegt zu Baseline bei 2,60 (SD ±0,74) und sinkt unter der 24-wöchigen Behandlung mit Nipocalimab auf 1,70 (SD ±0,76) ab. Dies entspricht einer Verbesserung um -0,90 (SD ±0,69) im Mittelwert.

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3.6 Morbidität – PGICTabelle 4-126: Operationalisierung von *PGIC*

Studie	Operationalisierung
VIBRANCE-MG	Der <i>PGIC</i> ist ein patientenberichtetes, generisches Messinstrument zur Beurteilung wahrgenommener Veränderung des Gesundheitszustandes. Es ist standardisiert und wird krankheitsübergreifend eingesetzt. Es handelt sich um eine Ein-Item-Skala, die es dem Patienten ermöglicht, die Veränderung seiner Symptome im Verlauf der Zeit zu bewerten und dient der Bewertung von Veränderung der Fatigue im Zusammenhang mit gMG im Vergleich zum Studienbeginn. Der Patient beantwortet folgende Frage „Bitte wählen Sie die Antwort aus, die die Veränderung Ihrer Fatigue im Vergleich zu Ihrem ersten Studienbesuch am besten beschreibt“. Die Bewertung erfolgt auf einer Skala von 1-7, bei der eine Einschätzung von 1 „deutlich besser“ und von 7 „deutlich schlechter“ entspricht. Der <i>PGIC</i> wird zu folgenden Zeitpunkten erhoben: • In der aktiven Behandlungsphase in den Wochen 4, 8, 12, 16, 20 und 24 (oder bei der Visite zum Ende der Behandlungsphase) Teilnehmer, die die Behandlung während der aktiven Behandlungsphase aus irgendeinem Grund abbrechen, einschließlich einer klinischen Verschlechterung, die einen Krankenhausaufenthalt oder eine Notfalltherapie erforderlich macht, sollten die Untersuchungen gemäß Aktivitätenplan bis Woche 24 fortsetzen (6). Kann ein Studienteilnehmer an den geplanten Untersuchungen nicht bis Woche 24 teilnehmen, soll eine Visite nach Abbruch der Studienmedikation so schnell wie möglich erfolgen sowie 8 Wochen nach letzter Dosis der Studienmedikation eine Safety-Follow-up Visite (6). Alle Wirksamkeitsbeurteilungen müssen ungefähr zur selben Tageszeit (± 2 Stunden) wie beim Screening und vor der Verabreichung an Infusionstagen durchgeführt werden. Die folgenden PROs müssen zuerst durchgeführt werden: <i>Neuro-QoL-Pediatric-Fatigue</i>, <i>PGIS</i>, <i>PGIC</i>, <i>PedsQL</i>, <i>EQ-5D-3L-Y</i>, gefolgt von <i>MG-ADL</i> und dann <i>QMG</i> (in dieser Reihenfolge). <i>Auswertung:</i> Es wird die mittlere Änderung zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline dargestellt. In beiden Studien werden Patienten im Rahmen der <i>PGIC</i> Erhebung gebeten die Veränderung im Vergleich zur ersten Studienvisite anzugeben. Die Analysen werden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2.5 erläuterten Methodik durchgeführt. <i>Analyse-Population:</i> Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT-Population. <i>Datenschnitt:</i> Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den 2. Intervall-Datenschnitt vom 23. August 2024. Abkürzungen: EQ-5D-3L-Y: EuroQoL-5 Dimensions-3 Level Youth; gMG: generalisierte Myasthenia Gravis; ITT: Intention to treat; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; Neuro-QoL-Pediatric-Fatigue: Quality of Life in Neurological Disorders - Pediatric Fatigue; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PRO: Patientenberichtete Ergebnisse (Patient Reported Outcomes); QMG: Quantitative Myasthenia Gravis.

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 4-127: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *PGIC* in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VIBRANCE	- ^a	nein	ja	ja	ja	- ^a
a: Für nicht randomisierte Studien ist gemäß der Modulvorlage keine Einstufung des Verzerrungspotenzials vorzunehmen, daher wird auf eine Bewertung verzichtet. Abkürzungen: ITT: Intention to treat; PGIC: Patient Global Impression of Change.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie VIBRANCE-MG ist eine offene, einarmige, multizentrische Phase-2/3-Studie, für die gemäß Modulvorlage keine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene vorzunehmen ist.

Für die patientenberichteten Endpunkte sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Studienteilnehmer zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument *PGIC* vor der Verabreichung an Infusionstagen durchgeführt. Der Endpunkt *PGIC* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche Studienteilnehmer der Kohorte 1 (≥ 12 Jahre) umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt somit adäquat umgesetzt.

Die in der Studie VIBRANCE-MG erhobenen patientenberichteten Endpunkte sind im Studienprotokoll und Statistischen Analyseplan präspezifiziert. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar. Sonstige verzerrende Aspekte wurden nicht identifiziert.

Tabelle 4-128: Rücklaufquoten für *PGIC* für die ITT-Population – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Intervall-Datenschnitt

Visite	VIBRANCE-MG			
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung ^a		Rücklaufquoten ITT-Population ^b	
	Nipocalimab + SoC		Nipocalimab + SoC	
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Woche 4	8	8 (100,0%)	8	8 (100,0%)
Woche 8	8	8 (100,0%)	8	8 (100,0%)
Woche 12	8	8 (100,0%)	8	8 (100,0%)
Woche 16	8	8 (100,0%)	8	8 (100,0%)
Woche 20	8	7 (87,5%)	8	7 (87,5%)
Woche 24	8	7 (87,5%)	8	7 (87,5%)
a: Rücklaufquote Population unter Beobachtung: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteter Fragebögen. Fragebögen werden von all denjenigen Studienteilnehmern erwartet, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt die Studienbehandlung noch nicht abgebrochen haben. Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet. b: Rücklaufquote ITT-Population: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteter Fragebögen. Fragebögen werden erwartet von allen Studienteilnehmern der ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer. Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet. Abkürzungen: ITT: Intention to treat; n: Anzahl gültiger Ereignisse; PGIC: Patient Global Impression of Change; SoC: Standard of Care. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (90).				

Die Rücklaufquoten für die Population unter Behandlung für den Endpunkt *PGIC* liegen zu Woche 4 bei 100,0% und zu Woche 24 bei 87,5 %.

Wird der Rücklauf für alle Patienten erwartet, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch am Leben sind, so liegt die Rücklaufquote zu Woche 4 bei 100,0% und bleibt bis Woche 24 bei Werten von mindestens 87,5%.

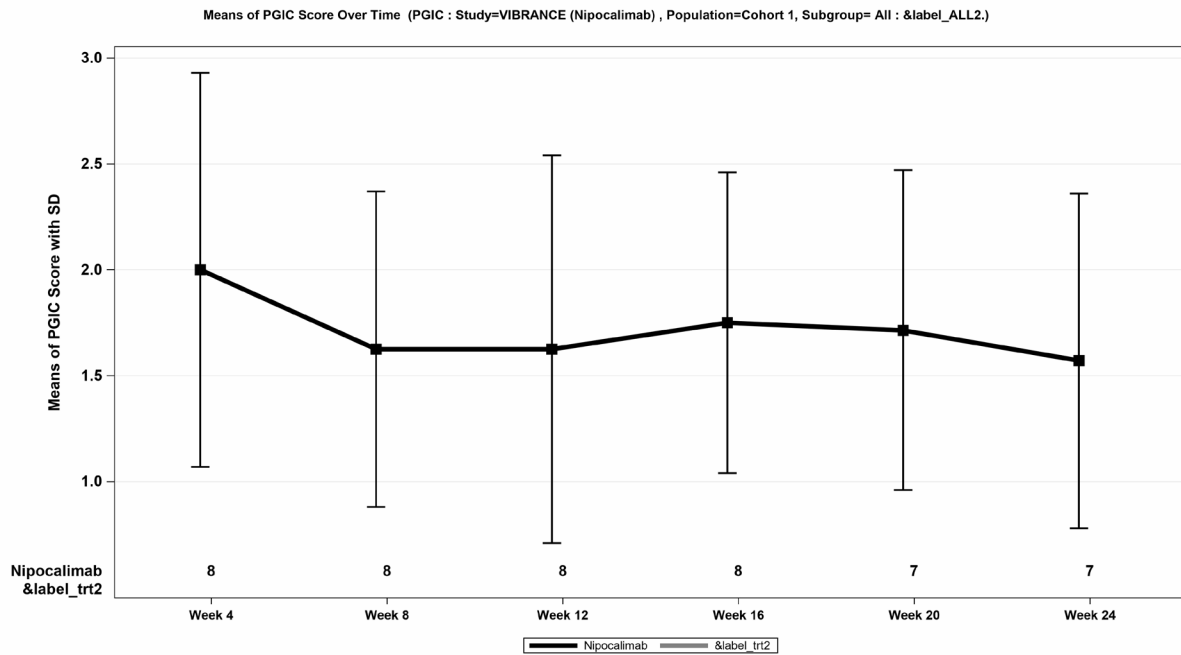
Insgesamt ergibt sich eine hohe Rücklaufquote im Endpunkt *PGIC*. Da es sich bei der Studie VIBRANCE-MG um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene vorgenommen.

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

4.3.2.3.3.6.1 Morbidität – PGIC – Verlaufswerte

Tabelle 4-129: Verlaufswerte für PGIC für die ITT-Population – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Intervall-Datenschnitt

Visite	VIBRANCE-MG		
	Nipocalimab + SoC		
	N	MW	SD
Woche 4	8	2,000	0,926
Woche 8	8	1,625	0,744
Woche 12	8	1,625	0,916
Woche 16	8	1,750	0,707
Woche 20	7	1,714	0,756
Woche 24	7	1,571	0,787
Abkürzungen: ITT: Intention to treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PGIC: Patient Global Impression of Change; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SoC: Standard of Care. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (90).			



Die Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (90).

Abbildung 4-17: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PGIC* weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Intervall-Datenschnitt

4.3.2.3.3.6.2 Morbidität – PGIC – Ergebnisse

Tabelle 4-130: Ergebnisse für *PGIC* für die ITT-Population - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Intervall-Datenschnitt

Studie	Nipocalimab + SoC ^a					
	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24	
	N ^b	MW±SD ^c	N ^b	MW±SD	N ^b	MW±SD ^c
VIBRANCE-MG	7	4 (0)	7	1,57±0,79	7	-2,43±0,79
a: Die Studienteilnehmer erhielten Nipocalimab zusätzlich zur Standardtherapie. b: N zu Baseline und Woche 24 ist die Anzahl der Studienteilnehmer mit einem nicht fehlenden Wert zum angegebenen Zeitpunkt. N für die Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24 ist die Anzahl der Studienteilnehmer mit nicht fehlenden Werten zu Baseline und Woche 24. c: Der PGIC bewertet die Veränderung der Fatigue im Vergleich zum Beginn mit der Studienbehandlung. Entsprechend liegt kein Wert als Baseline per Definition des Instrumentes vor. Zur Bestimmung der mittleren Änderung wird ein Wert von 4=Keine Veränderung zu Baseline angenommen. Abkürzungen: ITT: Intention to treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PGIC: Patient Global Impression of Change; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SoC: Standard of Care. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (90).						

Der *PGIC* bewertet die Veränderung der Fatigue im Vergleich zum Beginn mit der Studienbehandlung. Entsprechend liegt kein Wert als Baseline per Definition des Instrumentes vor. Zur Bestimmung der mittleren Änderung wird ein Wert von 4=Keine Veränderung zu Baseline angenommen. Der *PGIC* liegt zu Baseline bei 4 (SD ±0) und sinkt unter der 24-wöchigen Behandlung mit Nipocalimab auf 1,57 (SD ±0,79) ab. Dies entspricht einer Verbesserung um -2,43 (SD ±0,79) im Mittelwert.

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Neuro-QoL Pediatric FatigueTabelle 4-131: Operationalisierung von *Neuro-QoL Pediatric Fatigue*

Studie	Operationalisierung
VIBRANCE-MG	Der <i>Neuro-QoL Pediatric Fatigue</i> ist ein generisches patientenberichtetes Instrument zur Bewertung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen. Das Instrument umfasst 11 Items anhand derer die krankheitsbedingte Fatigue sowie deren Auswirkungen auf körperliche, mentale und soziale Aktivitäten in den vergangenen 7 Tagen erfasst wird (68). Jedes Item wird auf einer 5-Punkte Likert-Skala bewertet (1=nie, 2=selten, 3=manchmal, 4=häufig, 5=immer). Der Gesamtscore des <i>Neuro-QoL Fatigue</i> ergibt sich aus der Summe der Punkte aller Items und nimmt Werte zwischen 5 bis 55 Punkten an. Dabei repräsentieren höhere Werte eine stärker ausgeprägte Fatigue. Der Gesamtscore fehlt, wenn ein Item nicht erfasst wurde. Der <i>Neuro-QoL Pediatric Fatigue</i> wird zu folgenden Zeitpunkten erhoben: • In der aktiven Behandlungsphase an Tag 1 sowie in den Wochen 4, 8, 12, 16, 20 und 24 (oder bei der Visite zum Ende der Behandlungsphase) Teilnehmer, die die Behandlung während der aktiven Behandlungsphase aus irgendeinem Grund abbrechen, einschließlich einer klinischen Verschlechterung, die einen Krankenhausaufenthalt oder eine Notfalltherapie erforderlich macht, sollten die Untersuchungen gemäß Aktivitätenplan bis Woche 24 fortsetzen (6). Kann ein Studienteilnehmer an den geplanten Untersuchungen nicht bis Woche 24 teilnehmen, soll eine Visite nach Abbruch der Studienmedikation so schnell wie möglich erfolgen sowie 8 Wochen nach letzter Dosis der Studienmedikation eine Safety-Follow-up Visite (6). Alle Wirksamkeitsbeurteilungen müssen ungefähr zur selben Tageszeit (± 2 Stunden) wie beim Screening und vor der Verabreichung an Infusionstagen durchgeführt werden. Die folgenden PROs müssen zuerst durchgeführt werden: <i>Neuro-QoL-Pediatric-Fatigue</i>, <i>PGIS</i>, <i>PGIC</i>, <i>PedsQL</i>, <i>EQ-5D-3L-Y</i>, gefolgt von <i>MG-ADL</i> und dann <i>QMG</i> (in dieser Reihenfolge). <i>Auswertung:</i> Es wird die mittlere Änderung zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline dargestellt. Die Baseline ist definiert als der zuletzt verfügbare Wert an oder vor dem Studienbesuch an Tag 1. Die Analysen werden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2.5 erläuterten Methodik durchgeführt. <i>Analyse-Population:</i> Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT-Population. <i>Datenschnitt:</i> Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den 2. Intervall-Datenschnitt vom 23. August 2024. Abkürzungen: EQ-5D-3L-Y: EuroQoL-5 Dimensions-3 Level Youth; ITT: Intention to treat; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; Neuro-QoL: Quality of Life in Neurological Disorders; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PRO: Patientenberichtete Ergebnisse (Patient Reported Outcomes); QMG: Quantitative Myasthenia Gravis.

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 4-132: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Neuro-QoL Pediatric Fatigue* in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VIBRANCE-MG	- ^a	nein	ja	ja	ja	- ^a
a: Für nicht randomisierte Studien ist gemäß der Modulvorlage keine Einstufung des Verzerrungspotenzials vorzunehmen, daher wird auf eine Bewertung verzichtet. Abkürzungen: ITT: Intention to treat; Neuro-QoL: Quality of Life in Neurological Disorders.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie VIBRANCE-MG ist eine offene, einarmige, multizentrische Phase-2/3-Studie, für die gemäß Modulvorlage keine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene vorzunehmen ist.

Für die patientenberichteten Endpunkte sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Studienteilnehmer zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument *Neuro-QoL Pediatric Fatigue* vor der Verabreichung an Infusionstagen durchgeführt. Der Endpunkt *Neuro-QoL Pediatric Fatigue* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche Studienteilnehmer der Kohorte 1 (≥ 12 Jahre) umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt somit adäquat umgesetzt.

Die in der Studie VIBRANCE-MG erhobenen patientenberichteten Endpunkte sind im Studienprotokoll und Statistischen Analyseplan präspezifiziert. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar. Sonstige verzerrende Aspekte wurden nicht identifiziert.

Tabelle 4-133: Rücklaufquoten für *Neuro-QoL Pediatric Fatigue* für die ITT-Population - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Intervall-Datenschnitt

Visite	VIBRANCE-MG			
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung ^a		Rücklaufquoten ITT-Population ^b	
	Nipocalimab + SoC		Nipocalimab + SoC	
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Baseline	8	8 (100,0%)	8	8 (100,0%)
Woche 4	8	7 (87,5%)	8	7 (87,5%)
Woche 8	8	8 (100,0%)	8	8 (100,0%)
Woche 12	8	7 (87,5%)	8	7 (87,5%)
Woche 16	8	7 (87,5%)	8	7 (87,5%)
Woche 20	8	7 (87,5%)	8	7 (87,5%)
Woche 24	8	7 (87,5%)	8	7 (87,5%)
a: Rücklaufquote Population unter Beobachtung: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteter Fragebögen. Fragebögen werden von all denjenigen Studienteilnehmern erwartet, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt die Studienbehandlung noch nicht abgebrochen haben. Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet. b: Rücklaufquote ITT-Population: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteter Fragebögen. Fragebögen werden erwartet von allen Studienteilnehmern der ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer. Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet. Abkürzungen: ITT: Intention to treat; n: Anzahl gültiger Ereignisse; Neuro-QoL: Quality of Life in Neurological Disorders; SoC: Standard of Care. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (90).				

Die Rücklaufquoten für die Population unter Behandlung für den Endpunkt *Neuro-QoL Pediatric Fatigue* liegen zu Baseline bei 100,0% und zu Woche 24 bei 87,5 %.

Wird der Rücklauf für alle Patienten erwartet, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch am Leben sind, so liegt die Rücklaufquote zu Baseline bei 100,0% und bleibt bis Woche 24 bei Werten von mindestens 87,5 %.

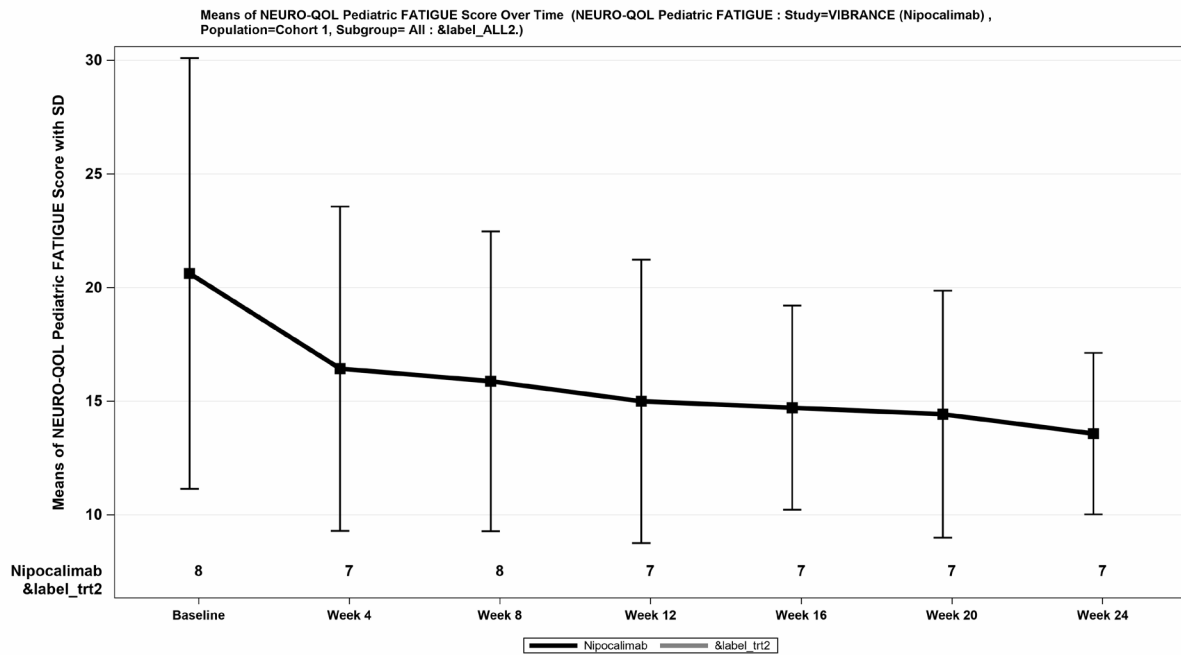
Insgesamt ergibt sich eine hohe Rücklaufquote im Endpunkt *Neuro-QoL Pediatric Fatigue*. Da es sich bei der Studie VIBRANCE-MG um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene vorgenommen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Neuro-QoL Pediatric Fatigue für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.2.3.3.7.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Neuro-QoL Pediatric Fatigue – Verlaufswerte

Tabelle 4-134: Verlaufswerte für *Neuro-QoL Pediatric fatigue* für die ITT-Population – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Intervall-Datenschnitt

Visite	VIBRANCE-MG		
	Nipocalimab + SoC		
	N	MW	SD
Baseline	8	20,625	9,471
Woche 4	7	16,429	7,138
Woche 8	8	15,875	6,600
Woche 12	7	15,000	6,245
Woche 16	7	14,714	4,499
Woche 20	7	14,429	5,442
Woche 24	7	13,571	3,552
Abkürzungen: ITT: Intention to treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; Neuro-QoL: Quality of Life in Neurological Disorders; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SoC: Standard of Care. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (90).			



Die Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (90).

Abbildung 4-18: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *Neuro-QoL Pediatric Fatigue* weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Intervall-Datenschnitt

4.3.2.3.3.7.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Neuro-QoL Pediatric Fatigue – Ergebnisse

Tabelle 4-135: Ergebnisse für *Neuro-QoL Pediatric Fatigue* für die ITT-Population - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Intervall-Datenschnitt

Studie	Nipocalimab + SoC ^a					
	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24	
	N ^b	MW±SD	N ^b	MW±SD	N ^b	MW±SD ^c
VIBRANCE-MG	8	20,60±9,47	7	13,60±3,55	7	-6,90±7,03
a: Die Studienteilnehmer erhielten Nipocalimab zusätzlich zur Standardtherapie. b: N zu Baseline und Woche 24 ist die Anzahl der Studienteilnehmer mit einem nicht fehlenden Wert zum angegebenen Zeitpunkt. N für die Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24 ist die Anzahl der Studienteilnehmer mit nicht fehlenden Werten zu Baseline und Woche 24. c: Mittlere Änderung bestimmt für die 7 Teilnehmer, bei denen zu Woche 24 und zu Baseline eine Messung vorliegt. Abkürzungen: MW: Mittelwert; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; Neuro-QoL: Quality of Life in Neurological Disorders; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SoC: Standard of Care. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (90).						

Der *Neuro-QoL Pediatric Fatigue* liegt zu Baseline bei 20,60 (SD ±9,47) und sinkt unter der 24-wöchigen Behandlung mit Nipocalimab auf 13,60 (SD ±3,55) ab. Dies entspricht einer Verbesserung um -6,90 (SD ±7,03) im Mittelwert.

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – PedsQLTabelle 4-136: Operationalisierung von *PedsQL*

Studie	Operationalisierung
VIBRANCE-MG	Der <i>PedsQL</i> ist ein generisches patientenberichtetes Instrument zur Bewertung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Das Instrument umfasst 23 Items anhand derer die krankheitsbedingten Auswirkungen auf körperliche, emotionale, soziale und schulische Aktivitäten und Funktionen erfasst wird (111). Jedes Item wird auf einer 5-Punkte Likert-Skala bewertet (0=nie, 1=selten, 2=manchmal, 3=häufig, 4=nahezu immer). Der Gesamtscore nimmt Werte zwischen 0 bis 100 Punkten an. Dabei repräsentieren höhere Werte eine bessere Gesundheitsbezogene Lebensqualität. Der Gesamtscore fehlt, wenn ein Item nicht erfasst wurde. Der <i>PedsQL</i> wird zu folgenden Zeitpunkten erhoben: • In der aktiven Behandlungsphase an Tag 1 sowie in den Wochen 12 und 24 (oder bei der Visite zum Ende der Behandlungsphase) Teilnehmer, die die Behandlung während der aktiven Behandlungsphase aus irgendeinem Grund abbrechen, einschließlich einer klinischen Verschlechterung, die einen Krankenhausaufenthalt oder eine Notfalltherapie erforderlich macht, sollten die Untersuchungen gemäß Aktivitätenplan bis Woche 24 fortsetzen (6). Kann ein Studienteilnehmer an den geplanten Untersuchungen nicht bis Woche 24 teilnehmen, soll eine Visite nach Abbruch der Studienmedikation so schnell wie möglich erfolgen sowie 8 Wochen nach letzter Dosis der Studienmedikation eine Safety-Follow-up Visite (6). Alle Wirksamkeitsbeurteilungen müssen ungefähr zur selben Tageszeit (± 2 Stunden) wie beim Screening und vor der Verabreichung an Infusionstagen durchgeführt werden. Die folgenden PROs müssen zuerst durchgeführt werden: <i>Neuro-QoL-Pediatric-Fatigue</i>, <i>PGIS</i>, <i>PGIC</i>, <i>PedsQL</i>, <i>EQ-5D-3L-Y</i>, gefolgt von <i>MG-ADL</i> und dann <i>QMG</i> (in dieser Reihenfolge). <i>Auswertung:</i> Es wird die mittlere Änderung zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline dargestellt. Die Baseline ist definiert als der zuletzt verfügbare Wert an oder vor dem Studienbesuch an Tag 1. Die Analysen werden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2.5 erläuterten Methodik durchgeführt. <i>Analyse-Population:</i> Die Auswertung erfolgt innerhalb der ITT-Population. <i>Datenschnitt:</i> Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den 2. Intervall-Datenschnitt vom 23. August 2024. Abkürzungen: EQ-5D-3L-Y: EuroQoL-5 Dimensions-3 Level Youth; ITT: Intention to treat; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; Neuro-QoL: Quality of Life in Neurological Disorders; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PRO: Patientenberichtete Ergebnisse (Patient Reported Outcomes); QMG: Quantitative Myasthenia Gravis.

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 4-137: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *PedsQL* in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VIBRANCE	- ^a	nein	ja	ja	ja	- ^a
a: Für nicht randomisierte Studien ist gemäß der Modulvorlage keine Einstufung des Verzerrungspotenzials vorzunehmen, daher wird auf eine Bewertung verzichtet. Abkürzungen: ITT: Intention to treat; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie VIBRANCE-MG ist eine offene, einarmige, multizentrische Phase-2/3-Studie, für die gemäß Modulvorlage keine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene vorzunehmen ist.

Für die patientenberichteten Endpunkte sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Studienteilnehmer zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument *PedsQL* vor der Verabreichung an Infusionstagen durchgeführt. Der Endpunkt *PedsQL* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche Studienteilnehmer der Kohorte 1 (≥ 12 Jahre) umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt somit adäquat umgesetzt.

Die in der Studie VIBRANCE-MG erhobenen patientenberichteten Endpunkte sind im Studienprotokoll und Statistischen Analyseplan präspezifiziert. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar. Sonstige verzerrende Aspekte wurden nicht identifiziert.

Tabelle 4-138: Rücklaufquoten für *PedsQL* für die ITT-Population - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Intervall-Datenschnitt

Visite	VIBRANCE-MG			
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung ^a		Rücklaufquoten ITT-Population ^b	
	Nipocalimab + SoC		Nipocalimab + SoC	
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Baseline	8	8 (100,0%)	8	8 (100,0%)
Woche 12	8	8 (100,0%)	8	8 (100,0%)
Woche 24	8	7 (87,5%)	8	7 (87,5%)

a: Rücklaufquote Population unter Beobachtung: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteter Fragebögen. Fragebögen werden von all denjenigen Studienteilnehmern erwartet, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt die Studienbehandlung noch nicht abgebrochen haben. Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet.

b: Rücklaufquote ITT-Population: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteter Fragebögen. Fragebögen werden erwartet von allen Studienteilnehmern der ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer. Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet.

Abkürzungen: ITT: Intention to treat; n: Anzahl gültiger Ereignisse; *PedsQL*: Pediatric Quality of Life Inventory; SoC: Standard of Care.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (90).

Die Rücklaufquoten für die Population unter Behandlung für den Endpunkt *PedsQL* liegen zu Baseline bei 100,0 % und zu Woche 24 bei 87,5 %.

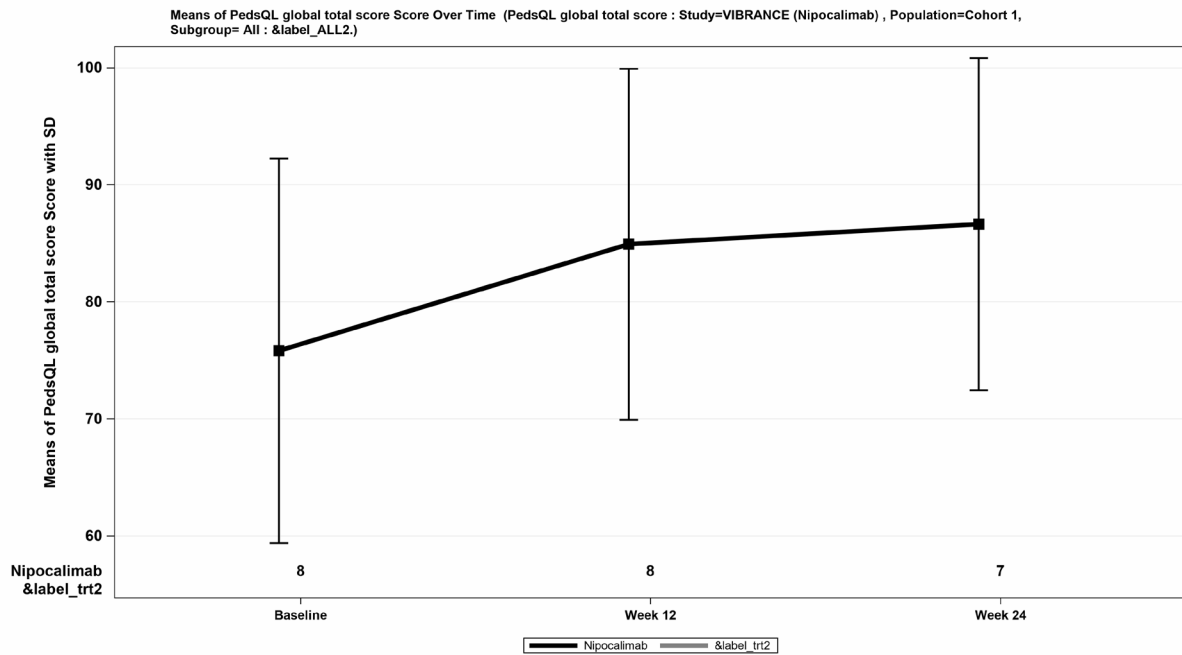
Wird der Rücklauf für alle Patienten erwartet, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch am Leben sind, so liegt die Rücklaufquote zu Baseline bei 100,0 % und bleibt zu Woche 24 bei Werten von mindestens 87,5 %.

Insgesamt ergibt sich eine hohe Rücklaufquote im Endpunkt *PedsQL*. Da es sich bei der Studie VIBRANCE-MG um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene vorgenommen.

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

4.3.2.3.3.8.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – PedsQL – VerlaufswerteTabelle 4-139: Verlaufswerte für *PedsQL* für die ITT-Population – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Intervall-Datenschnitt

Visite	VIBRANCE-MG		
	Nipocalimab + SoC		
	N	MW	SD
Baseline	8	75,815	16,420
Woche 12	8	84,918	14,999
Woche 24	7	86,646	14,182
Abkürzungen: ITT: Intention to treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SoC: Standard of Care. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (90).			



Die Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (90).

Abbildung 4-19: Graphische Darstellung der Verlaufswerte des Erhebungsinstruments *PedsQL* weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Intervall-Datenschnitt

4.3.2.3.3.8.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – PedsQL – ErgebnisseTabelle 4-140: Ergebnisse für *PedsQL* für die ITT-Population – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Intervall-Datenschnitt

Studie	Nipocalimab + SoC ^a					
	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24	
	N ^b	MW±SD	N ^b	MW±SD	N ^b	MW±SD ^c
VIBRANCE-MG	8	75,82±16,42	7	86,65±14,18	7	8,23±10,14
a: Die Studienteilnehmer erhielten Nipocalimab zusätzlich zur Standardtherapie. b: N zu Baseline und Woche 24 ist die Anzahl der Studienteilnehmer mit einem nicht fehlenden Wert zum angegebenen Zeitpunkt. N für die Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24 ist die Anzahl der Studienteilnehmer mit nicht fehlenden Werten zu Baseline und Woche 24. c: Mittlere Änderung bestimmt für die 7 Teilnehmer, bei denen zu Woche 24 und zu Baseline eine Messung vorliegt. Abkürzungen: MW: Mittelwert; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SoC: Standard of Care. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (90).						

Der *PedsQL* liegt zu Baseline bei 75,82 (SD ±16,42) und steigt unter der 24-wöchigen Behandlung mit Nipocalimab auf 86,65 (SD ±14,18) ab. Dies entspricht einer Verbesserung um 8,23 (SD ±10,14) im Mittelwert.

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3.9 Verträglichkeit – UE

Tabelle 4-141: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
VIBRANCE-MG	In der Studie VIBRANCE-MG werden alle ab der Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation auftretenden therapiebedingten unerwünschte Ereignisse (Treatment-Emergent Adverse Events, TEAE) in die Analyse einbezogen. Die Codierung der UE wird gemäß MedDRA v26.1 vorgenommen (9, 81). Teilnehmer der Studie VIBRANCE-MG die die Behandlung während der aktiven Behandlungsphase aus jeglichen Gründen (inklusive einer klinischen Verschlechterung, die einen Krankenhausaufenthalt oder eine Notfalltherapie erforderlich macht) vorzeitig abbrechen, sollen die Untersuchungen gemäß Aktivitätenplan bis Woche 24 fortsetzen, was eine weitere Erhebung der UE inkludiert. Kann ein Studienteilnehmer an den geplanten Untersuchungen nicht bis Woche 24 teilnehmen, soll eine Visite nach Abbruch der Studienmedikation so schnell wie möglich erfolgen sowie 8 Wochen nach letzter Dosis der Studienmedikation eine Safety-Follow-up Visite (6). Im Rahmen der Nutzenbewertung werden die folgenden Gesamtraten der Verträglichkeit dargestellt: • <i>Jegliche UE (ergänzend dargestellt)</i> • <i>SUE</i> • <i>UE, die zum Tod führen</i> • <i>UE, die zum Therapieabbruch führen</i> Weiterführend erfolgt eine Darstellung der Verträglichkeit auf Ebene der nach MedDRA kodierten SOC und PT. Die auftretenden SOC und PT werden, wenn erforderlich, entsprechend der MedDRA-Datenbank von der englischen Sprache in die deutsche Sprache übersetzt. Die folgenden <i>UE von besonderem Interesse</i> sind präspezifiziert und werden im vorliegenden Dossier berichtet. Die MedDRA-Suchbegriffe bzw. Definitionen der <i>UE von besonderem Interesse</i> sind dem SAP zu entnehmen (3, 5): • Infektionen • Hypoalbuminämie • Opportunistische Infektionen • Venöse Thromboembolie • Infusionsreaktion • Reaktion an der Infusionstelle • Serumkrankheitsähnliche Reaktion • Anaphylaktische Reaktion • Möglicherweise verbunden mit Glukokortikoidtoxizität • Potenziell mit Missbrauch in Verbindung stehend • Hyperlipidämie • Aktivierung eines latenten Virus • Myasthenia gravis • Überempfindlichkeitsreaktion • Suizidgedanken und suizidales Verhalten • MACE <i>Auswertung:</i> Es erfolgt eine vollständige deskriptive Darstellung der Patienten mit Ereignis ohne Anwendung von Schwellenwerten. Die Analysen werden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2.5 erläuterten Methodik durchgeführt.

Studie	Operationalisierung
	<i>Analyse-Population:</i> Die Auswertung erfolgt innerhalb der Safety-Population. <i>Datenschnitt:</i> Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den 2. Intervall-Datenschnitt vom 23. August 2024.
Abkürzungen: CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; gMG: generalisierte Myasthenia gravis; ITT: Intention to treat; MACE: Schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (Major Adverse Cardiovascular Event); MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Terms; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan; SOC: System Organ Classes; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TEAE: Treatment-Emergent Adverse Events; UE: unerwünschtes Ereignis.	

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 4-142: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *unerwünschte Ereignisse* in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Endpunkt	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VIBRANCE-MG	Jegliche UE	- ^a	nein	ja	ja	ja	- ^a
	SUE	- ^a	nein	ja	ja	ja	- ^a
	UE, die zum Tod führen	- ^a	nein	ja	ja	ja	- ^a
	UE, die zum Therapieabbruch führen	- ^a	nein	ja	ja	ja	- ^a
a: Für nicht randomisierte Studien ist gemäß der Modulvorlage keine Einstufung des Verzerrungspotenzials vorzunehmen, daher wird auf eine Bewertung verzichtet. Abkürzungen: ITT: Intention to treat; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: unerwünschtes Ereignis.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie VIBRANCE-MG ist eine offene, einarmige, multizentrische Phase-2/3-Studie, für die gemäß Modulvorlage keine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene vorzunehmen ist.

Die Erhebung der Daten zur Verträglichkeit erfolgt nicht verblindet. Der behandelnde Arzt dokumentiert die unerwünschten Ereignisse. Anschließend erfolgt eine Codierung dieser nach MedDRA. Der Endpunkt *UE* wird innerhalb der Safety-Population ausgewertet, diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Dies entspricht in der Studie VIBRANCE-MG der ITT-Population. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt somit adäquat umgesetzt.

Die in der Studie VIBRANCE-MG erhobenen *UE* sind im Studienprotokoll und Statistischen Analyseplan präspezifiziert. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar. Sonstige verzerrende Aspekte wurden nicht identifiziert.

Da es sich bei der Studie VIBRANCE-MG um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene vorgenommen.

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.

4.3.2.3.3.9.1 Unerwünschte Ereignisse – Gesamtrate – weitere UntersuchungenTabelle 4-143: Ergebnisse für *unerwünschte Ereignisse* für die Safety-Population – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Intervall-Datenschnitt

Studie	Nipocalimab + SoC ^a	
	Patienten N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)
Jegliche UE (ergänzend dargestellt)		
VIBRANCE-MG	8	8 (100%)
SUE		
VIBRANCE-MG	8	0 (0%)
UE, die zum Tod führen		
VIBRANCE-MG	8	0 (0%)
UE, die zum Abbruch mindestens einer Komponente der Studienmedikation führen		
VIBRANCE-MG	8	0 (0%)
a: Die Studienteilnehmer erhielten Nipocalimab zusätzlich zur Standardtherapie. b: Analysepopulation: Safety-Population. Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; SoC: Standard of Care; UE: unerwünschtes Ereignis. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (90).		

Zum 2. Intervall-Datenschnitt zeigen sich für den Endpunkt *Jegliche unerwünschten Ereignisse* 8 Ereignisse (100 %).

Zum 2. Intervall-Datenschnitt zeigen sich für den Endpunkt *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen* und *Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch mindestens einer Komponente der Studienmedikation* führen 0 Ereignisse (0 %).

4.3.2.3.3.9.2 Unerwünschte Ereignisse – Detaildarstellung der primären SOC und den jeweiligen PT – weitere Untersuchungen

Jegliche unerwünschten Ereignisse

Tabelle 4-144: Detaildarstellung *jegliche unerwünschter Ereignisse* nach der Klassifikation SOC und PT für die Safety-Population – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Intervall-Datenschnitt

Studie VIBRANCE-MG	Nipocalimab + SoC
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Gesamte SOC	5/8 (62,5%)
Nasopharyngitis	3/8 (37,5%)
COVID-19	2/8 (25,0%)
Bakterielle Vaginose	1/8 (12,5%)
Grippe	1/8 (12,5%)
Infektion der oberen Atemwege	1/8 (12,5%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Gesamte SOC	3/8 (37,5%)
Schmerzen Oberbauch	1/8 (12,5%)
Diarrhoe	1/8 (12,5%)
Glossitis	1/8 (12,5%)
Übelkeit	1/8 (12,5%)
Stomatitis	1/8 (12,5%)
Erbrechen	1/8 (12,5%)
Erkrankungen des Nervensystems	
Gesamte SOC	3/8 (37,5%)
Kopfschmerz	1/8 (12,5%)
Migräne	1/8 (12,5%)
Somnolenz	1/8 (12,5%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Gesamte SOC	2/8 (25,0%)
Gesichtsödem	1/8 (12,5%)
Ermüdung	1/8 (12,5%)
Untersuchungen	
Gesamte SOC	2/8 (25,0%)
Cholesterin im Blut erhöht	1/8 (12,5%)
Blutdruck erhöht	1/8 (12,5%)
Leukozytenzahl erhöht	1/8 (12,5%)

Studie VIBRANCE-MG	Nipocalimab + SoC
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Gesamte SOC	1/8 (12,5%)
Anämie	1/8 (12,5%)
Erkrankungen des Immunsystems	
Gesamte SOC	1/8 (12,5%)
Jahreszeitbedingte Allergie	1/8 (12,5%)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Gesamte SOC	1/8 (12,5%)
Hypercholesterinämie	1/8 (12,5%)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Gesamte SOC	1/8 (12,5%)
Muskelspasmen	1/8 (12,5%)
a: Analyse-Population: Safety-Population. Abkürzungen: COVID-19: Coronavirus Disease 2019; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; SOC: System Organ Class; SoC: Standard of Care; UE: unerwünschtes Ereignis. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (90).	

Zum 2. Intervall-Datenschnitt zeigen sich für den Endpunkt *Jegliche unerwünschten Ereignisse* in der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* 5 Ereignisse (62,5 %), in der SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* 3 Ereignisse (37,5 %), in der SOC *Erkrankungen des Nervensystems* 3 Ereignisse (37,5 %), in der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* 2 Ereignisse (25,0 %), in der SOC *Untersuchungen* 2 Ereignisse (25,0 %), in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* 1 Ereignis (12,5 %), in der SOC *Erkrankungen des Immunsystems* 1 Ereignis (12,5 %), in der SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* 1 Ereignis (12,5 %) und in der SOC *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen* 1 Ereignis (12,5 %).

Zum 2. Intervall-Datenschnitt zeigen sich für den Endpunkt *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen und Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch mindestens einer Komponente der Studienmedikation führen* 0 Ereignisse (0 %), somit entfällt eine Darstellung nach der Klassifikation SOC und PT.

4.3.2.3.3.9.3 Unerwünschte Ereignisse – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – weitere Untersuchungen

Zum 2. Intervall-Datenschnitt zeigen sich für den Endpunkt *UE von besonderem Interesse* 0 Ereignisse (0 %), somit entfällt eine Darstellung nach dem jeweiligen UE von besonderem Interesse.

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3.10 Verträglichkeit – C-SSRS

Tabelle 4-145: Operationalisierung von C-SSRS

Studie	Operationalisierung
VIBRANCE-MG	Die C-SSRS ist ein standardisiertes, halbstrukturiertes Erhebungsinstrument, das von klinischem Fachpersonal eingesetzt wird, um das Auftreten, die Schwere sowie die Häufigkeit von Suizidgedanken und suizidalen Verhaltensweisen innerhalb eines definierten Beobachtungszeitraums systematisch zu erfassen. Die C-SSRS ist als Interviewleitfaden konzipiert, dessen Items in Form direkt formulierter Fragen vorliegen. Die Antworten werden binär (Ja/Nein) erhoben und erlauben eine klare Zuordnung der Ergebnisse zu festgelegten Kategorien. Die Kategorien sind entlang eines Schweregrades geordnet, der sowohl suizidale Ideation (Gedanken) als auch suizidales Verhalten umfasst. Das Instrument differenziert dabei zwischen verschiedenen Manifestationen und Intensitäten der Suizidalität (82). Im Rahmen der Studie VIBRANCE-MG werden suizidale Gedanken und Verhaltensweisen zum Screening und zu Baseline sowie das Auftreten interventionsassoziierter suizidaler Gedanken und suizidalen Verhaltens im Studienverlauf mithilfe der C-SSRS systematisch erhoben und bewertet. Dabei werden zwei Versionen des interviewbasierten C-SSRS eingesetzt: Die Baseline/Screening-Version wird während der Screening-Visite eingesetzt und erfragt sowohl für die bisherige Lebenszeit als auch für die letzten 6 Monate. Die „Seit der letzten Visite“-Version wird bei allen folgenden Visiten bei denen C-SSRS erhoben wird bis zum Ende der Studie verwendet und erfragt für den Zeitraum seit der letzten Visite. Die Zeitpunkte für die Durchführung der C-SSRS sind (nach Durchführung der Wirksamkeitsuntersuchungen): • Zum Screening (C-SSRS Children's Baseline/Screening, Version 6/23/10 (83)) sowie während der aktiven Behandlungsphase (C-SSRS Children's Since Last Visit, Version 6/23/10 (84)) an Tag 1 sowie in den Wochen 4, 8, 12, 16, 20 und 24 (oder bei der Visite zum Ende der Behandlungsphase) <i>Auswertung:</i> Es erfolgt eine vollständige deskriptive Darstellung der Patienten mit Ereignis in den 3 Kategorien ohne Anwendung von Schwellenwerten. Die Analysen werden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2.5 erläuterten Methodik durchgeführt. <i>Analyse-Population:</i> Die Auswertung erfolgt innerhalb der Safety-Population. <i>Datenschnitt:</i> Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den 2. Intervall-Datenschnitt vom 23. August 2024.
Abkürzungen: C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale.	

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 4-146: Bewertung des Verzerrungspotenzials für C-SSRS in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VIBRANCE	- ^a	nein	ja	ja	ja	- ^a
a: Für nicht randomisierte Studien ist gemäß der Modulvorlage keine Einstufung des Verzerrungspotenzials vorzunehmen, daher wird auf eine Bewertung verzichtet. Abkürzungen: C-SSRS: Columbia Suicide Severity Rating Scale; ITT: Intention to treat.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie VIBRANCE-MG ist eine offene, einarmige, multizentrische Phase-2/3-Studie, für die gemäß Modulvorlage keine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene vorzunehmen ist.

Für die patientenberichteten Endpunkte sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Studienteilnehmer zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument C-SSRS vor der Verabreichung an Infusionstagen durchgeführt. Der Endpunkt C-SSRS wird innerhalb der Safety-Population ausgewertet, diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Dies entspricht in der Studie VIBRANCE-MG der ITT-Population. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt somit adäquat umgesetzt.

Die in der Studie VIBRANCE-MG erhobenen patientenberichteten Endpunkte sind im Studienprotokoll und Statistischen Analyseplan präspezifiziert. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar. Sonstige verzerrende Aspekte wurden nicht identifiziert.

Tabelle 4-147: Rücklaufquoten für C-SSRS für die Safety-Population – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Intervall-Datenschnitt

Visite	VIBRANCE-MG			
	Rücklaufquoten Population unter Behandlung ^a		Rücklaufquoten Safety-Population ^b	
	Nipocalimab + SoC		Nipocalimab + SoC	
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Baseline	8	8 (100,0%)	8	8 (100,0%)
Woche 4	8	8 (100,0%)	8	8 (100,0%)
Woche 8	8	8 (100,0%)	8	8 (100,0%)
Woche 12	8	8 (100,0%)	8	8 (100,0%)
Woche 16	8	8 (100,0%)	8	8 (100,0%)
Woche 20	8	7 (87,5%)	8	7 (87,5%)
Woche 24	8	7 (87,5%)	8	7 (87,5%)

a: Rücklaufquote Population unter Beobachtung: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteter Fragebögen. Fragebögen werden von all denjenigen Studienteilnehmern erwartet, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt die Studienbehandlung noch nicht abgebrochen haben. Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet.

b: Rücklaufquote ITT-Population: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteter Fragebögen. Fragebögen werden erwartet von allen Studienteilnehmern der ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer. Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet.

Abkürzungen: C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; ITT: Intention to treat; n: Anzahl gültiger Ereignisse; SoC: Standard of Care.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (90).

Die Rücklaufquoten für die Population unter Behandlung für den Endpunkt C-SSRS liegen zu Baseline bei 100,0 % und zu Woche 24 bei 87,5 %.

Wird der Rücklauf für alle Patienten erwartet, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch am Leben sind, so liegt die Rücklaufquote zu Baseline bei 100,0 % und bleibt bis Woche 24 bei Werten von mindestens 87,5 %.

Insgesamt ergibt sich eine hohe Rücklaufquote im Endpunkt C-SSRS. Da es sich bei der Studie VIBRANCE-MG um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene vorgenommen.

4.3.2.3.3.10.1 Verträglichkeit – C-SSRS – Verlaufswerte

Bei den Suizidgedanken, suizidales Verhalten und selbstverletzendes Verhalten, gemessen über den C-SSRS sind in der Studie VIBRANCE-MG im Interventionsarm bis Woche 24 jeweils 0 Ereignisse aufgetreten (jeglichen Schweregrades bzw. jeglicher Kategorie).

4.3.2.3.3.10.2 Verträglichkeit – C-SSRS – Ergebnisse

Bei den Suizidgedanken, suizidales Verhalten und selbstverletzendes Verhalten, gemessen über den C-SSRS sind in der Studie VIBRANCE-MG im Interventionsarm und im Kontrollarm bis Woche 24 jeweils 0 Ereignisse aufgetreten (jeglichen Schweregrades bzw. jeglicher Kategorie). Aus diesem Grund entfällt die Darstellung binärer Auswertungen.

Tabelle 4-148: Schwerste Post-Baseline Ausprägung für C-SSRS im Vergleich zur Baseline die Safety-Population aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Intervall-Datenschnitt

Baseline Kategorie	Nipocalimab + SoC Schlechteste Post-Baseline Kategorie		
	Keine Suizidgedanken oder suizidales Verhalten	suizidale Gedanken	suizidales Verhalten
Keine Suizidgedanken oder suizidales Verhalten	8	0	0
Suizidale Gedanken	0	0	0
Suizidales Verhalten	0	0	0
Gesamt	8	0	0
Abkürzungen: C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; SoC: Standard of Care. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (90).			

Zum 2. Intervall-Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes C-SSRS keine Ereignisse, alle Studienteilnehmer haben über die Studiendauer hinweg den C-SSRS in allen Kategorien mit „Nein“ beantwortet.

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

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die 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.

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind unter Abschnitt 4.3.2.3.2.11 aufgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.11 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Für die Studie VIBRANCE-MG wurde ausschließlich die Subgruppe *Kohorte* (Kohorte 1: Jugendliche zwischen 12 und <18 Jahren vs. Kohorte 2: Kinder zwischen 2 und <12 Jahren) als zu untersuchende Subgruppe präspezifiziert (5). Für das vorliegende Anwendungsgebiet ist ausschließlich Kohorte 1 relevant, für die eine Darstellung im Dossier erfolgt. Somit entfällt eine Darstellung der präspezifizierten Subgruppe für die Studie VIBRANCE-MG.

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).

Tabelle 4-149: Liste der für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und der dazugehörigen Quellen

80202135MYG2001 (NCT05265273, VIBRANCE-MG)
An Open-Label Uncontrolled Multicenter Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety and Activity of Nipocalimab in Children Aged 2 to Less Than 18 Years With Generalized Myasthenia Gravis
Studiendokumente
Studienprotokoll VIBRANCE-MG (112). Amendments 1-5 (6, 113-116)
Statistischer Analyseplan VIBRANCE-MG Version 3.0 (5)
Studienbericht VIBRANCE-MG (1. Intervall-Datenschnitt) (110, 117, 118)
Studienbericht VIBRANCE-MG (2. Intervall-Datenschnitt) (81)
Johnson & Johnson Zusatzanalysen VIBRANCE-MG (90)
Studienregistereinträge
ClinicalTrials.gov NCT05265273 (107)
EU-CTR EudraCT 2021-002479-20 (108)
CTIS EUCT-2022-502539-21-00 (109)

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.

Die Aussagekraft der Nachweise zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Nipocalimab + SoC ergibt sich in dem zu bewertenden Teilanwendungsgebiet für jugendliche Patienten im Alter von 12-17 Jahren mit Anti-AChR-positiver nicht-refraktärer oder Anti-MuSK-positiver gMG, die für eine Zusatztherapie zur Standardtherapie in Frage kommen, im Rahmen eines Evidenztransfers aus den patientenrelevanten Endpunkten der Erwachsenenstudie VIVACITY-MG3. Die im Rahmen der Nutzenbewertung geltende Mindestvoraussetzung für einen Evidenztransfer (vergleichbarer Wirkmechanismus und PK, vergleichbares Erkrankungsbild sowie vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit zwischen den Jugendlichen und Erwachsenen im Anwendungsgebiet) werden im Rahmen der Nutzenbewertung ausführlich geprüft (s. Abschnitt 4.2.5.2.1) und werden durch Johnson & Johnson als bestätigt angesehen.

Bei der Studie VIVACITY-MG3 handelt es sich um die multizentrische, verblindete, randomisierte und kontrollierte Phase-3-Zulassungsstudie von Nipocalimab der Evidenzstufe 1b. Die Studie VIVACITY-MG3 liefert einen direkten Vergleich gegenüber der für die Anti-AChR-positiven nicht-refraktären oder Anti-MuSK-positiven jugendlichen Patienten definierten zVT BSC.

Die in der Studie untersuchten und für die Nutzenbewertung herangezogenen patientenrelevanten Endpunkte sind im betrachteten Anwendungsgebiet etabliert und wurden gemäß standardisierten Verfahren erfasst und ausgewertet. Die Patientenrelevanz dieser Endpunkte wird in Abschnitt 4.2.5.2.3 begründet. Das Verzerrungspotenzial und die methodische Qualität der Studie VIVACITY-MG3 werden transparent entlang der Kriterien der CONSORT sowie der Cochrane-Kriterien beschrieben (Anhang 4-E und Anhang 4-F).

Das Verzerrungspotential auf Ebene der Endpunkte *MG-ADL*, *QMG*, *EQ-5D VAS*, *PGIS*, *PGIC*, *Neuro-QoL Fatigue*, *MG-QoL15r*, *C-SSRS* und der *unerwünschten Ereignisse* wird als niedrig eingestuft. Auch auf Studienebene wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

Es kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse der Studie VIVACITY-MG3 unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Daten assoziiert sind, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind (s. Abschnitt 4.3.1.2.1.10).

Studie VIBRANCE-MG unterstützt Durchführbarkeit des Evidenztransfers

Die Zulassung von Nipocalimab bei jugendlichen Patienten im Alter von 12-17 Jahren wird von der EMA sowohl durch die pädiatrische, multizentrische, nicht vergleichende Open-Label Phase-2/3-Studie VIBRANCE-MG als auch durch die gegebene Übertragbarkeit der Wirksamkeits- und Verträglichkeitsergebnisse der erwachsenen Patientenpopulation aus der Studie VIVACITY-MG3 auf die Population der Jugendlichen begründet (8). Im Einklang mit dem Vorgehen der EMA wird ein Evidenztransfer von erwachsenen auf jugendliche Patienten vorgenommen und der Nachweis für den Zusatznutzen anhand der Erwachsenenstudie VIVACITY-MG3 abgeleitet (14). Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse aus dem Finalen Datenschnitt der Studie VIVACITY-MG3 (CCO: 17. November 2023) sowie dem 2. Intervall-Datenschnitt der Studie VIBRANCE-MG (CCO: 23. August 2024) dargestellt. Die Ergebnisse der einarmigen, offenen, unkontrollierten Studie VIBRANCE-MG dienen dabei der Bestätigung des Kriteriums zur vergleichbaren Wirksamkeit und Verträglichkeit von Jugendlichen und Erwachsenen im Anwendungsgebiet. Der Abgleich der Effektrichtungen beider Studien erfolgt in Abschnitt 4.4.2. Die Ableitung des Zusatznutzens, basierend auf der Studie VIVACITY-MG3, erfolgt anschließend ebenfalls in Abschnitt 4.4.2.

Die vorliegende Evidenz erlaubt belastbare Aussagen über das Vorliegen eines medizinischen Zusatznutzens von Nipocalimab bei jugendlichen Patienten im Alter von 12-17 Jahren mit Anti-AChR-positiver nicht-refraktärer oder Anti-MuSK-positiver gMG, die für eine Zusatztherapie zur Standardtherapie in Frage kommen. Der dargestellte Evidenztransfer ist im vorliegenden Fall mit einer verbleibenden Unsicherheit hinsichtlich der Quantifizierbarkeit des Zusatznutzens verbunden.

Studie VIVACITY-MG3 liefert Nachweis nur für jugendliche BSC-Population

Aufgrund abweichender Bestimmung und Aufteilung der nutzenbewertungsrelevanten Teilpopulationen bei den erwachsenen Patienten (BSC unter Berücksichtigung der nur für Erwachsene zugelassen Therapieoptionen nicht als zVT definiert) erfolgt keine Darstellung von Ergebnissen für die Nutzenbewertung dieser spezifischen Teilpopulation auf Basis der Studie VIVACITY-MG3 für die erwachsenen Patienten. Weiterhin erfolgt keine Darstellung von Ergebnissen für die jugendlichen Patienten, für welche Eculizumab und nicht BSC die zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt.

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.

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Nipocalimab und SoC im Vergleich zur zVT Placebo und SoC ergibt sich im Anwendungsgebiet „Jugendliche Patienten (12-17 Jahre) mit gMG, die Antikörper gegen AChR aufweisen und nicht refraktär sind oder Antikörper gegen MuSK aufweisen und die für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie in Frage kommen“ im Rahmen des Evidenztransfers aus den Ergebnissen der Erwachsenenstudie VIVACITY-MG3 entlang der in der Studie erhobenen patientenrelevanten Endpunkte.

Für die Ableitung des Zusatznutzens wird die im Rahmen des Evidenztransfers relevante Teilpopulation bestehend aus Patienten mit Anti-AChR-positiver nicht-refraktärer oder Anti-MuSK-positiver gMG der Studie VIVACITY-MG3 herangezogen. Es werden Ergebnisse aus den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit und Verträglichkeit zum finalen Datenschnitt vom 17. November 2023 berichtet. Liegen statistisch signifikante Ergebnisse vor, wird ergänzend auch das Ergebnis der Subgruppe der Patienten zwischen 18 und 44 Jahren berichtet (Nipocalimab + SoC: N=11; Placebo + SoC: N=17). Die Ergebnisse der Subgruppe dienen zum weiteren Abgleich jüngerer Erwachsener mit den jugendlichen Patienten und sind unter dem Aspekt verringerter Fallzahlen zu betrachten.

Zudem wird in Tabelle 4-150 auf Endpunktebene ein Abgleich der Effektrichtungen zwischen der Erwachsenenstudie VIVACITY-MG3 und einarmigen Studie VIBRANCE-MG vorgenommen, um das Kriterium zur vergleichbaren Wirksamkeit und Verträglichkeit von Jugendlichen und Erwachsenen im Anwendungsgebiet zu prüfen. Die Bestätigung der vergleichbaren Wirksamkeit und Verträglichkeit dient als Grundlage zur Durchführbarkeit des Evidenztransfers. Die Ableitung des Zusatznutzens basiert nach Bestätigung aller Kriterien auf den Daten der Studie VIVACITY-MG3.

Tabelle 4-150: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens basierend auf der Studie VIVACITY-MG3 (VIBRANCE-MG zum Abgleich der Effektrichtungen)

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in den Studien VIVACITY-MG3 (Nipocalimab + SoC vs. Placebo + SoC) und VIBRANCE-MG (Nipocalimab + SoC)	
Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert	
Gesamtbewertung Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens Hinweis für einen geringen Zusatznutzen	
Studie VIVACITY-MG3 (Finaler Datenschnitt, 17.11.2023)	Studie VIBRANCE-MG (2. Intervall-Datenschnitt, 23.08.2024)
Nipocalimab + SoC vs. Placebo + SoC	Nipocalimab + SoC
Mortalität	
Gesamtüberleben	
In den Studien VIVACITY-MG3 und VIBRANCE-MG wurde Mortalität nicht als eigenständiger Endpunkt erhoben, sondern innerhalb der Nutzenkategorie Sicherheit im Rahmen der Erfassung von unerwünschten Ereignissen, die zum Tod führen, untersucht.	
Morbidität	
MG-ADL	
Verbesserung $\geq$ Schwellenwert 4 zu Woche 24: RR=2,81 [1,35; 5,86]; p=0,0059	Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24: MW $\pm$ SD=-2,57 $\pm$ 0,54
Für Patienten zwischen 18 und 44 Jahren: RR=4,12 [1,39; 12,24]; p=0,0108	
QMG	
Verbesserung $\geq$ Schwellenwert 6 zu Woche 24: RR=4,61 [1,41; 15,06]; p=0,0115	Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24: MW $\pm$ SD=-4,93 $\pm$ 3,81
Für Patienten zwischen 18 und 44 Jahren: RR=9,27 [1,29; 66,93]; p=0,0272	
EQ-5D VAS	EQ-5D 5Y VAS
Verbesserung $\geq$ Schwellenwert 15 zu Woche 24: RR=2,10 [0,88; 5,03]; p=0,0944	Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24: MW $\pm$ SD=10,00 $\pm$ 10,80
PGIS	
Verbesserung $\geq$ Schwellenwert 1 zu Woche 24: RR=1,78 [0,94; 3,36]; p=0,0756	Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24: MW $\pm$ SD=-0,90 $\pm$ 0,69
PGIC	
Verbesserung $\geq$ Schwellenwert 1 zu Woche 24: RR=1,30 [0,82; 2,08]; p=0,2658	Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24: MW $\pm$ SD=-2,43 $\pm$ 0,79
Abgleich der Effektrichtungen für Morbidität	
In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich in den Studien VIVACITY-MG3 und VIBRANCE-MG gleichgerichtete Effekte zugunsten von Nipocalimab und SOC	

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in den Studien VIVACITY-MG3 (Nipocalimab + SoC vs. Placebo + SoC) und VIBRANCE-MG (Nipocalimab + SoC)	
Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert	
Gesamtbewertung Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens Hinweis für einen geringen Zusatznutzen	
Studie VIVACITY-MG3 (Finaler Datenschnitt, 17.11.2023)	Studie VIBRANCE-MG (2. Intervall-Datenschnitt, 23.08.2024)
Nipocalimab + SoC vs. Placebo + SoC	Nipocalimab + SoC
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Neuro-QoL Fatigue	Neuro-QoL Pediatric Fatigue
Verbesserung $\geq$ Schwellenwert 12 zu Woche 24: RR=1,32 [0,68; 2,58]; p=0,4088	Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24: MW $\pm$ SD=-6,90 $\pm$ 7,03
MG-QoL15r	
Verbesserung $\geq$ Schwellenwert 12 zu Woche 24: RR=1,35 [0,75; 2,44]; p=0,3212	
	PedsQL
	Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24: MW $\pm$ SD=8,23 $\pm$ 10,14
Ableich der Effektrichtungen für Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
In der Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich in den Studien VIVACITY-MG3 und VIBRANCE-MG gleichgerichtete Effekte zugunsten von Nipocalimab und SOC	
Sicherheit und Verträglichkeit	
Jegliche UE	
40/51 (78,4%) vs. 27/39 (69,2%) RR=1,06 [0,85; 1,33]; p=0,5737	8/8 (100%)
Schwerwiegende UE	
4/51 (7,8%) vs. 4/39 (10,3%) RR=0,67 [0,18; 2,51]; p=0,5534	0/8 (0%)
UE, die zum Tod führen	
1/51 (2,0%) vs. 1/39 (2,6%) RR=0,77 [0,05; 12,64]; p=0,8517	0/8 (0%)
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen	
4/51 (7,8%) vs. 3/39 (7,7%) RR=1,01 [0,25; 4,20]; p=0,9832	0/8 (0%)
UE von besonderem Interesse	
Für die UE von besonderem Interesse liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Nipocalimab und SoC vor.	Für den Endpunkt UE von besonderem Interesse treten keine Ereignisse auf.

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in den Studien VIVACITY-MG3 (Nipocalimab + SoC vs. Placebo + SoC) und VIBRANCE-MG (Nipocalimab + SoC)	
Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert	
Gesamtbewertung Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens Hinweis für einen geringen Zusatznutzen	
Studie VIVACITY-MG3 (Finaler Datenschnitt, 17.11.2023)	Studie VIBRANCE-MG (2. Intervall-Datenschnitt, 23.08.2024)
Nipocalimab + SoC vs. Placebo + SoC	Nipocalimab + SoC
Sonstige statistisch signifikante UE aus SOC und PT ^a	
SOC Erkrankungen des Nervensystems – Jegliche UE 23/51 (45,1%) vs. 5/39 (12,8%) RR=3,44 [1,47; 8,06]; p=0,0045 Für Patienten zwischen 18 und 44 Jahren: RR=4,36 [1,07; 17,77]; p=0,0397 SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Jegliche UE 17/51 (33,3%) vs. 3/39 (7,7%) RR=3,67 [1,14; 11,88]; p=0,0300 Für Patienten zwischen 18 und 44 Jahren: RR=2,91 [0,30; 28,28]; p=0,3575 SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Jegliche UE 16/51 (31,4%) vs. 2/39 (5,1%) RR=6,03 [1,24; 29,29]; p=0,0260 Für Patienten zwischen 18 und 44 Jahren: RR=5,82 [0,75; 45,31]; p=0,0926 PT Ödem peripher Jegliche UE 13,7% vs. 0% (7/51 vs. 0/39) Für Patienten zwischen 18 und 44 Jahren: 18,2% vs. 0% (2/11 vs. 0/16)	SOC Erkrankungen des Nervensystems – Jegliche UE 3/8 (37,5%) SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Jegliche UE 3/8 (37,5%) SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Jegliche UE 2/8 (25,0%) SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Jegliche UE 5/8 (62,5%)

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in den Studien VIVACITY-MG3 (Nipocalimab + SoC vs. Placebo + SoC) und VIBRANCE-MG (Nipocalimab + SoC)	
Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert	
Gesamtbewertung Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens Hinweis für einen geringen Zusatznutzen	
Studie VIVACITY-MG3 (Finaler Datenschnitt, 17.11.2023)	Studie VIBRANCE-MG (2. Intervall-Datenschnitt, 23.08.2024)
Nipocalimab + SoC vs. Placebo + SoC	Nipocalimab + SoC
PT Fieber Jegliche UE 11,8% vs. 0% (6/51 vs. 0/39) Für Patienten zwischen 18 und 44 Jahren: 27,3% vs. 0% (3/11 vs. 0/16) SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen PT Muskelspasmen Jegliche UE 13,7% vs. 0% (7/51 vs. 0/39) Für Patienten zwischen 18 und 44 Jahren: 9,1% vs. 0% (1/11 vs. 0/16)	
C-SSRS	
Für den Endpunkt C-SSRS treten keine Ereignisse auf.	Für den Endpunkt C-SSRS treten keine Ereignisse auf.
Abgleich der Effektrichtungen für Verträglichkeit	
In der Endpunktkategorie Verträglichkeit zeigen sich in den Studien VIVACITY-MG3 und VIBRANCE-MG gleichgerichtete Effekte.	
a: Für die Studie VIBRANCE-MG werden alle Ergebnisse dargestellt, bei denen in einer SOC oder einem PT mehr als ein Ereignis dokumentiert wurde. Abkürzungen: C-SSRS: Columbia Suicide Severity Rating Scale; EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimension Visual Analog Scale; EQ-5D-Y: European Quality of Life 5 Dimension Youth; ITT: Intention to treat; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MG-QoL15r: Revised Myasthenia Gravis Quality of Life –15 Scale; MW: Mittelwert; Neuro-QoL: Quality of Life in Neurological Disorders; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PT: Preferred Term; QMG: Quantitative Myasthenia Gravis; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SOC: System Organ Class; SoC: Standard of Care; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: unerwünschtes Ereignis.	

Abgleich der Effektrichtungen der Studien VIVACITY-MG3 und VIBRANCE-MG

Die Erwachsenenstudie VIVACITY-MG3 und die pädiatrische, einarmige Studie VIBRANCE-MG zeigen über alle Nutzenkategorien sowie über die vergleichbaren Endpunkte hinweg gleichgerichtete Effekte. In den Ergebnissen der Erwachsenenstudie VIVACITY-MG3 sind die Effektschätzer für das RR in den Endpunktkategorien Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Betrachtung der Verbesserung jeweils >1 und zeigen damit konsistent positive Effekte von Nipocalimab + SoC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Placebo + SoC. Die mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24 in der Studie VIBRANCE-MG nimmt in den Endpunkten *MG-ADL*, *QMG*, *PGIS*, *PGIC* und dem *Neuro-QoL Pediatric Fatigue* negative Werte an. Dabei stellen höhere Werte bei allen genannten Instrumenten eine größere Beeinträchtigung dar, sodass die Ergebnisse jeweils als Verbesserung der Krankheitslast bzw. Lebensqualität der jugendlichen Patienten durch Nipocalimab + SoC zu werten sind. Bei den Endpunkten *EQ-5D 5Y VAS* und *PedsQL* repräsentieren höhere Werte jeweils eine niedrigere Beeinträchtigung bzw. eine bessere Lebensqualität, sodass auch hier die Ergebnisse zu den jugendlichen Patienten für konsistent positive Ergebnisse zugunsten von Nipocalimab + SoC sprechen.

Insbesondere in den Endpunkten *MG-ADL* und *QMG*, in denen in der Studie VIVACITY-MG3 statistisch signifikante Verbesserungen zugunsten von Nipocalimab + SoC beobachtet werden (*MG-ADL*: RR=2,81 [1,35; 5,86]; p=0,0059, *QMG*: RR=4,61 [1,41; 15,06]; p=0,0115), zeigen sich übereinstimmend entsprechende gleichgerichtete Effekte für die jugendlichen Patienten in der Studie VIBRANCE-MG (*MG-ADL*: MW $\pm$ SD=-2,57 $\pm$ 0,54, *QMG*: MW $\pm$ SD=-4,93 $\pm$ 3,81). Die beobachteten Mittelwertveränderungen liegen in einer Größenordnung, die – auf individueller Ebene – gemäß S2k-Leitlinie als klinisch bedeutsam einzustufen ist (*MG-ADL* ≥ 2 Punkte, *QMG* ≥ 3 Punkte) (7).

Die EMA bestätigt, dass die Wirksamkeitsergebnisse für die Jugendlichen, mit denen für Erwachsene zu Woche 24 vergleichbar sind (8). Die Wirksamkeitsdaten für die Erwachsenen zu Woche 24 können daher auf die jugendliche Zielpopulation übertragen werden und es kann analog zu den Erwachsenen von einem anhaltenden klinisch relevanten Behandlungseffekt ausgegangen werden.

In der Endpunktkategorie Verträglichkeit zeigen sich in den patientenrelevanten Endpunkten konsistente Ergebnisse, die weder zugunsten noch zuungunsten von Nipocalimab + SoC ausfallen. In beiden Studien treten UE vorwiegend in niedrigeren Schweregraden auf. Schwerwiegende UE, UE, die zum Tod führen und UE, die zum Therapieabbruch führen, treten in der Studie VIVACITY-MG3 nur in geringem Umfang auf und wurden in der Studie VIBRANCE-MG nicht beobachtet. Die statistisch signifikanten SOC bei UE (unabhängig vom Schweregrad), die in der Erwachsenenstudie VIVACITY-MG3 beobachtet wurden, treten in der Studie VIBRANCE-MG unter den Jugendlichen in einem unter Berücksichtigung der kleinen Fallzahlen vergleichbaren Ausmaß wie bei den Erwachsenen auf. Es liegen keine Hinweise vor, die einer Übertragung der Sicherheitsdaten der erwachsenen Patienten zu Woche 24 innerhalb des nutzenbewertungsrelevanten Anwendungsgebietes auf die jugendliche Zielpopulation entgegenstehen.

Der Abgleich der Effektrichtungen beider Studien zeigt konsistente Effekte über alle Endpunktkategorien hinweg. Die vorliegende Evidenz erlaubt die Übertragung der Studiendaten der Erwachsenen (VIVACITY-MG3) auf die Jugendlichen (VIBRANCE-MG) und das Treffen belastbarer Aussagen über das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Nipocalimab bei jugendlichen Patienten im Alter von 12-17 Jahren mit Anti-AChR-positiver nicht-refraktärer oder Anti-MuSK-positiver gMG, die für eine Zusatztherapie zur Standardtherapie in Frage kommen. Die Ableitung des Zusatznutzens basiert im Folgenden auf den Ergebnissen der Studie VIVACITY-MG3, die einen direkten Vergleich gegenüber der für die jugendlichen Patienten relevanten zVT Placebo + SoC ermöglicht.

Ableitung des medizinischen Zusatznutzen

Mortalität

Gesamtüberleben

In der Studie VIVACITY-MG3 wurde Mortalität nicht als eigenständiger Endpunkt erhoben, sondern innerhalb der Nutzendimension Sicherheit im Rahmen der Erfassung von unerwünschten Ereignissen, die zum Tod führen, untersucht.

Morbidität

Der medizinische Nutzen und das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens für die jugendlichen Patienten in der Nutzenkategorie Morbidität wird aus den patientenrelevanten Endpunkten *MG-ADL*, *QMG*, *EQ-5D VAS*, *PGIS* und *PGIC* der Studie VIVACITY-MG3 abgeleitet.

MG-ADL

Für den Endpunkt *MG-ADL* (*Verbesserung $\geq$ Schwellenwert 4*) zeigt sich in der Studie VIVACITY-MG3 zu Woche 24 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nipocalimab + SoC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Placebo + SoC (RR=2,81 [1,35; 5,86]; p=0,0059). Nipocalimab + SoC führt zu einer schnellen und über 24 Wochen anhaltenden, signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung im *MG-ADL*. Bereits nach 2 Wochen zeigt sich eine klinisch bedeutsame und statistisch signifikante Verbesserung bei mehr Patienten unter Nipocalimab + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC (RR=3,33 [1,40; 7,93]; p=0,0065), die in vergleichbarem Ausmaß bis Woche 24 anhält. Auch bei jüngeren Erwachsenen zwischen 18 und 44 Jahren zeigt sich in der Subgruppe eine statistisch signifikante Verbesserung bei mehr Patienten unter Nipocalimab + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC (RR=4,12 [1,39; 12,24]; p=0,0108). Der *MG-ADL* erfasst die Symptomatik der MG und die Auswirkungen des myasthenen Syndroms auf die Aktivitäten des täglichen Lebens wie das Sprechen, Kauen, Schlucken, Atmen, Beeinträchtigung der Fähigkeit zum Zähneputzen oder Haarkämmen, Beeinträchtigung der Fähigkeit zum Aufstehen von einem Stuhl, Doppeltsehen und Herabhängen der Augenlider (7). Die Krankheitskontrolle und Symptommelinderung sind gemäß S2k-Leitlinie ein wesentliches Therapieziel in der Behandlung der MG. Die statistisch signifikante Verringerung der Krankheitssymptomatik gemäß *MG-ADL* stellt daher einen relevanten und bedeutsamen Vorteil der Therapie mit Nipocalimab + SoC dar, der auf die jugendlichen Patienten ab 12 Jahren übertragen werden kann.

QMG

Auch für den Endpunkt *QMG* (*Verbesserung $\geq$ Schwellenwert 6*) zeigt sich in der Studie VIVACITY-MG3 zu Woche 24 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nipocalimab + SoC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Placebo + SoC (RR=4,61 [1,41; 15,06]; p=0,0115). Die statistisch signifikante Verbesserung zeigt sich bereits früh zu Woche 4 (RR=13,29 [1,89; 93,61]; p=0,0094) und hält bis Woche 24 an. Auch bei jüngeren Erwachsenen zwischen 18 und 44 Jahren zeigt sich in der Subgruppe eine statistisch signifikante Verbesserung bei mehr Patienten unter Nipocalimab + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC (RR=9,27 [1,29; 66,93]; p=0,0272). Gemäß S2k-Leitlinie ist das Therapieziel die bestmögliche Krankheitskontrolle unter bestmöglicher Erhaltung oder Wiederherstellung der Lebensqualität der Patienten. Mit dem *QMG* wird durch die Untersuchung von leitsymptomatischen Muskelgruppen die Krankheitsschwere und myasthene Symptomatik quantifiziert. Die signifikante Verringerung der Krankheitssymptomatik gemäß *QMG* stellt daher einen relevanten und bedeutsamen Vorteil der Therapie mit Nipocalimab + SoC dar, der auf die jugendlichen Patienten ab 12 Jahren übertragen werden kann.

EQ-5D VAS

Für den Endpunkt *EQ-5D VAS* (*Verbesserung $\geq$ Schwellenwert 15*) zeigt sich in der Studie VIVACITY-MG3 zu Woche 24 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.

PGIS

Für den Endpunkt *PGIS (Verbesserung $\geq$ Schwellenwert 1)* zeigt sich in der Studie VIVACITY-MG3 zu Woche 24 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.

PGIC

Für den Endpunkt *PGIC (Verbesserung $\geq$ Schwellenwert 1)* zeigt sich in der Studie VIVACITY-MG3 zu Woche 24 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.

Zusammenfassung Morbidität

In der Gesamtschau zeigt sich in der Nutzenkategorie *Morbidität* eine Überlegenheit von Nipocalimab + SoC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus Placebo + SoC. Die zusätzliche Gabe von Nipocalimab führt zu einer statistisch signifikanten Verbesserung im Hinblick auf den patientenberichteten Gesundheitszustand und die patientenberichtete Symptomatik in den Endpunkten *MG-ADL* und *QMG*. Insbesondere Auswirkungen des myasthenen Syndroms auf die Aktivitäten des täglichen Lebens können durch Nipocalimab signifikant verbessert werden. Die statistisch signifikanten Vorteile in der Nutzenkategorie *Morbidität* können auf die jugendlichen Patienten im Anwendungsgebiet übertragen werden.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der medizinische Nutzen und das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens in der Nutzenkategorie Lebensqualität wird aus dem patientenrelevanten Endpunkt *Neuro-QoL Fatigue* abgeleitet.

Neuro-QoL Fatigue

Für den Endpunkt *Neuro-QoL Fatigue (Verbesserung $\geq$ Schwellenwert 12)* zeigt sich in der Studie VIVACITY-MG3 zu Woche 24 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.

Zusammenfassung Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Gesamtschau zeigen sich in der Nutzenkategorie *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*, weder statistisch signifikante Vorteile noch Nachteile zugunsten bzw. zuungunsten der Behandlung mit Nipocalimab + SoC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie aus Placebo + SoC.

Sicherheit und Verträglichkeit

Der medizinische Nutzen und das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens in der Nutzenkategorie *Verträglichkeit* wird aus den Endpunkten *Gesamtraten der Verträglichkeit, den UE von besonderem Interesse, den UE auf Ebene der SOC und PT* sowie dem patientenberichteten Fragebogen *C-SSRS* abgeleitet.

Gesamtraten der Verträglichkeit

In der Studie VIVACITY-MG3 zeigt sich zu Woche 24 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in den *Gesamtraten der Unerwünschten Ereignisse* (jegliche UE, schwerwiegende UE, UE, die zum Tod führen und UE, die zum Therapieabbruch führen).

UE auf Ebene der SOC und PT

Auf Ebene der SOC und PT liegen keine statistisch signifikanten unerwünschten Ereignisse für die Schweregrade *schwerwiegende UE* und *UE, die zum Therapieabbruch führen vor*. Im Folgenden werden ergänzend die statistisch signifikanten unerwünschten Ereignisse auf Ebene der SOC und PT im Schweregrad jegliche UE dargestellt:

SOC Erkrankungen des Nervensystems – Jegliche UE

In der Studie VIVACITY-MG3 zeigt sich ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von Ereignissen der Kategorie *Jegliche UE* in der *SOC Erkrankungen des Nervensystems* unter der Behandlung mit Nipocalimab + SoC im Vergleich zur Therapie mit Placebo + SoC. Die Ereignisse der *SOC Erkrankungen des Nervensystems* lassen sich u. a. den nicht statistisch signifikanten PT *Kopfschmerzen* und *Myasthenia gravis* zuordnen.

Kopfschmerzen gelten als typische, jedoch meist milde und gut behandelbare Begleiterscheinung bei der Applikation von FcRn-Inhibitoren (7). Das im nutzenbewertungsrelevanten Zuschnitt beobachtete Auftreten des unerwünschten Ereignisses *Myasthenia gravis* weicht insbesondere im Kontrollarm in einem relevantem Maße vom Ergebnis der ITT-Gesamtpopulation ab (ITT: 12 vs. 12 Ereignisse) und spiegelt sich nicht in den Ergebnissen der MG-krankheitsspezifischen Fragebögen wider, in denen eine Verbesserung der Krankheitslast demonstriert werden kann (9). Das leicht gehäufte Auftreten von *Myasthenia gravis* im Vergleich zum Kontrollarm in der Kategorie *jegliche UE* scheint unter Berücksichtigung der verkleinerten Stichprobe ein Zufallseffekt zu sein, welchem keine weitergehende Relevanz zuzuschreiben ist.

SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Jegliche UE

In der Studie VIVACITY-MG3 zeigt sich ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von Ereignissen der Kategorie *Jegliche UE* in der *SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* unter der Behandlung mit Nipocalimab + SoC im Vergleich zur Therapie mit Placebo + SoC.

Unerwünschte Ereignisse, die zu den Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zählen, wie z. B. *Diarrhoe*, *Abdominalschmerz* und *Übelkeit*, gelten bei FcRn-Inhibitoren als klassentypisch und sind meist mild und reversibel (7). Es liegen keine Behandlungsabbrüche aufgrund von Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts vor und es handelt sich um Nebenwirkungen, die sich bei Auftreten gut symptomatisch behandeln lassen.

SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Jegliche UE

In der Studie VIVACITY-MG3 zeigt sich ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von Ereignissen der Kategorie *Jegliche UE* in der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* unter der Behandlung mit Nipocalimab + SoC im Vergleich zur Therapie mit Placebo + SoC. Die Ereignisse der SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* lassen sich u. a. dem PT *Ödem peripher* und dem PT *Fieber* zuordnen.

Ödem peripher und *Fieber* zählen zu den bekannten Nebenwirkungen von FcRn-Inhibitoren und sind insbesondere bei intravenöser Gabe typisch für monoklonale Antikörper. Sie gelten als klassentypisch, vorhersehbar, und sind in der Regel gut beherrschbar. Die Infusionsreaktionen unter Nipocalimab sind selten und mild und führen in keinem Fall zu einem Abbruch der Therapie.

PT Muskelspasmen aus der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen – Jegliche UE

In der Studie VIVACITY-MG3 zeigt sich ein leicht gehäuftes Auftreten des PT *Muskelspasmen* im Interventionsarm mit Nipocalimab + SoC. Muskelspasmen können zum Beispiel durch Veränderungen in der neuromuskulären Reizübertragung indirekt mit der IgG-Reduktion zusammenhängen. Im Rahmen der Studie VIVACITY-MG3 wurde jedoch weder ein gehäuftes Auftreten bei Patienten mit starker IgG-Reduktion noch eine klare Dosis-Wirkungs-Beziehung des Ereignisses zu Nipocalimab beobachtet. Die in der Studie VIVACITY-MG3 beobachteten Muskelspasmen waren mild bis moderat und führten nicht zu Therapieabbrüchen.

UE von besonderem Interesse

In der Studie VIVACITY-MG3 zeigt sich zu Woche 24 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in den *UE von besonderem Interesse*.

Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)

Für den Endpunkt C-SSRS treten **keine** Ereignisse auf.

Zusammenfassung Verträglichkeit

Bei der Betrachtung der *Gesamtraten* der Verträglichkeit zeigen sich weder Vorteile noch Nachteile zugunsten bzw. zuungunsten der Behandlung mit Nipocalimab + SoC im Vergleich zur Therapie mit Placebo + SoC. Auf Ebene der SOC und PT zeigen sich vereinzelt Nachteile für die Behandlung mit Nipocalimab + SoC, jedoch ausschließlich auf Ebene der *jeglichen UE*, die ergänzend berichtet werden. Auch die *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse* zeigen in der vergleichenden Analyse keine Vor- bzw. Nachteile zugunsten bzw. -ungunsten der Behandlung mit Nipocalimab + SoC. Allgemein handelt es sich bei den beobachteten unerwünschten Ereignissen von Nipocalimab + SoC um meist milde und gut behandelbare Nebenwirkungen, die weitgehend von FcRn-Inhibitoren bekannt sind.

Subgruppenanalysen

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Studie VIVACITY-MG3 zeigen keine Anzeichen von Effektunterschieden in den aufgeführten Subgruppen. Statistisch signifikante Interaktionen treten bei allen Endpunkten nur vereinzelt auf. Es ist kein Muster der Belege für eine Interaktion bei den untersuchten Subgruppenvariablen zu erkennen, welches auf einen nachweislichen konsistenten Effektunterschied in einer bestimmten Subgruppe schließen lässt. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind insgesamt konsistent zum Ergebnis der Gesamtpopulation und stehen einem Evidenztransfer der Daten aus der Erwachsenenstudie VIVACITY-MG3 auf die jugendliche Patientenpopulation, insbesondere unter Berücksichtigung der beobachteten Subgruppenergebnisse im MG-ADL bei den jungen und mittelalten Erwachsenen nicht entgegen.

Gesamtschau

Für die betroffenen jugendlichen Patienten im bewertungsrelevanten Teilanwendungsgebiet *„Jugendliche Patienten (12-17 Jahre) mit gMG, die Antikörper gegen AChR aufweisen und nicht refraktär sind oder Antikörper gegen MuSK aufweisen und die für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie in Frage kommen“* stellt die bereits generalisierte MG eine seltene, potenziell lebensbedrohliche Autoimmunerkrankung mit hohem medizinischem Bedarf dar. Mit Nipocalimab steht erstmals eine Therapieoption mit einem FcRn-Blocker zur Verfügung, die sowohl für erwachsene als auch für jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit Anti-AChR- und Anti-MuSK-positiver gMG zugelassen ist. Durch sein breites Anwendungsgebiet adressiert Nipocalimab als FcRn-Blocker erstmalig auch solche Patientenpopulationen, die bisher nicht von einer zugelassenen innovativen Zusatztherapie profitieren konnten, obwohl sie auf ihre Standardtherapie nur noch unzureichend ansprechen. Dazu zählen insbesondere jugendliche Patienten ab 12 Jahren, die nicht in das Anwendungsgebiet von Eculizumab fallen. Im Gegensatz zum zugelassenen Anwendungsgebiet von Eculizumab liegt für Nipocalimab keine Einschränkung auf therapierefraktäre Patienten vor und auch jugendliche Patienten mit Anti-MuSK-positiver gMG sind von der Zulassung von Nipocalimab umfasst. Darüber hinaus ist Nipocalimab der derzeit einzige FcRn-Inhibitor, der für eine kontinuierliche statt einer zyklischen Gabe zugelassen ist.

Im nutzenbewertungsrelevanten Teilanwendungsgebiet zeigen die Ergebnisse der Erwachsenenstudie VIVACITY-MG3 eine statistisch signifikante Verbesserung der Morbidität in den zentralen krankheitsspezifischen Endpunkten *MG-ADL* und *QMG* die auch von den Subgruppenergebnissen für jüngere Erwachsene von 18 bis 44 Jahren bestätigt werden. Die Ergebnisse können zusätzlich durch die Ergebnisse der Studie VIBRANCE-MG für die jugendlichen Patienten bestätigt werden und sind somit zur Ableitung eines Zusatznutzens von Nipocalimab + SoC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Placebo + SoC geeignet. Die Ergebnisse beider Studien zeigen, dass Nipocalimab in Kombination mit einer fortlaufenden Standardtherapie eine schnelle und über mindestens 24 Wochen anhaltende, signifikante und klinisch relevante Verbesserung ermöglicht. Während Nipocalimab einen zu anderen für Erwachsene verfügbaren FcRn-Blockern vergleichbar schnellen Beginn der Symptomlinderung aufzeigt, kann es durch seine kontinuierliche Gabe zusätzlich auch eine konsistente und anhaltende Krankheitskontrolle ermöglichen (10).

Nipocalimab zeichnet sich zudem als gut verträgliche Therapie mit einem nebenwirkungsarmen Sicherheitsprofil aus. Für die unerwünschten Ereignisse zeigen sich bei der Betrachtung der *Gesamtraten* der Verträglichkeit weder Vorteile noch Nachteile zugunsten bzw. zuungunsten der Behandlung mit Nipocalimab + SoC gegenüber Placebo + SoC. Auf Ebene der SOC und PT zeigen sich ausschließlich auf Ebene der *jeglichen UE* (unabhängig vom Schweregrad) vereinzelt Nachteile für die Behandlung mit Nipocalimab. Bei den auftretenden unerwünschten Ereignissen handelt es sich allgemein um für FcRn-Inhibitoren bekannte, milde Nebenwirkungen, welche sich in der Versorgungsrealität durch Monitoring und adäquate Behandlung gut kontrollieren lassen.

Die Krankheitskontrolle und Symptomlinderung sind gemäß S2k-Leitlinie ein wesentliches Therapieziel in der Behandlung der MG (7). Die signifikante Verringerung der Krankheits-symptomatik gemäß *MG-ADL* und *QMG* stellt daher einen relevanten und bedeutsamen Vorteil der Therapie mit Nipocalimab für jugendliche Patienten im Anwendungsgebiet dar. In der Gesamtschau der vorliegenden Evidenz ergibt sich insbesondere aufgrund der Abschwächung der Symptome und spürbaren Linderung der Erkrankung ein Zusatznutzen für jugendliche Patientinnen und Patienten im bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet. Aufgrund des vorgenommenen Evidenztransfers wird der Vorteil mit einem **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für Nipocalimab + SoC im Vergleich zur zVT eingestuft.

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 4-151: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Teilanwendungsgebiet D: <i>Jugendliche Patienten (12-17 Jahre) mit gMG, die Antikörper gegen AChR aufweisen und nicht refraktär sind oder Antikörper gegen MuSK aufweisen und die für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie in Frage kommen</i>	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Abkürzungen: AChR: Acetylcholinrezeptor; Anti-AChR-positiv: AChR-Antikörper-positiv; Anti-MuSK-positiv: MuSK-Antikörper-positiv; gMG: generalisierte Myasthenia gravis; MuSK: Muskelspezifische Tyrosinkinase.	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Im Rahmen der durchgeführten SLR (Suchzeitpunkt: 06.10.2025) konnte für keines der nutzenbewertungsrelevanten Teilanwendungsgebiete A und B (erwachsene Patienten) und C und D (jugendliche Patienten), randomisierte kontrollierte Evidenz gegenüber der zVT in der jeweiligen Zielpopulation identifiziert werden. Die randomisierte kontrollierte Studie VIVACITY-MG3 des pharmazeutischen Unternehmens liefert einen Vergleich von Nipocalimab + SoC gegenüber Placebo + SoC in erwachsenen Patienten und bedient damit die zweckmäßige Vergleichstherapie Best Supportive Care, die für die jugendlichen Patienten in Teilanwendungsgebiet D definiert wurde.

Für das Teilanwendungsgebiet D „Jugendliche Patienten (12-17 Jahre) mit gMG, die Antikörper gegen AChR aufweisen und nicht refraktär sind oder Antikörper gegen MuSK aufweisen und die für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie in Frage kommen“ konnte im Rahmen der erweiterten SLR und im Einklang mit dem pädiatrischen Prüfplan zusätzlich die nicht vergleichende Studie VIBRANCE-MG identifiziert werden. Die Besonderheiten und Limitierungen bei der Durchführung der pädiatrischen Studie zu Nipocalimab werden in Abschnitt 4.2.5.2.1 aufgeführt.

Die nicht vergleichende Studie VIBRANCE-MG wird im vorliegenden Nutzendossier unter Abschnitt 4.3.2.3 (Weitere Untersuchungen) im Rahmen eines Evidenztransfers zur Bewertung des Zusatznutzens in Teilanwendungsgebiet D ergänzend dargestellt und dient dem Abgleich der Effektrichtungen mit der randomisierten kontrollierten Erwachsenenstudie VIVACITY-MG3.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2023-B-362 - Nipocalimab zur Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis. 2024.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert durch den Beschluss vom 17. Juli 2025 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 17.11.2025 B4 in Kraft getreten am 18. November 2025. 2025. https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3987/VerfO_2025-07-17_iK_2025-11-18.pdf.
3. Janssen Research & Development, LLC. Statistical Analysis Plan - Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Nipocalimab Administered to Adults with Generalized Myasthenia Gravis. Protocol MOM-M281-011 (VIVACITY-MG3); Phase 3 JNJ-80202135 (nipocalimab) Version 3.0. 2023.
4. Janssen Research & Development, LLC. Clinical Protocol - Protocol Title: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Nipocalimab Administered to Adults with Generalized Myasthenia Gravis. Short Title: Efficacy and Safety Study of Nipocalimab IV Infusions for Adults With Generalized Myasthenia Gravis. Protocol MOM-M281-011 (VIVACITY-MG3); Phase 3 - AMENDMENT 5 - M281/JNJ-80202135 (nipocalimab). 2025.
5. Janssen Research & Development, LLC. Statistical Analysis Plan - An Open-Label Uncontrolled Multicenter Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety and Activity of Nipocalimab in Children Aged 2 to less than 18 years with Generalized Myasthenia Gravis. Protocol 80202135MYG2001 (VIBRANCE-MG); Phase [2/3] M281/JNJ-80202135 (nipocalimab) Version 3.0. 2024.

6. Janssen Research & Development, LLC. *Clinical Protocol - Protocol Title: An Open-Label Uncontrolled Multicenter Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety and Activity of Nipocalimab in Children Aged 2 to less than 18 years with Generalized Myasthenia Gravis. Short Title: PK, PD, Safety and Activity of Nipocalimab in children with Generalized Myasthenia Gravis. Protocol 80202135MYG2001 (VIBRANCE-MG); Phase 2/3. Amendment 5. M281/JNJ-80202135 (nipocalimab) 2025.*
7. Wiendl H., Meisel A., Marx A. et al. *Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome, S2k-Leitlinie, 2024*, in: *Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. [abgerufen am: 09.10.2025]. Verfügbar unter: <https://www.dgn.org/leitlinie/diagnostik-und-therapie-myasthener-syndrome>.
8. European Medicines Agency (EMA). 3. November 2025. *EMA/CHMP/290491/2025 – Rev. 1. Assessment report: IMAAVY (nipocalimab) - Procedure No. EMEA/H/C/006379/0000. 2025.*
9. Janssen Research & Development, LLC. *Clinical Study Report - Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Nipocalimab Administered to Adults with Generalized Myasthenia Gravis. Efficacy and Safety Study of Nipocalimab IV Infusions for Adults With Generalized Myasthenia Gravis. Study Number: MOM-M281-011 (VIVACITY-MG3); Study Phase: 3 Nipocalimab Version 2.0. 2024.*
10. Jacob S., Hashim M., Hutton B, Gandhi K, Slowik R., Drudge C., et al. *Comparative Efficacy of Nipocalimab and Other FcRn Blocker Therapies in Generalized Myasthenia Gravis. Oral ePresentation at 11th European Academy of Neurology (EAN) Congress. EPR-301 2025.*
11. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation Imaavy® 185 mg/ml Konz. z. Herst. e. Infusionslösung* [Stand: November 2025]. 2025. <https://www.fachinfo.de/fi/detail/025616/imaavy-185-mg-ml-konzentrat-zur-herstellung-einer-infusionsloesung>.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Rozanolixizumab (Myasthenia gravis, AChR-Antikörper+, MuSK-Antikörper+) vom 15. August 2024. 2024. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6774/2024-08-15_AM-RL-XII_Rozanolixizumab_D-1042_BAnz.pdf.*
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Zilucoplan (Myasthenia gravis, AChR-Antikörper+) vom 15. August 2024. 2024. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6771/2024-08-15_AM-RL-XII_Zilucoplan_D-1041_BAnz.pdf.*
14. European Medicines Agency (EMA). *European Medicines Agency decision P/0117/2020 of 18 March 2020 on the agreement of a paediatric investigation plan and on the granting of a deferral and on the granting of a waiver for anti-neonatal Fc receptor human monoclonal antibody(EMA-002559-PIP02-19) in accordance with Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council. 2020.*

15. Europäische Union (EU). *Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr.1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004.* 2006. <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2006/1901/oj/deu>.
16. Europäische Union (EU). *Richtlinie 2001/20/EG des europäischen Parlaments und des Rates vom 4. April 2001 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln.* 2001. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=CELEX:32001L0020&qid=1761755073554>.
17. European Medicines Agency (EMA). *Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics.* 7. October 2018 - EMA/189724/2018. 2018.
18. Seth NP, Xu R, DuPrie M, Choudhury A, Sihapong S, Tyler S, et al. *Nipocalimab, an immunoselective FcRn blocker that lowers IgG and has unique molecular properties.* MAbs. 2025;17(1):2461191.
19. Grob D, Brunner N, Namba T, Pagala M. *Lifetime course of myasthenia gravis.* Muscle Nerve. 2008;37(2):141-149.
20. Gilhus NE. *Myasthenia Gravis.* N Engl J Med. 2016;375(26):2570-2581.
21. Gilhus NE, Skeie GO, Romi F, Lazaridis K, Zisimopoulou P, Tzartos S. *Myasthenia gravis - autoantibody characteristics and their implications for therapy.* Nat Rev Neurol. 2016;12(5):259-268.
22. Gilhus NE, Verschuuren JJ. *Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies.* Lancet Neurol. 2015;14(10):1023-1036.
23. Gilhus NE, Tzartos S, Evoli A, Palace J, Burns TM, Verschuuren J. *Myasthenia gravis.* Nat Rev Dis Primers. 2019;5(1):30.
24. Truffault F, Auger L, Dragin N, Vilquin JT, Fadel E, Thomas de Montpreville V, et al. *Comparison of juvenile and adult myasthenia gravis in a French cohort with focus on thymic histology.* Sci Rep. 2024;14(1):13955.
25. Howard JF, Jr., Bril V, Vu T, Karam C, Peric S, Margania T, et al. *Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial.* Lancet Neurol. 2021;20(7):526-536.
26. Zhang Q, Cao Y, Bi Z, Ma X, Yang M, Gao H, et al. *Childhood-Onset Myasthenia Gravis Patients Benefited from Thymectomy in a Long-Term Follow-up Observation.* Eur J Pediatr Surg. 2022;32(6):543-549.
27. Bi Z, Ge H, Zhang Q, Gao H, Yang M, Zhan J, et al. *Clinical Features, Treatment, and Prognostic Factors of Childhood-Onset Myasthenia Gravis in a Large Chinese Cohort.* Pediatr Neurol. 2023;146:31-39.
28. Zhou J, Nilius S, Pilipczuk O, Scowcroft A, Tarancon T, Tennigkeit F, et al. *Treatment Patterns and Disease Burden of Juvenile Myasthenia Gravis in the United States: A Cohort Study Using Health Care Claims Databases.* Neurology. 2025;105(1):e213736.
29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2020-B-362 - Nipocalimab zur Behandlung von generalisierter Myasthenia Gravis.* 2021.
30. Wolfe GI, Herbelin L, Nations SP, Foster B, Bryan WW, Barohn RJ. *Myasthenia gravis activities of daily living profile.* Neurology. 1999;52(7):1487-1489.

31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Efgartigimod alfa (Myasthenia gravis, AChR-Antikörper+) vom 16. Februar 2023.* 2023. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9272/2023-02-16_AM-RL-XII_Efgartigimod-alfa_D-858_TrG.pdf.
32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Rozanolixizumab (Myasthenia gravis, AChR-Antikörper+, MuSK-Antikörper+) vom 15. August 2024.* 2024. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10742/2024-08-15_AM-RL-XII_Rozanolixizumab_D-1042_TrG.pdf.
33. Barnett C, Herbelin L, Dimachkie MM, Barohn RJ. *Measuring Clinical Treatment Response in Myasthenia Gravis.* Neurol Clin. 2018;36(2):339-353.
34. Muppidi S, Wolfe GI, Conaway M, Burns TM, Mg C, Mg-Qol15 Study G. *MG-ADL: still a relevant outcome measure.* Muscle Nerve. 2011;44(5):727-731.
35. Alexion Pharmaceuticals, Inc. *ClinicalTrials.gov: A Phase 3 Open-Label Study of Eculizumab in Pediatric Participants With Refractory Generalized Myasthenia Gravis (gMG).* 2025. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03759366>.
36. Alexion Pharmaceuticals, Inc. *ClinicalTrials.gov: Evaluation of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Ravulizumab Administered Intravenously in Pediatric Participants With Generalized Myasthenia Gravis (gMG).* 2025. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05644561>.
37. Barohn RJ, McIntire D, Herbelin L, Wolfe GI, Nations S, Bryan WW. *Reliability testing of the quantitative myasthenia gravis score.* Ann N Y Acad Sci. 1998;841:769-772.
38. Guptill JT, Benatar M, Granit V, Habib AA, Howard JF, Jr., Barnett-Tapia C, et al. *Addressing Outcome Measure Variability in Myasthenia Gravis Clinical Trials.* Neurology. 2023;101(10):442-451.
39. Sharshar T, Chevret S, Mazighi M, Chillet P, Huberfeld G, Berreotta C, et al. *Validity and reliability of two muscle strength scores commonly used as endpoints in assessing treatment of myasthenia gravis.* J Neurol. 2000;247(4):286-290.
40. Barnett C, Katzberg H, Nabavi M, Bril V. *The quantitative myasthenia gravis score: comparison with clinical, electrophysiological, and laboratory markers.* J Clin Neuromuscul Dis. 2012;13(4):201-205.
41. Bedlack RS, Simel DL, Bosworth H, Samsa G, Tucker-Lipscomb B, Sanders DB. *Quantitative myasthenia gravis score: assessment of responsiveness and longitudinal validity.* Neurology. 2005;64(11):1968-1970.
42. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). *Clinical Review Report - Eculizumab (Soliris), Alexion Pharma Canada Corporation, Indication: Adult patients with generalized myasthenia gravis.* 2020.
43. 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):661-665.

44. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). *Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV)* Zuletzt geändert durch Art. 1 V v. 4.3.2025 I Nr. 75. 2025 [abgerufen am: 03.12.2025]. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>.
45. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *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) vom 20. Mai 2021.* 2021. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7552/2021-05-20_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-613_TrG.pdf.
46. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis) vom 5. Oktober 2023.* 2023. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9828/2023-10-05_AM-RL-XII_Dupilumab_D-915_TrG.pdf.
47. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Avapritinib (Neues Anwendungsgebiet: indolente systemische Mastozytose (ISM)) vom 20. Juni 2024.* 2024. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10569/2024-06-20-AM-RL-XII_Avapritinib_D-1011_TrG.pdf.
48. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Sacubitril/Valsartan (Neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion, 1 Jahr bis 17 Jahre) vom 7. Dezember 2023.* 2023. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6325/2023-12-07_AM-RL-XII_Sacubitril-Valsartan_D-940_BAnz.pdf.
49. Bjelic-Radisic V, Trutnovsky G, Tamussino K, Aigmüller T, Hanzal E, Greimel E. *Validierung der deutschen Versionen der Patient Global Impression of Severity (PGI-S) und Patient Global Impression of Improvement (PGI-I) Fragebögen bei Patientinnen mit Harninkontinenz.* Geburtshilfe und Frauenheilkunde. 2013;73(05).
50. Snyder E, Svetnik V, Tao P, Lines C, Herring WJ. *Performance of the patient global impressions – Severity scale as a self-reported patient assessment of insomnia severity.* Journal of the Neurological Sciences. 2017;381.
51. Viktrup L, Hayes RP, Wang P, Shen W. *Construct validation of patient global impression of severity (PGI-S) and improvement (PGI-I) questionnaires in the treatment of men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia.* BMC Urol. 2012;12:30.
52. Yalcin I, Bump RC. *Validation of two global impression questionnaires for incontinence.* Am J Obstet Gynecol. 2003;189(1):98-101.

53. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Galcanezumab vom 19. September 2019.* 2019. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6010/2019-09-19_AM-RL-XII_Galcanezumab_D-445_TrG.pdf.
54. Geisser M, Clauw D, Strand V, Gendreau R, Palmer R, Williams D. *Changes in patient global impression of change ratings are associated with pain and other symptoms in two milnacipran clinical trials in fibromyalgia.* The Journal of Pain. 2009;10(4).
55. Kamper SJ, Maher CG, Mackay G. *Global rating of change scales: a review of strengths and weaknesses and considerations for design.* J Man Manip Ther. 2009;17(3):163-170.
56. Perrot S, Lanteri-Minet M. *Patients' Global Impression of Change in the management of peripheral neuropathic pain: Clinical relevance and correlations in daily practice.* Eur J Pain. 2019;23(6):1117-1128.
57. Rampakakis E, Ste-Marie PA, Sampalis JS, Karellis A, Shir Y, Fitzcharles MA. *Real-life assessment of the validity of patient global impression of change in fibromyalgia.* RMD Open. 2015;1(1):e000146.
58. Ludwig K, Graf von der Schulenburg JM, Greiner W. *German Value Set for the EQ-5D-5L.* Pharmacoeconomics. 2018;36(6):663-674.
59. Golicki D, Mlynczak K. *Measurement Properties of the EQ-5D-Y: A Systematic Review.* Value Health. 2022;25(11):1910-1921.
60. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Lumasiran (Hyperoxalurie) vom 1. Juli 2021.* 2021. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7656/2021-07-01_AM-RL-XII_Lumasiran_D-622_TrG.pdf.
61. Cella D, Lai JS, Nowinski CJ, Victorson D, Peterman A, Miller D, et al. *Neuro-QOL: brief measures of health-related quality of life for clinical research in neurology.* Neurology. 2012;78(23):1860-1867.
62. HealthMeasures.net. *Neuro-QoL™ - Why Use Neuro-QoL? : 2025* [abgerufen am: 11.12.2025]. Verfügbar unter: <https://www.healthmeasures.net/explore-measurement-systems/neuro-qol>.
63. Raborn A, Savord A, Houts CR, Pease S, Scippa K, Ramchandren S. *Psychometric analysis of the Neuro-QoL Fatigue in generalized Myasthenia Gravis (gMG) using data from a phase 3 trial.* Qual Life Res. 2025;34(9):2577-2589.
64. Tran C, Bril V, Katzberg HD, Barnett C. *Fatigue is a relevant outcome in patients with myasthenia gravis.* Muscle Nerve. 2018;58(2):197-203.
65. Gershon RC, Lai JS, Bode R, Choi S, Moy C, Bleck T, et al. *Neuro-QOL: quality of life item banks for adults with neurological disorders: item development and calibrations based upon clinical and general population testing.* Qual Life Res. 2012;21(3):475-486.
66. UCB Pharma GmbH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Zilucoplan (ZILBRYSQ®). Modul 4A - Zusatztherapie zur Standardbehandlung der generalisierten Myasthenia gravis bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die Anti-AChR-Antikörper positiv sind.* 2024.
67. Lai JS, Cella D, Yanez B, Stone A. *Linking fatigue measures on a common reporting metric.* J Pain Symptom Manage. 2014;48(4):639-648.

68. HealthMeasures.net. *Neuro-QoLTM - List of Pediatric Measures*. 2025 [abgerufen am: 11.12.2025]. Verfügbar unter: <https://www.healthmeasures.net/explore-measurement-systems/neuro-qol/intro-to-neuro-qol/list-of-pediatric-measures>.
69. National Library of Medicine (NLM). *Form: PROMIS Pediatric Short Form v2.0 - Fatigue 10a*. 2025 [abgerufen am: 11.12.2025]. Verfügbar unter: <https://cde.nlm.nih.gov/formView?tinyId=X1hGT4Z4X>.
70. Lai JS, Nowinski C, Victorson D, Bode R, Podrabsky T, McKinney N, et al. *Quality-of-life measures in children with neurological conditions: pediatric Neuro-QOL*. *Neurorehabil Neural Repair*. 2012;26(1):36-47.
71. Lai JS, Nowinski CJ, Zelko F, Wortman K, Burns J, Nordli DR, et al. *Validation of the Neuro-QoL measurement system in children with epilepsy*. *Epilepsy Behav*. 2015;46:209-214.
72. Burns TM, Sadjadi R, Utsugisawa K, Gwathmey KG, Joshi A, Jones S, et al. *International clinimetric evaluation of the MG-QOL15, resulting in slight revision and subsequent validation of the MG-QOL15r*. *Muscle Nerve*. 2016;54(6):1015-1022.
73. Varni JW, Seid M, Rode CA. *The PedsQL: measurement model for the pediatric quality of life inventory*. *Med Care*. 1999;37(2):126-139.
74. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *Allgemeine Methoden Version 7.0 vom 19.09.2023*. 2023.
75. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *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 Fenfluramin (Dravet-Syndrom, ≥ 2 Jahre) vom 15. Juli 2021*. 2021. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7675/2021-07-15_AM-RL-XII_Fenfluramin_D-642_TrG.pdf.
76. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Olipudase alfa (Mangel an saurer Sphingomyelinase (ASMD) Typ A/B oder Typ B) vom 16. März 2023*. 2023. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9343/2023-03-16_AM-RL-XII_Olipudase-alfa_D-869_TrG.pdf.
77. Felder-Puig R, Frey E, Proksch K, Varni JW, Gadner H, Topf R. *Validation of the German version of the Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) in childhood cancer patients off treatment and children with epilepsy*. *Qual Life Res*. 2004;13(1):223-234.
78. Varni JW, Burwinkle TM, Seid M, Skarr D. *The PedsQL 4.0 as a pediatric population health measure: feasibility, reliability, and validity*. *Ambul Pediatr*. 2003;3(6):329-341.
79. Varni JW, Limbers CA, Burwinkle TM. *How young can children reliably and validly self-report their health-related quality of life?: an analysis of 8,591 children across age subgroups with the PedsQL 4.0 Generic Core Scales*. *Health Qual Life Outcomes*. 2007;5:1.
80. Varni JW, Seid M, Kurtin PS. *PedsQL 4.0: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 generic core scales in healthy and patient populations*. *Med Care*. 2001;39(8):800-812.

81. Janssen Research & Development, LLC. *Interval Clinical Study Report - PK, Safety, and Activity through a CCO of 23 August 2024 - An Open-Label Uncontrolled Multicenter Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety and Activity of Nipocalimab in Children Aged 2 to less than 18 years with Generalized Myasthenia Gravis. Study Number: 80202135MYG2001 (VIBRANCE-MG); Study Phase: 2/3. Nipocalimab. Version 1.0.* 2025.
82. 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):1266-1277.
83. Posner K, Brent D, Lucas C, Gould M, Stanley B, Brown G, et al. *Columbia-Suicide Severity rating scale (C-SSRS) - Children's Baseline/Screening - Version 6/23/10.* 2008. <https://cssrs.columbia.edu/wp-content/uploads/C-SSRS6-23-10-ChildrenBaselineScreening.pdf>.
84. Posner K, Brent D, Lucas C, Gould M, Stanley B, Brown G, et al. *Columbia-Suicide Severity rating scale (C-SSRS) - Children's Since Last Visit - Version 6/23/10.* 2008. <https://cssrs.columbia.edu/wp-content/uploads/C-SSRS6-23-10-ChildrenSinceLastVisit.pdf>.
85. Law C, Flaherty CV, Bandyopadhyay S. *A Review of Psychiatric Comorbidity in Myasthenia Gravis.* Cureus. 2020;12(7):e9184.
86. Nadali J, Ghavampour N, Beiranvand F, Maleki Takhtegahi M, Heidari ME, Salarvand S, et al. *Prevalence of depression and anxiety among myasthenia gravis (MG) patients: A systematic review and meta-analysis.* Brain Behav. 2023;13(1):e2840.
87. Suzuki Y, Utsugisawa K, Suzuki S, Nagane Y, Masuda M, Kabasawa C, et al. *Factors associated with depressive state in patients with myasthenia gravis: a multicentre cross-sectional study.* BMJ Open. 2011;1(2):e000313.
88. Gipson PY, Agarwala P, Opperman KJ, Horwitz A, King CA. *Columbia-suicide severity rating scale: predictive validity with adolescent psychiatric emergency patients.* Pediatr Emerg Care. 2015;31(2):88-94.
89. Johnson & Johnson. *Zusatzanalysendokument VIVACITY-MG3.* 2025.
90. Johnson & Johnson. *Zusatzanalysendokument VIBRANCE-MG.* 2025.
91. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Venetoclax (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Kombination mit Rituximab) vom 16. Mai 2019.* 2019. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5747/2019-05-16_AM-RL-XII_Venetoclax_D-414_TrG.pdf.
92. Janssen Research & Development, LLC. *ClinicalTrials.gov (NCT04951622): A Study of Nipocalimab Administered to Adults With Generalized Myasthenia Gravis.* 2025. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04951622>.
93. Janssen-Cilag International. *Clinical Trials Information System (CTIS) (2023-504152-97-00): Efficacy and Safety Study of Nipocalimab IV Infusions for Adults With Generalized Myasthenia Gravis.* 2023. <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504152-97-00>.

94. Janssen-Cilag International N.V. *European Union Clinical Trials Register (EudraCT) (2020-005732-29): Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Nipocalimab Administered to Adults with Generalized Myasthenia Gravis*. 2021. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-005732-29/DE>.
95. Antozzi C, Vu T, Ramchandren S, Nowak RJ, Farmakidis C, Bril V, et al. *Safety and efficacy of nipocalimab in adults with generalised myasthenia gravis (Vivacity-MG3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study*. *Lancet Neurol*. 2025;24(2):105-116.
96. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Efgartigimod alfa (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 30 Mio. Euro-Grenze (Myasthenia gravis, AChR-Antikörper+)) vom 19. September 2024*. 2024. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10791/2024-09-19_AM-RL-XII_Efgartigimod-alfa_D-1048_TrG.pdf.
97. Janssen Research & Development, LLC. *Clinical Protocol - Protocol Title: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Nipocalimab Administered to Adults with Generalized Myasthenia Gravis. Short Title: Efficacy and Safety Study of Nipocalimab IV Infusions for Adults With Generalized Myasthenia Gravis. Protocol MOM-M281-011 (VIVACITY-MG3); Phase 3 M281/ JNJ-80202135 (nipocalimab)*. 2021.
98. Janssen Research & Development, LLC. *Clinical Protocol - Protocol Title: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Nipocalimab Administered to Adults with Generalized Myasthenia Gravis. Short Title: Efficacy and Safety Study of Nipocalimab IV Infusions for Adults With Generalized Myasthenia Gravis. Protocol MOM-M281-011 (VIVACITY-MG3); Phase 3 - AMENDMENT 1 - M281/ JNJ-80202135 (nipocalimab)*. 2022.
99. Janssen Research & Development, LLC. *Clinical Protocol - Protocol Title: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Nipocalimab Administered to Adults with Generalized Myasthenia Gravis. Short Title: Efficacy and Safety Study of Nipocalimab IV Infusions for Adults With Generalized Myasthenia Gravis. Protocol MOM-M281-011 (VIVACITY-MG3); Phase 3 - AMENDMENT 2 - M281/ JNJ-80202135 (nipocalimab)*. 2023.
100. Janssen Research & Development, LLC. *Clinical Protocol - Protocol Title: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Nipocalimab Administered to Adults with Generalized Myasthenia Gravis. Short Title: Efficacy and Safety Study of Nipocalimab IV Infusions for Adults With Generalized Myasthenia Gravis. Protocol MOM-M281-011 (VIVACITY-MG3); Phase 3 - AMENDMENT 3 - M281/ JNJ-80202135 (nipocalimab)*. 2024.

101. Janssen Research & Development, LLC. *Clinical Protocol - Protocol Title: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Nipocalimab Administered to Adults with Generalized Myasthenia Gravis. Short Title: Efficacy and Safety Study of Nipocalimab IV Infusions for Adults With Generalized Myasthenia Gravis. Protocol MOM-M281-011 (VIVACITY-MG3); Phase 3 - AMENDMENT 4 - M281/JNJ-80202135 (nipocalimab).* 2025.
102. Janssen Research & Development, LLC. *Clinical Protocol Amendment 1/DEU-1 - Protocol Title: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Nipocalimab Administered to Adults with Generalized Myasthenia Gravis. Short Title: Efficacy and Safety Study of Nipocalimab IV Infusions for Adults With Generalized Myasthenia Gravis Protocol MOM-M281-011 (VIVACITY-MG3) ; Phase 3 - AMENDMENT 1/DEU-1 - M281/JNJ-80202135(nipocalimab).* 2022.
103. Janssen Research & Development, LLC. *Addendum 1 to Interval Clinical Study Report dated 1 August 2024 - Cumulative Open-label Extension Safety Update Through 31 March 2024 - Efficacy and Safety Study of Nipocalimab IV Infusions for Adults With Generalized Myasthenia Gravis. Protocol MOM-M281-011 (VIVACITY-MG3); Phase 3 (Nipocalimab) Version 1.0.* 2024.
104. Janssen Research & Development, LLC. *Addendum 2 to Clinical Study Report Dated 1 August 2024 - Immunogenicity Results for the Open-Label Extension Phase Efficacy and Safety Study of Nipocalimab IV Infusions for Adults With Generalized Myasthenia Gravis. Study Number MOM-M281-011 (VIVACITY-MG3); Study Phase 3 Nipocalimab Version 1.0.* 2024.
105. Strober J, Black S, Ramchandren S, Ait-Tihyaty M, Sattin B, Bernes S, et al. *P.072 Safety and effectiveness of Nipocalimab in adolescent participants in the open label phase 2/3 Vibrance-mg clinical study.* Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien des Sciences Neurologiques. 2025;52(s1):S32-S32.
106. Strober J, Black S, Ramchandren S, Bernes S, Uzawa A, Kimoto Y, et al. *Safety and effectiveness of nipocalimab in adolescent participants in the open label phase 2/3 Vibrance-MG clinical study.* Clinical Neurophysiology. 2025;176.
107. Janssen Research & Development, LLC. *ClinicalTrials.gov (NCT05265273): A Study of Nipocalimab in Children Aged 2 to Less Than 18 Years With Generalized Myasthenia Gravis.* 2025. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05265273>.
108. Janssen-Cilag International N.V. *European Union Clinical Trials Register (EudraCT) (2021-002479-20): An Open-Label Uncontrolled Multicenter Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety and Activity of Nipocalimab in Children Aged 2 to less than 18 years with Generalized Myasthenia Gravis.* 2022. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2021-002479-20/NL>.
109. Janssen-Cilag International. *Clinical Trials Information System (CTIS) (2022-502539-21-00): An Open-Label Uncontrolled Multicenter Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety and Activity of Nipocalimab in Children Aged 2 to less than 18 years with Generalized Myasthenia Gravis.* 2022. <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-502539-21-00>.

110. Janssen Research & Development, LLC. *Interval Clinical Study Report - PK, Safety, and Activity through a CCO of 15 December 2023 - An Open-Label Uncontrolled Multicenter Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety and Activity of Nipocalimab in Children Aged 2 to less than 18 years with Generalized Myasthenia Gravis. Study Number: 80202135MYG2001 (VIBRANCE-MG); Study Phase: 2/3 Nipocalimab Version 2.0.* 2024.
111. Varni J. W. *The PedsQL™ - Measurement Model for the Pediatric Quality of Life Inventory™.* 2025 [abgerufen am: 03.11.2025]. Verfügbar unter: https://www.pedsql.org/about_pedsql.html.
112. Janssen Research & Development, LLC. *Clinical Protocol - Protocol Title: An Open-Label Uncontrolled Multicenter Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety and Activity of Nipocalimab in Children Aged 2 to less than 18 years with Generalized Myasthenia Gravis. Short Title: PK, PD, Safety and Activity of Nipocalimab in Children with Generalized Myasthenia Gravis. Protocol 80202135MYG2001 (VIBRANCE-MG); Phase 2/3 M281/JNJ-80202135 (nipocalimab).* 2021.
113. Janssen Research & Development, LLC. *Clinical Protocol - Protocol Title: An Open-Label Uncontrolled Multicenter Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety and Activity of Nipocalimab in Children Aged 2 to less than 18 years with Generalized Myasthenia Gravis. Short Title: PK, PD, Safety and Activity of Nipocalimab in children with Generalized Myasthenia Gravis. Protocol 80202135MYG2001 (VIBRANCE-MG); Phase 2/3. Amendment 1. M281/JNJ-80202135 (nipocalimab)* 2022.
114. Janssen Research & Development, LLC. *Clinical Protocol - Protocol Title: An Open-Label Uncontrolled Multicenter Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety and Activity of Nipocalimab in Children Aged 2 to less than 18 years with Generalized Myasthenia Gravis. Short Title: PK, PD, Safety and Activity of Nipocalimab in children with Generalized Myasthenia Gravis. Protocol 80202135MYG2001 (VIBRANCE-MG); Phase 2/3. Amendment 2. M281/JNJ-80202135 (nipocalimab)* 2024.
115. Janssen Research & Development, LLC. *Clinical Protocol - Protocol Title: An Open-Label Uncontrolled Multicenter Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety and Activity of Nipocalimab in Children Aged 2 to less than 18 years with Generalized Myasthenia Gravis. Short Title: PK, PD, Safety and Activity of Nipocalimab in children with Generalized Myasthenia Gravis. Protocol 80202135MYG2001 (VIBRANCE-MG); Phase 2/3. Amendment 3. M281/JNJ-80202135 (nipocalimab)* 2024.
116. Janssen Research & Development, LLC. *Clinical Protocol - Protocol Title: An Open-Label Uncontrolled Multicenter Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety and Activity of Nipocalimab in Children Aged 2 to less than 18 years with Generalized Myasthenia Gravis. Short Title: PK, PD, Safety and Activity of Nipocalimab in children with Generalized Myasthenia Gravis. Protocol 80202135MYG2001 (VIBRANCE-MG); Phase 2/3. Amendment 4. M281/JNJ-80202135 (nipocalimab)* 2025.

117. Janssen Research & Development, LLC. *Addendum to Interval Clinical Study Report dated 23 July 2024 - Cumulative Safety Data through 31 March 2024 - An Open-Label Uncontrolled Multicenter Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety and Activity of Nipocalimab in Children Aged 2 to less than 18 years with Generalized Myasthenia Gravis. Protocol 80202135MYG2001 (VIBRANCE-MG) ; Phase 2/3 Nipocalimab Version 1.0.* 2024.
118. Janssen Research & Development, LLC. *Addendum 2 to Interval Clinical Study Report dated 23 July 2024 - Immunogenicity Data through 15 December 2023 - An Open-Label Uncontrolled Multicenter Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety and Activity of Nipocalimab in Children Aged 2 to less than 18 years with Generalized Myasthenia Gravis. Protocol 80202135MYG2001 (VIBRANCE-MG); Phase 2/3 Nipocalimab Version 1.0.* 2024.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-152 (Anhang): Dokumentation der Recherche in der Cochrane Library

Datenbankname	EMA Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	06.10.2025	
Zeitsegment	Komplette Datenbank bis Datum der Suche	
Suchfilter	Kein Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Treffer
1	nipocalimab.mp.	97
2	(M281 or "JNJ 80202135" or JNJ80202135 or "JNJ 86507083" or JNJ86507083 or IMAAVY).mp.	31
3	1 or 2	105
4	Myasthenia Gravis/	358
5	myasthenia gravis.mp.	1084
6	generali#ed mg.mp.	88
7	gMG.mp.	274
8	4 or 5 or 6 or 7	1092
9	3 and 8	45
10	remove duplicates from 9	44

Tabelle 4-153 (Anhang): Dokumentation der Recherche in MEDLINE

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to October 03, 2025	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	06.10.2025	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Keine Suchfilter für Studientypen	
#	Suchbegriffe	Treffer
1	nipocalimab.mp.	42
2	(M281 or "JNJ 80202135" or JNJ80202135 or "JNJ 86507083" or JNJ86507083 or IMAAVY).mp.	26
3	1 or 2	65
4	Myasthenia Gravis/	16.892
5	myasthenia gravis.mp.	22.079
6	generali#ed mg.mp.	525
7	gMG.mp.	570
8	4 or 5 or 6 or 7	22.345

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to October 03, 2025	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	06.10.2025	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Keine Suchfilter für Studientypen	
#	Suchbegriffe	Treffer
9	3 and 8	21
10	remove duplicates from 9	21

Tabelle 4-154 (Anhang): Dokumentation der Recherche in EMBASE

Datenbankname	EMBASE 1974 to 2025 October 02	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	06.10.2025	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Keine Suchfilter für Studientypen	
#	Suchbegriffe	Treffer
1	exp nipocalimab/	233
2	nipocalimab.mp.	240
3	(M281 or "JNJ 80202135" or JNJ80202135 or "JNJ 86507083" or JNJ86507083 or IMAAVY).mp.	58
4	2211985-36-1.rn.	203
5	1 or 2 or 3 or 4	270
6	Myasthenia Gravis/	29.840
7	myasthenia gravis.mp.	32.184
8	generalized mg.mp.	850
9	gMG.mp.	1.083
10	6 or 7 or 8 or 9	32.513
11	5 and 10	121
12	remove duplicates from 11	119

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Suche nach nicht randomisierten oder nicht vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in den Teilpopulationen C) und D)

Tabelle 4-155 (Anhang): Dokumentation der Recherche in der Cochrane Library

Datenbankname	EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	6.10.2025	
Zeitsegment	Komplette Datenbank bis Datum der Suche	
Suchfilter	Kein Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Treffer
1	nipocalimab.mp.	97
2	(M281 or "JNJ 80202135" or JNJ80202135 or "JNJ 86507083" or JNJ86507083 or IMAAVY).mp.	31
3	1 or 2	105
4	Myasthenia Gravis/	358
5	myasthenia gravis.mp.	1.084
6	generali#ed mg.mp.	88
7	gMG.mp.	274
8	4 or 5 or 6 or 7	1.092
9	3 and 8	45
10	remove duplicates from 9	44

Tabelle 4-156 (Anhang): Dokumentation der Recherche in MEDLINE

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to October 03, 2025	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	06.10.2025	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Keine Suchfilter für Studientypen	
#	Suchbegriffe	Treffer
1	nipocalimab.mp.	42
2	(M281 or "JNJ 80202135" or JNJ80202135 or "JNJ 86507083" or JNJ86507083 or IMAAVY).mp.	26
3	1 or 2	65
4	Myasthenia Gravis/	16.892
5	myasthenia gravis.mp.	22.079
6	generali#ed mg.mp.	525

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to October 03, 2025	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	06.10.2025	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Keine Suchfilter für Studientypen	
#	Suchbegriffe	Treffer
7	gMG.mp.	570
8	4 or 5 or 6 or 7	22.345
9	3 and 8	21
10	remove duplicates from 9	21

Tabelle 4-157 (Anhang): Dokumentation der Recherche in EMBASE

Datenbankname	EMBASE 1974 to 2025 October 02	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	06.10.2025	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Keine Suchfilter für Studientypen	
#	Suchbegriffe	Treffer
1	exp nipocalimab/	233
2	nipocalimab.mp.	240
3	(M281 or "JNJ 80202135" or JNJ80202135 or "JNJ 86507083" or JNJ86507083 or IMAAVY).mp.	58
4	2211985-36-1.rn.	203
5	1 or 2 or 3 or 4	270
6	Myasthenia Gravis/	29.840
7	myasthenia gravis.mp.	32.184
8	generalized mg.mp.	850
9	gMG.mp.	1.083
10	6 or 7 or 8 or 9	32.513
11	5 and 10	121
12	remove duplicates from 11	119

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-158 (Anhang): Dokumentation der Recherche in clinicaltrials.gov

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	10.10.2025
Suchstrategie	nipocalimab OR M281 or JNJ-80202135 OR JNJ80202135 OR JNJ-86507083 OR JNJ86507083 OR IMAAVY [<i>Other Terms</i>]
Treffer	21

Tabelle 4-159 (Anhang): Dokumentation der Recherche in EU-CTR

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	10.10.2025
Suchstrategie	nipocalimab OR M281 or JNJ-80202135 OR JNJ80202135 OR JNJ-86507083 OR JNJ86507083 OR IMAAVY [<i>SearchTerm</i>]
Treffer	12

Tabelle 4-160 (Anhang): Dokumentation der Recherche in CTIS

Studienregister	<i>Clinical Trials Information System (CTIS)</i>
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials
Datum der Suche	10.10.2025
Suchstrategie	nipocalimab, M281, JNJ-80202135, JNJ80202135, JNJ-86507083, JNJ86507083, IMAAVY [<i>Contain any of these terms</i>]
Treffer	11

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Suche nach nicht randomisierten oder nicht vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in den Teilpopulationen C) und D)

Tabelle 4-161 (Anhang): Dokumentation der Recherche in clinicaltrials.gov

Studienregister	<i>clinicaltrials.gov</i>
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	10.10.2025
Suchstrategie	nipocalimab OR M281 or JNJ-80202135 OR JNJ80202135 OR JNJ-86507083 OR JNJ86507083 OR IMAAVY [<i>Other Terms</i>]
Treffer	21

Tabelle 4-162 (Anhang): Dokumentation der Recherche in EU-CTR

Studienregister	<i>EU Clinical Trials Register</i>
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	10.10.2025
Suchstrategie	nipocalimab OR M281 or JNJ-80202135 OR JNJ80202135 OR JNJ-86507083 OR JNJ86507083 OR IMAAVY [<i>SearchTerm</i>]
Treffer	12

Tabelle 4-163 (Anhang): Dokumentation der Recherche in CTIS

Studienregister	<i>Clinical Trials Information System (CTIS)</i>
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials
Datum der Suche	10.10.2025
Suchstrategie	nipocalimab, M281, JNJ-80202135, JNJ80202135, JNJ-86507083, JNJ86507083, IMAAVY [<i>Contain any of these terms</i>]
Treffer	11

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

Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-164 (Anhang): Übersicht der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT)

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
Teilpopulation A) und Teilpopulation B)		
1	Beninger P. <i>IMAAVY (nipocalimab-aahu)</i> . Clinical Therapeutics. 2025;47(8):661 EP - 662.	Publikationstyp
2	Siebenand S. [Convincing data for nipocalimab for the treatment of myasthenia gravis] [Article in German]. Pharmazeutische Zeitung. 2024;169(32):20 EP - 21.	Publikationstyp
3	Krause T. <i>Nipocalimab improves symptoms of myasthenia gravis</i> . Psychopharmakotherapie. 2024;31(5):188 EP - 189.	Publikationstyp
4	Simon A. <i>Nipocalimab as a promising treatment option for myasthenia gravis</i> . Fortschritte der Neurologie Psychiatrie. 2025;93(9):334 EP - 335.	Publikationstyp
Teilpopulation C) und Teilpopulation D)		
5	Es wurden keine Publikationen im Volltext gesichtet.	

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Suche nach nicht randomisierten oder nicht vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Teilpopulation C) und in Teilpopulation D)

Tabelle 4-165 (Anhang): Übersicht der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach nicht randomisierten oder nicht vergleichenden Studien in Teilpopulation C) und D))

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
1	Strober J, Black S, Ramchandren S, Ait-Tihyaty M, Sattin B, Bernes S, et al. <i>Safety and effectiveness of Nipocalimab in adolescent participants in the open label phase 2/3 Vibrance-mg clinical study</i> . Canadian Journal of Neurological Sciences. 2025;52(Supplement 1):S32.	Publikationstyp
2	Strober J, Black S, Ramchandren S, Bernes S, Uzawa A, Kimoto Y, et al. <i>Safety and effectiveness of nipocalimab in adolescent participants in the open label phase 2/3 Vibrance-MG clinical study</i> . Clinical neurophysiology. 2025;176:2110868.	Publikationstyp

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-166 (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel für die Teilpopulation A) und die Teilpopulation B)

Register	Trefferzahl entsprechend Anhang 4-B	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
ClinicalTrials.gov	21	21	-
EU-CTR	12	12	-
CTIS	11	11	-
Summe	44	44	-

Tabelle 4-167 (Anhang): Studienregistersuche(n) identifizierte, aber ausgeschlossene Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Teilpopulation A) und die Teilpopulation B)

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>ClinicalTrials.gov</i>			
1	NCT03772587	Momenta Pharmaceuticals, Inc. A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Efficacy, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of M281 Administered to Adults With Generalized Myasthenia Gravis. 2023/06/27/. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03772587	Studiendauer
2	NCT03896295	Momenta Pharmaceuticals, Inc. An Open-label Extension Study of MOM-M281-004 to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of M281 Administered to Patients With Generalized Myasthenia Gravis. 2023/06/27/. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03896295	Studientyp
3	NCT04119050	Janssen Research & Development, LLC. Efficacy and Safety of M281 in Adults With Warm Autoimmune Hemolytic Anemia: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study With a Long-term Open-label Extension. 2025/09/12/. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04119050	Patientenpopulation

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
4	NCT04848558	Janssen Research & Development, LLC. A Phase 1 Double-Blind, Placebo-Controlled, Single- and Multiple-Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Subcutaneous Nipocalimab in Healthy Male and Female Participants. 2023/07/03/. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04848558	Patientenpopulation
5	NCT04882878	Janssen Research & Development, LLC. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study of Nipocalimab in Adult Participants With Active Systemic Lupus Erythematosus. 2025/07/23/. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04882878	Patientenpopulation
6	NCT04883619	Janssen Research & Development, LLC. A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Nipocalimab in Adult Participants With Active Lupus Nephritis. 2025/09/12/. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04883619	Patientenpopulation
7	NCT04951622	Janssen Research & Development, LLC. Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Nipocalimab Administered to Adults With Generalized Myasthenia Gravis. 2025/09/15/. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04951622	Vergleichstherapie
8	NCT04968912	Janssen Research & Development, LLC. A Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Multicenter Study to Assess the Efficacy and Safety of Nipocalimab in Adults With Primary Sjogren's Syndrome (pSS). 2025/04/29/. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04968912	Patientenpopulation
9	NCT04973566	Janssen Research & Development, LLC. A Phase 1, Open-Label Study to Investigate Drug-Drug Interaction (DDI) Potential of Nipocalimab With Coadministration of Etanercept or Hydroxychloroquine in Healthy Participants. 2025/03/04/. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04973566	Patientenpopulation
10	NCT04991753	Janssen Research & Development, LLC. A Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled, Proof-of-concept Study Evaluating the Efficacy and Safety of Nipocalimab Administered Intravenously in Participants With Active Rheumatoid Arthritis Despite Standard Therapy. 2025/08/22/. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04991753	Patientenpopulation
11	NCT05151692	Janssen Research & Development, LLC. A Sequential, Open-Label, Single-Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of JNJ-80202135 Following a Single Intravenous Administration in Healthy Chinese Adult Participants. 2022/10/26/. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05151692	Patientenpopulation
12	NCT05221619	Janssen Research & Development, LLC. Nipocalimab Post-trial Access in Patients With Warm Autoimmune Hemolytic Anemia (wAIHA) Who Are Experiencing Clinical Benefit After Complete 28-Weeks Open-label Extension in MOM-M281-006. 2024/12/20/. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05221619	Patientenpopulation

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
13	NCT05265273	Janssen Research & Development, LLC. An Open-Label Uncontrolled Multicenter Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety and Activity of Nipocalimab in Children Aged 2 to Less Than 18 Years With Generalized Myasthenia Gravis. 2025/09/25/. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05265273	Patientenpopulation
14	NCT05327114	Janssen Research & Development, LLC. Phase 2/3, Multistage, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Parallel Group Withdrawal Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Nipocalimab Administered to Adults With Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP). 2025/09/12/. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05327114	Patientenpopulation
15	NCT05379634	Janssen Research & Development, LLC. A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Nipocalimab in Participants With Active Idiopathic Inflammatory Myopathies. 2025/09/12/. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05379634	Patientenpopulation
16	NCT05827874	Janssen Research & Development, LLC. A Randomized, Open-Label Study on the Effect of Nipocalimab on Vaccine Responses in Healthy Participants. 2025/03/04/. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05827874	Patientenpopulation
17	NCT05912517	Janssen Research & Development, LLC. A Phase 3 Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Nipocalimab in Pregnancies at Risk for Severe Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn (HDFN). 2025/09/12/. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05912517	Patientenpopulation
18	NCT06028438	Janssen Research & Development, LLC. A Phase 2a Multicenter, Randomized, Double Blind, Parallel, Proof of Concept Study Evaluating the Efficacy and Safety of Nipocalimab and Certolizumab Combination Therapy in Participants With Active Rheumatoid Arthritis Despite Prior Treatment With Advanced Therapies (bDMARD or tsDMARD). 2025/04/25/. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06028438	Patientenpopulation
19	NCT06449651	Janssen Research & Development, LLC. Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study Evaluating the Safety and Efficacy of Nipocalimab in Reducing the Risk of Fetal and Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia (FNAIT) in At-risk Pregnancies. 2025/09/12/. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06449651	Patientenpopulation
20	NCT06533098	Janssen Research & Development, LLC. Multicenter, Open-Label, Randomized Study of Nipocalimab or Intravenous Immunoglobulin (IVIG) in Pregnancies At Risk of Fetal and Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia (FNAIT). 2025/09/12/. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06533098	Patientenpopulation

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
21	NCT06741969	Janssen Research & Development, LLC. A Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Multicenter Phase 3 Protocol to Assess the Efficacy and Safety of Nipocalimab in Adults With Moderate to Severe Sjogren's Disease (SjD). 2025/09/12/. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06741969	Patientenpopulation
EU-CTR			
22	2017-004958-42	Momenta Pharmaceuticals Inc. A Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Safety, Efficacy, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of M281 Administered to Pregnant Women at High Risk for Early Onset Severe Hemolytic Disease. 2019. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004958-42	Patientenpopulation
22	2018-002247-28	Momenta Pharmaceuticals. Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Nipocalimab Administered to Adults with Generalized Myasthenia Gravis. 2019. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002247-28	Studiendauer
24	2018-003618-41	Momenta Pharmaceuticals Inc. An Open-label Extension Study of MOM-M281-004 to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of M281 administered to Patients with Generalized Myasthenia Gravis. 2019. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003618-41	Studientyp
25	2019-000720-17	Janssen-Cilag International NV. Efficacy and Safety of M281 in Adults with Warm Autoimmune Hemolytic Anemia: A Multicenter, Randomized, Double blind, Placebo controlled Study with a Long-term Open-label Extension. 2020. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000720-17	Patientenpopulation
26	2020-005568-79	Janssen-Cilag International NV. A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of Nipocalimab in Adult Participants with Active Lupus Nephritis. 2021. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005568-79	Patientenpopulation
27	2020-005569-14	Janssen-Cilag International NV. A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study of Nipocalimab in Adult Participants with Active Systemic Lupus Erythematosus. 2021. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005569-14	Patientenpopulation
28	2020-005732-29	Janssen-Cilag International N. V. Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Nipocalimab Administered to Adults with Generalized Myasthenia Gravis. 2021. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005732-29	Vergleichstherapie

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
29	2021-000510-42	Janssen-Cilag International NV. A Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled, Proof-of-concept Study Evaluating the Efficacy and Safety of Nipocalimab Administered Intravenously in Participants with Active Rheumatoid Arthritis Despite Standard Therapy, 2021. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000510-42	Patientenpopulation
30	2021-000665-32	Janssen-Cilag International NV. A Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Multicenter Study to Assess the Efficacy and Safety of Nipocalimab in Adults with Primary Sjogren's Syndrome (pSS). 2021. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000665-32	Patientenpopulation
31	2021-002479-20	Janssen-Cilag International NV. An Open-Label Uncontrolled Multicenter Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety and Activity of Nipocalimab in Children Aged 2 to less than 18 years with Generalized Myasthenia Gravis, 2022. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002479-20	Patientenpopulation
32	2021-003234-37	Janssen-Cilag International NV. Phase 2/3, Multistage, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Parallel Group Withdrawal Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Nipocalimab Administered to Adults with Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP). 2022. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003234-37	Patientenpopulation
33	2021-005202-98	Janssen-Cilag International NV. A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Nipocalimab in Participants with Active Idiopathic Inflammatory Myopathies, 2022. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005202-98	Patientenpopulation
CTIS			
34	2022-502539-21-00	Janssen - Cilag International. An Open-Label Uncontrolled Multicenter Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety and Activity of Nipocalimab in Children Aged 2 to less than 18 years with Generalized Myasthenia Gravis. 14.07.2025. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2022-502539-21-00?lang=en	Patientenpopulation
35	2022-502629-16-00	Janssen - Cilag International. A Phase 3 Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Nipocalimab in Pregnancies at Risk for Severe Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn (HDFN). 12.08.2025 https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2022-502629-16-00?lang=en	Patientenpopulation

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
36	2023-504045-31-00	Janssen - Cilag International. A Phase 2a Multicenter, Randomized, Double Blind, Parallel-group, Proof of Concept Study Evaluating the Efficacy and Safety of Nipocalimab and Certolizumab Combination Therapy in Subjects with Active Rheumatoid Arthritis despite Prior Treatment with Advanced Therapies (bDMARD or tsDMARD). 16.10.2024 https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-504045-31-00?lang=en	Patientenpopulation
37	2023-504152-97-00	Janssen - Cilag International. Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Nipocalimab Administered to Adults with Generalized Myasthenia Gravis. 28/08/2025 https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-504152-97-00?lang=en	Vergleichstherapie
38	2023-504280-16-00	Janssen - Cilag International. A study to investigate JNJ-80202135 (nipocalimab) delivered subcutaneously via prefilled syringe autoinjector and via normal syringe. 06.02.2024 https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-504280-16-00?lang=en	Patientenpopulation
39	2023-504307-88-00	Janssen - Cilag International. Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study Evaluating the Safety and Efficacy of Nipocalimab in Reducing the Risk of Fetal and Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia (FNAIT) in At-risk Pregnancies. 18.08.2025 https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-504307-88-00?lang=en	Patientenpopulation
40	2023-505314-20-00	Janssen - Cilag International. A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Nipocalimab in Participants with Active Idiopathic Inflammatory Myopathies. 11.07.2025 https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-505314-20-00?lang=en	Patientenpopulation
41	2023-505321-14-00	Janssen - Cilag International. Efficacy and Safety of M281 in Adults with Warm Autoimmune Hemolytic Anemia: A Multicenter, Randomized, Double blind, Placebo controlled Study with a Long-term Open-label Extension. 18.07.2025 https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-505321-14-00?lang=en	Patientenpopulation

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
42	2023-508425-28-00	Janssen - Cilag International. Phase 2/3, Multistage, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Parallel Group Withdrawal Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Nipocalimab Administered to Adults with Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP). 05.02.2025 https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-508425-28-00?lang=en	Patientenpopulation
43	2023-509434-19-00	Janssen - Cilag International. Multicenter, Open-Label, Randomized Study of Nipocalimab or IVIG in Pregnancies At Risk of Fetal and Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia (FNAIT). 29.09.2025. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-509434-19-00?lang=en	Patientenpopulation
44	2024-513965-38-01	Janssen - Cilag International. A Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Multicenter Phase 3 Protocol to Assess the Efficacy and Safety of Nipocalimab in Adults with Moderate to Severe Sjögren's Disease (SjD). 06.10.2025 https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-509434-19-00?lang=en	Patientenpopulation
Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: ClinicalTrials.gov: Last Update Posted EU-Clinical Trials Register: Start Date Clinical Trials Information System (CTIS): Last Update Posted			

Tabelle 4-168 (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel für die Teilpopulation C) und die Teilpopulation D)

Register	Trefferzahl entsprechend Anhang 4-B	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
ClinicalTrials.gov	21	21	-
EU-CTR	12	12	-
CTIS	11	11	-
Summe	44	44	-

Tabelle 4-169 (Anhang): Studienregistersuche(n) identifizierte, aber ausgeschlossene Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Teilpopulation C) und Teilpopulation D)

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>ClinicalTrials.gov</i>			
1	NCT03772587	Momenta Pharmaceuticals, Inc. A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Efficacy, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of M281 Administered to Adults With Generalized Myasthenia Gravis. 2023/06/27/. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03772587	Patientenpopulation
2	NCT03896295	Momenta Pharmaceuticals, Inc. An Open-label Extension Study of MOM-M281-004 to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of M281 Administered to Patients With Generalized Myasthenia Gravis. 2023/06/27/. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03896295	Patientenpopulation
3	NCT04119050	Janssen Research & Development, LLC. Efficacy and Safety of M281 in Adults With Warm Autoimmune Hemolytic Anemia: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study With a Long-term Open-label Extension. 2025/09/12/. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04119050	Patientenpopulation
4	NCT04848558	Janssen Research & Development, LLC. A Phase 1 Double-Blind, Placebo-Controlled, Single- and Multiple-Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Subcutaneous Nipocalimab in Healthy Male and Female Participants. 2023/07/03/. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04848558	Patientenpopulation
5	NCT04882878	Janssen Research & Development, LLC. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study of Nipocalimab in Adult Participants With Active Systemic Lupus Erythematosus. 2025/07/23/. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04882878	Patientenpopulation
6	NCT04883619	Janssen Research & Development, LLC. A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Nipocalimab in Adult Participants With Active Lupus Nephritis. 2025/09/12/. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04883619	Patientenpopulation

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
7	NCT04951622	Janssen Research & Development, LLC. Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Nipocalimab Administered to Adults With Generalized Myasthenia Gravis. 2025/09/15/ https://clinicaltrials.gov/study/NCT04951622	Patientenpopulation
8	NCT04968912	Janssen Research & Development, LLC. A Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Multicenter Study to Assess the Efficacy and Safety of Nipocalimab in Adults With Primary Sjogren's Syndrome (pSS). 2025/04/29/. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04968912	Patientenpopulation
9	NCT04973566	Janssen Research & Development, LLC. A Phase 1, Open-Label Study to Investigate Drug-Drug Interaction (DDI) Potential of Nipocalimab With Coadministration of Etanercept or Hydroxychloroquine in Healthy Participants. 2025/03/04/. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04973566	Patientenpopulation
10	NCT04991753	Janssen Research & Development, LLC. A Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled, Proof-of-concept Study Evaluating the Efficacy and Safety of Nipocalimab Administered Intravenously in Participants With Active Rheumatoid Arthritis Despite Standard Therapy. 2025/08/22/. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04991753	Patientenpopulation
11	NCT05151692	Janssen Research & Development, LLC. A Sequential, Open-Label, Single-Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of JNJ-80202135 Following a Single Intravenous Administration in Healthy Chinese Adult Participants. 2022/10/26/. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05151692	Patientenpopulation
12	NCT05221619	Janssen Research & Development, LLC. Nipocalimab Post-trial Access in Patients With Warm Autoimmune Hemolytic Anemia (wAIHA) Who Are Experiencing Clinical Benefit After Complete 28-Weeks Open-label Extension in MOM-M281-006. 2024/12/20/. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05221619	Patientenpopulation
13	NCT05265273	Janssen Research & Development, LLC. An Open-Label Uncontrolled Multicenter Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety and Activity of Nipocalimab in Children Aged 2 to Less Than 18 Years With Generalized Myasthenia Gravis. 2025/09/25/. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05265273	Studientyp
14	NCT05327114	Janssen Research & Development, LLC. Phase 2/3, Multistage, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Parallel Group Withdrawal Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Nipocalimab Administered to Adults With Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP). 2025/09/12/. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05327114	Patientenpopulation

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
15	NCT05379634	Janssen Research & Development, LLC. A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Nipocalimab in Participants With Active Idiopathic Inflammatory Myopathies. 2025/09/12/. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05379634	Patientenpopulation
16	NCT05827874	Janssen Research & Development, LLC. A Randomized, Open-Label Study on the Effect of Nipocalimab on Vaccine Responses in Healthy Participants. 2025/03/04/. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05827874	Patientenpopulation
17	NCT05912517	Janssen Research & Development, LLC. A Phase 3 Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Nipocalimab in Pregnancies at Risk for Severe Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn (HDFN). 2025/09/12/. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05912517	Patientenpopulation
18	NCT06028438	Janssen Research & Development, LLC. A Phase 2a Multicenter, Randomized, Double Blind, Parallel, Proof of Concept Study Evaluating the Efficacy and Safety of Nipocalimab and Certolizumab Combination Therapy in Participants With Active Rheumatoid Arthritis Despite Prior Treatment With Advanced Therapies (bDMARD or tsDMARD). 2025/04/25/. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06028438	Patientenpopulation
19	NCT06449651	Janssen Research & Development, LLC. Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study Evaluating the Safety and Efficacy of Nipocalimab in Reducing the Risk of Fetal and Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia (FNAIT) in At-risk Pregnancies. 2025/09/12/. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06449651	Patientenpopulation
20	NCT06533098	Janssen Research & Development, LLC. Multicenter, Open-Label, Randomized Study of Nipocalimab or Intravenous Immunoglobulin (IVIG) in Pregnancies At Risk of Fetal and Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia (FNAIT). 2025/09/12/. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06533098	Patientenpopulation
21	NCT06741969	Janssen Research & Development, LLC. A Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Multicenter Phase 3 Protocol to Assess the Efficacy and Safety of Nipocalimab in Adults With Moderate to Severe Sjogren's Disease (SjD). 2025/09/12/. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06741969	Patientenpopulation
EU-CTR			
22	2017-004958-42	Momenta Pharmaceuticals Inc. A Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Safety, Efficacy, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of M281 Administered to Pregnant Women at High Risk for Early Onset Severe Hemolytic Disease. 2019. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-004958-42	Patientenpopulation

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
23	2018-002247-28	Momenta Pharmaceuticals. Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Nipocalimab Administered to Adults with Generalized Myasthenia Gravis. 2019. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002247-28 .	Patientenpopulation
24	2018-003618-41	Momenta Pharmaceuticals Inc. An Open-label Extension Study of MOM-M281-004 to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of M281 administered to Patients with Generalized Myasthenia Gravis. 2019. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003618-41	Patientenpopulation
25	2019-000720-17	Janssen-Cilag International NV. Efficacy and Safety of M281 in Adults with Warm Autoimmune Hemolytic Anemia: A Multicenter, Randomized, Double blind, Placebo controlled Study with a Long-term Open-label Extension. 2020. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000720-17	Patientenpopulation
26	2020-005568-79	Janssen-Cilag International NV. A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of Nipocalimab in Adult Participants with Active Lupus Nephritis. 2021. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005568-79	Patientenpopulation
27	2020-005569-14	Janssen-Cilag International NV. A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study of Nipocalimab in Adult Participants with Active Systemic Lupus Erythematosus. 2021. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005569-14	Patientenpopulation
28	2020-005732-29	Janssen-Cilag International, N. V. Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Nipocalimab Administered to Adults with Generalized Myasthenia Gravis. 2021. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005732-29	Patientenpopulation
29	2021-000510-42	Janssen-Cilag International NV. A Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled, Proof-of-concept Study Evaluating the Efficacy and Safety of Nipocalimab Administered Intravenously in Participants with Active Rheumatoid Arthritis Despite Standard Therapy, 2021. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000510-42	Patientenpopulation
30	2021-000665-32	Janssen-Cilag International NV. A Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Multicenter Study to Assess the Efficacy and Safety of Nipocalimab in Adults with Primary Sjogren's Syndrome (pSS). 2021. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000665-32	Patientenpopulation

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
31	2021-002479-20	Janssen-Cilag International NV. An Open-Label Uncontrolled Multicenter Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety and Activity of Nipocalimab in Children Aged 2 to less than 18 years with Generalized Myasthenia Gravis, 2022. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002479-20 .	Patientenpopulation
32	2021-003234-37	Janssen-Cilag International NV. Phase 2/3, Multistage, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Parallel Group Withdrawal Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Nipocalimab Administered to Adults with Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP). 2022. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003234-37	Patientenpopulation
33	2021-005202-98	Janssen-Cilag International NV. A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Nipocalimab in Participants with Active Idiopathic Inflammatory Myopathies, 2022. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005202-98	Patientenpopulation
CTIS			
34	2022-502539-21-00	Janssen - Cilag International. An Open-Label Uncontrolled Multicenter Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety and Activity of Nipocalimab in Children Aged 2 to less than 18 years with Generalized Myasthenia Gravis. 14.07.2025. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2022-502539-21-00?lang=en	Studientyp
35	2022-502629-16-00	Janssen - Cilag International. A Phase 3 Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Nipocalimab in Pregnancies at Risk for Severe Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn (HDFN). 12.08.2025 https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2022-502629-16-00?lang=en	Patientenpopulation
36	2023-504045-31-00	Janssen - Cilag International. A Phase 2a Multicenter, Randomized, Double Blind, Parallel-group, Proof of Concept Study Evaluating the Efficacy and Safety of Nipocalimab and Certolizumab Combination Therapy in Subjects with Active Rheumatoid Arthritis despite Prior Treatment with Advanced Therapies (bDMARD or tsDMARD). 16.10.2024 https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-504045-31-00?lang=en	Patientenpopulation

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
37	2023-504152-97-00	Janssen - Cilag International. Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Nipocalimab Administered to Adults with Generalized Myasthenia Gravis 01.09.2025 https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-504152-97-00?lang=en	Patientenpopulation
38	2023-504280-16-00	Janssen - Cilag International. A study to investigate JNJ-80202135 (nipocalimab) delivered subcutaneously via prefilled syringe autoinjector and via normal syringe. 06.02.2024 https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-504280-16-00?lang=en	Patientenpopulation
39	2023-504307-88-00	Janssen - Cilag International. Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study Evaluating the Safety and Efficacy of Nipocalimab in Reducing the Risk of Fetal and Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia (FNAIT) in At-risk Pregnancies. 18.08.2025 https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-504307-88-00?lang=en	Patientenpopulation
40	2023-505314-20-00	Janssen - Cilag International. A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Nipocalimab in Participants with Active Idiopathic Inflammatory Myopathies. 11.07.2025 https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-505314-20-00?lang=en	Patientenpopulation
41	2023-505321-14-00	Janssen - Cilag International. Efficacy and Safety of M281 in Adults with Warm Autoimmune Hemolytic Anemia: A Multicenter, Randomized, Double blind, Placebo controlled Study with a Long-term Open-label Extension. 18.07.2025 https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-505321-14-00?lang=en	Patientenpopulation
42	2023-508425-28-00	Janssen - Cilag International. Phase 2/3, Multistage, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Parallel Group Withdrawal Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Nipocalimab Administered to Adults with Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP). 05.02.2025 https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-508425-28-00?lang=en	Patientenpopulation
43	2023-509434-19-00	Janssen - Cilag International. Multicenter, Open-Label, Randomized Study of Nipocalimab or IVIG in Pregnancies At Risk of Fetal and Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia (FNAIT). 29.09.2025. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-509434-19-00?lang=en	Patientenpopulation

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
44	2024-513965-38-01	Janssen - Cilag International. A Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Multicenter Phase 3 Protocol to Assess the Efficacy and Safety of Nipocalimab in Adults with Moderate to Severe Sjögren's Disease (SjD). 06.10.2025 https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-513965-38-01?lang=en	Patientenpopulation
Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: ClinicalTrials.gov: Last Update Posted EU-Clinical Trials Register: Start Date Clinical Trials Information System (CTIS): Last updated			

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Suche nach einarmigen Studien für die Teilpopulation C) und die Teilpopulation D)

Tabelle 4-170 (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel für die Teilpopulation C) und die Teilpopulation D)

Register	Trefferzahl entsprechend Anhang 4-B	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
ClinicalTrials.gov	21	20	1
EU-CTR	12	11	1
CTIS	11	10	1
Summe	44	41	3

Tabelle 4-171 (Anhang): Studienregistersuche(n) identifizierte, aber ausgeschlossene Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Teilpopulation C) und die Teilpopulation D)

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>ClinicalTrials.gov</i>			
1	NCT03772587	Momenta Pharmaceuticals, Inc. A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Efficacy, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of M281 Administered to Adults With Generalized Myasthenia Gravis. 2023/06/27/. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03772587	Patientenpopulation
2	NCT03896295	Momenta Pharmaceuticals, Inc. An Open-label Extension Study of MOM-M281-004 to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of M281 Administered to Patients With Generalized Myasthenia Gravis. 2023/06/27/. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03896295	Patientenpopulation
3	NCT04119050	Janssen Research & Development, LLC. Efficacy and Safety of M281 in Adults With Warm Autoimmune Hemolytic Anemia: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study With a Long-term Open-label Extension. 2025/09/12/. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04119050	Patientenpopulation
4	NCT04848558	Janssen Research & Development, LLC. A Phase 1 Double-Blind, Placebo-Controlled, Single- and Multiple-Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Subcutaneous Nipocalimab in Healthy Male and Female Participants. 2023/07/03/. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04848558	Patientenpopulation
5	NCT04882878	Janssen Research & Development, LLC. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study of Nipocalimab in Adult Participants With Active Systemic Lupus Erythematosus. 2025/07/23/. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04882878	Patientenpopulation
6	NCT04883619	Janssen Research & Development, LLC. A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Nipocalimab in Adult Participants With Active Lupus Nephritis. 2025/09/12/. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04883619	Patientenpopulation
7	NCT04951622	Janssen Research & Development, LLC. Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Nipocalimab Administered to Adults With Generalized Myasthenia Gravis. 2025/09/15/. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04951622	Patientenpopulation
8	NCT04968912	Janssen Research & Development, LLC. A Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Multicenter Study to Assess the Efficacy and Safety of Nipocalimab in Adults With Primary Sjogren's Syndrome (pSS). 2025/04/29/. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04968912	Patientenpopulation

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
9	NCT04973566	Janssen Research & Development, LLC. A Phase 1, Open-Label Study to Investigate Drug-Drug Interaction (DDI) Potential of Nipocalimab With Coadministration of Etanercept or Hydroxychloroquine in Healthy Participants. 2025/03/04/. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04973566	Patientenpopulation
10	NCT04991753	Janssen Research & Development, LLC. A Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled, Proof-of-concept Study Evaluating the Efficacy and Safety of Nipocalimab Administered Intravenously in Participants With Active Rheumatoid Arthritis Despite Standard Therapy. 2025/08/22/. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04991753	Patientenpopulation
11	NCT05151692	Janssen Research & Development, LLC. A Sequential, Open-Label, Single-Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of JNJ-80202135 Following a Single Intravenous Administration in Healthy Chinese Adult Participants. 2022/10/26/. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05151692	Patientenpopulation
12	NCT05221619	Janssen Research & Development, LLC. Nipocalimab Post-trial Access in Patients With Warm Autoimmune Hemolytic Anemia (wAIHA) Who Are Experiencing Clinical Benefit After Complete 28-Weeks Open-label Extension in MOM-M281-006. 2024/12/20/. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05221619	Patientenpopulation
13	NCT05327114	Janssen Research & Development, LLC. Phase 2/3, Multistage, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Parallel Group Withdrawal Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Nipocalimab Administered to Adults With Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP). 2025/09/12/. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05327114	Patientenpopulation
14	NCT05379634	Janssen Research & Development, LLC. A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Nipocalimab in Participants With Active Idiopathic Inflammatory Myopathies. 2025/09/12/. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05379634	Patientenpopulation
15	NCT05827874	Janssen Research & Development, LLC. A Randomized, Open-Label Study on the Effect of Nipocalimab on Vaccine Responses in Healthy Participants. 2025/03/04/. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05827874	Patientenpopulation
16	NCT05912517	Janssen Research & Development, LLC. A Phase 3 Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Nipocalimab in Pregnancies at Risk for Severe Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn (HDFN). 2025/09/12/. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05912517	Patientenpopulation

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
17	NCT06028438	Janssen Research & Development, LLC. A Phase 2a Multicenter, Randomized, Double Blind, Parallel, Proof of Concept Study Evaluating the Efficacy and Safety of Nipocalimab and Certolizumab Combination Therapy in Participants With Active Rheumatoid Arthritis Despite Prior Treatment With Advanced Therapies (bDMARD or tsDMARD). 2025/04/25/. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06028438	Patientenpopulation
18	NCT06449651	Janssen Research & Development, LLC. Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study Evaluating the Safety and Efficacy of Nipocalimab in Reducing the Risk of Fetal and Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia (FNAIT) in At-risk Pregnancies. 2025/09/12/. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06449651	Patientenpopulation
19	NCT06533098	Janssen Research & Development, LLC. Multicenter, Open-Label, Randomized Study of Nipocalimab or Intravenous Immunoglobulin (IVIG) in Pregnancies At Risk of Fetal and Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia (FNAIT). 2025/09/12/. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06533098	Patientenpopulation
20	NCT06741969	Janssen Research & Development, LLC. A Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Multicenter Phase 3 Protocol to Assess the Efficacy and Safety of Nipocalimab in Adults With Moderate to Severe Sjogren's Disease (SjD). 2025/09/12/. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06741969	Patientenpopulation
EU-CTR			
21	2017-004958-42	Momenta Pharmaceuticals Inc. A Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Safety, Efficacy, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of M281 Administered to Pregnant Women at High Risk for Early Onset Severe Hemolytic Disease. 2019. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004958-42	Patientenpopulation
22	2018-002247-28	Momenta Pharmaceuticals. Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Nipocalimab Administered to Adults with Generalized Myasthenia Gravis. 2019. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002247-28	Patientenpopulation
23	2018-003618-41	Momenta Pharmaceuticals Inc. An Open-label Extension Study of MOM-M281-004 to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of M281 administered to Patients with Generalized Myasthenia Gravis. 2019. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003618-41	Patientenpopulation
24	2019-000720-17	Janssen-Cilag International NV. Efficacy and Safety of M281 in Adults with Warm Autoimmune Hemolytic Anemia: A Multicenter, Randomized, Double blind, Placebo controlled Study with a Long-term Open-label Extension. 2020. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000720-17	Patientenpopulation

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
25	2020-005568-79	Janssen-Cilag International NV. A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of Nipocalimab in Adult Participants with Active Lupus Nephritis. 2021. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005568-79	Patientenpopulation
26	2020-005569-14	Janssen-Cilag International NV. A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study of Nipocalimab in Adult Participants with Active Systemic Lupus Erythematosus. 2021. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005569-14	Patientenpopulation
27	2020-005732-29	Janssen-Cilag International, N. V. Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Nipocalimab Administered to Adults with Generalized Myasthenia Gravis. 2021. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005732-29	Patientenpopulation
28	2021-000510-42	Janssen-Cilag International NV. A Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled, Proof-of-concept Study Evaluating the Efficacy and Safety of Nipocalimab Administered Intravenously in Participants with Active Rheumatoid Arthritis Despite Standard Therapy. 2021. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000510-42	Patientenpopulation
29	2021-000665-32	Janssen-Cilag International NV. A Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Multicenter Study to Assess the Efficacy and Safety of Nipocalimab in Adults with Primary Sjogren's Syndrome (pSS). 2021. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000665-32	Patientenpopulation
30	2021-003234-37	Janssen-Cilag International NV. Phase 2/3, Multistage, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Parallel Group Withdrawal Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Nipocalimab Administered to Adults with Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP). 2022. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003234-37	Patientenpopulation
31	2021-005202-98	Janssen-Cilag International NV. A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Nipocalimab in Participants with Active Idiopathic Inflammatory Myopathies, 2022. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005202-98	Patientenpopulation

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
CTIS			
32	2022-502629-16-00	Janssen - Cilag International. A Phase 3 Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Nipocalimab in Pregnancies at Risk for Severe Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn (HDFN). 12.08.2025 https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2022-502629-16-00?lang=en	Patientenpopulation
33	2023-504045-31-00	Janssen - Cilag International. A Phase 2a Multicenter, Randomized, Double Blind, Parallel-group, Proof of Concept Study Evaluating the Efficacy and Safety of Nipocalimab and Certolizumab Combination Therapy in Subjects with Active Rheumatoid Arthritis despite Prior Treatment with Advanced Therapies (bDMARD or tsDMARD). 16.10.2024 https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-504045-31-00?lang=en	Patientenpopulation
34	2023-504152-97-00	Janssen - Cilag International. Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Nipocalimab Administered to Adults with Generalized Myasthenia Gravis. 01.09.2025 https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-504152-97-00?lang=en	Patientenpopulation
35	2023-504280-16-00	Janssen - Cilag International. A study to investigate JNJ-80202135 (nipocalimab) delivered subcutaneously via prefilled syringe autoinjector and via normal syringe. 06.02.2024 https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-504280-16-00?lang=en	Patientenpopulation
36	2023-504307-88-00	Janssen - Cilag International. Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study Evaluating the Safety and Efficacy of Nipocalimab in Reducing the Risk of Fetal and Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia (FNAIT) in At-risk Pregnancies. 18.08.2025 https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-504307-88-00?lang=en	Patientenpopulation
37	2023-505314-20-00	Janssen - Cilag International. A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Nipocalimab in Participants with Active Idiopathic Inflammatory Myopathies. 11.07.2025 https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-505314-20-00?lang=en	Patientenpopulation

#	Registernummer	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
38	2023-505321-14-00	Janssen - Cilag International. Efficacy and Safety of M281 in Adults with Warm Autoimmune Hemolytic Anemia: A Multicenter, Randomized, Double blind, Placebo controlled Study with a Long-term Open-label Extension. 18.07.2025 https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-505321-14-00?lang=en	Patientenpopulation
39	2023-508425-28-00	Janssen - Cilag International. Phase 2/3, Multistage, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Parallel Group Withdrawal Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Nipocalimab Administered to Adults with Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP). 05.02.2025 https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-508425-28-00?lang=en	Patientenpopulation
40	2023-509434-19-00	Janssen - Cilag International. Multicenter, Open-Label, Randomized Study of Nipocalimab or IVIG in Pregnancies At Risk of Fetal and Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia (FNAIT). 29.09.2025. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-509434-19-00?lang=en	Patientenpopulation
41	2024-513965-38-01	Janssen - Cilag International. A Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Multicenter Phase 3 Protocol to Assess the Efficacy and Safety of Nipocalimab in Adults with Moderate to Severe Sjögren's Disease (SjD). 06.10.2025 https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-513965-38-01?lang=en	Patientenpopulation
Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: ClinicalTrials.gov: Last Update Posted EU-Clinical Trials Register: Start Date Clinical Trials Information System (CTIS): Last updated			

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 4-172 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 4-172 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-172 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VIVACITY-MG3

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Zielsetzung und Fragestellung: Vergleich der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Nipocalimab und SoC gegenüber Placebo und SoC bei Patienten mit gMG die unzureichend mit einer Standardtherapie kontrolliert werden (Teilnehmer müssen eine stabile MG-Therapie erhalten oder die Behandlung mit Kortikosteroiden und/oder Immunsuppressiva >4 Wochen vor dem Screening aufgrund von Intoleranz oder fehlender Wirksamkeit abgesetzt haben). Hypothese: Nipocalimab ist Placebo überlegen, gemessen an der durchschnittlichen Veränderung zu Baseline im MG-ADL-Score zu den Wochen 22, 23 und 24 bei seropositiven Teilnehmern (bestehend aus Anti-AChR-positiven, Anti-MuSK-positiven und/oder Anti-LRP4-positiven Studienteilnehmern).
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Allokation: Randomisiert (Zuteilungsverhältnis: 1:1) Randomisierungseinheiten: Studienteilnehmer Stratifizierung der Randomisierung nach Autoantikörperstatus (Anti-AChR-positiv und/oder Anti-MuSK-positiv, Anti-AChR-negativ und/oder Anti-MuSK-negativ), MG-ADL-Gesamtscore an Tag 1 (≤ 9, >9) und Region (Ostasien, USA, Rest der Welt) Verblindung: Studienteilnehmer, Behandler und Sponsor sind bezüglich der Studienbehandlung verblindet Design: Zweiarstig, parallel, Placebo-kontrolliert Studienorganisation: Multizentrisch Studienphase: 3
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Datum des Ursprungs-Protokolls: 19.03.2021 Amendment 1 (21.07.2022): Amendment zur Ergänzung eines explorativen Endpunkts, um die körperliche Aktivität, Mobilität und Schlaf an ausgewählten Standorten unter Verwendung eines Aktigraphen zu bewerten. Zwei zusätzliche Ausschlusskriterien wurden hinzugefügt, um die standardisierte Sprache im gesamten Nipocalimab-Programm anzugleichen. Zusätzlich wurden klärende Änderungen gemäß der neuesten Sponsor-Protokollvorlage sowie Anpassungen zur Vereinheitlichung der Sprache im gesamten Protokoll vorgenommen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Amendment 2 (11.01.2023): Amendment zur Überarbeitung der wichtigsten sekundären Endpunkte, zur Entfernung der Dosierungsoption von Nipocalimab alle 4 Wochen in der OLE-Phase und zur Aktualisierung des Protokolls auf Grundlage der EU-Klinischen Prüfungsordnung (EU CTR). Amendment 3 (15.08.2024): Amendment zur Aktualisierung des Abschnitts „Verabreichte Studienintervention(en)“ (Study Intervention(s) Administered), um ihn an die anderen Studien im Nipocalimab-Programm anzupassen, zur Verlängerung der maximalen Dauer der OLE-Phase im EU-Raum und Anpassung an die Standardsprache im gesamten Nipocalimab-Programm. Darüber hinaus wurden im gesamten Protokoll klärende Änderungen an der neuesten Sponsorenprotokollvorlage vorgenommen. Amendment 4 (19.02.2025): Amendment zur Ergänzung des AESI „Venöse Thromboembolische Ereignisse“ sowie zur Klarstellung, dass sich die regulatorische Einstufung dieser Studie in Japan von einer „klinischen Studie“ zu einer „Post-Marketing-Studie“ ändert. Amendment 5 (01.08.2025): Amendment zur Ergänzung, dass der OLE-Phase eine Unterstudie hinzugefügt wird, um Daten zu PD, PK, Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit sowie Immunogenität (Anti-Drug-Antikörper (ADA)/NAb) für die subkutane Verabreichung von Nipocalimab zu sammeln
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: 1. Alter ≥ 18 Jahre zum Zeitpunkt der Einwilligung und, falls zutreffend, muss zudem das gesetzliche Mindestalter für die Einwilligung in der jeweiligen Rechtsordnung, in der die Studie durchgeführt wird, erfüllt sein 2. MG-Diagnose mit generalisierter Muskelschwäche, die die klinischen Kriterien für gMG gemäß MGFA-Klassifikation Klasse II a/b, III a/b oder IVa/b bei Screening erfüllt 3. MG-ADL-Gesamtscore von ≥ 6 bei der Screening- und Baseline-Untersuchung 4. Hat eine suboptimale Reaktion auf die aktuelle stabile Therapie für die gMG gemäß der Einschätzung des Prüfarztes. Stabile Therapie ist wie folgt definiert, soweit die Angaben auf die jeweilige spezifische Therapie zutreffen:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		a. Wenn ein Acetylcholinesterase-Inhibitor eingenommen wird, muss der Studienteilnehmer bereits mindestens 2 Wochen vor dem Screening eine stabile Dosierung und das entsprechende Regime eingenommen haben. Änderungen der Dosierung von Acetylcholinesterase-Hemmer können während der Studie bei medizinischer Notwendigkeit erlaubt sein. b. Wenn ein Glukokortikosteroid eingenommen wird, muss der Studienteilnehmer bereits mindestens 4 Wochen vor Baseline eine stabile Dosierung und das entsprechende Regime eingenommen haben. c. Wenn der Studienteilnehmer derzeit Immunsuppressiva einnimmt, muss er seit mindestens 6 Monaten das jeweilige Immunsuppressivum nehmen und eine stabile Dosierung seit mindestens 3 Monaten vor Baseline haben. Zulässige begleitende Immunsuppressiva sind Azathioprin, Mycophenolatmofetil/ Mycophenolsäure, Methotrexat, Cyclosporin, Tacrolimus oder Cyclophosphamid. <u>ODER</u> Der Studienteilnehmer hat Kortikosteroide und/oder Immunsuppressiva/ Immumodulatoren einschließlich Eculizumab oder andere neu zugelassene Immuntherapeutika mindestens 4 Wochen vor dem Screening aufgrund von Unverträglichkeit oder fehlender Wirksamkeit abgesetzt. <u>Hinweis:</u> Alle oben genannten Medikationen müssen optimiert und für die in Kriterium #4 vor dem Screening und/oder Baseline-Besuch angegebenen Dauer unverändert bleiben. Die Prüfer werden ermutigt, alle Behandlungsmöglichkeiten zur Eskalation, einschließlich Thymektomie, in Betracht zu ziehen, bevor sie die Studie beginnen. Studienteilnehmer, die mit neuen Behandlungen gestartet haben, müssen die oben genannten Regeln zur stabilen Dosierung erfüllen und dürfen Ausschlusskriterien #6, nicht erfüllen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		5. Ein Studienteilnehmer, der pflanzliche, naturheilkundliche, traditionell chinesische, ayurvedische oder Nahrungsergänzungsmittel oder medizinisches Marihuana (mit ärztlicher Verschreibung) verwendet, ist teilnahmeberechtigt, wenn die Verwendung vom Prüfarzt akzeptiert wird. Diese Verwendung muss während der gesamten Studie, von Baseline bis zum Ende der doppelblinden, placebo-kontrollierten Phase, in einer stabilen Dosierung und im gleichbleibenden Regime erfolgen. 6. Bei Studienteilnehmern, bei denen eine Splenektomie (sofern die lokale Arzneimittelbehörde keine Ausschlusskriterien für Teilnehmer mit Splenektomie verlangt) erfolgt ist, müssen mindestens 3 Monate zwischen der Resektion und dem Screening liegen und entsprechende Studienteilnehmern müssen gemäß dem jährlichen Impfempfehlungsplan für Erwachsene im Alter von 19 Jahren oder älter der United States Center for Disease Control and Prevention (CDC) geimpft sein <u>ODER</u> müssen gemäß länderspezifischer Richtlinien oder lokaler Vorschriften geimpft sein <u>Hinweis:</u> Dieses Kriterium ist nicht anwendbar, wenn die Splenektomie von der lokalen Behörde ausgeschlossen wurde. 7. Hat einen ausreichenden venösen Zugang, um die Verabreichung von Medikamenten per Infusion und Blutentnahmen gemäß dem Protokoll zu ermöglichen. 8. Es wird empfohlen, vor dem Screening auf dem neuesten Stand aller altersgerechten Impfungen gemäß dem routinemäßigen lokalen medizinischen Standard zu sein. Es wird dringend empfohlen, dass die Teilnehmer mindestens 2 Wochen vor den studienbezogenen Besuchen oder Verfahren eine lokal genehmigte (oder für den Notfalleinsatz zugelassene) COVID-19-Impfung erhalten haben. Studienteilnehmer sollten die geltenden lokalen Impfstoffkennzeichnungen, Richtlinien und Standards der Versorgung für Patienten, die eine immunzielgerichtete Therapie erhalten, befolgen, um einen geeigneten Zeitraum zwischen Impfung und Studieneinschreibung festzulegen. 9. <i>Kriterium wurde gemäß Amendment 1 entfernt.</i> 10. Eine Frau im gebärfähigen Alter muss beim Screening einen negativen β-hCG-Test (β-hCG: Hochsensitiver Serum-β-humanen Choriongonadotropin) sowie am Tag 1 vor der Verabreichung der Studienintervention einen negativen Urin-Schwangerschaftstest haben.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		11. Weibliche Studienteilnehmer müssen - Nicht gebärfähig sein, oder - gebärfähig sein und eine hochwirksame, vorzugsweise nutzerunabhängige Verhütungsmethode (Fehlerrate von <1 % pro Jahr bei konsequenter und korrekter Anwendung) praktizieren und zustimmen, während der Studienintervention und bis 30 Tage nach der letzten Dosis – also am Ende der relevanten systemischen Exposition – weiterhin eine hochwirksame Methode zu verwenden. Der Prüfer sollte das Potenzial für Versagen der Verhütungsmethode (z. B. Nichtbefolgung, kürzlich begonnen) im Zusammenhang mit der ersten Dose der Studienintervention bewerten. 12. Weibliche Studienteilnehmer müssen zustimmen, während der Studie und für 30 Tage nach der Verabreichung der Studienintervention keine Eizellen zu spenden oder für eine zukünftige Verwendung im Rahmen assistierter Reproduktion einzufrieren. 13. Männliche Studienteilnehmer müssen beim Geschlechtsverkehr während der Studie und mindestens 90 Tage nach der letzten Verabreichung der Studienintervention ein Kondom verwenden, um die Übertragung von Ejakulat zu einer anderen Person zu verhindern. Darüber hinaus wird männlichen Studienteilnehmern mit Partnerinnen, die gebärfähig sind, dringend empfohlen, ihre Partnerinnen darüber zu informieren, hochwirksame Verhütungsmethoden mit niedriger Ausfallrate (weniger als 1% pro Jahr) zu verwenden. 14. Männliche Studienteilnehmer müssen zustimmen, während der Studie und mindestens 90 Tage nach der letzten Verabreichung der Studienintervention kein Sperma für Reproduktionszwecke zu spenden. Einverständniserklärung 15. Muss eine Einwilligungserklärung unterschreiben, die bestätigt, dass der Studienteilnehmer die Studienzwecke und -verfahren versteht, bereit ist, freiwillig an der Studie teilzunehmen und alle Studienverfahren einzuhalten. Teilnehmer, die zunächst ihre Einwilligung geben und diese vor der Randomisierung widerrufen, gelten als nicht erfüllend dieses Einschlusskriteriums. Studienteilnehmer müssen das gesetzliche Alter für die Einwilligung in der jeweiligen Rechtsordnung, in der die Studie durchgeführt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		wird, zum Zeitpunkt der Einwilligung erreicht haben. 16. Muss lesen und schreiben können. Ausschlusskriterien: Begleit- oder Vorerkrankungen 1. Kriterium geändert gemäß Amendment 1 1.1. Hat eine Vorgeschichte mit schweren und/oder unkontrollierten Lebererkrankungen (z. B. virale/alkoholische/autoimmune Hepatitis/Zirrhose und/oder metabolische Lebererkrankung), Magen-Darm-, Nieren-, Lungen-, Herz-Kreislauf-, psychischen oder neurologischen Erkrankungen des Bewegungsapparates, Bluthochdruck oder anderen Erkrankungen (z. B. Diabetes mellitus) oder klinisch signifikanten Anomalien im Screening-Labor, die die uneingeschränkte Teilnahme des Patienten an der Studie beeinträchtigen und/oder die Sicherheit des Teilnehmers oder die Validität der Studienergebnisse gefährden könnten. (Hinweis: Alle Erkrankungen, bei denen nach Ansicht des Prüfers eine Teilnahme nicht im besten Interesse der Teilnehmer wäre (z. B. Beeinträchtigung des Wohlbefindens) oder die die im Protokoll festgelegten Untersuchungen verhindern, einschränken oder verfälschen könnten. 2. Hat ein bestätigtes oder vermutetes klinisches Immundefizienzsyndrom, das nicht mit der Behandlung seiner/ihrer gMG zusammenhängt, oder hat in der Familienanamnese eine angeborene oder erbliche Immunschwäche, es sei denn, es ist bestätigt, dass dies beim Teilnehmer nicht der Fall ist. 3. Kriterium geändert gemäß Amendment 1. 3.1. Hat eine MGFA-Klassifikation-I-Erkrankung oder das Vorliegen einer MG-Krise (MGFA-Klasse V) zum Screening, eine Vorgeschichte einer MG-Krise innerhalb eines Monats nach dem Screening oder eine dauerhafte Schwäche (und/oder eine areaktive MG). (Hinweis: Der Zustand der Teilnehmer sollte sich beim Screening oder bei der Baseline-Visite nicht aktiv verschlechtern, sodass sie die Kriterien für eine klinische Verschlechterung gemäß Abschnitt 6.8.2 erfüllen.) 4. Ist auf eine Magensonde zur Ernährung angewiesen oder wird beatmet.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		5. Befindet sich in Strahlen- oder Chemotherapie wegen eines nicht resezierten Thymoms/ malignen Thymoms. Teilnehmer mit einem stabilen, benignen Thymom (z. B. Stadium I oder IIa), für das in den letzten drei Jahren keine Behandlung erfolgt ist, können nach Rücksprache mit dem medizinischen Betreuer des Sponsors zugelassen werden. 6. Hatte innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening eine Thymektomie oder es ist eine Thymektomie während der Studie geplant. 7. Hat aktuell oder in der Vergangenheit eine andere neurologische Erkrankung als MG, die die Genauigkeit der Studienauswertungen beeinträchtigen könnte, einschließlich, aber nicht beschränkt auf chronische neurodegenerative Erkrankungen, Bewusstseinsstörungen, Demenz, psychische Störungen, schwere angeborene neurologische Defekte, Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom, medikamenteninduzierte MG oder erbliche Formen des Myasthenie-Syndroms. 8. Es liegt aktuell eine maligne Erkrankung vor oder es liegt eine maligne Erkrankung in den letzten 3 Jahren vor dem Screening vor (ausgenommen lokalisiertes Basalzellkarzinom und/oder Plattenepithelkarzinom der Haut, das mindestens 3 Monate [definiert als mindestens 12 Wochen] vor der ersten Studienintervention adäquat behandelt wurde und bei dem kein Rezidiv auftrat, oder ein Zervixkarzinom in situ, das mindestens 3 Monate vor der ersten Studienintervention ohne Rezidiv behandelt wurde). 9. Bekannte Allergien, Überempfindlichkeit oder Unverträglichkeit gegenüber Nipocalimab oder seinen sonstigen Bestandteilen (s. IB). 10. In der Vergangenheit eine schwere sofortige Überempfindlichkeitsreaktion gezeigt hat, wie Anaphylaxie gegenüber therapeutischen Proteinen (z. B. monoklonale Antikörper). 11. Es liegt ein Herzinfarkt, eine instabile ischämische Herzerkrankung oder ein Schlaganfall innerhalb der ersten 12 Wochen vor dem Screening vor. 12. Plant, während der Teilnahme an dieser Studie ein Kind zu zeugen oder innerhalb von 90 Tagen nach der letzten Verabreichung der Studienintervention Sperma zu spenden. 13. Stillt derzeit, ist schwanger, beabsichtigt, während der Studie schwanger zu werden oder plant eine Eizellspende während der Studie oder innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienintervention.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		14. Vorgeschichte einer mittelschweren oder schweren Substanz- oder Alkoholkonsumstörung gemäß den Kriterien des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5. Auflage) (DSM-5), ausgenommen Nikotin oder Koffein, innerhalb eines Jahres vor dem Screening. Begleit- oder Vorthapien 15. Kriterium geändert gemäß Änderung 1. 15.1. Nimmt derzeit Eculizumab oder andere neuartige Immunwirkstoffe, IgG-Fc-verwandte Proteintherapeutika oder Fc-konjugierte Therapeutika, einschließlich Faktor- oder Enzyersatzpräparaten, ein. 16. Hat innerhalb von 6 Monaten vor der ersten Verabreichung der Studienintervention Rituximab erhalten. Dieses Kriterium gilt nicht für zurückkehrende Teilnehmer der Phase 2. 17. Kriterium geändert gemäß Änderung 1. 17.1. Hat innerhalb von 4 Wochen vor dem Screening einen Lebendimpfstoff erhalten oder wird voraussichtlich einen solchen erhalten oder hat einen bekannten Bedarf an einem Lebendimpfstoff während der Studie oder innerhalb von 8 Wochen nach der letzten Verabreichung der Studienintervention. Informationen zum BCG finden Sie unter Ausschlusskriterium 33. Teilnehmer dürfen einen Impfstoff erhalten, der von ihrer regionalen Gesundheitsbehörde für den Notfalleinsatz gegen das schwere akute respiratorische Syndrom Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) bedingt zugelassen ist, es sei denn, es handelt sich um einen Lebendimpfstoff. Die gleichzeitige Teilnahme an einer klinischen Studie für einen SARS-CoV-2 (COVID-19)-Impfstoff während der Teilnahme an dieser Studie ist nicht zulässig. 18. Hat innerhalb von 6 Wochen vor Studienbeginn eine Plasmapherese, Immunadsorption oder IVIG erhalten. 19. Hat eine andere Erkrankung, die orale oder parenterale Kortikosteroide erfordert, es sei denn, die Dosis war mindestens 4 Wochen vor Studienbeginn stabil und wird voraussichtlich während der Studie stabil bleiben. Inhalative, intraartikuläre, topische oder okuläre Kortikosteroide sind nicht ausschließend. Dieses Kriterium gilt nicht für wiederkehrende Phase-2-Teilnehmer.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		20. Hat eine andere Erkrankung, die ein Immunsuppressivum erfordert, es sei denn, das Medikament wurde mindestens 6 Monate lang angewendet, die Dosis war mindestens 3 Monate vor Studienbeginn stabil und es wird erwartet, dass Medikament und Dosis während der Studie stabil bleiben. Dieses Kriterium gilt nicht für wiederkehrende Phase-2-Teilnehmer. 21. Hat zuvor Nipocalimab erhalten. Dieses Kriterium gilt nicht für zurückkehrende Teilnehmer der Phase 2. Frühere/Gleichzeitige klinische Studienerfahrung 22. Hat innerhalb von 3 Monaten oder 5 Halbwertszeiten (je nachdem, welcher Zeitraum länger ist) eine Prüfintervention (einschließlich Prüfimpfstoffe) erhalten oder innerhalb von 3 Monaten vor der geplanten ersten Dosisverabreichung der Studienintervention ein invasives Prüfmedizinprodukt verwendet [oder nimmt derzeit an einer Prüfstudie teil]. Teilnehmer dürfen einen Impfstoff erhalten, der von ihrem regionalen Gesundheitsamt für den Notfalleinsatz gegen SARS-CoV-2 unter Vorbehalt zugelassen wurde. Infektionen oder Anfälligkeit für Infektionen 23. Hat eine schwere Infektion, einschließlich opportunistischer Infektionen (z. B. Lungenentzündung, Gallenwegsinfektion, Divertikulitis, Clostridium-difficile-Infektion, Cytomegalievirus, Pneumozystose, Aspergillose usw.), die parenterale Antiinfektiva und/oder einen Krankenhausaufenthalt erfordert, und/oder wird vom Prüfarzt innerhalb von 8 Wochen vor dem Screening als schwerwiegend/klinisch signifikant eingestuft. Der Teilnehmer kann nach Ablauf der 8-wöchigen Ausschlussfrist erneut gescreent werden. 24. Hat eine chronische Infektion (z. B. Bronchiektasie, chronische Osteomyelitis, chronische Pyelonephritis) oder benötigt eine chronische Behandlung mit Antiinfektiva (z. B. Antibiotika, Virostatika). 25. Positiv auf eine Hepatitis-B-Virus (HBV)-Infektion getestet. 26. Ist seropositiv für Antikörper gegen das Hepatitis-C-Virus (HCV), es sei denn, er erfüllt eine der folgenden Bedingungen: Hat eine erfolgreiche Behandlungsgeschichte, definiert als negativer HCV-RNA-Test mindestens 24 Wochen nach Abschluss der antiviralen Behandlung, und ein negatives HCV-RNA-Testergebnis beim Screening, ODER hat, obwohl seropositiv, ein negatives HCV-RNA-Testergebnis mindestens 24 Wochen vor dem

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Screening und einen negativen HCV-RNA-Test beim Screening. 27. Hatte eine positive Vorgeschichte mit Antikörpern gegen das humane Immundefizienz-Virus (HIV)1 oder HIV2 oder war beim Screening positiv auf HIV. 28. COVID-19-Infektion: In den 6 Wochen vor dem Screening lag eine der folgenden Erkrankungen vor: (a) eine bestätigte SARS-CoV-2 (COVID-19)-Infektion (positiver Test), ODER (b) ein Verdacht auf eine SARS-CoV-2-Infektion (klinische Merkmale ohne dokumentiertes Testergebnis), ODER (c) enger Kontakt mit einer Person mit bekannter oder vermuteter SARS-CoV-2-Infektion: Ausnahme: Kann mit einem dokumentierten negativen Ergebnis eines validierten SARS-CoV-2-Tests eingeschlossen werden. Eingeschlossen werden kann ein dokumentiertes negatives Ergebnis eines validierten SARS-CoV-2-Tests, - mindestens 2 Wochen nach Auftreten der oben genannten Erkrankungen (a), (b), (c) (gemessen ab dem Abklingen wichtiger klinischer Symptome, falls vorhanden, z. B. Fieber, Husten, Dyspnoe) UND - bei Fehlen ALLER oben genannten Erkrankungen (a), (b), (c) im Zeitraum zwischen dem negativen Testergebnis und dem Studienbesuch. Sonstige Ausschlüsse 29. Kriterium geändert gemäß Änderung 1. 29.1. Aktuelle Suizidgedanken, nachgewiesen durch eine „Ja“-Antwort auf Frage 4 oder 5 im Abschnitt „Suizidgedanken“ der C-SSRS beim Screening oder zu Studienbeginn, oder aktive Suizidgedanken oder suizidales Verhalten im letzten Jahr vor dem Screening. HINWEIS: Erfüllt ein Teilnehmer das Protokoll-Ausschlusskriterium 29, sollten die Ergebnisse mit dem medizinischen Betreuer des Sponsors besprochen werden, es sei denn, die Dringlichkeit der medizinischen Situation des Teilnehmers verhindert dies. Neben dem Nichtbestehen des Screenings sollten vom Prüfer geeignete medizinische Interventionen und Maßnahmen ergriffen werden. Klinisch signifikante Befunde auf Grundlage der C-SSRS sollten gegebenenfalls als unerwünschte Ereignisse (UEs/SUEs) gemeldet werden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		30. Hatte innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening einen größeren chirurgischen Eingriff (z. B. mit Vollnarkose) oder hat sich noch nicht vollständig von dem chirurgischen Eingriff erholt oder ist für den Zeitraum, in dem der Teilnehmer voraussichtlich an der Studie teilnehmen wird, ein chirurgischer Eingriff geplant. 31. Kriterium gemäß Änderung 1 entfernt. 32. Ist ein Mitarbeiter des Prüfers oder des Studienzentrums und direkt an der vorgeschlagenen Studie oder anderen Studien unter der Leitung dieses Prüfers oder Studienzentrums beteiligt, sowie Familienangehöriger der Mitarbeiter oder des Prüfers. Frühere/Gleichzeitige klinische Studienerfahrung 33. Hat innerhalb eines Jahres nach der ersten Verabreichung der Studienintervention eine BCG-Impfung erhalten. Infektionen oder Anfälligkeit für Infektionen 34. Hatte vor dem Screening eine Vorgeschichte mit einer aktiven granulomatösen Infektion, einschließlich Histoplasmose oder Kokzidioidomykose.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Studienorganisation: Multizentrisch Teilnehmende Länder (Anzahl Standorte): Australien (1), Belgien (5), Kanada (3), China (10), Tschechien (3), Dänemark (1), Frankreich (3), Deutschland (2), Italien (5), Mexiko (2), Japan (14), Polen (5), Südkorea (3), Spanien (7), Schweden (2), Taiwan (2) und USA (13).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Nipocalimab-Arm: Die Studienteilnehmer erhalten ihre stabile Standardtherapie für gMG und werden in eine von zwei Behandlungsgruppen (Nipocalimab oder Placebo) randomisiert. Alle Studienteilnehmer erhalten über einen Zeitraum von 24 Wochen insgesamt 12 intravenöse Infusionen. Den Studienteilnehmern, die in den Interventions-Arm (Nipocalimab + SoC) randomisiert wurden, wird im Rahmen der Induktionstherapie eine Initialdosis in Höhe von 30 mg/kg i.v. verabreicht. Für die Erhaltungstherapie beträgt die Dosierung 15 mg/kg als Infusion alle zwei Wochen über einen Zeitraum von 24 Wochen. Eine Neuberechnung der Dosis während der doppelblinden placebokontrollierten Phase für Gewichtszunahme oder -verlust basiert auf dem Gewicht, das für jeden Teilnehmer alle 4 Wochen gemessen wird. Die Studienteilnehmer sollten ihre stabile Standardtherapie für gMG fortsetzen (und die gleiche Dosis und das gleiche Behandlungsschema während der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		doppelblinden placebokontrollierten Phase beibehalten). Die Standardtherapie ist definiert als Acetylcholinesterase-Hemmer, Glukokortikosteroide, oder Immunsuppressiva (Azathioprin, Mycophenolat-mofetil/Mycophenolsäure, Methotrexat, Cyclosporin, Tacrolimus oder Cyclophosphamid)). Placebo-Arm: Die Studienteilnehmer erhalten ihre stabile Standardtherapie für gMG und werden in eine von zwei Behandlungsgruppen (Nipocalimab oder Placebo) randomisiert. Alle Studienteilnehmer erhalten über einen Zeitraum von 24 Wochen insgesamt 12 intravenöse Infusionen. Die Studienteilnehmer der Kontrollgruppe (Placebo + SoC) erhalten eine Placebo Infusion (Kochsalzlösung). Die Gabe der Placebo Infusion erfolgt wie im Interventionsarm alle 2 Wochen über einen Zeitraum von 24 Wochen. Analog zum Interventionsarm sollen die Studienteilnehmer ihre stabile Standardtherapie für gMG fortsetzen.
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	Primäres Zielkriterium: - Durchschnittliche Veränderung des MG-ADL-Gesamtscores im Vergleich zu Baseline in den Wochen 22, 23 und 24 der doppelblinden Phase Sekundäre Zielkriterien: - Durchschnittliche Veränderung des QMG-Gesamtscores im Vergleich zu Baseline über die Wochen 22 und 24 der doppelblinden Phase - Prozentsatz der Teilnehmer, deren durchschnittlicher MG-ADL-Gesamtscore in den Wochen 22, 23 und 24 der doppelblinden Phase mindestens eine Verbesserung von 2 Punkten im Vergleich zu Baseline aufweist - Response auf die Initialdosis, definiert als Prozentsatz der Teilnehmer mit einer Verbesserung im MG-ADL-Gesamtscore von ≥ 2 Punkten in Woche 1 und/oder Woche 2 der doppelblinden Phase. - Nachhaltigkeit des therapeutischen Ansprechens, definiert als Prozentsatz der Teilnehmer mit einer Verbesserung im MG-ADL-Gesamtscore von ≥ 2 Punkten ab Woche 4 bis Woche 24, wobei höchstens 2 nicht aufeinanderfolgende Schwankungen in Wochen 6 bis 23 erlaubt sind (Schwankungen definiert als Verlust der Verbesserung im MG-ADL-Gesamtwert von ≥ 2 Punkten gegenüber dem Baseline-Wert). - Prozentsatz der Teilnehmer, deren durchschnittlicher MG-ADL-Gesamtscore in den Wochen 22, 23 und 24 der doppelblinden Phase mindestens eine Verbesserung von 50% im Vergleich zu Baseline aufweist.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Supportive Sekundäre Zielkriterien: - Dauerhaftes therapeutisches QMG Ansprechen - Neuro-QoL Fatigue - MG-QOL-15r - EQ-5D-5L - C-SSRS Explorative Zielkriterien: - PGIS - PGIC - MGFA-Klassifikation - Aktigraph-Untersuchung zur Bewertung der körperlichen Aktivität, Mobilität und Schlaf Erhebungszeitpunkte: <u>Wirksamkeitsendpunkte:</u> - MG-ADL: Screening, Tag 1 sowie in den Wochen 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 22, 23 und 24 (oder bei der Visite zum Ende der Behandlungsphase) - QMG: Screening, Tag 1 sowie in den Wochen 2, 4, 8, 12, 16, 20, 22 und 24 (oder bei der Visite zum Ende der Behandlungsphase) - Neuro-QoL Fatigue: Tag 1 sowie in den Wochen 2, 4, 8, 12, 16, 20, 22 und 24 (oder bei der Visite zum Ende der Behandlungsphase) - MG-QOL15r: Tag 1 sowie in den Wochen 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 22 und 24 (oder bei der Visite zum Ende der Behandlungsphase) - EQ-5D-5L: Tag 1 sowie in den Wochen 2, 4, 8, 12, 16, 20, 22 und 24 (oder bei der Visite zum Ende der Behandlungsphase) - PGIS: Tag 1 sowie in den Wochen 2, 4, 8, 12, 16, 20, 22 und 24 (oder bei der Visite zum Ende der Behandlungsphase) - PGIC: in den Wochen 2, 4, 8, 12, 16, 20, 22 und 24 (oder bei der Visite zum Ende der Behandlungsphase) - MGFA-Klassifikation: Screening, Tag 1 sowie in der Woche 12 und 24 (oder bei der Visite zum Ende der Behandlungsphase) - Aktigraph: Wird kontinuierlich ab Screening Besuch erhoben, die Uhr wird von den Teilnehmern dauerhaft getragen <u>Verträglichkeitsendpunkte:</u> - Unerwünschte Ereignisse: kontinuierlich ab Tag 1 für die gesamte Studiendauer - C-SSRS: Screening, an Tag 1 sowie in den Wochen 2, 4, 8, 12, 16, 20 und 24 (oder bei der Visite zum Ende der Behandlungsphase)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Im Rahmen des Amendment-1 wurde ein explorativer Endpunkt ergänzt, um die körperliche Aktivität, Mobilität und Schlaf an ausgewählten Standorten unter Verwendung eines Aktigraphen zu bewerten.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Im Rahmen des Amendment-2 wurden die sekundären Endpunkte überarbeitet und der fünfte sekundäre Endpunkt hinzugefügt. Rationale: Minimale Symptomexpression, wie durch den MG-ADL definiert, ist ein angestrebtes Behandlungsziel und bleibt als sekundärer Endpunkt bestehen. Da der erzielte MG-ADL-Gesamtscore je nach Baseline-Wert variieren kann, wird die relative Symptomverbesserung, definiert als $\geq 50\%$ Verbesserung des MG-ADL-Scores im Vergleich zu Baseline, als ein wichtiger sekundärer Endpunkt ergänzt.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Eine Stichprobengröße von 75 seropositiven Teilnehmern pro Studienarm ist erforderlich, um eine Power von mindestens 90% zu gewährleisten, um eine Effektgröße von mindestens 0,57 bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 zu erkennen, unter der Annahme einer Abbruch-Rate von 20% in Woche 24. Eine standardisierte Effektstärke von 0,57 basiert auf Schätzungen, dass die Gabe von Nipocalimab zu einer Verbesserung von $\geq 1,7$ gegenüber Placebo mit einer Standardabweichung von etwa 3 im MG-ADL-Gesamtscore führt. Die Stichprobengröße basiert auf einem MMRM-Modell unter Annahme von 12 Post-Baseline Erhebungen nach Beginn der Studie bei einer Studiendauer von 24 Wochen sowie der Annahme einer konstanten intragruppenspezifische Korrelation von 0,5. Mindestens 150 geeignete seropositive Studienteilnehmer werden eingeschlossen. Seronegative Teilnehmer werden ebenfalls eingeschlossen. Die Stichprobengröße von 75 Studienteilnehmern pro Gruppe bietet ebenfalls eine Power von mindestens 90%, um eine Effektgröße von mindestens 0,57 für den sekundären Endpunkt QMG zu erkennen. Basierend auf Schätzungen der Standardabweichung der Veränderungen gegenüber Baseline bei diesem Endpunkt in veröffentlichten gMG-Studien übersetzt sich eine Effektgröße von 0,57 in einen Unterschied zwischen den Studienarmen von etwa 2,9 für den QMG.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es sind keine Interimsanalysen geplant. Die Studie besteht aus folgenden Komponenten: einer Screening-Phase von bis zu 4 Wochen, einer 24-wöchigen doppelblinden, placebokontrollierten Behandlungsphase und einer offenen OLE. Die Auswertung der OLE-Phase erfolgt regelmäßig, um Sicherheit und/oder Wirksamkeit zu beurteilen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Definition Studienende: Das Studienende gilt als die letzte Visite des letzten Studienteilnehmers in der Studie. Die endgültigen Daten vom Studienzentrum werden an den Sponsor nach Abschluss der letzten Visite dieses Teilnehmers am betreffenden Studienzentrum versandt, innerhalb des im klinischen Prüfplan festgelegten Zeitrahmens. Definition des Studienabschlusses: Ein Studienteilnahme gilt als abgeschlossen, wenn die letzte Visite der OLE-Phase abgeschlossen wurde. Studienteilnehmer, die in die OLE-Phase eintreten, werden bis zu 2 Jahre nach Erteilung der Marktzulassung im Land/dem Gebiet des Teilnehmers oder bis Nipocalimab kommerziell erhältlich ist bzw. über ein anderes Programm für fortgesetzten Zugang verfügbar wird, weitergeführt, je nachdem, was zuerst eintritt. Vorzeitiger Studienabbruch: Studienteilnehmer, die während der Studie zu irgendeinem Zeitpunkt abbrechen oder sich zurückziehen, werden gebeten, eine Nachuntersuchung 8 Wochen nach ihrer letzten Infusion der Studienintervention abzuschließen. Teilnehmer, die die Studienintervention aus einem anderen Grund als klinischer Verschlechterung, die einen Krankenhausaufenthalt oder Eskalationstherapie erfordert, während der doppelblinden placebokontrollierten Phase abbrechen, werden ermutigt, die Studienvisiten entsprechend dem Zeitplan für den 24-Wochen-Zeitraum abzuschließen. Ein Übergang in die OLE-Phase solcher Teilnehmer ist nicht gestattet, sofern die 24 Wochen Studienverfahren noch nicht abgeschlossen sind. Teilnehmer, die dauerhaft abbrechen oder ihre Einwilligung zurückziehen, entweder wegen einer klinischen Verschlechterung oder aus anderen Gründen, sollten die ET (early termination) - Beurteilungen abschließen. Diese Teilnehmer sollten zudem zu einem Nachsorgetermin 8 Wochen nach der letzten Infusion zurückkehren.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Eingeschlossene Studienteilnehmer werden an Tag 1 mittels Randomisierung einer Behandlungsgruppe zugewiesen. Die Randomisierungssequenz wird mittels einer Computer-generierten Randomisierungsliste erstellt. Dazu wird das IWRS verwendet, das für jeden Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode zuteilt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Teilnehmer werden unter Verwendung der permutierten Block-Randomisierung zugeteilt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Es findet eine Stratifizierung statt nach: - Autoantikörperstatus (Anti-AChR positiv und/oder Anti-MuSK positiv, Anti-AChR negativ und Anti-MuSK negativ) - MG-ADL-Gesamtscore an Tag 1 (≤ 9, >9) - Region (Ostasien, USA, Rest der Welt)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Es wird das IWRS verwendet, das für jeden Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode zuteilt. Damit ist sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wird und auch eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet ist. Das IWRS weist einen einzigartigen Behandlungs-Code zu, der die Intervention bestimmt. Der Antragsteller muss bei der Kontaktaufnahme mit dem IWRS seine eigene Benutzerkennung und persönliche Identifikationsnummer verwenden, die dann die relevanten Teilnehmerdetails liefert, um den Teilnehmer eindeutig zu identifizieren.
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 Randomisierungssequenz wird mittels einer Computer-generierten Randomisierungsliste erstellt. Dazu wird das IWRS verwendet, das für jeden Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode zuteilt. Das IWRS weist einen einzigartigen Behandlungs-Code zu, der die Intervention bestimmt. Der Antragsteller muss bei der Kontaktaufnahme mit dem IWRS seine eigene Benutzerkennung und persönliche Identifikationsnummer verwenden, die dann die relevanten Teilnehmerdetails liefert, um den Teilnehmer eindeutig zu identifizieren.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) verblindet b) verblindet c) verblindet Der Studienteilnehmer, der Prüfarzt und der Sponsor bleiben während der Dauer der blinden Phasen hinsichtlich der Studienbehandlung verblindet. Ein unverblindeter Apotheker des Studienzentrums ist für die Lagerung, Zubereitung und Dokumentation der Studienintervention verantwortlich, während alle anderen Mitarbeiter des Studienzentrums verblindet bleiben. Dem Prüfarzt werden keine Randomisierungscodes zur Verfügung gestellt. Die Codes werden im IWRS verwaltet, das die Funktionalität besitzt, dass der Prüfarzt im Bedarfsfall die Verblindung für einzelne Teilnehmer aufheben kann. Das Datum und der Grund für die Entblindung müssen vom IWRS dokumentiert und im Quell-Dokument festgehalten werden. Unter normalen Umständen darf die Verblindung nicht aufgehoben werden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Verblindung bleibt bestehen, bis der letzte Teilnehmer die Studienvsiste in Woche 24 der Doppelblinden-Phase abgeschlossen hat, woraufhin der Databaselock stattfindet. Studienzentren und Studienteilnehmer bleiben bis nach Abschluss der letzten Visite des letzten Studienteilnehmers der OLE-Phase hinsichtlich der ursprünglichen Intervention verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	- Nipocalimab: Die Studienteilnehmer erhalten ihre stabile Standardtherapie für gMG und werden in eine von zwei Studienarmen (Nipocalimab + SoC oder Placebo + SoC) randomisiert. Alle Studienteilnehmer erhalten über einen Zeitraum von 24 Wochen insgesamt 12 intravenöse Infusionen. Die Teilnehmer erhalten eine Initialdosis von Nipocalimab in Höhe von 30 mg/kg, gefolgt von 15 mg/kg Nipocalimab i.v. alle 2 Wochen - Placebo: Die Studienteilnehmer erhalten ihre stabile Standardtherapie für gMG und werden in eine von zwei Behandlungsgruppen (Nipocalimab + SoC oder Placebo + SoC) randomisiert. Alle Studienteilnehmer erhalten über einen Zeitraum von 24 Wochen insgesamt 12 intravenöse Infusionen. Auch die Teilnehmer unter Placebo erhalten eine Initialdosis, die in ihrer Infusionslänge an die Initialdosis im Interventionsarm angepasst ist. Studienteilnehmer im Kontrollarm erhalten eine Placebo Infusion (Kochsalzlösung). Die Teilnehmer bleiben bis Woche 24 unter ihrer zugewiesenen Behandlung. Insgesamt erhalten alle Teilnehmer geplant 12 intravenöse Infusionen über einen Zeitraum von 24 Wochen. Das Placebo ist ein kommerziell erhältlicher Infusionsbeutel bzw. -Flasche (Kochsalzlösung). Eine Berechnung der Dosis ist für Placebo nicht erforderlich, da das Volumen der Placebo-Gabe einheitlich ist: Für Länder die Placebo-Vials nutzen, die vom Sponsor bereitgestellt werden ist das Volumen 20 ml. Für Länder die Placebo aus den Zentren nutzen wird eine 250 ml 0,9% Kochsalzlösung als Placebo eingesetzt. Die Verblindungsprozedur beinhaltet zusätzlich eine Hülle über dem Infusionsbeutel, um den Inhalt zu verstecken. Die für den Interventionsarm beschriebenen Vorgaben zur stabilen Standardtherapie gelten analog für den Kontrollarm.

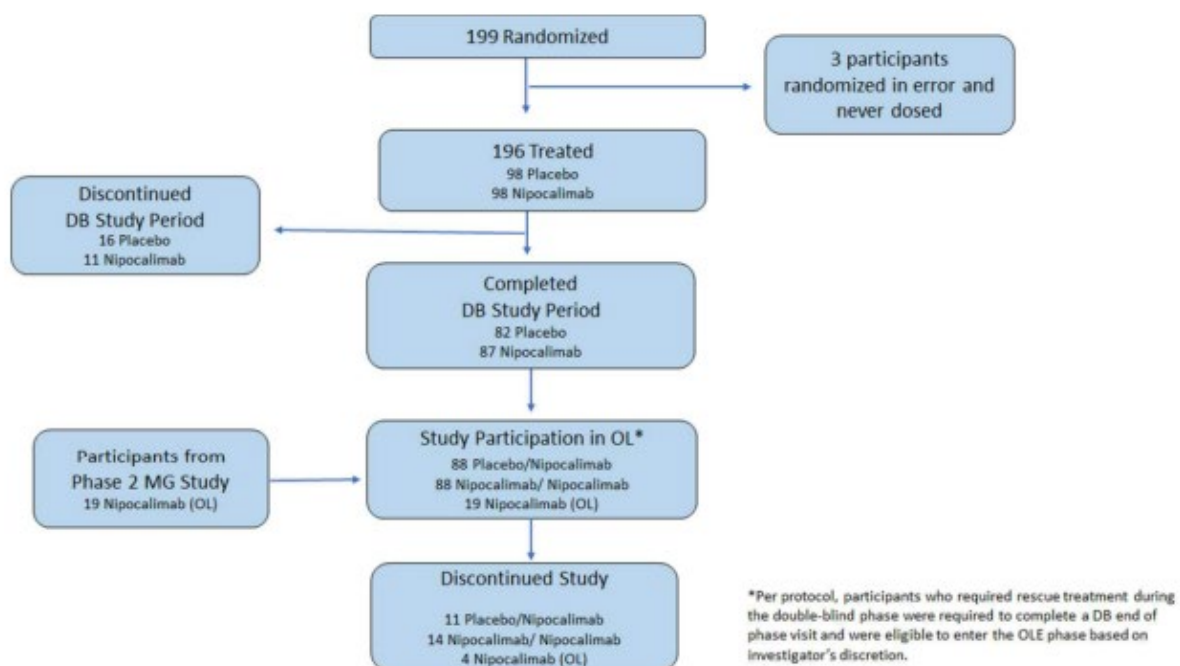
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Statistische Methoden Für die primären und sekundären Endpunkte werden Vergleiche zwischen jeder Gruppe, die Nipocalimab + SoC oder Placebo + SoC erhalten hat, durchgeführt. Primäre Wirksamkeitsanalyse Das Signifikanzniveau für die Analyse des primären Endpunktes beträgt zweiseitig $\alpha=0,05$. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt ist die durchschnittliche Veränderung zu Baseline im Gesamtscore des MG-ADL über die Wochen 22, 23 und 24 der doppelblinden Phase. Der primäre Endpunkt wird mithilfe eines MMRM-Modells analysiert. Der Unterschied zwischen den Gruppen bei der durchschnittlichen Veränderung über die Wochen 22, 23 und 24 wird mit einer F-Statistik für lineare Kontraste geprüft, die die Veränderung zu Baseline über diese Zeitpunkte mittelt. Für die Regionen EU, Japan, USA/ Rest der Welt sind unterschiedliche Estimands präspezifiziert. Die verwendeten Analyse-Sets, die einzubeziehenden oder auszuschließenden Daten sowie die Methoden für fehlende Werte variieren in Abhängigkeit des präspezifizierten Estimands. Sekundäre Wirksamkeitsanalyse Für die USA/Rest der Welt und die EU: Die fünf wesentlichen sekundären Endpunkte werden sequenziell analysiert und gelten bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 nur dann als statistisch signifikant, wenn der jeweilige Endpunkt einzeln bei diesem Niveau signifikant ist und die vorherigen Endpunkte in der Hierarchie ebenfalls bei diesem Niveau signifikant waren, einschließlich des primären Wirksamkeitsendpunkts. Wenn der primäre Wirksamkeitsendpunkt statistisch signifikant ist, werden die wichtigsten sekundären Endpunkte in der unten aufgeführten Reihenfolge bewertet: - Durchschnittliche Veränderung des QMG-Gesamtscores im Vergleich zu Baseline über die Wochen 22 und 24 der doppelblinden Phase - Prozentsatz der Teilnehmer, deren durchschnittlicher MG-ADL-Gesamtscore in den Wochen 22, 23 und 24 der doppelblinden Phase mindestens eine Verbesserung von 2 Punkten im Vergleich zu Baseline aufweist - Response auf die Initialdosis, definiert als Prozentsatz der Teilnehmer mit einer Verbesserung im MG-ADL-Gesamtscore von ≥ 2 Punkten in Woche 1 und/oder Woche 2 der doppelblinden Phase.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Nachhaltigkeit des therapeutischen Ansprechens, definiert als Prozentsatz der Teilnehmer mit einer Verbesserung im MG-ADL-Gesamtscore von ≥ 2 Punkten ab Woche 4 bis Woche 24, wobei höchstens 2 nicht aufeinanderfolgende Schwankungen in Wochen 6 bis 23 erlaubt sind (Schwankungen definiert als Verlust der Verbesserung im MG-ADL-Gesamtwert von ≥ 2 Punkten gegenüber dem Baseline-Wert). - Prozentsatz der Teilnehmer, deren durchschnittlicher MG-ADL-Gesamtscore in den Wochen 22, 23 und 24 der doppelblinden Phase mindestens eine Verbesserung von 50% im Vergleich zu Baseline aufweist. Das Signifikanzniveau für die Analyse des primären Endpunktes beträgt zweiseitig $\alpha=0,05$. Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte werden mithilfe eines MMRM-Modells entsprechend dem primären Wirksamkeitsendpunkt analysiert. Für die Regionen EU-Länder, Japan, US/ Rest der Welt sind unterschiedliche Estimands präspezifiziert. Die verwendeten Analyse-Sets, die einzubeziehenden oder auszuschließenden Daten sowie die Methoden für fehlende Werte variieren abhängig des präspezifizierten Estimands.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Analysen des MG-ADL-Gesamtscores in der doppelblinden Phase werden nach den unten aufgeführten Subgruppen durchgeführt. Auswertungen der TEAEs in der doppelblinden Phase werden nach Region, Altersgruppe, Geschlecht, Ethnie, BMI, Autoantikörper-positiv/negativ und Art der stabilen gMG-Therapie erstellt. Subgruppenanalysen wurden für folgende Kategorien präspezifiziert: - Region - Land - Alter - Geschlecht - Ethnie - BMI - Autoantikörperstatus - Baseline MG-ADL Gesamtscore - Art der stabilen gMG-Therapie - Dauer der gMG - Alter bei Beginn der MG

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Randomisiert wurden: Nipocalimab: n=100; Placebo: n=99 b) Tatsächlich behandelt wurden: Nipocalimab: n=98; Placebo: n=98 c) In der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden (in den Auswertungen des Studienberichts): Nipocalimab: n=77; Placebo: n=76
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	a) Randomisiert wurden: Nipocalimab: n=100; Placebo: n=99 b) Nicht behandelt wurden: Nipocalimab: n=2; Placebo: n=1 <u>Gründe:</u> Schwanger: Nipocalimab: n=0; Placebo: n=1 Einschlusskriterium 4 nicht getroffen: Nipocalimab: n=1; Placebo: n=0 Fälschlicherweise randomisiert obwohl ein Ausschluss bei Screening erfolgte: Nipocalimab: n=1; Placebo: n=0 c) Doppelblinde Studienphase abgebrochen haben: Nipocalimab: n=11; Placebo: n=16 An der OLE-Phase teilgenommen: Nipocalimab → Nipocalimab: n=88 Placebo → Nipocalimab: n=88 Phase-2-MG-Studie: Nipocalimab: n=19 d) Studie in der OLE-Phase abgebrochen: Nipocalimab → Nipocalimab: n=14 Placebo → Nipocalimab: n=11 Phase-2-MG-Studie: Nipocalimab: n=4
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: 15.07.2021 (erste Studienteilnehmer wurde gescreent) Datenschnitt: Woche 24 (geplante Studiendauer gefolgt von der OLE-Phase) Studienende: /
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie ist noch nicht abgeschlossen.
a: nach CONSORT 2010.		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Abkürzungen: AChR: Acetylcholinrezeptor; ADA: Anti-Drug-Antikörper (Anti-drug Antibody); AESI: Adverse Event of Special Interest; Anti-AChR-positiv: AChR-Antikörper-positiv; Anti-LRP4-positiv: LRP4-Antikörper-positiv; Anti-MuSK-positiv: MuSK-Antikörper-positiv; β-hCG: Beta Human Chorionic Gonadotropin; BCG: Bacille-Calmette-Guérin-Impfstoff; BMI: Body-Mass-Index; CDC: United States Center for Disease Control and Prevention; C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; COVID-19: Coronavirus Disease 2019; DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5. Auflage); EQ-5D-5L: EuroQoL 5 Dimensions 5 Level; ET: early termination; EU CTR: European Clinical Trials Register; Fc: Kristallisierbares Fragment (fragment, crystallizable); gMG: generalisierte Myasthenia gravis; HBV: Hepatitis-B-Virus; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus (human immunodeficiency virus); kg: Kilogramm; IgG: Immunoglobulin G; IVIG: Intravenöse Immunglobuline; IWRS: Interactive Web Response System; MG: Myasthenia gravis; mg: Milligram; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MGFA: Myasthenia Gravis Foundation of America; MG-QoL15r: Überarbeiteter MG-QoL15 (MG-QoL15-revised); ml: Milliliter; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; NAb: Neutralisierender Antikörper (Neutralizing Antibody); Neuro-QoL: Neurological Quality of Life; OLE: Open-Label Extension; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; QMG: Quantitative Myasthenia Gravis; RNA: Ribonukleinsäure; SARS-CoV-2: Schweres Akutes Respiratorisches Syndrom-Coronavirus-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2); SOC: System Organ Class; SoC: Standard of Care; SUE: Schwerwiegendes UE; TEAE: Treatment-Emergent Adverse Events; UE: unerwünschtes Ereignis. USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America).	

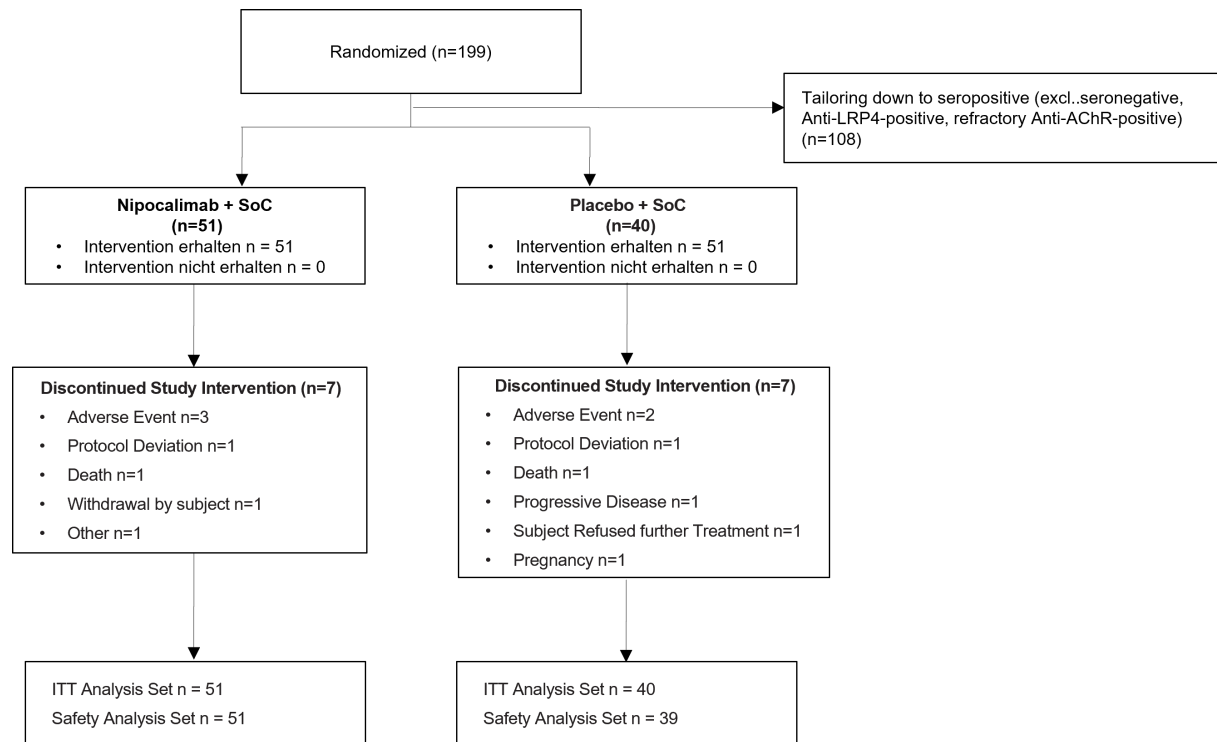
Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Die Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Studienbericht VIVACITY-MG3 (9).

Abbildung 4-20: Flowchart zur Studie VIVACITY-MG3



Die Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (89).

Abbildung 4-21: Flowchart zur Studie VIVACITY-MG3 (zugeschnittene Population)

Tabelle 4-173 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VIBRANCE-MG

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
1	Studienziel Titel, Zusammenfassung	Titel Eine offene, einarmige, multizentrischen Phase-2/3-Studie zur Untersuchung und Bewertung der PK, PD, Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Nipocalimab + SoC bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis unter 18 Jahren mit generalisierter Myasthenia gravis, die auf eine laufende, stabile Standardtherapie nicht ausreichend klinisch ansprechen (VIBRANCE-MG). Zusammenfassung In dieser multizentrischen Phase-2/3-Studie wird die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Nipocalimab + SoC sowie die PK und PD bei Patienten im Alter von ≥ 2 bis <18 Jahre mit generalisierter Myasthenia gravis in zwei Alterskohorten untersucht. Kohorte 1 schließt Jugendliche im Alter von 12 bis <18 Jahren ein und dient der Untersuchung der PK, PD, Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit der Nipocalimab-Behandlung. Nach Abschluss der ersten 12 Behandlungs-wochen durch fünf Teilnehmende in Kohorte 1 wurde eine Zwischenanalyse der PK-, PD- und Sicherheitsdaten durchgeführt, auf deren Grundlage die Rekrutierung in Kohorte 2 (Kinder im Alter von 2 bis <12 Jahren) initiiert wurde. Im Rahmen der Studie absolvieren die Teilnehmenden zunächst eine Screening-Phase. Die darauffolgende aktive Behandlungsphase der Studie dauert in beiden Kohorten jeweils 24 Wochen. Im Anschluss besteht die Option zur Teilnahme an einer LTE-Phase (LTE: Langzeiterweiterung).
2	Wissenschaftlicher Hintergrund des Studiendesigns und Erläuterung der Rationale	Die pädiatrische Myasthenia gravis (jMG) ist eine stark beeinträchtigende Autoimmunerkrankung mit heterogenem klinischem Erscheinungsbild. Die Symptome reichen von Ptosis über belastungsabhängige Muskelschwäche bis hin zu Schluck- und Atembeschwerden. Der Krankheitsverlauf kann durch lebensbedrohliche respiratorische und bulbäre Krisen unterbrochen werden. Die Behandlung gestaltet sich zusätzlich herausfordernd, da viele Patienten eine eingeschränkte Verträglichkeit gegenüber den derzeitigen Standardtherapien aufweisen. Nipocalimab ist ein vollständig humaner, monoklonaler IgG1-Antikörper, der gezielt an die Bindungsstelle für IgG am FcRn bindet, diese sättigt und blockiert. Klinische Studien deuten darauf hin, dass Nipocalimab in der Lage ist, die Konzentration zirkulierender IgG-Antikörper – einschließlich pathogener Autoantikörper und Alloantikörper – wirksam zu senken. Die Verabreichung von Nipocalimab führte nicht zu einer Reduktion anderer Immunglobulinklassen wie IgA, IgM oder IgE und hatte keinen nachweisbaren Einfluss auf andere Aspekte der Immunantwort gegenüber Infektionen. Das Potential von Nipocalimab, pathogene IgG-Autoantikörper durch Blockade von FcRn zu reduzieren, stellt einen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		neuartigen therapeutischen Ansatz für gMG in einer pädiatrischen Patientengruppe dar. Diese Phase-2/3-Studie wurde konzipiert, um die PK, PD, Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Nipocalimab bei geeigneten Kindern (≥ 2 bis < 12 Jahre) und Jugendlichen (≥ 12 bis < 18 Jahre) mit gMG über einen Zeitraum von 24 Wochen zu untersuchen, die auf eine laufende, stabile Standardtherapie nicht ausreichend klinisch ansprechen. Die PK und PD von Nipocalimab wurden in dieser Studie bei Jugendlichen untersucht, um festzustellen, ob eine gewichts-basierte Dosierung bei Jugendlichen mit gMG eine PK-Exposition und PD-Wirkung erzielt, die mit der bei Erwachsenen unter dem gleichen Dosierungsschema vergleichbar ist. Diese PK- und PD-Untersuchungen wurden durchgeführt, um zu bewerten, ob – bei vergleichbarer Exposition – die beobachtete klinische Wirkung bei pädiatrischen Teilnehmern, die mit Nipocalimab behandelt wurden, mit der bei Erwachsenen mit gMG übereinstimmt.
3	Methoden Probanden/Studienteilnehmer [z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, Sampling Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting)]	Einschlusskriterien 1. Kriterium modifiziert nach Amendment 2 1.1 Alter 2 bis < 18 Jahre 2. MG-Diagnose mit generalisierter Muskelschwäche, die die klinischen Kriterien für gMG gemäß MGFA-Klassifikation Klasse II a/b, III a/b oder IVa/b bei Screening erfüllt 3. Kriterium modifiziert nach Amendment 1 3.1 Positiver serologischer Nachweis von Anti-AChR oder Anti-MuSK bei Screening. 4. Kriterium modifiziert nach Amendment 1 4.1 Hat eine suboptimale Reaktion auf die aktuelle stabile Therapie für die gMG gemäß der Einschätzung des Prüfarztes. Eine stabile Therapie wird wie folgt definiert, soweit die Angaben auf die jeweilige spezifische Therapie zutreffen: a. Wenn ein Acetylcholinesterase-Inhibitor eingenommen wird, muss der Studienteilnehmer bereits mindestens 2 Wochen vor dem Screening eine stabile Dosierung und das entsprechende Behandlungsregime eingenommen haben. Änderungen der Dosierung von Acetylcholinesterase-Hemmer können während jeder Phase der Studie bei medizinischer Notwendigkeit erlaubt sein. b. Wenn ein Glukokortikosteroid eingenommen wird, muss der Studienteilnehmer bereits mindestens 4 Wochen vor Baseline eine stabile Dosierung und das entsprechende Regime eingenommen haben. c. Wenn der Studienteilnehmer derzeit Immunsuppressiva einnimmt, muss er seit mindestens 6 Monaten das jeweilige Immunsuppressivum nehmen und eine stabile

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Dosierung seit mindestens 3 Monaten vor Baseline haben. Zulässige begleitende Immunsuppressiva sind Azathioprin, Mycophenolatmofetil/ Mycophenolsäure, Methotrexat, Cyclosporin, Tacrolimus oder Cyclophosphamid. <u>ODER</u> Der Studienteilnehmer hat Kortikosteroide und/oder Immunsuppressiva/ Immunmodulatoren einschließlich Eculizumab oder andere neu zugelassene Immuntherapeutika mindestens 4 Wochen vor dem Screening aufgrund von Unverträglichkeit oder fehlender Wirksamkeit abgesetzt. <u>Hinweis:</u> Alle oben genannten Medikationen müssen optimiert und für die in Kriterium #4 vor dem Screening und/oder Baseline-Besuch angegebenen Dauer unverändert bleiben. Die Prüfer werden ermutigt, alle Behandlungsmöglichkeiten zur Eskalation, einschließlich Thymektomie, in Betracht zu ziehen, bevor sie die Studie beginnen. Studienteilnehmer, die mit neuen Behandlungen gestartet haben, müssen die oben genannten Regeln zur stabilen Dosierungsdauer erfüllen und dürfen Ausschlusskriterien #6, definiert in Abschnitt 5.2., nicht erfüllen. 5. Ein Studienteilnehmer, der pflanzliche, naturheilkundliche, traditionell chinesische Heilmittel, ayurvedische oder Nahrungsergänzungsmittel oder medizinisches Marihuana (mit ärztlicher Verschreibung) verwendet, ist teilnahmeberechtigt, wenn die Verwendung vom Prüfarzt akzeptiert wird. Diese Präparate müssen während der gesamten Studie in einer stabilen Dosierung und im stabilen Behandlungsregime erfolgen. 6. Kriterium modifiziert nach Amendment 1 6.1 Bei Studienteilnehmern, bei denen eine Splenektomie (sofern die lokale Arzneimittelbehörde keine Ausschlusskriterien für Teilnehmer mit Splenektomie verlangt) erfolgt ist, müssen mindestens 3 Monate zwischen der Resektion und dem Screening liegen und entsprechende Studienteilnehmer müssen gemäß dem jährlichen Impfpflichtplan für 18-Jährige oder jünger der CDC geimpft sein <u>ODER</u> müssen gemäß länderspezifischen Richtlinien oder lokaler Vorschriften geimpft sein <u>Hinweis:</u> Dieses Kriterium ist nicht anwendbar, wenn die Splenektomie von der lokalen Behörde ausgeschlossen wurde.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		7. Hat einen ausreichenden venösen Zugang, um die Verabreichung von Medikamenten per Infusion und Blutentnahmen gemäß dem Protokoll zu ermöglichen. 8. Kriterium modifiziert nach Amendment 1 8.1 Es wird empfohlen, vor dem Screening auf dem neuesten Stand aller altersgerechten Impfungen (z. B. Diphtherie und Tetanus) gemäß dem routinemäßigen lokalen medizinischen Standard zu sein. Es wird dringend empfohlen, dass die Teilnehmer mindestens 2 Wochen vor den studienbezogenen Besuchen oder Verfahren eine lokal genehmigte (oder für den Notfalleinsatz zugelassene) COVID-19-Impfung erhalten haben. Studienteilnehmer sollten die geltenden lokalen Impfstoffkennzeichnungen, Richtlinien und Standards der Versorgung für Patienten, die eine immunzielgerichtete Therapie erhalten, befolgen, um einen geeigneten Zeitraum zwischen Impfung und Studieneinschreibung festzulegen. 9. Kriterium modifiziert nach Amendment 2 9.1 Das Körpergewicht und der Body-Mass-Index der Teilnehmer sollten zwischen dem 5. und 95. Perzentil des entsprechenden Alters und Geschlechts liegen. Adipöse Teilnehmer, die oberhalb des 95. Perzentils liegen, sowie untergewichtige Teilnehmer, die unter dem 5. Perzentil liegen, können nach ärztlicher Freigabe teilnehmen. <u>Hinweis:</u> Das Körpergewicht muss ≥ 10 kg betragen. 10. Kriterium entfernt nach Amendment 1. 11. Eine weibliche Teilnehmerin im gebärfähigen Alter muss beim Screening einen negativen β-hCG-Test sowie am Tag 1 vor der Verabreichung der Studienintervention einen negativen Urin-Schwangerschaftstest nachweisen. 12. Kriterium modifiziert nach Amendment 1. 12.1 Eine weibliche Studienteilnehmerin muss - Nicht gebärfähig sein, oder - gebärfähig sein und - sexuelle Abstinenz ist dringend empfohlen; jedoch müssen heterosexuell aktive Teilnehmerinnen eine hochwirksame, vorzugsweise nutzerunabhängige Verhütungsmethode (Fehlerrate von $<1\%$ pro Jahr bei konsequenter und korrekter Anwendung) verwenden und zustimmen, während der Studienintervention und bis 30 Tage nach der letzten Dosis – also am Ende der relevanten systemischen Exposition – weiterhin eine hochwirksame Methode zu verwenden. Der Prüfer sollte das Potenzial für Versagen der Verhütungsmethode (z. B. Nichtbefolgung, kürzlich begonnen) im Zusammenhang mit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		der ersten Dosis der Studienintervention bewerten. <u>Hinweis:</u> Die Kennzeichnungsanforderungen der begleitenden Behandlung, die ein Teilnehmender derzeit erhält, haben Vorrang, sofern sie strenger sind. 13. Kriterium modifiziert nach Amendment 1. 13.1 Weibliche Studienteilnehmer im gebärfähigen Alter müssen zustimmen, während der Studie und für 30 Tage nach der Verabreichung der Studienintervention keine Eizellen zu spenden oder für eine zukünftige Verwendung im Rahmen assistierter Reproduktion einzufrieren. 14. Kriterium modifiziert nach Amendment 1. 14.1 Sexuelle Abstinenz ist dringend empfohlen; jedoch müssen heterosexuell aktive post-pubertäre männliche Studienteilnehmer beim Geschlechtsverkehr während der Studie und mindestens 90 Tage nach der letzten Verabreichung der Studienintervention ein Kondom verwenden, um die Übertragung von Ejakulat zu einer anderen Person zu verhindern. Darüber hinaus wird männlichen Studienteilnehmern mit Partnerinnen, die gebärfähig sind, dringend empfohlen, ihre Partnerinnen darüber zu informieren, hochwirksame Verhütungsmethoden mit niedriger Ausfallrate (weniger als 1% pro Jahr) zu verwenden. 15. Kriterium modifiziert nach Amendment 1. 15.1 Post-pubertäre männliche Studienteilnehmer müssen zustimmen, während der Studie und mindestens 90 Tage nach der letzten Verabreichung der Studienintervention kein Sperma für Reproduktionszwecke zu spenden. 16. Ein Erziehungsberechtigter muss eine Einwilligungserklärung unterschreiben, die bestätigt, dass er oder sie die Studienzwecke und -verfahren versteht, und bereit ist, an der Studie teilzunehmen. Eltern (vorzugsweise beide, wenn möglich oder nach lokalen Anforderungen [oder der gesetzlich ausgewiesene Vertreter]) müssen eine Einwilligungserklärung unterschreiben, die bestätigt, dass er oder sie die Studienzwecke und -verfahren versteht und bereit ist, das Kind an der Studie teilnehmen zu lassen. Die Zustimmung ist auch von Kindern erforderlich, die in der Lage sind, die Art der Studie zu verstehen (typischerweise ab einem Alter von 7 Jahren oder älter). 17. Kriterium modifiziert nach Amendment 1. 17.1 Ein Erziehungsberechtigter oder eine Bezugsperson müssen in der Lage sein, dem Studienpersonal bei der Sicherstellung des Follow-up zu helfen; den Teilnehmer an jedem Bewertungstag zur Studienstätte zu begleiten, entsprechend dem SoA; in der Lage sein konsequent und fortlaufend,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Informationen über den Patienten bereitzustellen mithilfe der Bewertungsskalen während der geplanten Studienbesuche. Ausschlusskriterien - Kriterium modifiziert nach Amendment 1. Kriterium modifiziert nach Amendment 4. - Hat eine Vorgeschichte mit schweren und/oder unkontrollierten Lebererkrankungen (z. B. virale/alkoholische/autoimmune Hepatitis/Zirrhose und/oder metabolische Lebererkrankung), Magen-Darm-, Nieren-, Lungen-, Herz-Kreislauf-Erkrankungen (einschließlich angeborener Herzfehler), psychische oder neurologischen Erkrankungen, Erkrankungen des Bewegungsapparates oder anderen Erkrankungen (z. B. Diabetes mellitus), Risikofaktoren für ein Thromboseereignis (z. B. Vorgeschichte mit venöser Thrombembolie oder Antiphospholipidsyndrom, oder Vorgeschichte/familiäre Vorgeschichte mit angeborener Störung der Blutgerinnung beispielsweise Faktor-V-Leiden, Protein S oder Protein C Mangel, Vorhofflimmern/-flattern, großen orthopädischen Eingriffen oder bedeutendes Traumat, welche das Risiko einer venösen Thrombembolie erhöhen, oder wenn jemand vermutlich für einen längeren Zeitraum immobilisiert sein wird oder klinisch signifikanten Anomalien im Screening-Labor, die die uneingeschränkte Teilnahme des Patienten an der Studie beeinträchtigen und/oder die Sicherheit des Teilnehmers oder die Validität der Studienergebnisse gefährden könnten. (Hinweis: Alle Erkrankungen, bei denen nach Ansicht des Prüfers eine Teilnahme nicht im besten Interesse der Teilnehmer wäre (z. B. Beeinträchtigung des Wohlbefindens) oder die die im Protokoll festgelegten Untersuchungen verhindern, einschränken oder verfälschen könnten. - Hat ein bestätigtes oder vermutetes klinisches Immundefizienzsyndrom, das nicht mit der Behandlung seiner/ihrer gMG zusammenhängt, oder hat in der Familienanamnese eine angeborene oder erbliche Immunschwäche, es sei denn, es ist bestätigt, dass dies beim Teilnehmer nicht der Fall ist. - Kriterium modifiziert nach Amendment 1. - Hat eine MGFA-Klassifikation-I-Erkrankung oder das Vorliegen einer MG-Krise (MGFA-Klasse V) zum Screening, eine Vorgeschichte einer MG-Krise innerhalb eines Monats nach dem Screening oder eine dauerhafte Schwäche (und/oder eine areaktive MG). (Hinweis: Der Zustand der Teilnehmer sollte sich beim Screening oder bei der Baseline-Visite nicht aktiv verschlechtern, sodass sie die Kriterien für eine klinische Verschlechterung gemäß Abschnitt 6.8.2 erfüllen.)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		4. Ist auf eine Magensonde zur Ernährung angewiesen oder wird beatmet. 5. Befindet sich in Strahlen- oder Chemotherapie wegen eines nicht resezierten Thymoms/malignen Thymoms. Teilnehmer mit einem stabilen, benignen Thymom (z. B. Stadium I oder IIa), für das in den letzten drei Jahren keine Behandlung erfolgt ist, können nach Rücksprache mit dem medizinischen Betreuer des Sponsors zugelassen werden. 6. Hatte innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening eine Thymektomie oder es ist eine Thymektomie während der aktiven Phase der Studie geplant. 7. Hat aktuell oder in der Vergangenheit eine andere neurologische Erkrankung als MG, die die Genauigkeit der Studienauswertungen beeinträchtigen könnte, einschließlich, aber nicht beschränkt auf chronische neurodegenerative Erkrankungen, Bewusstseinsstörungen, Demenz, psychische Störungen, schwere angeborene neurologische Defekte, Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom, medikamenteninduzierte MG oder erbliche Formen des Myasthenie-Syndroms. 8. Es liegt aktuell eine maligne Erkrankung vor oder es liegt eine maligne Erkrankung in den letzten drei Jahren vor dem Screening vor (ausgenommen lokalisiertes Basalzellkarzinom und/oder Plattenepithelkarzinom der Haut, das mindestens drei Monate [definiert als mindestens 12 Wochen] vor der ersten Studienintervention adäquat behandelt wurde und bei dem kein Rezidiv auftrat, oder ein Zervixkarzinom in situ, das mindestens drei Monate vor der ersten Studienintervention ohne Rezidiv behandelt wurde). 9. Bekannte Allergien, Überempfindlichkeit oder Unverträglichkeit gegenüber Nipocalimab oder seinen sonstigen Bestandteilen (s. IB). 10. In der Vergangenheit eine schwere sofortige Überempfindlichkeitsreaktion gezeigt hat, wie Anaphylaxie gegenüber therapeutischen Proteinen (z. B. monoklonale Antikörper). 11. Es liegt ein Herzinfarkt, eine instabile ischämische Herzerkrankung oder ein Schlaganfall innerhalb der ersten zwölf Wochen vor dem Screening vor. 12. Kriterium modifiziert nach Amendment 1. 12.1 Ein post-pubertärer männlicher Studienteilnehmer plant, während der Teilnahme an dieser Studie, ein Kind zu zeugen oder innerhalb von 90 Tagen nach der letzten Verabreichung der Studienintervention Sperma zu spenden. 13. Kriterium modifiziert nach Amendment 1. 13.1 Eine weibliche Studienteilnehmerin im gebärfähigen Alter stillt derzeit, ist schwanger, beabsichtigt, während der Studie schwanger zu werden oder plant eine Eizellspende während der Studie oder innerhalb

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		von 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienintervention. 14. Vorgeschichte einer mittelschweren oder schweren Substanz- oder Alkoholkonsumstörung gemäß den Kriterien des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5. Auflage) (DSM-5), ausgenommen Nikotin oder Koffein, innerhalb eines Jahres vor dem Screening. 15. Kriterium modifiziert nach Amendment 1. 15.1 Nimmt derzeit Eculizumab oder andere neuartige Immunwirkstoffe, IgG-Fc-verwandte Proteintherapeutika oder Fc-konjugierte Therapeutika, einschließlich Faktor- oder Enzyersatzpräparaten, ein. 16. Hat innerhalb von 6 Monaten vor der ersten Verabreichung der Studienintervention Rituximab erhalten. 17. Kriterium modifiziert nach Amendment 1. 17.1 Hat innerhalb von 4 Wochen vor dem Screening einen Lebendimpfstoff erhalten oder wird voraussichtlich einen solchen erhalten oder hat einen bekannten Bedarf an einem Lebendimpfstoff während der Studie oder innerhalb von 8 Wochen nach der letzten Verabreichung der Studienintervention. Informationen zum Bacille-Calmette-Guérin-Impfstoff (BCG) finden Sie unter Ausschlusskriterium 33. Teilnehmer dürfen einen Impfstoff erhalten, der von ihrer regionalen Gesundheitsbehörde für den Notfalleinsatz gegen das schwere akute respiratorische Syndrom Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) bedingt zugelassen ist, es sei denn, es handelt sich um einen Lebendimpfstoff. Die gleichzeitige Teilnahme an einer klinischen Studie für einen SARS-CoV-2 (COVID-19)-Impfstoff während der Teilnahme an dieser Studie ist nicht zulässig. 18. Hat innerhalb von 4 Wochen vor Studienbeginn eine Plasmapherese, Immunadsorption oder IVIg erhalten. 19. Hat eine andere Erkrankung, die orale oder parenterale Kortikosteroide erfordert, es sei denn, die Dosis war mindestens 4 Wochen vor Studienbeginn stabil und wird voraussichtlich während der Studie stabil bleiben. Inhalative, intra-artikuläre, topische oder okuläre Kortikosteroide sind nicht ausschließend. 20. Hat eine andere Erkrankung, die ein Immunsuppressivum erfordert, es sei denn, das Medikament wurde mindestens 6 Monate lang angewendet, die Dosis war mindestens 3 Monate vor Studienbeginn stabil und es wird erwartet, dass Medikament und Dosis während der Studie stabil bleiben. 21. Hat zuvor Nipocalimab erhalten. 22. Hat innerhalb von 3 Monaten oder 5 Halbwertszeiten (je nachdem, welcher Zeitraum länger ist) eine Prüfintervention (einschließlich Prüfimpfstoffe) erhalten oder

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		innerhalb von 3 Monaten vor der geplanten ersten Dosisverabreichung der Studienintervention ein invasives Prüfmedizinprodukt verwendet [oder nimmt derzeit an einer Prüfstudie teil]. Teilnehmer dürfen einen Impfstoff erhalten, der von ihrem regionalen Gesundheitsamt für den Notfalleinsatz gegen SARS-CoV-2 unter Vorbehalt zugelassen wurde. 23. Hat eine schwere Infektion, einschließlich opportunistischer Infektionen (z. B. Lungenentzündung, Gallenwegsinfektion, Divertikulitis, Clostridium-difficile-Infektion, Zytomegalievirus, Pneumozystose, Aspergillose usw.), die parenterale Antiinfektiva und/oder einen Krankenhausaufenthalt erfordert, und/oder wird vom Prüfarzt innerhalb von 8 Wochen vor dem Screening als schwerwiegend/klinisch signifikant eingestuft. Der Teilnehmer kann nach Ablauf der 8-wöchigen Ausschlussfrist erneut gescreent werden. 24. Hat eine chronische Infektion (z. B. Bronchiektasie, chronische Osteomyelitis, chronische Pyelonephritis) oder benötigt eine chronische Behandlung mit Antiinfektiva (z. B. Antibiotika, Virostatika). 25. Positiv auf eine Hepatitis-B-Virusinfektion (HBV) getestet. 26. Ist seropositiv für Antikörper gegen das Hepatitis-C-Virus (HCV), es sei denn, er erfüllt eine der folgenden Bedingungen: Hat eine erfolgreiche Behandlungsgeschichte, definiert als negativer HCV-RNA-Test mindestens 24 Wochen nach Abschluss der antiviralen Behandlung, und ein negatives HCV-RNA-Testergebnis beim Screening, ODER hat, obwohl seropositiv, ein negatives HCV-RNA-Testergebnis mindestens 24 Wochen vor dem Screening und einen negativen HCV-RNA-Test beim Screening. 27. Hat eine positive Vorgeschichte mit Antikörpern gegen das humane Immundefizienzvirus (HIV)1 oder HIV2 oder war beim Screening positiv auf HIV getestet. 28. In den 6 Wochen vor dem Screening lag eine der folgenden Erkrankungen vor: (a) eine bestätigte SARS-CoV-2 (COVID-19)-Infektion (positiver Test), ODER (b) ein Verdacht auf eine SARS-CoV-2-Infektion (klinische Merkmale ohne dokumentiertes Testergebnis), ODER (c) enger Kontakt mit einer Person mit bekannter oder vermuteter SARS-CoV-2-Infektion: Ausnahme: Kann mit einem dokumentierten negativen Ergebnis eines validierten SARS-CoV-2-Tests eingeschlossen werden. - mindestens 2 Wochen nach Auftreten der oben genannten Erkrankungen (a), (b), (c) (gemessen ab dem Abklingen wichtiger klinischer Symptome, falls vorhanden, z. B. Fieber, Husten, Dyspnoe) UND - bei Fehlen ALLER oben genannten Erkrankungen (a), (b), (c) im Zeitraum zwischen dem negativen Testergebnis und dem Studienbesuch.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		29. Kriterium modifiziert nach Amendment 1. 29.1 Aktuelle Suizidgedanken, nachgewiesen durch eine „Ja“-Antwort auf Frage 4 oder 5 im Abschnitt „Suizidgedanken“ der Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) beim Screening oder zu Studienbeginn, oder aktive Suizidgedanken oder suizidales Verhalten im letzten Jahr vor dem Screening. HINWEIS: Erfüllt ein Teilnehmer das Protokoll-Ausschlusskriterium 29, sollten die Ergebnisse mit dem medizinischen Betreuer des Sponsors besprochen werden, es sei denn, die Dringlichkeit der medizinischen Situation des Teilnehmers verhindert dies. Neben dem Nichtbestehen des Screenings sollten vom Prüfer geeignete medizinische Interventionen und Maßnahmen ergriffen werden. Klinisch signifikante Befunde auf Grundlage der C-SSRS sollten gegebenenfalls als unerwünschte Ereignisse (UEs/SAEs) gemeldet werden. 30. Hatte innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening einen größeren chirurgischen Eingriff (z. B. mit Vollnarkose) oder hat sich noch nicht vollständig von dem chirurgischen Eingriff erholt oder ist für den Zeitraum, in dem der Teilnehmer voraussichtlich an der Studie teilnehmen wird, ein chirurgischer Eingriff geplant. 31. Kriterium gemäß Amendment 1 entfernt. 32. Ist ein Mitarbeiter des Prüfers oder des Studienzentrums und direkt an der vorgeschlagenen Studie oder anderen Studien unter der Leitung dieses Prüfers oder Studienzentrums beteiligt, sowie Familienangehöriger der Mitarbeiter oder des Prüfers. 33. Kriterium gemäß Amendment 1 hinzugefügt. 34. Hat innerhalb eines Jahres nach der ersten Verabreichung der Studienintervention eine BCG-Impfung erhalten. 35. Kriterium gemäß Amendment 1 hinzugefügt. 36. Hatte vor dem Screening eine Vorgeschichte mit einer aktiven granulomatösen Infektion, einschließlich Histoplasmose oder Kokzidioidomykose. Studienorte: 17 Studienzentren in Japan, USA, Polen und den Niederlanden wurden eingeschlossen. In Japan wurden 5, in den USA 2 und in den Niederlanden 1 Teilnehmer rekrutiert.
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	Die Studienteilnehmer erhalten ihre stabile Standardtherapie für gMG und werden in eine von zwei Nipocalimab-Behandlungsgruppen randomisiert: - Kohorte 1: jugendliche Studienteilnehmer im Alter von 12 bis <18 Jahren oder - Kohorte 2: Kinder im Alter von 2 bis <12 Jahren. Zunächst wird die aktive Behandlungsphase mit intravenösem Nipocalimab in Kohorte 1 durchgeführt:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Jugendliche Studienteilnehmer erhalten im Zeitraum von 24 Wochen zuerst eine Infusion mit der Initialdosis von 30 mg/kg, gefolgt von Infusionen mit der Erhaltungsdosis von 15 mg/kg, die 14 Tage später und dann zweiwöchentlich verabreicht wird. Die Teilnehmer werden aus Sicherheitsgründen nach den ersten drei Infusionen mit Nipocalimab für eine Stunde beobachtet; treten währenddessen keine klinisch relevanten unerwünschte Effekte auf, so wird ab der 4. Infusion eine Beobachtungszeit von einer halben Stunde angesetzt. Nachdem für Kohorte 1 die Interimsanalyse fertiggestellt ist, werden die Teilnehmer der Kohorte 2 (Kinder im Alter von 2 bis <12 Jahren) ebenfalls mit intravenösem Nipocalimab per Infusion behandelt: - Teilnehmer mit einem Körpergewicht von 10 bis <40 kg erhalten eine Initialdosis von 45 mg/kg, gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 25 mg/kg zweiwöchentlich. - Teilnehmer mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg erhalten eine Initialdosis von 30 mg/kg, gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 15 mg/kg zweiwöchentlich. Studienteilnehmer, die die aktive Behandlungsphase abgeschlossen haben, können dann in die Verlängerungsphase der Studie (Long-Term Extension) übergehen; hier wird die Behandlung mit Nipocalimab für weitere 2 Jahre nach dessen Zulassung, sobald der Zugang zu kommerziellem Nipocalimab oder einem anderen Zugangsprogramm besteht oder für 200 Wochen fortgesetzt. Alle Teilnehmer aus Kohorte 1 erhalten in der Verlängerungsphase zweiwöchentlich Infusionen mit 15 mg/kg oder Infusionen in einem vierwöchentlichen Rhythmus mit 30 mg/kg. Alle Teilnehmer aus Kohorte 2 erhalten zweiwöchentliche Infusionen (25 mg/kg für Teilnehmer mit einem Körpergewicht von 10 bis <40 kg oder 15 mg/kg für Teilnehmer mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg) oder vierwöchentliche Infusionen (45 mg/kg für Teilnehmer mit einem Körpergewicht von 10 bis <40 kg oder 30 mg/kg für Teilnehmer mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg).
5	Spezifisches Studienziel	Primäres Studienziel: - die Wirkung von Nipocalimab auf die Gesamtmenge Serum-IgG bei pädiatrischen Teilnehmern im Alter von 2 bis <18 Jahren mit gMG zu untersuchen, die unzureichend auf eine laufende, stabile Standardtherapie ansprechen. Darüber hinaus werden die Sicherheit, Verträglichkeit sowie die PK von Nipocalimab bei diesen Kindern und Jugendlichen bewertet. Sekundäre Studienziele: - Therapieansprechen auf Nipocalimab - Auswirkung auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität - Auswirkung auf Fatigue - Bewertung der Sicherheit Exploratorische Studienziele: - Exposition-Wirkungs-Beziehung von Nipocalimab

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Untersuchung der Auswirkungen einer Behandlung mit Nipocalimab auf Biomarker der Myasthenia gravis - Auswirkung auf die Gesundheitsbezogene Lebensqualität
6	Zielkriterien (z. B. primäre- und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	Hypothese: Die Haupthypothese dieser Studie ist, dass die Behandlung von pädiatrischer gMG mit intravenösem Nipocalimab zu einer Reduktion der Gesamt-IgG-Konzentration im Serum führt. Primäre Endpunkte: - Die Wirkung von Nipocalimab auf das <u>Gesamtserum-IgG</u>, - die <u>Sicherheit und Verträglichkeit</u> der Behandlung mit Nipocalimab und - die <u>PK</u> von Nipocalimab bei pädiatrischen Teilnehmern im Alter von 2 bis <18 Jahren mit gMG, die unzureichend auf eine laufende, stabile Standardtherapie ansprechen. Sekundäre Endpunkte: - Die Aktivität von Nipocalimab bei gMG, gemessen anhand der Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert im Myasthenia Gravis – Activities of Daily Living (MG-ADL) Wirksamkeitsscore. - Die Aktivität von Nipocalimab bei gMG, gemessen anhand der Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert im Quantitative Myasthenia Gravis (QMG) Wirksamkeitsscore. - Die Wirkung auf die Gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit dem European Quality of Life 5-Dimension Youth (EQ-5D-Y) Instrument. - Die Wirkung auf Fatigue, gemessen mit dem Neurological Quality of Life (Neuro-QoL) Fatigue-Score für pädiatrische Patienten. - Der Einfluss des Schweregrades der Fatigue, gemessen am PGIS, sowie die Veränderung der Fatigue, gemessen am PGIC. - Die Bewertung der Sicherheit, gemessen anhand der Entwicklung von ADAs und neutralisierenden Antikörpern (NAbs) sowie der Antikörpertiter gegen Impfstoffe. Exploratorische Endpunkte: - Die Beziehung zwischen Nipocalimab-Dosis, Nipocalimab- PK, Gesamtserum-IgG, MG-ADL-Score und QMG-Score, bewertet mittels eines PK-PD-Modells. - Die Wirkung der Nipocalimab-Behandlung auf Autoantikörperspiegel (Anti-AChR und Anti-MuSK). - Die Wirkung auf die Gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit dem PedsQL

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7	Fallzahlbestimmung (und falls zutreffend: Interim Analysen und Abbruchregelungen)	Insgesamt werden mindestens 12 Teilnehmer, die für den primären Endpunkt auswertbar sind, in die Studie eingeschlossen. Diese setzen sich zusammen aus mindestens 6 jugendlichen Teilnehmern im Alter von 12 bis <18 Jahren in Kohorte 1 und mindestens 6 Teilnehmern im Alter von 2 bis <12 Jahren in Kohorte 2. Für die jugendlichen Teilnehmer in Kohorte 1 wurde eine Stichprobengröße von mindestens 6 Teilnehmern als angemessen betrachtet, angesichts der Seltenheit von gMG in dieser Altersgruppe. Die statistische Planung basiert auf Ereignissen zur prozentualen Veränderung des IgG-Spiegels gegenüber dem Baseline-Wert aus einer Studie mit gesunden erwachsenen Teilnehmern (MOM-M281-001): Bei einem Signifikanzniveau von 5%, einer Power von 90%, einem zweiseitigen Ein-Stichproben-t-Test, einer Standardabweichung von 7,8% und einer erwarteten IgG-Senkung von 70% ergibt die Power-Analyse, dass etwa 2 Teilnehmer erforderlich sind. Eine Interim-Analyse wurde durchgeführt, nachdem 5 Teilnehmer der Kohorte 1 die ersten 12 Wochen der Behandlung abgeschlossen hatten, um PK-, PD- und Sicherheitsdaten auszuwerten. Diese Analyse führte zum Start der Studie in Kohorte 2 (Teilnehmer im Alter von 2 bis <12 Jahren). Die Dosierung für Kohorte 2 wird auf Grundlage eines PK-PD-Modellings und einer Simulation vorgeschlagen, die auf den zu diesem Zeitpunkt verfügbaren PK- und PD-Daten basieren (einschließlich Daten aus einer Phase-1-Studie mit Erwachsenen sowie Daten von Jugendlichen aus Kohorte 1 dieser Studie). Im Rahmen des PK-PD-Modellings und der Simulation wurden die Clearance (CL) und das Verteilungsvolumen (V) anhand des Körpergewichts oder der Körperoberfläche (BSA) skaliert, während FcRn und IgG anhand von Alter, Gewicht oder BSA skaliert wurden. Basierend auf den Ergebnissen der Zwischenanalyse ist eine Dosisanpassung für Kinder mit einem Körpergewicht von 10 bis <40 kg in Kohorte 2 erforderlich.
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung) Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)	Es handelt sich um eine einarmige Studie. Die Teilnehmer werden entsprechend ihrem Alter eingeteilt in - Kohorte 1: jugendliche Studienteilnehmer im Alter von 12 bis <18 Jahren - Kohorte 2: Kinder im Alter von 2 bis <12 Jahren
9	Verblindung	Es handelt sich um eine open-label-Studie.
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Die Sicherheits- und auswertbare Population umfasst alle Teilnehmenden, die mindestens eine Dosis Nipocalimab erhalten haben. Die PD-Population umfasst alle Teilnehmenden der Sicherheits-/auswertbaren Population mit mindestens einem auswertbaren Serum-IgG-Wert nach der Infusion.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Die PK-Population umfasst alle Teilnehmenden der Sicherheits-/auswertbaren Population mit mindestens einer auswertbaren Serumkonzentration von Nipocalimab nach der Infusion.
11	Statistische Methoden zur Bewertung der Zielkriterien	Der primäre Endpunkt ist die prozentuale Veränderung des Gesamt-Serum-IgG gegenüber dem Baseline-Wert. Die primäre Analysepopulation ist die PD-Analysepopulation. Die Analysen werden für jede Alterskohorte sowie für beide Kohorten zusammen durchgeführt. Blutproben zur Bestimmung der Gesamt-IgG-Werte werden an Tag 1 sowie in den Wochen 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20 und 24 in der aktiven Behandlungsphase entnommen. In der Verlängerungsphase erfolgt die Entnahme alle 12 Wochen sowie beim Abschlussbesuch der Behandlung und beim Abschlussbesuch der Studie. Es werden Methoden der deskriptiven Statistik der Gesamt-Serum-IgG-Werte, der Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert, der prozentualen Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert und des Prozentsatzes des Baseline-Werts zu jedem geplanten Besuchszeitpunkt berechnet und dargestellt. Diese umfassen: - N (Anzahl der Studienteilnehmer), - arithmetisches Mittel, - Standardabweichung (SD), - Standardfehler (SE), - geometrisches Mittel (mit 95 %-Konfidenzintervall [KI]), - Median, - Spannweite, - und Interquartilsabstand (IQR). Das zweiseitige 95 %-Konfidenzintervall für den Mittelwert der prozentualen Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert wird ebenfalls dargestellt. Diese Daten werden nach Alterskohorten in der aktiven Behandlungs- und Verlängerungs-Phase sowie für die gesamte Studie zusammengefasst. Alle Sicherheitsanalysen basieren auf der Sicherheitsanalysepopulation. Für alle kontinuierlichen Sicherheitsvariablen werden deskriptive Statistiken berechnet, einschließlich: - N (Anzahl der Teilnehmenden), - Mittelwert, - Standardabweichung, - Median, - Minimum, - und Maximum. Alle berichteten behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse werden in die Analyse einbezogen. Für jedes unerwünschte Ereignis, das nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) kodiert wurde, werden die Anzahl und der Prozentsatz der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Teilnehmenden, die mindestens ein Auftreten des jeweiligen Ereignisses erfahren haben, zusammengefasst – für jede Alterskohorte, für die gesamte Studie, sowie für jede der beiden Studienphasen. Sekundäre Endpunkte werden auf Basis der auswertbaren Analysepopulation aufgelistet und zusammengefasst – nach Alterskohorten sowie für beide Kohorten kombiniert. - MG-ADL - QMG-Test - EQ-5D-Y VAS - Neuro-QoL-Pediatric Fatigue - PGIS - PGIC - PedsQL Methoden der deskriptiven Statistik (Mittelwert, Standardabweichung, Standardfehler, Median, Minimum, Maximum) der Werte und der Veränderungen gegenüber Baseline werden für jede geplante Visite bereitgestellt – für den MG-ADL-Gesamtwert, den QMG-Gesamtwert, die EQ-5D-Y VAS sowie die Neuro-QoL-Pediatric Fatigue-Skala. PGIS, PGIC, PedsQL Die Auswertung erfolgt nach Alterskohorte sowie für beide Kohorten kombiniert. Zusätzlich werden Grafiken mit Mittelwerten ($\pm$Standardfehler) und deren Veränderungen über die Zeit für jeden Endpunkt bereitgestellt. Der Einfluss von Antikörpern gegen Nipocalimab auf die PK (Serumkonzentrationen von Nipocalimab), PD (IgG), Wirksamkeit und Sicherheit (z. B. Infusionsstellenreaktionen) wird untersucht, sofern die Daten dies zulassen. Exploratorische Endpunkte Blutproben zur Messung der <u>Serumkonzentration von Nipocalimab</u> werden bei allen Teilnehmenden zu den im Studienprotokoll angegebenen Zeitpunkten gemäß dem Schedule of Activities entnommen. PK-Analysen werden an der PK-Analysepopulation durchgeführt, die definiert ist als Teilnehmende, die mindestens eine Dosis Nipocalimab in der Active Treatment (AT)- oder LTE-Phase erhalten haben und bei denen mindestens eine Blutprobe nach der Dosis zur Bestimmung der Serumkonzentration von Nipocalimab vorliegt. Für die Analyse der Serumkonzentrationen von Nipocalimab werden deskriptive Statistiken bereitgestellt – einschließlich Anzahl (N), arithmetischer Mittelwert, Standardabweichung (SD), Median, Spannweite, Variationskoeffizient (CV%) und IQR – jeweils nach Alterskohorte und für beide Kohorten kombiniert, und zwar für jeden geplanten Probenahmezeitpunkt von Woche 0 (Tag 1) bis Woche 24. Blutproben zur Bestimmung der Spiegel von <u>Anti-AChR- und Anti-MuSK-Autoantikörpern</u> werden zu den im

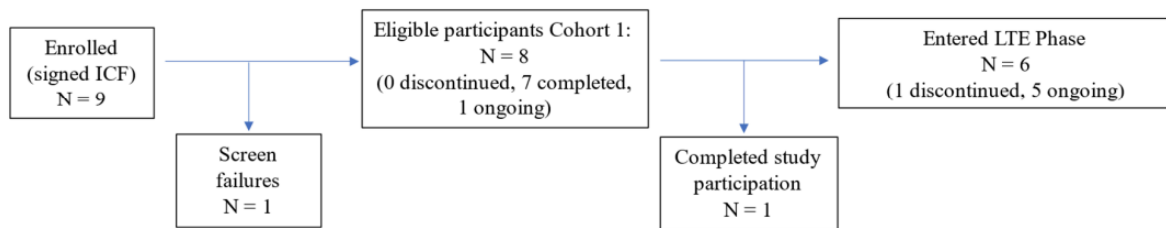
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Studienprotokoll angegebenen Zeitpunkten sowohl in der AT-Phase als auch in der LTE-Phase entnommen. Für Anti-AChR-Autoantikörper werden deskriptive Statistiken zu den Werten, der Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert, dem prozentualen Unterschied zum Baseline-Wert sowie dem Prozentsatz des Baseline-Werts zu jedem geplanten Zeitpunkt dargestellt. Die deskriptiven Statistiken umfassen: Anzahl (N), arithmetischer Mittelwert, Standardabweichung (SD), Geometrischer Mittelwert, Median, Spannweite, Interquartilsabstand (IQ-Bereich). Eine grafische Darstellung der Mittelwerte ($\pm$SE) und Medianwerte ($\pm$IQR) der prozentualen Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert wird nach Alterskohorte und für beide Kohorten kombiniert bereitgestellt. Der Baseline-Wert ist definiert als der letzte Wert vor der ersten Dosis, also am oder vor dem Besuch an Tag 1. Eine Teilnehmerliste mit individuellen Anti-MuSK-Autoantikörperwerten wird für jene Teilnehmenden bereitgestellt, die positiv auf Anti-MuSK-Autoantikörper getestet wurden. Alle Sicherheitsanalysen basieren auf der Sicherheitsanalysepopulation. Für alle kontinuierlichen Sicherheitsvariablen werden deskriptive Statistiken berechnet - Unerwünschte Ereignisse - C-SSRS
12	Studienteilnehmerfluss (inklusive Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle)	Kohorte 1: Unterzeichnung der Einwilligungserklärung: N=9 Geeignete Patienten in der aktiven Behandlungsphase: N=8 (7 completed, 1 ongoing) Patienten die in die Verlängerungsphase übergehen N=6 (1 discontinued, 5 ongoing) Kohorte 2: begonnen im Jahr 2024, es wurden noch keine Patienten zum 23. August 2024 (klinisches cut-off-Datum) rekrutiert
13	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden /Studienteilnehmer und der (Nach-) Beobachtung	Studienbeginn: 20. Juli 2022 bis zum klinischen Cut-off-Datum vom 23. August 2024
14	Studienteilnehmercharakteristika zu Studienbeginn (Baseline Charakteristika)	Die Patientencharakteristika können dem Modul 4 entnommen werden.
15	Äquivalenz der Gruppen bei Baseline und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Baseline	Es handelt sich um eine einarmige Studie, daher fand keine Zuordnung zu verschiedenen Behandlungsgruppen statt.
16	Anzahl der ausgewerteten Probanden/Studienteilnehmer	Von den 8 Studienteilnehmern der Kohorte 1, die für den primären Endpunkt auswertbar sind, haben 7 die aktive Behandlungsphase von 24 Wochen abgeschlossen, ein

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Studienteilnehmer befindet sich noch in der aktiven Behandlungsphase.
17	Zusammenfassung Ergebnisse und Schätzmethoden	Die Ergebnisse können dem Modul 4 entnommen werden.
18	Zusätzliche Analysen	Pharmakokinetische Analyse: Zur Beurteilung der PK von Nipocalimab erfolgt eine Zusammenfassung der zeitabhängigen Serumkonzentrationen. Biomarker Analyse: Zur Darstellung der zeitlichen Veränderungen werden die Konzentrationen von Serum-IgG und weiteren Biomarkern zusammengefasst. Analysen zur Immunogenität: Die Inzidenz sowie die Titer von Anti-Nipocalimab-Antikörpern werden für alle Teilnehmenden zusammenfassend dargestellt, die mindestens eine Dosis Nipocalimab erhalten haben und über geeignete Proben zur Detektion von Antikörpern gegen Nipocalimab verfügen. Analysen zur PK und PD: Sofern umsetzbar, werden modellbasierte pharmakometrische Analysen durchgeführt, um die Zusammenhänge zwischen PK, PD (IgG-Senkung) und klinischer Aktivität (MG-ADL und/oder QMG) in dieser Studie zu beschreiben.
19	Zusammenfassung unerwünschte Ereignisse	Die Ergebnisse können dem Abschnitt weitere Untersuchungen entnommen werden.
Diskussion		
20	Interpretation der Ergebnisse (z. B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	Die Behandlung mit Nipocalimab bei jugendlichen Patienten mit gMG (≥ 12 bis < 18 Jahre) der Kohorte 1 führte während der 24-wöchigen AT-Phase zu einer schnellen und anhaltenden Reduktion des Gesamt-IgG im Serum, mit einer medianen Reduktion des präinfusionellen (minimalen) Gesamt-IgG-Spiegels um -73,3% gegenüber dem Baseline-Wert in Woche 24. Auch bei den IgG-Subklassen IgG1, IgG2, IgG3 und IgG4 wurden schnelle und anhaltende Reduktionen im Serum beobachtet. Im Fließgleichgewicht lagen die medianen Serumkonzentrationen von Nipocalimab nach Ende der Infusion (C_{eoi}) zwischen 356,50 und 394,00 $\mu\text{g/mL}$, während die medianen Talspiegel vor der Infusion (C_{trough}) alle unter 0,01 $\mu\text{g/mL}$ lagen. Es wurde keine Akkumulation von Nipocalimab im Serum über die Zeit hinweg beobachtet. Nipocalimab wurde gut vertragen und zeigte ein günstiges Sicherheitsprofil bei jugendlichen Patienten mit gMG. Verbesserungen in den Skalen MG-ADL, QMG, EQ-5D-Y sowie bei der Fatigue wurden über den Zeitraum von 24 Wochen ebenfalls festgestellt. Die Inzidenz von behandlungsinduzierten Antikörpern gegen Nipocalimab bis zum Abschlussbesuch der Studie betrug 12,5% (n=1), wobei ein sehr niedriger Titer (1:10) festgestellt wurde. Keiner der acht Teilnehmenden war positiv auf neutralisierende Antikörper (NAb) gegen Nipocalimab. Das Vorhandensein von ADAs hatte keinen Einfluss auf die PK, PD (IgG-Reduktion) oder Wirksamkeit von Nipocalimab.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Die einzige Person mit ADA-Entwicklung zeigte bis zum Studienende keine Infusionsbedingte Reaktion (ISR). Nipocalimab zeigte seine Wirksamkeit in einer Reduktion des Gesamt-IgG im Serum, Verbesserungen in der klinischen Beurteilung der Krankheitsaktivität und wurde bei jugendlichen Patienten mit gMG über einen Zeitraum von 24 Wochen gut vertragen. Nipocalimab zeigt somit bei Jugendlichen mit gMG ein vielversprechendes Nutzen-Risiko-Profil.
21	Generalisierbarkeit (z.B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)	k. A.
22	Bewertung der Evidenz	Aufgrund des offenen Studiendesigns ohne Kontrollgruppe ist das Evidenzlevel gering.

a: nach TREND 2004 (Des Jarlais et al., 2004).

Abkürzungen: AChR: Acetylcholinrezeptor; ADA: Anti-Drug-Antikörper (Anti-drug Antibody); AESI: Adverse Event of Special Interest; Anti-AChR-positiv: AChR-Antikörper-positiv; Anti-LRP4-positiv: LRP4-Antikörper-positiv; Anti-MuSK-positiv: MuSK-Antikörper-positiv; AT: Aktive Behandlungsphase (Active Treatment); β -hCG: Beta Human Chorionic Gonadotropin; BCG: Bacille-Calmette-Guérin-Impfstoff; BMI: Body-Mass-Index; BSA: Körperoberfläche (body surface area); CDC: United States Center for Disease Control and Prevention; CL: Clearance C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; COVID-19: Coronavirus Disease 2019; CV%: Variationskoeffizient; DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5. Auflage); EQ-5D-Y: European Quality of Life 5-Dimension Youth; ET: early termination; EU CTR: European Clinical Trials Register; Fc: Kristallisierbares Fragment (fragment, crystallizable); gMG: generalisierte Myasthenia gravis; HBV: Hepatitis-B-Virus; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus (human immunodeficiency virus); IgG: Immunglobulin G; IVIG: Intravenöse Immunglobuline; IQR: Interquartilabstand; ISR: Infusionsbedingte Reaktion; IWRS: Interactive Web Response System; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; LTE: Langzeiterweiterung (Long Term Extension); MG: Myasthenia gravis; mg: Milligramm; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MGFA: Myasthenia Gravis Foundation of America; MG-QOL15r: Überarbeiteter MG-QoL15 (MG-QoL15-revised); ml: Milliliter; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; N: Anzahl der Studienteilnehmer; NAb: Neutralisierender Antikörper (Neutralizing Antibody); Neuro-QoL: Neurological Quality of Life; OLE: Open-Label Extension; PD: Pharmakodynamik; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PK: Pharmakokinetik; QMG: Quantitative Myasthenia Gravis; RNA: Ribonukleinsäure; SARS-CoV-2: Schweres Akutes Respiratorisches Syndrom-Coronavirus-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error); SOC: System Organ Class; SoC: Standard of Care; SUE: Schwerwiegendes UE; TEAE: Treatment-Emergent Adverse Events; UE: unerwünschtes Ereignis; USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America); V: Verteilungsvolumen.

Screening PhaseAT PhaseLTE Phase

Die Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Studienbericht VIBRANCE-MG (81).

Abbildung 4-22: Patientenfluss der Studie VIBRANCE-MG

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-174 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VIVACITY-MG3

Studie: VIVACITY-MG3

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Statistischer Analyseplan VIVACITY-MG3 (3)	A
Studienprotokoll VIVACITY-MG3, Amendment 5 (4)	B
Studienbericht VIVACITY-MG3 (9)	C
Johnson & Johnson Zusatzanalysen (89)	D

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A, B, C

Bei der Studie VIVACITY-MG3 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-3-Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Randomisierung der eingeschlossenen Teilnehmer erfolgt mittels IWRS, um eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz sicherzustellen. Die Teilnehmer werden unter Verwendung einer permutierten Block-Randomisierung zugeteilt und nach Autoantikörperstatus (Anti-AChR-positiv und/oder Anti-MuSK-positiv, Anti-AChR-negativ und Anti-MuSK-negativ), MG-ADL-Gesamtscore (≤ 9 , > 9) und Region (Ostasien, USA, Rest der Welt) stratifiziert. Der Stratifizierungsfaktor Autoantikörperstatus (Anti-AChR-positiv und/oder Anti-MuSK-positiv, Anti-AChR-negativ und Anti-MuSK-negativ) entfällt aufgrund des Zuschnittes der Studienpopulation.

Für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es wird ein interaktives Web-basiertes Dialogsystem (Interactive Web-Response System, IWRS) verwendet, das für jeden Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode zuteilt. Damit ist sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wird und auch eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet ist.

Für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Bei der Studie VIVACITY-MG3 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-3-Studie. Der Vergleich der Studienarme Arm A (Nipocalimab + SoC) und Arm B (Placebo + SoC) erfolgt sowohl für die Studienteilnehmer als auch für die Endpunkterheber bis zum Abschluss der 24-wöchigen doppelblinden, placebokontrollierten Behandlungsphase verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Bei der Studie VIVACITY-MG3 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-3-Studie. Der Vergleich der Studienarme Arm A (Nipocalimab + SOC) und Arm B (Placebo + SOC) erfolgt sowohl für die Studienteilnehmer als auch für die Endpunkterheber bis zum Abschluss der 24-wöchigen doppelblinden, placebokontrollierten Behandlungsphase verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden auf Studienebene keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte identifiziert. Es werden keine sonstigen formalen oder inhaltlichen Aspekte identifiziert, die zu einer verzerrenden Darstellung der Ergebnisse führen.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

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

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden auf Studienebene keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte identifiziert. Es werden keine sonstigen formalen oder inhaltlichen Aspekte identifiziert, die zu einer verzerrenden Darstellung der Ergebnisse führen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der Studie VIVACITY-MG3 als niedrig eingeschätzt.

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Bei der Studie VIVACITY-MG3 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-3-Studie. Der Vergleich der Studienarme Arm A (Nipocalimab + SoC) und Arm B (Placebo + SoC) erfolgt sowohl für die Studienteilnehmer als auch für die Endpunkterheber bis zum Abschluss der 24-wöchigen doppelblinden, placebokontrollierten Behandlungsphase verblindet. Die Patienten wurden mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 in den Studienarm A (Nipocalimab + SoC) und Arm B (Placebo + SoC) randomisiert. Die Randomisierung der eingeschlossenen Teilnehmer erfolgt mittels IWRS um eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz sicherzustellen. Die Teilnehmer werden unter Verwendung einer permutierten Block-Randomisierung zugeteilt und nach Autoantikörperstatus (Anti-AChR-positiv und/oder Anti-MuSK-positiv, Anti-AChR-negativ und Anti-MuSK-negativ), MG-ADL-Gesamtscore (≤ 9 , > 9) und Region (Ostasien, USA, Rest der Welt) stratifiziert. Der Stratifizierungsfaktor Autoantikörperstatus (Anti-AChR-positiv und/oder Anti-MuSK-positiv, Anti-AChR-negativ und Anti-MuSK-negativ) entfällt aufgrund des Zuschnittes der Studienpopulation.

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden auf Studienebene keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte identifiziert. Es werden keine sonstigen formalen oder inhaltlichen Aspekte identifiziert, die zu einer verzerrenden Darstellung der Ergebnisse führen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der Studie VIVACITY-MG3 als niedrig eingeschätzt.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: *MG-ADL*****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Die Daten des Endpunktes *MG-ADL* werden über 24 Wochen doppelblind erhoben. Somit ist eine Beeinflussung der Ergebnisse weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen noch durch die Endpunkterheber zu erwarten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

C, D

Die Analyse der Daten aus der relevanten Teilpopulation erfolgt nach dem ITT-Prinzip (in der zugeschnittenen Studienpopulation, s. Abschnitt 4.3.1.2.1.2). Alle randomisierten Patienten werden gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

A, B, C

Ein Abgleich des Studienprotokolls und Studienberichts ergibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

☒ ja ☐ nein

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

A, B, C

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, sodass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es werden keine sonstigen formalen oder inhaltlichen Aspekte identifiziert, die zu einer verzerrenden Darstellung der Ergebnisse führen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Die Daten des Endpunktes *MG-ADL* werden über 24 Wochen doppelblind erhoben. Somit ist eine Beeinflussung der Ergebnisse weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen noch durch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse der Daten aus der relevanten Teilpopulation erfolgt nach dem ITT-Prinzip (in der zugeschnittenen Studienpopulation, s. Abschnitt 4.3.1.2.1.2). Alle randomisierten Patienten werden gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Ein Abgleich des Studienprotokolls und Studienberichts ergibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, sodass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es werden keine sonstigen formalen oder inhaltlichen Aspekte identifiziert, die zu einer verzerrenden Darstellung der Ergebnisse führen. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt MG-ADL wird folglich als niedrig eingeschätzt. Die Rücklaufquote zu Baseline beträgt in den Studienarmen in der ITT-Population 100% (Nipocalimab + SoC) bzw. 97,5% (Placebo + SoC). Die Rücklaufquoten zu Woche 24 beträgt in der ITT-Population 86,0% (Nipocalimab + SoC) bzw. 82,1% (Placebo + SoC) und in der Population unter Behandlung 97,7% (Nipocalimab + SoC) bzw. 97,0% (Placebo + SoC).

Die hohen Rücklaufquoten unterscheiden sich zwischen den beiden Studienarmen nur geringfügig und die Abweichung zwischen den beiden Studienarmen beträgt zu keinem Zeitpunkt $\geq 15\%$. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt MG-ADL ist demnach auch unter Berücksichtigung der Rücklaufquoten als niedrig einzustufen.

Endpunkt: *QMG***1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Die Daten des Endpunktes *QMG* werden über 24 Wochen doppelblind erhoben. Somit ist eine Beeinflussung der Ergebnisse weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen noch durch die Endpunkterheber zu erwarten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

C, D

Die Analyse der Daten aus der relevanten Teilpopulation erfolgt nach dem ITT-Prinzip (in der zugeschnittenen Studienpopulation, s. Abschnitt 4.3.1.2.1.2). Alle randomisierten Patienten werden gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Ein Abgleich des Studienprotokolls und des Studienberichts ergibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

☒ ja ☐ nein

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

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, sodass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es werden keine sonstigen formalen oder inhaltlichen Aspekte identifiziert, die zu einer verzerrenden Darstellung der Ergebnisse führen.

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Die Daten des Endpunktes *QMG* werden über 24 Wochen doppelblind erhoben. Somit ist eine Beeinflussung der Ergebnisse weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen noch durch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse der Daten aus der relevanten Teilpopulation erfolgt nach dem ITT-Prinzip (in der zugeschnittenen Studienpopulation, s. Abschnitt 4.3.1.2.1.2). Alle randomisierten Patienten werden gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Ein Abgleich des Studienprotokolls und des Studienberichts ergibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, sodass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es werden keine sonstigen formalen oder inhaltlichen Aspekte identifiziert, die zu einer verzerrenden Darstellung der Ergebnisse führen. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt QMG wird folglich als niedrig eingeschätzt. Die Rücklaufquote zu Baseline beträgt in den Studienarmen in der ITT-Population 96,1% (Nipocalimab + SoC) bzw. 97,5% (Placebo + SoC). Die Rücklaufquoten zu Woche 24 beträgt in der ITT-Population 84,0% (Nipocalimab + SoC) bzw. 82,1% (Placebo + SoC) und in der Population unter Behandlung 95,5% (Nipocalimab + SoC) bzw. 97,0% (Placebo + SoC).

Die hohen Rücklaufquoten unterscheiden sich zwischen den beiden Studienarmen nur geringfügig und die Abweichung zwischen den beiden Studienarmen beträgt zu keinem Zeitpunkt $\geq 15\%$. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt QMG ist demnach auch unter Berücksichtigung der Rücklaufquoten als niedrig einzustufen.

Endpunkt: EQ-5D VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C.

Die Daten des Endpunktes *EQ-5D VAS* werden über 24 Wochen doppelblind erhoben. Somit ist eine Beeinflussung der Ergebnisse weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen noch durch die Endpunkterheber zu erwarten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Die Analyse der Daten aus der relevanten Teilpopulation erfolgt nach dem ITT-Prinzip (in der zugeschnittenen Studienpopulation, s. Abschnitt 4.3.1.2.1.2). Alle randomisierten Patienten werden gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Ein Abgleich des Studienprotokolls und des Studienberichts ergibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

☒ ja ☐ nein

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

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, sodass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es werden keine sonstigen formalen oder inhaltlichen Aspekte identifiziert, die zu einer verzerrenden Darstellung der Ergebnisse führen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D.

Die Daten des Endpunktes *EQ-5D VAS* werden über 24 Wochen doppelblind erhoben. Somit ist eine Beeinflussung der Ergebnisse weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen noch durch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse der Daten aus der relevanten Teilpopulation erfolgt nach dem ITT-Prinzip (in der zugeschnittenen Studienpopulation, s. Abschnitt 4.3.1.2.1.2). Alle randomisierten Patienten werden gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Ein Abgleich des Studienprotokolls und des Studienberichts ergibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, sodass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es werden keine sonstigen formalen oder inhaltlichen Aspekte identifiziert, die zu einer verzerrenden Darstellung der Ergebnisse führen. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EQ-5D VAS wird folglich als niedrig eingeschätzt.

Die Rücklaufquote zu Baseline beträgt in den Studienarmen in der ITT-Population 98,0% (Nipocalimab + SoC) bzw. 95,0% (Placebo + SoC). Die Rücklaufquoten zu Woche 24 beträgt in der ITT-Population 86,0% (Nipocalimab + SoC) bzw. 82,1% (Placebo + SoC) und in der Population unter Behandlung 97,7% (Nipocalimab + SoC) bzw. 97,0% (Placebo + SoC)

Die hohen Rücklaufquoten unterscheiden sich zwischen den beiden Studienarmen nur geringfügig und die Abweichung zwischen den beiden Studienarmen beträgt zu keinem Zeitpunkt $\geq 15\%$. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EQ-5D VAS ist demnach auch unter Berücksichtigung der Rücklaufquoten als niedrig einzustufen.

Endpunkt: *PGIS***1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Die Daten des Endpunktes *PGIS* werden über 24 Wochen doppelblind erhoben. Somit ist eine Beeinflussung der Ergebnisse weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen noch durch die Endpunkterheber zu erwarten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

C, D

Die Analyse der Daten aus der relevanten Teilpopulation erfolgt nach dem ITT-Prinzip (in der zugeschnittenen Studienpopulation, s. Abschnitt 4.3.1.2.1.2). Alle randomisierten Patienten werden gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Ein Abgleich des Studienprotokolls und des Studienberichts ergibt keine Hinweise auf ergebnis-
gesteuerte Berichterstattung.

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

☒ ja ☐ nein

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

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, sodass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es werden keine sonstigen formalen oder inhaltlichen Aspekte identifiziert, die zu einer verzerrenden Darstellung der Ergebnisse führen.

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Die Daten des Endpunktes *PGIS* werden über 24 Wochen doppelblind erhoben. Somit ist eine Beeinflussung der Ergebnisse weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen noch durch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse der Daten aus der relevanten Teilpopulation erfolgt nach dem ITT-Prinzip (in der zugeschnittenen Studienpopulation, s. Abschnitt 4.3.1.2.1.2). Alle randomisierten Patienten werden gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Ein Abgleich des Studienprotokolls und des Studienberichts ergibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, sodass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es werden keine sonstigen formalen oder inhaltlichen Aspekte identifiziert, die zu einer verzerrenden Darstellung der Ergebnisse führen. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *PGIS* wird folglich als niedrig eingeschätzt. Die Rücklaufquote zu Baseline beträgt in den Studienarmen in der ITT-Population 98,0% (Nipocalimab + SoC) bzw. 95,0% (Placebo + SoC). Die Rücklaufquoten zu Woche 24 beträgt in der ITT-Population 86,0% (Nipocalimab + SoC) bzw. 82,1% (Placebo + SoC) und in der Population unter Behandlung 97,7% (Nipocalimab + SoC) bzw. 97,0% (Placebo + SoC).

Die hohen Rücklaufquoten unterscheiden sich zwischen den beiden Studienarmen nur geringfügig und die Abweichung zwischen den beiden Studienarmen beträgt zu keinem Zeitpunkt $\geq 15\%$. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *PGIS* ist demnach auch unter Berücksichtigung der Rücklaufquoten als niedrig einzustufen.

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

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die Daten des Endpunktes *PGIC* werden über 24 Wochen doppelblind erhoben. Somit ist eine Beeinflussung der Ergebnisse weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen noch durch die Endpunkterheber zu erwarten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Die Analyse der Daten aus der relevanten Teilpopulation erfolgt nach dem ITT-Prinzip (in der zugeschnittenen Studienpopulation, s. Abschnitt 4.3.1.2.1.2). Alle randomisierten Patienten werden gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Ein Abgleich des Studienprotokolls und des Studienberichts ergibt keine Hinweise auf ergebnis-gesteuerte Berichterstattung.

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

☒ ja ☐ nein

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

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, sodass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es werden keine sonstigen formalen oder inhaltlichen Aspekte identifiziert, die zu einer verzerrenden Darstellung der Ergebnisse führen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig**☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Die Daten des Endpunktes *PGIC* werden über 24 Wochen doppelblind erhoben. Somit ist eine Beeinflussung der Ergebnisse weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen noch durch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse der Daten aus der relevanten Teilpopulation erfolgt nach dem ITT-Prinzip (in der zugeschnittenen Studienpopulation, s. Abschnitt 4.3.1.2.1.2). Alle randomisierten Patienten werden gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Ein Abgleich des Studienprotokolls und des Studienberichts ergibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, sodass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es werden keine sonstigen formalen oder inhaltlichen Aspekte identifiziert, die zu einer verzerrenden Darstellung der Ergebnisse führen. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *PGIC* wird folglich als niedrig eingeschätzt. In beiden Studien werden Patienten im Rahmen der *PGIC*-Erhebung gebeten die Veränderung im Vergleich zur ersten Studienvisite anzugeben. Die Rücklaufquoten zu Woche 24 beträgt in der ITT-Population 86,0% (Nipocalimab + SoC) bzw. 82,1% (Placebo + SoC) und in der Population unter Behandlung 97,7% (Nipocalimab + SoC) bzw. 97,0% (Placebo + SoC).

Die hohen Rücklaufquoten unterscheiden sich zwischen den beiden Studienarmen nur geringfügig und die Abweichung zwischen den beiden Studienarmen beträgt zu keinem Zeitpunkt $\geq 15\%$. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *PGIC* ist demnach auch unter Berücksichtigung der Rücklaufquoten als niedrig einzustufen.

Endpunkt: *Neuro-QoL Fatigue***1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ **ja**☐ **unklar**☐ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Die Daten des Endpunktes *Neuro-QoL Fatigue* werden über 24 Wochen doppelblind erhoben. Somit ist eine Beeinflussung der Ergebnisse weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen noch durch die Endpunkterheber zu erwarten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ **ja**☐ **unklar**☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

C, D

Die Analyse der Daten aus der relevanten Teilpopulation erfolgt nach dem ITT-Prinzip (in der zugeschnittenen Studienpopulation, s. Abschnitt 4.3.1.2.1.2). Alle randomisierten Patienten werden gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Ein Abgleich des Studienprotokolls und des Studienberichts ergibt keine Hinweise auf ergebnis-
gesteuerte Berichterstattung.

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

☒ ja ☐ nein

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

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, sodass ein möglicher Einfluss auf
die Ergebnisse abschätzbar ist. Es werden keine sonstigen formalen oder inhaltlichen Aspekte
identifiziert, die zu einer verzerrenden Darstellung der Ergebnisse führen.

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Die Daten des Endpunktes Neuro-QoL Fatigue werden über 24 Wochen doppelblind erhoben. Somit ist eine Beeinflussung der Ergebnisse weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen noch durch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse der Daten aus der relevanten Teilpopulation erfolgt nach dem ITT-Prinzip (in der zugeschnittenen Studienpopulation, s. Abschnitt 4.3.1.2.1.2). Alle randomisierten Patienten werden gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Ein Abgleich des Studienprotokolls und des Studienberichts ergibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, sodass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es werden keine sonstigen formalen oder inhaltlichen Aspekte identifiziert, die zu einer verzerrenden Darstellung der Ergebnisse führen. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Neuro-QoL Fatigue wird folglich als niedrig eingeschätzt. Die Rücklaufquote zu Baseline beträgt in den Studienarmen in der ITT-Population 95,0% (Nipocalimab + SoC) bzw. 98,0% (Placebo + SoC). Die Rücklaufquoten zu Woche 24 beträgt in der ITT-Population 82,1% (Nipocalimab + SoC) bzw. 86,0% (Placebo + SoC) und in der Population unter Behandlung 82,1% (Nipocalimab + SoC) bzw. 86,0% (Placebo + SoC).

Die hohen Rücklaufquoten unterscheiden sich zwischen den beiden Studienarmen nur geringfügig und die Abweichung zwischen den beiden Studienarmen beträgt zu keinem Zeitpunkt $\geq 15\%$. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Neuro-QoL Fatigue ist demnach auch unter Berücksichtigung der Rücklaufquoten als niedrig einzustufen.

Endpunkt: MG-QoL15r**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die Daten des Endpunktes MG-QoL15r werden über 24 Wochen doppelblind erhoben. Somit ist eine Beeinflussung der Ergebnisse weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen, noch durch die Endpunkterheber zu erwarten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Die Analyse der Daten aus der relevanten Teilpopulation erfolgt nach dem ITT-Prinzip (in der zugeschnittenen Studienpopulation, s. Abschnitt 4.3.1.2.1.2). Alle randomisierten Patienten werden gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Ein Abgleich des Studienprotokolls und des Studienberichts ergibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

☒ ja ☐ nein

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

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, sodass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es werden keine sonstigen formalen oder inhaltlichen Aspekte identifiziert, die zu einer verzerrenden Darstellung der Ergebnisse führen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig**☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Die Daten des Endpunktes MG-QoL15r werden über 24 Wochen doppelblind erhoben. Somit ist eine Beeinflussung der Ergebnisse weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen noch durch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse der Daten aus der relevanten Teilpopulation erfolgt nach dem ITT-Prinzip (in der zugeschnittenen Studienpopulation, s. Abschnitt 4.3.1.2.1.2). Alle randomisierten Patienten werden gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Ein Abgleich des Studienprotokolls und des Studienberichts ergibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, sodass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es werden keine sonstigen formalen oder inhaltlichen Aspekte identifiziert, die zu einer verzerrenden Darstellung der Ergebnisse führen. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt MG-QoL15r wird folglich als niedrig eingeschätzt. Die Rücklaufquote zu Baseline beträgt in den Studienarmen in der ITT-Population 98,0% (Nipocalimab + SoC) bzw. 95,0% (Placebo + SoC). Die Rücklaufquoten zu Woche 24 beträgt in der ITT-Population 86,0% (Nipocalimab + SoC) bzw. 82,1% (Placebo + SoC) und in der Population unter Behandlung 97,7% (Nipocalimab + SoC) bzw. 97,0% (Placebo + SoC).

Die hohen Rücklaufquoten unterscheiden sich zwischen den beiden Studienarmen nur geringfügig und die Abweichung zwischen den beiden Studienarmen beträgt zu keinem Zeitpunkt $\geq 15\%$. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt MG-QoL15r ist demnach auch unter Berücksichtigung der Rücklaufquoten als niedrig einzustufen.

Endpunkt: Verträglichkeit - UE**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ **ja**☐ **unklar**☐ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Die Daten des Endpunktes Verträglichkeit - UE werden über 24 Wochen doppelblind erhoben. Somit ist eine Beeinflussung der Ergebnisse weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen noch durch die Endpunkterheber zu erwarten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ **ja**☐ **unklar**☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

C, D

Die Analyse der Daten aus der relevanten Teilpopulation erfolgt auf Basis der Safety Population (in der zugeschnittenen Studienpopulation, s. Abschnitt 4.3.1.2.1.2), d. h. sie umfasst alle Patienten, die tatsächlich eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Abweichung zwischen ITT-Population und Safety-Population (in der zugeschnittenen Patientenpopulation) beschränkt sich auf einen Patienten im Kontrollarm und liegt somit innerhalb der gemäß Anhang 4-F tolerierbaren Höhe von 5% der ITT-Population.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Ein Abgleich des Studienprotokolls und des Studienberichts ergibt keine Hinweise auf ergebnis-
gesteuerte Berichterstattung

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

☒ ja ☐ nein

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

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, sodass ein möglicher Einfluss auf
die Ergebnisse abschätzbar ist. Es werden keine sonstigen formalen oder inhaltlichen Aspekte
identifiziert, die zu einer verzerrenden Darstellung der Ergebnisse führen.

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D.

Die Erfassung der UE erfolgt unter Einhaltung der ICH Leitlinien für GCP sowie EU-Leitlinien zur Pharmakovigilanz für Humanarzneimittel (GVP). Die Endpunkte zu den UE werden zudem mit Hilfe international verbindlicher Vorgaben nach der MedDRA-Systematik kodiert. Die Daten des Endpunktes Verträglichkeit werden über 24 Wochen doppelblind erhoben. Somit ist eine Beeinflussung der Ergebnisse weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen noch durch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse der Daten aus der relevanten Teilpopulation erfolgt auf Basis der Safety Population (in der zugeschnittenen Studienpopulation, s. Abschnitt 4.3.1.2.1.2), d. h. sie umfasst alle Patienten, die tatsächlich eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Abweichung zwischen ITT-Population und Safety-Population (in der zugeschnittenen Patientenpopulation) beschränkt sich auf einen Patienten im Kontrollarm und liegt somit innerhalb der gemäß Anhang 4-F tolerierbaren Höhe von 5% der ITT-Population. Ein Abgleich des Studienprotokolls und des Studienberichts ergibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, sodass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es werden keine sonstigen formalen oder inhaltlichen Aspekte identifiziert, die zu einer verzerrenden Darstellung der Ergebnisse führen. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Verträglichkeit wird folglich als niedrig eingeschätzt

Endpunkt: C-SSRS**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die Daten des Endpunktes C-SSRS werden über 24 Wochen doppelblind erhoben. Somit ist eine Beeinflussung der Ergebnisse weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen noch durch die Endpunkterheber zu erwarten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Die Analyse der Daten aus der relevanten Teilpopulation erfolgt auf Basis der Safety Population (in der zugeschnittenen Studienpopulation, s. Abschnitt 4.3.1.2.1.2), d. h. sie umfasst alle Patienten, die tatsächlich eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Abweichung zwischen ITT-Population und Safety-Population (in der zugeschnittenen Patientenpopulation) beschränkt sich auf einen Patienten im Kontrollarm und liegt somit innerhalb der gemäß Anhang 4-F tolerierbaren Höhe von 5% der ITT-Population.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C.

Ein Abgleich des Studienprotokolls und Studienberichts ergibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

☒ ja ☐ nein

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

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, sodass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es werden keine sonstigen formalen oder inhaltlichen Aspekte identifiziert, die zu einer verzerrenden Darstellung der Ergebnisse führen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig**☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Die Daten des Endpunktes C-SSRS werden über 24 Wochen doppelblind erhoben. Somit ist eine Beeinflussung der Ergebnisse weder durch die Patienten, die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen noch durch die Endpunkterheber zu erwarten. Die Analyse der Daten aus der relevanten Teilpopulation erfolgt auf Basis der Safety Population (in der zugeschnittenen Studienpopulation, s. Abschnitt 4.3.1.2.1.2), d. h. sie umfasst alle Patienten, die tatsächlich eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Abweichung zwischen ITT-Population und Safety-Population (in der zugeschnittenen Patientenpopulation) beschränkt sich auf einen Patienten im Kontrollarm und liegt somit innerhalb der gemäß Anhang 4-F tolerierbaren Höhe von 5% der ITT-Population. Ein Abgleich des Studienprotokolls und Studienberichts ergibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, sodass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es werden keine sonstigen formalen oder inhaltlichen Aspekte identifiziert, die zu einer verzerrenden Darstellung der Ergebnisse führen. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt C-SSRS wird folglich als niedrig eingeschätzt. Die Rücklaufquote zu Baseline beträgt in den Studienarmen in der Safety-Population 100 % (Nipocalimab + SoC) bzw. 100 % (Placebo + SoC). Die Rücklaufquote zu Woche 24 beträgt in der Safety-Population 88,0% % (Nipocalimab + SoC) bzw. 86,8 % (Placebo + SoC) und in der Population unter Behandlung 100 % (Nipocalimab + SoC) bzw. 100 % (Placebo + SoC).

Die hohen Rücklaufquoten unterscheiden sich zwischen den beiden Studienarmen nur geringfügig und die Abweichung zwischen den beiden Studienarmen beträgt zu keinem Zeitpunkt $\geq 15\%$. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt C-SSRS ist demnach auch unter Berücksichtigung der Rücklaufquoten als niedrig einzustufen.

Tabelle 4-175 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VIBRANCE-MG

Studie: VIBRANCE-MG

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Statistischer Analyseplan VIBRANCE-MG (5)	A
Studienprotokoll VIBRANCE-MG, Amendment 5 (6)	B
Studienbericht VIBRANCE-MG (2. Intervall-Datenschnitt) (81)	C
Johnson & Johnson Zusatzanalysen (90)	D

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 VIBRANCE-MG ist eine offene, einarmige, multizentrische Phase 2/3-Studie zur Untersuchung und Bewertung der PK, PD, Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Nipocalimab + SoC bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis unter 18 Jahren mit gMG, die auf eine laufende, stabile Standardtherapie nicht ausreichend klinisch ansprechen. Eine Beurteilung der adäquaten Erzeugung einer Randomisierungssequenz sowie der Verdeckung der Gruppenzuteilung entfällt (A, B, C, D).

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

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

A,B,C,D

Die Studie VIBRANCE-MG ist eine offene, einarmige, multizentrische Phase 2/3-Studie zur Untersuchung und Bewertung der PK, Pharmakodynamik, Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Nipocalimab + SoC bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis unter 18 Jahren mit gMG, die auf eine laufende, stabile Standardtherapie nicht ausreichend klinisch ansprechen.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

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

A, B, C, D

Die Studie VIBRANCE-MG ist eine offene, einarmige, multizentrische Phase 2/3-Studie zur Untersuchung und Bewertung der PK, PD, Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Nipocalimab + SoC bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis unter 18 Jahren mit gMG, die auf eine laufende, stabile Standardtherapie nicht ausreichend klinisch ansprechen.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Die Studie VIBRANCE-MG ist eine offene, einarmige, multizentrische Phase 2/3-Studie zur Untersuchung und Bewertung der PK, Pharmakodynamik, Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Nipocalimab + SoC bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis unter 18 Jahren mit gMG, die auf eine laufende, stabile Standardtherapie nicht ausreichend klinisch ansprechen. Aufgrund des offenen Studiendesigns waren sowohl die Studienteilnehmer als auch die behandelnden Personen nicht verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A,B,C,D

Die Studie VIBRANCE-MG ist eine offene, einarmige, multizentrische Phase 2/3-Studie zur Untersuchung und Bewertung der PK, PD, Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Nipocalimab + SoC bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis unter 18 Jahren mit gMG, die auf eine laufende, stabile Standardtherapie nicht ausreichend klinisch ansprechen. Aufgrund des offenen Studiendesigns waren sowohl die Studienteilnehmer als auch die behandelnden Personen nicht verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

A, B, C, D

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren werden nicht identifiziert.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

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

A,B,C,D

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren werden nicht identifiziert.

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

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Da es sich bei der Studie VIBRANCE-MG um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene vorgenommen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: MG-ADL****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Bei dem Erhebungsinstrument MG-ADL wird der Fragebogen von qualifiziertem medizinischem Fachpersonal ausgefüllt. Für die patientenberichteten Endpunkte sind die Endpunkterheber nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

A, B, C

Der Endpunkt MG-ADL wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche Studienteilnehmer der Kohorte 1 (≥ 12 Jahre) umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

☒ ja ☐ nein

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

A, B, C

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar. Sonstige verzerrende Aspekte wurden nicht identifiziert.

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

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Da es sich bei der Studie VIBRANCE-MG um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene vorgenommen.

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

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C.

Bei dem Erhebungsinstrument QMG wird der Fragebogen von qualifiziertem medizinischem Fachpersonal ausgefüllt. Für die patientenberichteten Endpunkte sind die Endpunkterheber nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Der Endpunkt QMG wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche Studienteilnehmer der Kohorte 1 (≥ 12 Jahre) umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar. Sonstige verzerrende Aspekte wurden nicht identifiziert.

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

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Da es sich bei der Studie VIBRANCE-MG um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene vorgenommen.

Endpunkt: EQ-5D-Y VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Für die patientenberichteten Endpunkte sind die Endpunkterheber nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Der Endpunkt EQ-5D-Y VAS wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche Studienteilnehmer der Kohorte 1 (≥ 12 Jahre) umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ nein

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

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar. Sonstige verzerrende Aspekte wurden nicht identifiziert.

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

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Da es sich bei der Studie VIBRANCE-MG um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene vorgenommen.

Endpunkt: PGIS**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Für die patientenberichteten Endpunkte sind die Endpunkterheber nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Der Endpunkt PGIS wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche Studienteilnehmer der Kohorte 1 (≥ 12 Jahre) umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar. Sonstige verzerrende Aspekte wurden nicht identifiziert.

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

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Da es sich bei der Studie VIBRANCE-MG um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene vorgenommen.

Endpunkt: PGIC**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Für die patientenberichteten Endpunkte sind die Endpunkterheber nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Der Endpunkt PGIC wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche Studienteilnehmer der Kohorte 1 (≥ 12 Jahre) umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar. Sonstige verzerrende Aspekte wurden nicht identifiziert.

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

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Da es sich bei der Studie VIBRANCE-MG um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene vorgenommen.

Endpunkt: *Neuro-QoL Pediatric Fatigue***1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Für die patientenberichteten Endpunkte sind die Endpunkterheber nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Der Endpunkt Neuro-QoL Pediatric Fatigue wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche Studienteilnehmer der Kohorte 1 (≥12 Jahre) umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar. Sonstige verzerrende Aspekte wurden nicht identifiziert.

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

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Da es sich bei der Studie VIBRANCE-MG um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene vorgenommen.

Endpunkt: PedsQL**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Für die patientenberichteten Endpunkte sind die Endpunkterheber nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Der Endpunkt PedsQL wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche Studienteilnehmer der Kohorte 1 (≥12 Jahre) umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar. Sonstige verzerrende Aspekte wurden nicht identifiziert.

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

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Da es sich bei der Studie VIBRANCE-MG um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene vorgenommen.

Endpunkt: *Verträglichkeit – UE***1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Die Erhebung der Daten zur Verträglichkeit erfolgt nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Der Endpunkt Verträglichkeit – UE wird innerhalb der Safety-Population ausgewertet. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Dies entspricht in der Studie VIBRANCE-MG der ITT-Population. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar. Sonstige verzerrende Aspekte wurden nicht identifiziert.

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

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Da es sich bei der Studie VIBRANCE-MG um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene vorgenommen.

Endpunkt: C-SSRS**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Für die patientenberichteten Endpunkte sind die Endpunkterheber nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Der Endpunkt C-SSRS wird innerhalb der Safety-Population ausgewertet, diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Dies entspricht in der Studie VIBRANCE-MG der ITT-Population. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar. Sonstige verzerrende Aspekte wurden nicht identifiziert.

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

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Da es sich bei der Studie VIBRANCE-MG um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene vorgenommen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☐ **ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (s. Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- ☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Tabellarische Darstellung Subgruppenanalysen (signifikant und nicht-signifikant)

In diesem Anhang werden zusätzlich zu den in Abschnitt 4.3.1.3.2 präsentierten Subgruppen alle Subgruppenanalysen unabhängig von ihrem p-Interaktionswert präsentiert, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Studienteilnehmer umfassen, sofern bei binären Endpunkten in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind. Für alle patientenrelevanten Endpunkte der Studie VIVACITY-MG3 werden die Subgruppen präsentiert. Darüber hinaus werden alle Subgruppenanalysen zu statistisch signifikanten SOC und PT dargestellt.

Angaben zu der Analyse-Population, zu den Abkürzungen und zu der Quelle können den Legenden der jeweiligen Analysen in Abschnitt 4.3.1.3.2 entnommen werden. Die angewendeten statistischen Methoden der jeweiligen Subgruppenanalyse sind in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben.

Mortalität – Gesamtüberleben – RCT

In der Studie VIVACITY-MG3 wurde *Mortalität* nicht als eigenständiger Endpunkt erhoben, sondern innerhalb der Nutzendimension *Verträglichkeit* im Rahmen der Erfassung von *unerwünschten Ereignissen, die zum Tod führen*, untersucht.

Morbidität – MG-ADL – RCT

Tabelle 4-176 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse;
Endpunkt *MG-ADL* – Studie VIVACITY-MG3

	Nipocalimab + SoC	Placebo + SoC	Nipocalimab + SoC vs. Placebo + SoC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß MG-ADL um ≥ 4 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	25/51 (49,0%)	8/40 (20,0%)	4,78 [1,67; 13,69] p=0,0019	2,81 [1,35; 5,86] p=0,0059	32,20% [14,10%; 50,30%] p=0,0005
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß MG-ADL um ≥ 4 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,0250					
Ostasien	9/20 (45,0%)	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	45,00% [23,20%; 66,80%] p<0,0001
USA	0/6 (0,0%)	1/4 (25,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-25,00% [-67,40%; 17,40%] p=0,2482
EU/Rest der Welt	16/25 (64,0%)	7/25 (28,0%)	4,57 [1,38; 15,11] p=0,0115	2,29 [1,14; 4,58] p=0,0195	36,00% [10,20%; 61,80%] p=0,0062
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß MG-ADL um ≥ 4 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Alter in Jahren, Interaktion: p=0,0177					
18 bis <45	8/11 (72,7%)	3/17 (17,6%)	12,44 [2,02; 76,87] p=0,0042	4,12 [1,39; 12,24] p=0,0108	55,10% [23,10%; 87,00%] p=0,0007
45 bis <65	13/25 (52,0%)	1/13 (7,7%)	13,00 [1,46; 115,66] p=0,0080	6,76 [0,99; 46,13] p=0,0511	44,30% [19,90%; 68,70%] p=0,0004
≥ 65	4/15 (26,7%)	4/10 (40,0%)	0,55 [0,10; 3,00] p=0,4927	0,67 [0,21; 2,07] p=0,4825	-13,30% [-51,10%; 24,40%] p=0,4884

	Nipocalimab + SoC	Placebo + SoC	Nipocalimab + SoC vs. Placebo + SoC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß MG-ADL um ≥ 4 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6543					
Weiblich	16/33 (48,5%)	5/22 (22,7%)	3,20 [0,96; 10,71] p=0,0563	2,13 [0,92; 4,98] p=0,0795	25,80% [1,30%; 50,20%] p=0,0389
Männlich	9/18 (50,0%)	3/18 (16,7%)	5,00 [1,06; 23,46] p=0,0365	3,00 [0,97; 9,30] p=0,0571	33,30% [4,50%; 62,10%] p=0,0233
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß MG-ADL um ≥ 4 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,0322					
Weiß	15/30 (50,0%)	8/28 (28,6%)	2,50 [0,84; 7,42] p=0,0984	1,75 [0,88; 3,48] p=0,1100	21,40% [-3,10%; 45,90%] p=0,0864
Nicht weiß	10/21 (47,6%)	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	47,60% [26,30%; 69,00%] p<0,0001
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß MG-ADL um ≥ 4 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: BMI (kg/m²), Interaktion: p=0,6659					
Normal (<25)	8/15 (53,3%)	2/13 (15,4%)	6,29 [1,02; 38,65] p=0,0401	3,47 [0,89; 13,51] p=0,0732	37,90% [6,00%; 69,90%] p=0,0200
Übergewichtig (25 bis <30)	9/19 (47,4%)	3/10 (30,0%)	2,10 [0,41; 10,66] p=0,3751	1,58 [0,55; 4,55] p=0,3978	17,40% [-18,80%; 53,60%] p=0,3471
Adipös (≥ 30)	8/17 (47,1%)	3/17 (17,6%)	4,15 [0,86; 19,92] p=0,0710	2,67 [0,85; 8,37] p=0,0929	29,40% [-0,40%; 59,30%] p=0,0535
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß MG-ADL um ≥ 4 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: MG-ADL Gesamtscore, Interaktion: p=0,0340					
≤ 9	15/31 (48,4%)	1/21 (4,8%)	18,75 [2,23; 157,51] p=0,0009	10,16 [1,45; 71,20] p=0,0196	43,60% [23,80%; 63,40%] p<0,0001
>9	10/20 (50,0%)	7/19 (36,8%)	1,71 [0,48; 6,16] p=0,4136	1,36 [0,65; 2,83] p=0,4148	13,20% [-17,70%; 44,00%] p=0,4029
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß MG-ADL um ≥ 4 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Stabile gMG Therapie, Interaktion: p=0,8432					
Ohne Immunsuppressiva	8/23 (34,8%)	1/12 (8,3%)	5,87 [0,64; 54,00] p=0,0939	4,17 [0,59; 29,58] p=0,1527	26,40% [1,50%; 51,40%] p=0,0379
Mit Immunsuppressiva	16/26 (61,5%)	7/27 (25,9%)	4,57 [1,42; 14,71] p=0,0096	2,37 [1,17; 4,81] p=0,0164	35,60% [10,70%; 60,60%] p=0,0052

	Nipocalimab + SoC	Placebo + SoC	Nipocalimab + SoC vs. Placebo + SoC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß MG-ADL um ≥ 4 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Dauer der gMG, Interaktion: p=0,6532					
≤ 5	13/24 (54,2%)	3/14 (21,4%)	4,33 [0,96; 19,58] p=0,0517	2,53 [0,87; 7,36] p=0,0889	32,70% [3,40%; 62,10%] p=0,0286
> 5	11/23 (47,8%)	5/20 (25,0%)	2,75 [0,75; 10,11] p=0,1269	1,91 [0,80; 4,57] p=0,1443	22,80% [-5,00%; 50,70%] p=0,1085
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß MG-ADL um ≥ 4 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Alter bei Krankheitsbeginn der gMG (Jahre), Interaktion: p=0,0249					
≤ 50	16/25 (64,0%)	4/24 (16,7%)	8,89 [2,31; 34,25] p=0,0009	3,84 [1,50; 9,85] p=0,0051	47,30% [23,30%; 71,30%] p=0,0001
> 50	8/22 (36,4%)	4/10 (40,0%)	0,86 [0,18; 3,98] p=0,8463	0,91 [0,35; 2,33] p=0,8423	-3,60% [-40,10%; 32,80%] p=0,8448
Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; EU: Europäische Union; gMG: generalisierte Myasthenia gravis; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; m ² : Quadratmeter MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; NA: Nicht verfügbar (Not Available); NRI: Non-Responder Imputation; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care; USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America); vs.: versus. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (89).					

Morbidität – QMG – RCT

Tabelle 4-177 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *QMG* – Studie VIVACITY-MG3

	Nipocalimab + SoC	Placebo + SoC	Nipocalimab + SoC vs. Placebo + SoC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß QMG um ≥ 6 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	17/51 (33,3%)	3/40 (7,5%)	6,78 [1,74; 26,38] p=0,0037	4,61 [1,41; 15,06] p=0,0115	26,30% [10,80%; 41,80%] p=0,0009
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß QMG um ≥ 6 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Region, Interaktion: p=NA					
Ostasien	7/20 (35,0%)	1/11 (9,1%)	5,38 [0,57; 51,17] p=0,1207	3,85 [0,54; 27,38] p=0,1780	25,90% [-1,00%; 52,80%] p=0,0594
USA	0/6 (0,0%)	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
EU/Rest der Welt	10/25 (40,0%)	2/25 (8,0%)	7,67 [1,47; 39,99] p=0,0087	5,00 [1,22; 20,55] p=0,0256	32,00% [10,00%; 54,00%] p=0,0043
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß QMG um ≥ 6 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7033					
Weiblich	11/33 (33,3%)	2/22 (9,1%)	5,00 [0,99; 25,36] p=0,0400	3,67 [0,90; 14,97] p=0,0703	24,20% [4,20%; 44,30%] p=0,0179
Männlich	6/18 (33,3%)	1/18 (5,6%)	8,50 [0,90; 80,03] p=0,0379	6,00 [0,80; 44,95] p=0,0812	27,80% [3,60%; 52,00%] p=0,0245
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß QMG um ≥ 6 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,9438					
Weiß	9/30 (30,0%)	2/28 (7,1%)	5,57 [1,08; 28,62] p=0,0278	4,20 [0,99; 17,78] p=0,0513	22,90% [3,90%; 41,80%] p=0,0182
Nicht weiß	8/21 (38,1%)	1/11 (9,1%)	6,15 [0,66; 57,59] p=0,0880	4,19 [0,60; 29,36] p=0,1491	29,00% [2,20%; 55,80%] p=0,0341

	Nipocalimab + SoC	Placebo + SoC	Nipocalimab + SoC vs. Placebo + SoC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß QMG um ≥ 6 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: MG-ADL Gesamtscore, Interaktion: p=0,4214					
≤ 9	11/31 (35,5%)	1/21 (4,8%)	11,00 [1,30; 93,39] p=0,0106	7,45 [1,04; 53,47] p=0,0458	30,70% [11,60%; 49,90%] p=0,0017
> 9	6/20 (30,0%)	2/19 (10,5%)	3,64 [0,63; 20,96] p=0,1373	2,85 [0,65; 12,42] p=0,1632	19,50% [-4,90%; 43,80%] p=0,1173
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß QMG um ≥ 6 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Stabile gMG Therapie, Interaktion: p=0,2520					
Ohne Immunsuppressiva	6/23 (26,1%)	0/12 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	26,10% [8,10%; 44,00%] p=0,0044
Mit Immunsuppressiva	10/26 (38,5%)	3/27 (11,1%)	5,00 [1,19; 21,04] p=0,0219	3,46 [1,07; 11,18] p=0,0379	27,40% [5,20%; 49,50%] p=0,0155
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß QMG um ≥ 6 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Dauer der gMG, Interaktion: p=0,8686					
≤ 5	9/24 (37,5%)	1/14 (7,1%)	7,80 [0,87; 70,07] p=0,0431	5,25 [0,74; 37,20] p=0,0969	30,40% [6,80%; 54,00%] p=0,0117
> 5	8/23 (34,8%)	1/20 (5,0%)	10,13 [1,14; 90,21] p=0,0180	6,96 [0,95; 50,92] p=0,0562	29,80% [8,10%; 51,50%] p=0,0071
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß QMG um ≥ 6 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Alter bei Krankheitsbeginn der gMG (Jahre), Interaktion: p=0,2121					
≤ 50	12/25 (48,0%)	1/24 (4,2%)	21,23 [2,47; 182,33] p=0,0006	11,52 [1,62; 81,92] p=0,0146	43,80% [22,70%; 65,00%] p<0,0001
> 50	5/22 (22,7%)	1/10 (10,0%)	2,65 [0,27; 26,25] p=0,4001	2,27 [0,30; 17,01] p=0,4240	12,70% [-12,80%; 38,30%] p=0,3287
Abkürzungen: CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; EU: Europäische Union; gMG: generalisierte Myasthenia gravis; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht verfügbar (Not Available); NRI: Non-Responder Imputation; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; QMG: Quantitative Myasthenia Gravis; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care; USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America); vs.: versus. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (89).					

Morbidität – EQ-5D VAS – RCT

Tabelle 4-178 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse;
Endpunkt *EQ-5D VAS* – Studie VIVACITY-MG3

	Nipocalimab + SoC	Placebo + SoC	Nipocalimab + SoC vs. Placebo + SoC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	17/51 (33,3%)	7/40 (17,5%)	2,51 [0,90; 6,96] p=0,0719	2,10 [0,88; 5,03] p=0,0944	17,40% [-0,60%; 35,40%] p=0,0582
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,0108					
Ostasien	9/20 (45,0%)	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	45,00% [23,20%; 66,80%] p<0,0001
USA	0/6 (0,0%)	1/4 (25,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-25,00% [-67,40%; 17,40%] p=0,2482
EU/Rest der Welt	8/25 (32,0%)	6/25 (24,0%)	1,49 [0,43; 5,17] p=0,5329	1,33 [0,54; 3,29] p=0,5318	8,00% [-16,80%; 32,80%] p=0,5271
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Alter in Jahren, Interaktion: p=0,1482					
18 bis <45	2/11 (18,2%)	4/17 (23,5%)	0,72 [0,11; 4,82] p=0,7408	0,77 [0,17; 3,53] p=0,7393	-5,30% [-35,80%; 25,10%] p=0,7305
45 bis <65	11/25 (44,0%)	1/13 (7,7%)	9,43 [1,06; 84,04] p=0,0242	5,72 [0,83; 39,58] p=0,0772	36,30% [12,10%; 60,60%] p=0,0034
≥ 65	4/15 (26,7%)	2/10 (20,0%)	1,46 [0,21; 9,98] p=0,7079	1,33 [0,30; 5,96] p=0,7064	6,70% [-26,70%; 40,10%] p=0,6956
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1829					
Weiblich	13/33 (39,4%)	3/22 (13,6%)	4,12 [1,01; 16,75] p=0,0412	2,89 [0,93; 8,97] p=0,0666	25,80% [3,80%; 47,70%] p=0,0217
Männlich	4/18 (22,2%)	4/18 (22,2%)	1,00 [0,29; 4,81] p=1,0000	1,00 [0,29; 3,40] p=1,0000	0,00% [-27,20%; 27,20%] p=1,0000

	Nipocalimab + SoC	Placebo + SoC	Nipocalimab + SoC vs. Placebo + SoC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,0098					
Weiß	8/30 (26,7%)	7/28 (25,0%)	1,09 [0,34; 3,54] p=0,8858	1,07 [0,45; 2,56] p=0,8849	1,70% [-20,90%; 24,20%] p=0,8847
Nicht weiß	9/21 (42,9%)	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	42,90% [21,70%; 64,00%] p<0,0001
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: MG-ADL Gesamtscore, Interaktion: p=0,0725					
≤ 9	10/31 (32,3%)	1/21 (4,8%)	9,52 [1,11; 81,34] p=0,0183	6,77 [0,94; 49,04] p=0,0582	27,50% [8,70%; 46,30%] p=0,0042
> 9	7/20 (35,0%)	6/19 (31,6%)	1,17 [0,31; 4,43] p=0,8231	1,11 [0,45; 2,70] p=0,8211	3,40% [-26,10%; 33,00%] p=0,8206
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Stabile gMG Therapie, Interaktion: p=0,6498					
Ohne Immunsuppressiva	6/23 (26,1%)	1/12 (8,3%)	3,88 [0,41; 36,79] p=0,2193	3,13 [0,42; 23,10] p=0,2631	17,80% [-6,00%; 41,60%] p=0,1438
Mit Immunsuppressiva	10/26 (38,5%)	6/27 (22,2%)	2,19 [0,66; 7,29] p=0,2022	1,73 [0,73; 4,08] p=0,2096	16,20% [-8,20%; 40,60%] p=0,1922
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Dauer der gMG, Interaktion: p=0,3760					
≤ 5	7/24 (29,2%)	1/14 (7,1%)	5,35 [0,58; 49,10] p=0,1129	4,08 [0,56; 29,84] p=0,1656	22,00% [-0,60%; 44,70%] p=0,0566
> 5	10/23 (43,5%)	6/20 (30,0%)	1,79 [0,51; 6,34] p=0,3674	1,45 [0,64; 3,28] p=0,3726	13,50% [-15,00%; 42,00%] p=0,3544
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Alter bei Krankheitsbeginn der gMG (Jahre), Interaktion: p=0,5471					
≤ 50	11/25 (44,0%)	5/24 (20,8%)	2,99 [0,84; 10,55] p=0,0871	2,11 [0,86; 5,18] p=0,1022	23,20% [-2,20%; 48,50%] p=0,0733
> 50	6/22 (27,3%)	2/10 (20,0%)	1,50 [0,24; 9,18] p=0,6647	1,36 [0,33; 5,61] p=0,6675	7,30% [-23,70%; 38,30%] p=0,6456

	Nipocalimab + SoC	Placebo + SoC	Nipocalimab + SoC vs. Placebo + SoC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Abkürzungen: CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimension Visual Analog Scale; EU: Europäische Union; gMG: generalisierte Myasthenia gravis; inkl.: inklusive; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht verfügbar (Not Available); NRI: Non-Responder Imputation; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; QMG: Quantitative Myasthenia Gravis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care; USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America); vs.: versus. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (89).					

Morbidität – PGIS – RCTTabelle 4-179 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *PGIS* – Studie VIVACITY-MG3

	Nipocalimab + SoC	Placebo + SoC	Nipocalimab + SoC vs. Placebo + SoC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß PGIS um ≥ 1 Punkt, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	24/51 (47,1%)	11/40 (27,5%)	2,43 [0,97; 6,11] p=0,0565	1,78 [0,94; 3,36] p=0,0756	19,90% [0,30%; 39,50%] p=0,0461
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß PGIS um ≥ 1 Punkt, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,3501					
Ostasien	9/20 (45,0%)	1/11 (9,1%)	8,18 [0,87; 76,58] p=0,0441	4,95 [0,72; 34,12] p=0,1044	35,90% [8,30%; 63,50%] p=0,0109
USA	1/6 (16,7%)	1/4 (25,0%)	0,60 [0,03; 13,58] p=0,7595	0,67 [0,06; 7,85] p=0,7473	-8,30% [-60,20%; 43,50%] p=0,7528
EU/Rest der Welt	14/25 (56,0%)	9/25 (36,0%)	2,26 [0,73; 7,05] p=0,1602	1,56 [0,83; 2,91] p=0,1676	20,00% [-7,10%; 47,10%] p=0,1476
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß PGIS um ≥ 1 Punkt, Subgruppe: Alter in Jahren, Interaktion: p=0,4647					
18 bis <45	6/11 (54,5%)	4/17 (23,5%)	3,90 [0,76; 19,95] p=0,1004	2,32 [0,84; 6,38] p=0,1037	31,00% [-4,70%; 66,70%] p=0,0883
45 bis <65	12/25 (48,0%)	3/13 (23,1%)	3,08 [0,68; 13,93] p=0,1412	2,08 [0,71; 6,08] p=0,1810	24,90% [-5,20%; 55,10%] p=0,1050
≥ 65	6/15 (40,0%)	4/10 (40,0%)	1,00 [0,20; 5,12] p=1,0000	1,00 [0,38; 2,66] p=1,0000	0,00% [-39,20%; 39,20%] p=1,0000
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß PGIS um ≥ 1 Punkt, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0933					
Weiblich	17/33 (51,5%)	4/22 (18,2%)	4,78 [1,33; 17,21] p=0,0135	2,83 [1,10; 7,30] p=0,0310	33,30% [9,90%; 56,80%] p=0,0054
Männlich	7/18 (38,9%)	7/18 (38,9%)	1,00 [0,26; 3,82] p=1,0000	1,00 [0,44; 2,27] p=1,0000	0,00% [-31,80%; 31,80%] p=1,0000

	Nipocalimab + SoC	Placebo + SoC	Nipocalimab + SoC vs. Placebo + SoC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß PGIS um ≥ 1 Punkt, Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,1252					
Weiß	14/30 (46,7%)	10/28 (35,7%)	1,57 [0,55; 4,52] p=0,4015	1,31 [0,70; 2,45] p=0,4032	11,00% [-14,20%; 36,10%] p=0,3938
Nicht weiß	10/21 (47,6%)	1/11 (9,1%)	9,09 [0,98; 84,28] p=0,0319	5,24 [0,77; 35,79] p=0,0912	38,50% [11,20%; 65,80%] p=0,0057
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß PGIS um ≥ 1 Punkt, Subgruppe: BMI (kg/m²), Interaktion: p=0,7510					
Normal (<25)	8/15 (53,3%)	3/13 (23,1%)	3,81 [0,74; 19,66] p=0,1084	2,31 [0,77; 6,94] p=0,1354	30,30% [-3,80%; 64,30%] p=0,0819
Übergewichtig (25 bis <30)	9/19 (47,4%)	3/10 (30,0%)	2,10 [0,41; 10,66] p=0,3751	1,58 [0,55; 4,55] p=0,3978	17,40% [-18,80%; 53,60%] p=0,3471
Adipös (≥ 30)	7/17 (41,2%)	5/17 (29,4%)	1,68 [0,41; 6,96] p=0,4795	1,40 [0,55; 3,55] p=0,4783	11,80% [-20,10%; 43,60%] p=0,4695
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß PGIS um ≥ 1 Punkt, Subgruppe: MG-ADL-Gesamtscore, Interaktion: p=0,6813					
≤ 9	13/31 (41,9%)	4/21 (19,0%)	3,07 [0,83; 11,29] p=0,0873	2,20 [0,83; 5,83] p=0,1123	22,90% [-1,30%; 47,00%] p=0,0634
> 9	11/20 (55,0%)	7/19 (36,8%)	2,10 [0,58; 7,55] p=0,2617	1,49 [0,73; 3,04] p=0,2685	18,20% [-12,60%; 48,90%] p=0,2472
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß PGIS um ≥ 1 Punkt, Subgruppe: Stabile gMG Therapie, Interaktion: p=0,5488					
Ohne Immunsuppressiva	7/23 (30,4%)	1/12 (8,3%)	4,81 [0,52; 44,82] p=0,1452	3,65 [0,51; 26,34] p=0,1988	22,10% [-2,40%; 46,60%] p=0,0765
Mit Immunsuppressiva	15/26 (57,7%)	10/27 (37,0%)	2,32 [0,77; 6,98] p=0,1358	1,56 [0,86; 2,81] p=0,1421	20,70% [-5,70%; 47,00%] p=0,1239
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß PGIS um ≥ 1 Punkt, Subgruppe: Dauer der gMG, Interaktion: p=0,1886					
≤ 5	13/24 (54,2%)	3/14 (21,4%)	4,33 [0,96; 19,58] p=0,0517	2,53 [0,87; 7,36] p=0,0889	32,70% [3,40%; 62,10%] p=0,0286
> 5	9/23 (39,1%)	7/20 (35,0%)	1,19 [0,34; 4,14] p=0,7824	1,12 [0,51; 2,45] p=0,7807	4,10% [-24,80%; 33,00%] p=0,7793

	Nipocalimab + SoC	Placebo + SoC	Nipocalimab + SoC vs. Placebo + SoC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß PGIS um ≥ 1 Punkt, Subgruppe: Alter bei Krankheitsbeginn der gMG (Jahre), Interaktion: p=0,6322					
≤ 50	13/25 (52,0%)	7/24 (29,2%)	2,63 [0,81; 8,55] p=0,1076	1,78 [0,86; 3,69] p=0,1197	22,80% [-3,90%; 49,60%] p=0,0940
> 50	9/22 (40,9%)	3/10 (30,0%)	1,61 [0,33; 7,98] p=0,5609	1,36 [0,47; 3,98] p=0,5706	10,90% [-24,10%; 46,00%] p=0,5419
Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index; EU: Europäische Union; gMG: generalisierte Myasthenia gravis; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; m ² : Quadratmeter; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Life; PGIS: Patient Global Impression of Severity; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care; USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America); vs.: versus. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (89).					

Morbidität – PGIC – RCTTabelle 4-180 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *PGIC* – Studie VIVACITY-MG3

	Nipocalimab + SoC	Placebo + SoC	Nipocalimab + SoC vs. Placebo + SoC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß PGIC um ≥ 1 Punkt, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	28/51 (54,9%)	17/40 (42,5%)	1,65 [0,70; 3,87] p=0,2456	1,30 [0,82; 2,08] p=0,2658	12,60% [-8,50%; 33,60%] p=0,2433
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß PGIC um ≥ 1 Punkt, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,0218					
Ostasien	13/20 (65,0%)	3/11 (27,3%)	4,95 [0,99; 24,88] p=0,0479	2,38 [0,86; 6,59] p=0,0942	37,70% [4,10%; 71,30%] p=0,0278
USA	0/6 (0,0%)	2/4 (50,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-50,00% [-99,00%; -1,00%] p=0,0455
EU/Rest der Welt	15/25 (60,0%)	12/25 (48,0%)	1,63 [0,53; 4,98] p=0,3994	1,25 [0,74; 2,10] p=0,3990	12,00% [-15,40%; 39,40%] p=0,3912
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß PGIC um ≥ 1 Punkt, Subgruppe: Alter in Jahren, Interaktion: p=0,1061					
18 bis <45	7/11 (63,6%)	7/17 (41,2%)	2,50 [0,52; 11,93] p=0,2543	1,54 [0,75; 3,18] p=0,2378	22,50% [-14,40%; 59,30%] p=0,2318
45 bis <65	17/25 (68,0%)	5/13 (38,5%)	3,40 [0,84; 13,76] p=0,0843	1,77 [0,84; 3,70] p=0,1303	29,50% [-2,60%; 61,70%] p=0,0718
≥ 65	4/15 (26,7%)	5/10 (50,0%)	0,36 [0,07; 1,97] p=0,2433	0,53 [0,19; 1,51] p=0,2376	-23,30% [-61,60%; 14,90%] p=0,2315
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß PGIC um ≥ 1 Punkt, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3606					
Weiblich	20/33 (60,6%)	9/22 (40,9%)	2,22 [0,74; 6,68] p=0,1555	1,48 [0,84; 2,63] p=0,1785	19,70% [-6,80%; 46,20%] p=0,1445
Männlich	8/18 (44,4%)	8/18 (44,4%)	1,00 [0,27; 3,72] p=1,0000	1,00 [0,48; 2,08] p=1,0000	0,00% [-32,50%; 32,50%] p=1,0000

	Nipocalimab + SoC	Placebo + SoC	Nipocalimab + SoC vs. Placebo + SoC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß PGIC um ≥ 1 Punkt, Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,0562					
Weiß	14/30 (46,7%)	14/28 (50,0%)	0,88 [0,31; 2,45] p=0,8013	0,93 [0,55; 1,59] p=0,7995	-3,30% [-29,10%; 22,40%] p=0,7995
Nicht weiß	14/21 (66,7%)	3/11 (27,3%)	5,33 [1,07; 26,61] p=0,0368	2,44 [0,89; 6,72] p=0,0832	39,40% [6,20%; 72,50%] p=0,0199
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß PGIC um ≥ 1 Punkt, Subgruppe: BMI (kg/m²), Interaktion: p=0,1058					
Normal (<25)	11/15 (73,3%)	4/13 (30,8%)	6,19 [1,20; 31,97] p=0,0270	2,38 [1,00; 5,69] p=0,0506	42,60% [8,90%; 76,20%] p=0,0131
Übergewichtig (25 bis <30)	9/19 (47,4%)	6/10 (60,0%)	0,60 [0,13; 2,83] p=0,5249	0,79 [0,40; 1,58] p=0,5040	-12,60% [-50,40%; 25,10%] p=0,5121
Adipös (≥ 30)	8/17 (47,1%)	7/17 (41,2%)	1,27 [0,33; 4,93] p=0,7336	1,14 [0,54; 2,44] p=0,7304	5,90% [-27,40%; 39,20%] p=0,7293
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß PGIC um ≥ 1 Punkt, Subgruppe: MG-ADL Gesamtscore, Interaktion: p=0,3617					
≤ 9	17/31 (54,8%)	7/21 (33,3%)	2,43 [0,77; 7,67] p=0,1306	1,65 [0,83; 3,26] p=0,1537	21,50% [-5,20%; 48,20%] p=0,1145
> 9	11/20 (55,0%)	10/19 (52,6%)	1,10 [0,31; 3,88] p=0,8836	1,04 [0,58; 1,87] p=0,8822	2,40% [-28,90%; 33,70%] p=0,8821
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß PGIC um ≥ 1 Punkt, Subgruppe: Stabile gMG Therapie, Interaktion: p=0,6461					
Ohne Immunsuppressiva	10/23 (43,5%)	3/12 (25,0%)	2,31 [0,49; 10,82] p=0,2898	1,74 [0,59; 5,15] p=0,3175	18,50% [-13,30%; 50,30%] p=0,2546
Mit Immunsuppressiva	16/26 (61,5%)	14/27 (51,9%)	1,49 [0,50; 4,43] p=0,4811	1,19 [0,74; 1,91] p=0,4786	9,70% [-16,90%; 36,20%] p=0,4746
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß PGIC um ≥ 1 Punkt, Subgruppe: Dauer der gMG, Interaktion: p=0,8606					
≤ 5	14/24 (58,3%)	6/14 (42,9%)	1,87 [0,49; 7,08] p=0,3631	1,36 [0,68; 2,72] p=0,3832	15,50% [-17,10%; 48,00%] p=0,3517
> 5	13/23 (56,5%)	9/20 (45,0%)	1,59 [0,47; 5,31] p=0,4562	1,26 [0,69; 2,29] p=0,4585	11,50% [-18,20%; 41,30%] p=0,4480

	Nipocalimab + SoC	Placebo + SoC	Nipocalimab + SoC vs. Placebo + SoC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß PGIC um ≥ 1 Punkt, Subgruppe: Alter bei Krankheitsbeginn der gMG (Jahre), Interaktion: p=0,1884					
≤ 50	17/25 (68,0%)	10/24 (41,7%)	2,98 [0,93; 9,57] p=0,0667	1,63 [0,95; 2,81] p=0,0778	26,30% [-0,60%; 53,20%] p=0,0550
> 50	10/22 (45,5%)	5/10 (50,0%)	0,83 [0,19; 3,72] p=0,8142	0,91 [0,42; 1,96] p=0,8084	-4,50% [-41,90%; 32,80%] p=0,8114
Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index; EU: Europäische Union; gMG: generalisierte Myasthenia gravis; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; m²: Quadratmeter; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Life; PGIC: Patient Global Impression of Change; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar (Not Available); OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care; USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America); vs.: versus. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (89).					

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Neuro-QoL Fatigue – RCT

Tabelle 4-181 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse;
Endpunkt *Neuro-QoL Fatigue* – Studie VIVACITY-MG3

	Nipocalimab + SoC	Placebo + SoC	Nipocalimab + SoC vs. Placebo + SoC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Verbesserung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß Neuro-QoL-Fatigue um ≥ 12 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	18/51 (35,3%)	11/40 (27,5%)	1,50 [0,59; 3,79] p=0,4036	1,32 [0,68; 2,58] p=0,4088	8,50% [-10,80%; 27,90%] p=0,3860
Verbesserung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß Neuro-QoL-Fatigue um ≥ 12 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,2424					
Ostasien	7/20 (35,0%)	2/11 (18,2%)	2,42 [0,41; 14,46] p=0,3315	1,93 [0,48; 7,72] p=0,3553	16,80% [-14,10%; 47,70%] p=0,2865
USA	0/6 (0,0%)	1/4 (25,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-25,00% [-67,40%; 17,40%] p=0,2482
EU/Rest der Welt	11/25 (44,0%)	8/25 (32,0%)	1,67 [0,53; 5,29] p=0,3869	1,38 [0,67; 2,83] p=0,3877	12,00% [-14,70%; 38,70%] p=0,3784
Verbesserung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß Neuro-QoL-Fatigue um ≥ 12 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Alter in Jahren, Interaktion: p=0,0766					
18 bis <45	6/11 (54,5%)	5/17 (29,4%)	2,88 [0,59; 13,98] p=0,1916	1,85 [0,74; 4,62] p=0,1848	25,10% [-11,40%; 61,70%] p=0,1776
45 bis <65	8/25 (32,0%)	1/13 (7,7%)	5,65 [0,62; 51,29] p=0,0990	4,16 [0,58; 29,77] p=0,1557	24,30% [1,00%; 47,60%] p=0,0411
≥ 65	4/15 (26,7%)	5/10 (50,0%)	0,36 [0,07; 1,97] p=0,2433	0,53 [0,19; 1,51] p=0,2376	-23,30% [-61,60%; 14,90%] p=0,2315
Verbesserung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß Neuro-QoL-Fatigue um ≥ 12 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8176					
Weiblich	11/33 (33,3%)	6/22 (27,3%)	1,33 [0,41; 4,36] p=0,6368	1,22 [0,53; 2,82] p=0,6379	6,10% [-18,50%; 30,70%] p=0,6291
Männlich	7/18 (38,9%)	5/18 (27,8%)	1,66 [0,41; 6,71] p=0,4857	1,40 [0,55; 3,60] p=0,4846	11,10% [-19,50%; 41,70%] p=0,4764

	Nipocalimab + SoC	Placebo + SoC	Nipocalimab + SoC vs. Placebo + SoC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Verbesserung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß Neuro-QoL-Fatigue um ≥ 12 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,3518					
Weiß	10/30 (33,3%)	9/28 (32,1%)	1,06 [0,35; 3,16] p=0,9238	1,04 [0,49; 2,17] p=0,9231	1,20% [-23,00%; 25,40%] p=0,9231
Nicht weiß	8/21 (38,1%)	2/11 (18,2%)	2,77 [0,47; 16,21] p=0,2559	2,10 [0,53; 8,22] p=0,2889	19,90% [-10,90%; 50,80%] p=0,2056
Verbesserung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß Neuro-QoL-Fatigue um ≥ 12 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: BMI (kg/m²), Interaktion: p=0,7238					
Normal (<25)	6/15 (40,0%)	3/13 (23,1%)	2,22 [0,43; 11,60] p=0,3477	1,73 [0,54; 5,58] p=0,3569	16,90% [-16,80%; 50,70%] p=0,3257
Übergewichtig (25 bis <30)	7/19 (36,8%)	4/10 (40,0%)	0,88 [0,18; 4,21] p=0,8700	0,92 [0,35; 2,41] p=0,8667	-3,20% [-40,50%; 34,20%] p=0,8683
Adipös (≥ 30)	5/17 (29,4%)	4/17 (23,5%)	1,35 [0,29; 6,26] p=0,7017	1,25 [0,40; 3,87] p=0,6987	5,90% [-23,70%; 35,50%] p=0,6968
Verbesserung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß Neuro-QoL-Fatigue um ≥ 12 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: MG-ADL Gesamtscore, Interaktion: p=0,9541					
≤ 9	10/31 (32,3%)	5/21 (23,8%)	1,52 [0,43; 5,35] p=0,5135	1,35 [0,54; 3,40] p=0,5174	8,40% [-16,10%; 33,00%] p=0,5000
> 9	8/20 (40,0%)	6/19 (31,6%)	1,44 [0,39; 5,39] p=0,5886	1,27 [0,54; 2,97] p=0,5866	8,40% [-21,50%; 38,40%] p=0,5817
Verbesserung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß Neuro-QoL-Fatigue um ≥ 12 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Stabile gMG Therapie, Interaktion: p=0,8624					
Ohne Immunsuppressiva	6/23 (26,1%)	2/12 (16,7%)	1,76 [0,30; 10,47] p=0,5347	1,56 [0,37; 6,61] p=0,5420	9,40% [-18,30%; 37,10%] p=0,5049
Mit Immunsuppressiva	11/26 (42,3%)	9/27 (33,3%)	1,47 [0,48; 4,48] p=0,5045	1,27 [0,63; 2,55] p=0,5027	9,00% [-17,00%; 35,00%] p=0,4990
Verbesserung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß Neuro-QoL-Fatigue um ≥ 12 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Dauer der gMG, Interaktion: p=0,5388					
≤ 5	9/24 (37,5%)	3/14 (21,4%)	2,20 [0,48; 10,07] p=0,3103	1,75 [0,57; 5,41] p=0,3310	16,10% [-12,90%; 45,00%] p=0,2763
> 5	9/23 (39,1%)	7/20 (35,0%)	1,19 [0,34; 4,14] p=0,7824	1,12 [0,51; 2,45] p=0,7807	4,10% [-24,80%; 33,00%] p=0,7793

	Nipocalimab + SoC	Placebo + SoC	Nipocalimab + SoC vs. Placebo + SoC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Verbesserung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß Neuro-QoL-Fatigue um ≥ 12 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Alter bei Krankheitsbeginn der gMG (Jahre), Interaktion: $p=0,0527$					
≤ 50	13/25 (52,0%)	6/24 (25,0%)	3,25 [0,97; 10,92] $p=0,0550$	2,08 [0,94; 4,58] $p=0,0688$	27,00% [0,90%; 53,10%] $p=0,0430$
> 50	5/22 (22,7%)	4/10 (40,0%)	0,44 [0,09; 2,21] $p=0,3215$	0,57 [0,19; 1,68] $p=0,3056$	-17,30% [-52,30%; 17,80%] $p=0,3341$
Abkürzungen: EU: Europäische Union; gMG: generalisierte Myasthenia gravis; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar (Not Available); Neuro-QoL: Quality of Life in Neurological Disorders; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care; USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America); vs.: versus. Quelle Johnson & Johnson Zusatzanalysen (89).					

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – MG-QoL15r – RCT

Tabelle 4-182 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse;
Endpunkt *MG-QoL15r* – Studie VIVACITY-MG3

	Nipocalimab + SoC	Placebo + SoC	Nipocalimab + SoC vs. Placebo + SoC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Verbesserung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß MG-QoL15r um ≥ 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	22/51 (43,1%)	14/40 (35,0%)	1,60 [0,66; 3,88] p=0,2954	1,35 [0,75; 2,44] p=0,3212	11,10% [-9,20%; 31,30%] p=0,2854
Verbesserung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß MG-QoL15r um ≥ 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,2662					
Ostasien	8/20 (40,0%)	1/11 (9,1%)	6,67 [0,71; 62,74] p=0,0743	4,40 [0,63; 30,75] p=0,1353	30,90% [3,50%; 58,30%] p=0,0269
USA	1/6 (16,7%)	1/4 (25,0%)	0,60 [0,03; 13,58] p=0,7595	0,67 [0,06; 7,85] p=0,7473	-8,30% [-60,20%; 43,50%] p=0,7528
EU/Rest der Welt	13/25 (52,0%)	12/25 (48,0%)	1,17 [0,39; 3,56] p=0,7795	1,08 [0,62; 1,89] p=0,7775	4,00% [-23,70%; 31,70%] p=0,7771
Verbesserung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß MG-QoL15r um ≥ 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Alter in Jahren, Interaktion: p=0,0749					
18 bis <45	7/11 (63,6%)	5/17 (29,4%)	4,20 [0,84; 21,05] p=0,0793	2,16 [0,91; 5,12] p=0,0790	34,20% [-1,50%; 70,00%] p=0,0605
45 bis <65	10/25 (40,0%)	3/13 (23,1%)	2,22 [0,49; 10,14] p=0,3033	1,73 [0,58; 5,22] p=0,3281	16,90% [-13,00%; 46,80%] p=0,2671
≥ 65	5/15 (33,3%)	6/10 (60,0%)	0,33 [0,06; 1,75] p=0,1973	0,56 [0,23; 1,33] p=0,1887	-26,70% [-65,30%; 11,90%] p=0,1759
Verbesserung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß MG-QoL15r um ≥ 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8088					
Weiblich	14/33 (42,4%)	8/22 (36,4%)	1,29 [0,42; 3,91] p=0,6561	1,17 [0,59; 2,31] p=0,6572	6,10% [-20,20%; 32,30%] p=0,6507
Männlich	8/18 (44,4%)	6/18 (33,3%)	1,60 [0,41; 6,18] p=0,5002	1,33 [0,58; 3,07] p=0,4984	11,10% [-20,50%; 42,80%] p=0,4913

	Nipocalimab + SoC	Placebo + SoC	Nipocalimab + SoC vs. Placebo + SoC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Verbesserung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß MG-QoL15r um ≥ 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,0562					
Weiß	13/30 (43,3%)	13/28 (46,4%)	0,88 [0,31; 2,49] p=0,8144	0,93 [0,53; 1,65] p=0,8127	-3,10% [-28,70%; 22,50%] p=0,8127
Nicht weiß	9/21 (42,9%)	1/11 (9,1%)	7,50 [0,81; 69,74] p=0,0540	4,71 [0,68; 32,57] p=0,1159	33,80% [6,60%; 60,90%] p=0,0147
Verbesserung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß MG-QoL15r um ≥ 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: BMI (kg/m²), Interaktion: p=0,7293					
Normal (<25)	6/15 (40,0%)	3/13 (23,1%)	2,22 [0,43; 11,60] p=0,3477	1,73 [0,54; 5,58] p=0,3569	16,90% [-16,80%; 50,70%] p=0,3257
Übergewichtig (25 bis <30)	9/19 (47,4%)	5/10 (50,0%)	0,90 [0,19; 4,17] p=0,8946	0,95 [0,43; 2,07] p=0,8920	-2,60% [-40,90%; 35,60%] p=0,8928
Adipös (≥ 30)	7/17 (41,2%)	6/17 (35,3%)	1,28 [0,32; 5,13] p=0,7281	1,17 [0,49; 2,75] p=0,7249	5,90% [-26,70%; 38,50%] p=0,7237
Verbesserung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß MG-QoL15r um ≥ 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: MG-ADL Gesamtscore, Interaktion: p=0,2960					
≤ 9	13/31 (41,9%)	5/21 (23,8%)	2,31 [0,67; 7,92] p=0,1819	1,76 [0,74; 4,20] p=0,2022	18,10% [-7,00%; 43,30%] p=0,1581
> 9	9/20 (45,0%)	9/19 (47,4%)	0,91 [0,26; 3,20] p=0,8836	0,95 [0,48; 1,87] p=0,8821	-2,40% [-33,70%; 28,90%] p=0,8821
Verbesserung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß MG-QoL15r um ≥ 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Stabile gMG Therapie, Interaktion: p=0,5298					
Ohne Immunsuppressiva	6/23 (26,1%)	3/12 (25,0%)	1,06 [0,21; 5,27] p=0,9451	1,04 [0,32; 3,46] p=0,9445	1,10% [-29,30%; 31,50%] p=0,9441
Mit Immunsuppressiva	15/26 (57,7%)	11/27 (40,7%)	1,98 [0,67; 5,92] p=0,2216	1,42 [0,81; 2,48] p=0,2246	17,00% [-9,60%; 43,50%] p=0,2105
Verbesserung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß MG-QoL15r um ≥ 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Dauer der gMG, Interaktion: p=0,6561					
≤ 5	11/24 (45,8%)	6/14 (42,9%)	1,13 [0,30; 4,26] p=0,8606	1,07 [0,51; 2,25] p=0,8598	3,00% [-29,70%; 35,70%] p=0,8584
> 5	11/23 (47,8%)	7/20 (35,0%)	1,70 [0,50; 5,83] p=0,4007	1,37 [0,66; 2,85] p=0,4045	12,80% [-16,40%; 42,00%] p=0,3896

	Nipocalimab + SoC	Placebo + SoC	Nipocalimab + SoC vs. Placebo + SoC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Verbesserung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß MG-QoL15r um ≥ 5 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Alter bei Krankheitsbeginn der gMG (Jahre), Interaktion: $p=0,1238$					
≤ 50	14/25 (56,0%)	8/24 (33,3%)	2,54 [0,80; 8,11] $p=0,1145$	1,68 [0,86; 3,26] $p=0,1257$	22,70% [-4,40%; 49,80%] $p=0,1011$
> 50	8/22 (36,4%)	5/10 (50,0%)	0,57 [0,13; 2,60] $p=0,4737$	0,73 [0,32; 1,67] $p=0,4523$	-13,60% [-50,60%; 23,30%] $p=0,4693$
Abkürzungen: EU: Europäische Union; gMG: generalisierte Myasthenia gravis; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; m ² : Quadratmeter; MG-QoL15r: Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item Scale (Revised); n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar (Not Available); OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care; USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America); vs.: versus. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (89).					

Verträglichkeit - Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten**Jegliche UE**Tabelle 4-183 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt
Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten – Jegliche UE – Studie VIVACITY-MG3

	Nipocalimab + SoC	Placebo + SoC	Nipocalimab + SoC vs. Placebo + SoC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Jegliche UE, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	40/51 (78,4%)	27/39 (69,2%)	1,36 [0,46; 4,01] p=0,5860	1,06 [0,85; 1,33] p=0,5737	4,70% [-12,20%; 21,60%] p=0,5840
Jegliche UE, Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,5565					
Ostasien	16/20 (80,0%)	9/11 (81,8%)	0,89 [0,14; 5,85] p=0,9040	0,98 [0,69; 1,39] p=0,9011	-1,80% [-30,60%; 26,90%] p=0,9014
USA	6/6 (100,0%)	4/4 (100,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
EU/Rest der Welt	18/25 (72,0%)	14/24 (58,3%)	1,84 [0,56; 6,05] p=0,3200	1,23 [0,81; 1,87] p=0,3228	13,70% [-12,80%; 40,10%] p=0,3109
Jegliche UE, Subgruppe: Alter in Jahren, Interaktion: p=0,9865					
18 bis <45	9/11 (81,8%)	11/16 (68,8%)	2,04 [0,32; 13,16] p=0,4550	1,19 [0,77; 1,83] p=0,4299	13,10% [-19,10%; 45,20%] p=0,4260
45 bis <65	18/25 (72,0%)	8/13 (61,5%)	1,61 [0,39; 6,64] p=0,5160	1,17 [0,71; 1,92] p=0,5337	10,50% [-21,30%; 42,20%] p=0,5186
≥65	13/15 (86,7%)	8/10 (80,0%)	1,63 [0,19; 13,93] p=0,6625	1,08 [0,75; 1,56] p=0,6699	6,70% [-23,50%; 36,80%] p=0,6650
Jegliche UE, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8512					
Weiblich	26/33 (78,8%)	13/21 (61,9%)	2,29 [0,68; 7,69] p=0,1810	1,27 [0,87; 1,86] p=0,2128	16,90% [-8,10%; 41,90%] p=0,1860
Männlich	14/18 (77,8%)	14/18 (77,8%)	1,00 [0,21; 4,81] p=1,0000	1,00 [0,70; 1,42] p=1,0000	0,00% [-27,20%; 27,20%] p=1,0000

	Nipocalimab + SoC	Placebo + SoC	Nipocalimab + SoC vs. Placebo + SoC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Jegliche UE, Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,2736					
Weiß	23/30 (76,7%)	17/27 (63,0%)	1,93 [0,61; 6,11] p=0,2630	1,22 [0,86; 1,73] p=0,2705	13,70% [-10,00%; 37,40%] p=0,2567
Nicht weiß	17/21 (81,0%)	9/11 (81,8%)	0,94 [0,14; 6,19] p=0,9532	0,99 [0,70; 1,40] p=0,9521	-0,90% [-29,20%; 27,40%] p=0,9522
Jegliche UE, Subgruppe: BMI (kg/m²), Interaktion: p=0,2451					
Normal (<25)	9/15 (60,0%)	7/12 (58,3%)	1,07 [0,23; 5,02] p=0,9315	1,03 [0,55; 1,94] p=0,9304	1,70% [-35,70%; 39,00%] p=0,9302
Übergewichtig (25 bis <30)	15/19 (78,9%)	8/10 (80,0%)	0,94 [0,14; 6,28] p=0,9479	0,99 [0,67; 1,45] p=0,9465	-1,10% [-31,90%; 29,80%] p=0,9467
Adipös (≥30)	16/17 (94,1%)	12/17 (70,6%)	6,67 [0,69; 64,77] p=0,0763	1,33 [0,96; 1,85] p=0,0866	23,50% [-0,80%; 47,90%] p=0,0585
Jegliche UE, Subgruppe: MG-ADL Gesamtscore, Interaktion: p=0,7324					
≤9	26/31 (83,9%)	16/21 (76,2%)	1,63 [0,41; 6,51] p=0,4947	1,10 [0,83; 1,46] p=0,5083	7,70% [-14,70%; 30,00%] p=0,5006
>9	14/20 (70,0%)	11/18 (61,1%)	1,49 [0,39; 5,71] p=0,5693	1,15 [0,72; 1,83] p=0,5687	8,90% [-21,30%; 39,10%] p=0,5637
Jegliche UE, Subgruppe: Stabile gMG Therapie, Interaktion: p=0,6802					
Ohne Immunsuppressiva	18/23 (78,3%)	8/12 (66,7%)	1,80 [0,38; 8,54] p=0,4628	1,17 [0,74; 1,85] p=0,4892	11,60% [-20,00%; 43,10%] p=0,4714
Jegliche UE, Subgruppe: Alter bei Krankheitsbeginn der gMG (Jahre), Interaktion: p=0,7354					
≤50	20/25 (80,0%)	15/23 (65,2%)	2,13 [0,58; 7,85] p=0,2546	1,23 [0,86; 1,75] p=0,2621	14,80% [-10,20%; 39,80%] p=0,2464
>50	18/22 (81,8%)	8/10 (80,0%)	1,13 [0,17; 7,45] p=0,9043	1,02 [0,71; 1,48] p=0,9045	1,80% [-27,80%; 31,40%] p=0,9041
Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index; EU: Europäische Union; gMG: generalisierte Myasthenia gravis; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; m ² : Quadratmeter; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care; UE: Unerwünschtes Ereignis; USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America); vs.: versus. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (89).					

Schwerwiegende UE

Zum Finalen Datenschnitt der Studie VIVACITY-MG3 sind in den resultierenden Subgruppen nicht mindestens 10 Ereignisse aufgetreten.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen

Zum Finalen Datenschnitt der Studie VIVACITY-MG3 sind in den resultierenden Subgruppen nicht mindestens 10 Ereignisse aufgetreten.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen

Zum Finalen Datenschnitt der Studie VIVACITY-MG3 sind in den resultierenden Subgruppen nicht mindestens 10 Ereignisse aufgetreten.

Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse – Signifikante SOC**Jegliche UE**Tabelle 4-184 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt
Unerwünschte Ereignisse – Signifikante SOC – Jegliche UE – Studie VIVACITY-MG3

	Nipocalimab + SoC	Placebo + SoC	Nipocalimab + SoC vs. Placebo + SoC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Erkrankungen des Nervensystems (Jegliche UE), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	23/51 (45,1%)	5/39 (12,8%)	7,99 [2,17; 29,52] p=0,0007	3,44 [1,47; 8,06] p=0,0045	31,50% [15,10%; 47,80%] p=0,0002
Erkrankungen des Nervensystems (Jegliche UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2643					
Weiblich	17/33 (51,5%)	2/21 (9,5%)	10,09 [2,02; 50,45] p=0,0018	5,41 [1,39; 21,06] p=0,0149	42,00% [20,80%; 63,20%] p=0,0001
Erkrankungen des Nervensystems (Jegliche UE), Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,9706					
Weiß	16/30 (53,3%)	4/27 (14,8%)	6,57 [1,82; 23,67] p=0,0026	3,60 [1,37; 9,44] p=0,0092	38,50% [16,20%; 60,80%] p=0,0007
Nicht weiß	7/21 (33,3%)	1/11 (9,1%)	5,00 [0,53; 47,29] p=0,1387	3,67 [0,51; 26,14] p=0,1948	24,20% [-2,10%; 50,60%] p=0,0715
Erkrankungen des Nervensystems (Jegliche UE), Subgruppe: MG-ADL Gesamtscore, Interaktion: p=0,2448					
≤9	16/31 (51,6%)	2/21 (9,5%)	10,13 [2,01; 51,12] p=0,0019	5,42 [1,39; 21,15] p=0,0150	42,10% [20,50%; 63,70%] p=0,0001
>9	7/20 (35,0%)	3/18 (16,7%)	2,69 [0,57; 12,60] p=0,2061	2,10 [0,64; 6,92] p=0,2230	18,30% [-8,70%; 45,40%] p=0,1845
Erkrankungen des Nervensystems (Jegliche UE), Subgruppe: Dauer der gMG, Interaktion: p=0,8759					
≤5	14/24 (58,3%)	3/13 (23,1%)	4,67 [1,02; 21,43] p=0,0427	2,53 [0,89; 7,21] p=0,0830	35,30% [5,00%; 65,50%] p=0,0222
>5	7/23 (30,4%)	2/20 (10,0%)	3,94 [0,71; 21,76] p=0,1044	3,04 [0,71; 13,01] p=0,1332	20,40% [-2,50%; 43,40%] p=0,0809

	Nipocalimab + SoC	Placebo + SoC	Nipocalimab + SoC vs. Placebo + SoC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Erkrankungen des Nervensystems (Jegliche UE), Subgruppe: Stabile gMG Therapie, Interaktion: p=0,6323					
Mit Immunsuppressiva	12/26 (46,2%)	4/27 (14,8%)	4,93 [1,33; 18,31] p=0,0139	3,12 [1,15; 8,43] p=0,0252	31,30% [8,00%; 54,70%] p=0,0086
Ohne Immunsuppressiva	10/23 (43,5%)	1/12 (8,3%)	8,46 [0,93; 76,89] p=0,0361	5,22 [0,76; 36,07] p=0,0940	35,10% [9,60%; 60,70%] p=0,0071
Erkrankungen des Nervensystems (Jegliche UE), Subgruppe: Alter bei Krankheitsbeginn der gMG (Jahre), Interaktion: p=0,0828					
≤50	12/25 (48,0%)	2/23 (8,7%)	9,69 [1,86; 50,42] p=0,0031	5,52 [1,38; 22,07] p=0,0157	39,30% [16,60%; 62,00%] p=0,0007
>50	9/22 (40,9%)	3/10 (30,0%)	1,61 [0,33; 7,98] p=0,5609	1,36 [0,47; 3,98] p=0,5706	10,90% [-24,10%; 46,00%] p=0,5419
Erkrankungen des Nervensystems (Jegliche UE), Subgruppe: Region, Interaktion: p=0,7007					
EU/Rest der Welt	11/25 (44,0%)	2/24 (8,3%)	8,64 [1,66; 44,95] p=0,0051	5,28 [1,30; 21,38] p=0,0197	35,70% [13,30%; 58,00%] p=0,0018
Ostasien	6/20 (30,0%)	1/11 (9,1%)	4,29 [0,44; 41,37] p=0,1900	3,30 [0,45; 24,02] p=0,2385	20,90% [-5,40%; 47,20%] p=0,1192
USA	6/6 (100,0%)	2/4 (50,0%)	NA [NA; NA] NA	2,00 [0,75; 5,33] p=0,1656	50,00% [1,00%; 99,00%] p=0,0455
Erkrankungen des Nervensystems (Jegliche UE), Subgruppe: BMI (kg/m2), Interaktion: p=0,5581					
Adipös (≥30)	11/17 (64,7%)	2/17 (11,8%)	13,75 [2,32; 81,49] p=0,0018	5,50 [1,43; 21,18] p=0,0132	52,90% [25,50%; 80,30%] p=0,0002
Übergewichtig (25 bis <30)	8/19 (42,1%)	2/10 (20,0%)	2,91 [0,48; 17,55] p=0,2421	2,10 [0,55; 8,10] p=0,2787	22,10% [-11,20%; 55,40%] p=0,1929
Normal (<25)	4/15 (26,7%)	1/12 (8,3%)	4,00 [0,38; 41,74] p=0,2318	3,20 [0,41; 25,00] p=0,2674	18,30% [-9,00%; 45,60%] p=0,1881

	Nipocalimab + SoC	Placebo + SoC	Nipocalimab + SoC vs. Placebo + SoC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Erkrankungen des Nervensystems (Jegliche UE), Subgruppe: Alter in Jahren, Interaktion: p=0,7370					
45 bis <65	9/25 (36,0%)	1/13 (7,7%)	6,75 [0,75; 60,76] p=0,0636	4,68 [0,66; 33,03] p=0,1217	28,30% [4,60%; 52,10%] p=0,0195
≥65	8/15 (53,3%)	2/10 (20,0%)	4,57 [0,72; 29,13] p=0,1025	2,67 [0,71; 10,05] p=0,1474	33,30% [-2,10%; 68,70%] p=0,0648
18 bis <45	6/11 (54,5%)	2/16 (12,5%)	8,40 [1,26; 56,07] p=0,0211	4,36 [1,07; 17,77] p=0,0397	42,00% [8,50%; 75,60%] p=0,0142
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Jegliche UE), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	17/51 (33,3%)	3/39 (7,7%)	4,76 [1,26; 17,89] p=0,0132	3,67 [1,14; 11,88] p=0,0300	22,10% [6,20%; 38,10%] p=0,0065
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Jegliche UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5493					
Weiblich	10/33 (30,3%)	2/21 (9,5%)	4,13 [0,81; 21,19] p=0,0761	3,18 [0,77; 13,11] p=0,1092	20,80% [0,70%; 40,90%] p=0,0426
Männlich	7/18 (38,9%)	1/18 (5,6%)	10,82 [1,17; 100,44] p=0,0177	7,00 [0,96; 51,25] p=0,0554	33,30% [8,50%; 58,20%] p=0,0086
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Jegliche UE), Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,2105					
Weiß	10/30 (33,3%)	1/27 (3,7%)	13,00 [1,53; 110,13] p=0,0050	9,00 [1,23; 65,76] p=0,0304	29,60% [11,30%; 47,90%] p=0,0015
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Jegliche UE), Subgruppe: MG-ADL Gesamtscore, Interaktion: p=0,9057					
≤9	12/31 (38,7%)	2/21 (9,5%)	6,00 [1,18; 30,51] p=0,0211	4,07 [1,01; 16,33] p=0,0481	29,20% [7,90%; 50,40%] p=0,0071
>9	5/20 (25,0%)	1/18 (5,6%)	5,67 [0,59; 54,12] p=0,1053	4,50 [0,58; 34,97] p=0,1505	19,40% [-2,30%; 41,20%] p=0,0794
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Jegliche UE), Subgruppe: Dauer der gMG, Interaktion: p=0,5191					
≤5	10/24 (41,7%)	2/13 (15,4%)	3,93 [0,71; 21,75] p=0,1078	2,71 [0,69; 10,55] p=0,1510	26,30% [-1,50%; 54,10%] p=0,0640
>5	7/23 (30,4%)	1/20 (5,0%)	8,31 [0,92; 74,89] p=0,0346	6,09 [0,82; 45,33] p=0,0779	25,40% [4,30%; 46,50%] p=0,0181

	Nipocalimab + SoC	Placebo + SoC	Nipocalimab + SoC vs. Placebo + SoC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Jegliche UE), Subgruppe: Stabile gMG Therapie, Interaktion: p=0,7760					
Mit Immunsuppressiva	9/26 (34,6%)	2/27 (7,4%)	6,62 [1,27; 34,51] p=0,0156	4,67 [1,11; 19,61] p=0,0351	27,20% [6,40%; 48,00%] p=0,0103
Ohne Immunsuppressiva	7/23 (30,4%)	1/12 (8,3%)	4,81 [0,52; 44,82] p=0,1452	3,65 [0,51; 26,34] p=0,1988	22,10% [-2,40%; 46,60%] p=0,0765
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Jegliche UE), Subgruppe: Alter bei Krankheitsbeginn der gMG (Jahre), Interaktion: p=0,4507					
>50	10/22 (45,5%)	2/10 (20,0%)	3,33 [0,57; 19,42] p=0,1748	2,27 [0,61; 8,52] p=0,2233	25,50% [-6,90%; 57,80%] p=0,1232
≤50	7/25 (28,0%)	1/23 (4,3%)	8,56 [0,96; 76,14] p=0,0297	6,44 [0,86; 48,42] p=0,0704	23,70% [4,20%; 43,10%] p=0,0173
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Jegliche UE), Subgruppe: Alter in Jahren, Interaktion: p=0,9197					
45 bis <65	9/25 (36,0%)	1/13 (7,7%)	6,75 [0,75; 60,76] p=0,0636	4,68 [0,66; 33,03] p=0,1217	28,30% [4,60%; 52,10%] p=0,0195
≥65	6/15 (40,0%)	1/10 (10,0%)	6,00 [0,60; 60,44] p=0,1088	4,00 [0,56; 28,40] p=0,1656	30,00% [-1,00%; 61,00%] p=0,0578
18 bis <45	2/11 (18,2%)	1/16 (6,3%)	3,33 [0,26; 42,21] p=0,3415	2,91 [0,30; 28,28] p=0,3575	11,90% [-13,80%; 37,60%] p=0,3627
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Jegliche UE), Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	16/51 (31,4%)	2/39 (5,1%)	7,32 [1,58; 33,80] p=0,0053	6,03 [1,24; 29,29] p=0,0260	23,60% [8,80%; 38,40%] p=0,0018
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Jegliche UE), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9713					
Weiblich	10/33 (30,3%)	1/21 (4,8%)	8,70 [1,02; 74,00] p=0,0244	6,36 [0,88; 46,16] p=0,0672	25,50% [7,40%; 43,70%] p=0,0058
Männlich	6/18 (33,3%)	1/18 (5,6%)	8,50 [0,90; 80,03] p=0,0379	6,00 [0,80; 44,95] p=0,0812	27,80% [3,60%; 52,00%] p=0,0245

	Nipocalimab + SoC	Placebo + SoC	Nipocalimab + SoC vs. Placebo + SoC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Jegliche UE), Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,9912					
Weiß	8/30 (26,7%)	2/27 (7,4%)	4,54 [0,87; 23,72] p=0,0585	3,60 [0,84; 15,50] p=0,0854	19,30% [0,60%; 37,90%] p=0,0430
Nicht weiß	8/21 (38,1%)	0/11 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	38,10% [17,30%; 58,90%] p=0,0003
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Jegliche UE), Subgruppe: MG-ADL Gesamtscore, Interaktion: p=0,9921					
≤9	11/31 (35,5%)	0/21 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	35,50% [18,60%; 52,30%] p<0,0001
>9	5/20 (25,0%)	2/18 (11,1%)	2,67 [0,45; 15,89] p=0,2765	2,25 [0,50; 10,20] p=0,2929	13,90% [-10,00%; 37,80%] p=0,2546
Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index; EU: Europäische Union; gMG: generalisierte Myasthenia gravis; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; m²: Quadratmeter; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: Nicht verfügbar (Not Available); OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care; UE: unerwünschtes Ereignis; USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America); vs.: versus. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (89).					

Schwerwiegende UE

Zum Finalen Datenschnitt der Studie VIVACITY-MG3 sind in den resultierenden Subgruppen nicht mindestens 10 Ereignisse aufgetreten.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen

Zum Finalen Datenschnitt der Studie VIVACITY-MG3 sind in den resultierenden Subgruppen nicht mindestens 10 Ereignisse aufgetreten.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen

Zum Finalen Datenschnitt der Studie VIVACITY-MG3 sind in den resultierenden Subgruppen nicht mindestens 10 Ereignisse aufgetreten.

Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse – Signifikante PT

Zum Finalen Datenschnitt der Studie VIVACITY-MG3 liegen keine signifikanten PT (*Jegliche UE, Schwerwiegende UE, UE die zum Therapieabbruch führen, UE die zum Tod führen*) vor.

Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse – Unerwünschte Ereignissen von besonderem Interesse

Zum Finalen Datenschnitt der Studie VIVACITY-MG3 sind in den resultierenden Subgruppen der Endpunkte *Unerwünschte Ereignissen von besonderem Interesse – Infektionen, Hypoalbuminämie, Opportunistische Infektionen, Venöse Thromboembolie, Infusionsreaktion, Reaktion an der Infusionstelle, Serumkrankheitsähnliche Reaktion, Anaphylaktische Reaktion, Potenziell mit Missbrauch in Verbindung stehend, Hyperlipidämie, Aktivierung eines latenten Virus, Myasthenia gravis, Überempfindlichkeitsreaktion, Suizidgedanken und suizidales Verhalten* und MACE nicht mindestens 10 Ereignisse aufgetreten.

Möglicherweise verbunden mit Glukokortikoidtoxizität

Tabelle 4-185 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Unerwünschte Ereignissen von besonderem Interesse – Möglicherweise verbunden mit Glukokortikoidtoxizität – Jegliche UE* – Studie VIVACITY-MG3

	Nipocalimab + SoC	Placebo + SoC	Nipocalimab + SoC vs. Placebo + SoC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse – Möglicherweise verbunden mit Glukokortikoidtoxizität – Jegliche UE, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	14/51 (27,5%)	6/39 (15,4%)	2,00 [0,68; 5,88] p=0,2103	1,77 [0,71; 4,41] p=0,2205	11,70% [-5,60%; 28,90%] p=0,1852
UE von besonderem Interesse – Möglicherweise verbunden mit Glukokortikoidtoxizität – Jegliche UE, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5559					
Weiblich	10/33 (30,3%)	3/21 (14,3%)	2,61 [0,62; 10,90] p=0,1836	2,12 [0,66; 6,82] p=0,2072	16,00% [-5,70%; 37,70%] p=0,1475
Männlich	4/18 (22,2%)	3/18 (16,7%)	1,43 [0,27; 7,55] p=0,6780	1,33 [0,35; 5,13] p=0,6755	5,60% [-20,20%; 31,30%] p=0,6729
UE von besonderem Interesse – Möglicherweise verbunden mit Glukokortikoidtoxizität – Jegliche UE, Subgruppe: Ethnie, Interaktion: p=0,1265					
Weiß	9/30 (30,0%)	2/27 (7,4%)	5,36 [1,04; 27,57] p=0,0324	4,05 [0,96; 17,11] p=0,0572	22,60% [3,40%; 41,70%] p=0,0207
Nicht weiß	5/21 (23,8%)	3/11 (27,3%)	0,83 [0,16; 4,40] p=0,8325	0,87 [0,26; 2,99] p=0,8289	-3,50% [-35,50%; 28,50%] p=0,8321

	Nipocalimab + SoC	Placebo + SoC	Nipocalimab + SoC vs. Placebo + SoC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse – Möglicherweise verbunden mit Glukokortikoidtoxizität – Jegliche UE, Subgruppe: MG-ADL Gesamtscore, Interaktion: p=0,9107					
≤9	8/31 (25,8%)	3/21 (14,3%)	2,09 [0,48; 9,02] p=0,3229	1,81 [0,54; 6,03] p=0,3364	11,50% [-10,00%; 33,00%] p=0,2931
>9	6/20 (30,0%)	3/18 (16,7%)	2,14 [0,45; 10,26] p=0,3408	1,80 [0,53; 6,16] p=0,3493	13,30% [-13,10%; 39,80%] p=0,3232
UE von besonderem Interesse – Möglicherweise verbunden mit Glukokortikoidtoxizität – Jegliche UE, Subgruppe: Stabile gMG Therapie, Interaktion: p=0,5240					
Ohne Immunsuppressiva	6/23 (26,1%)	1/12 (8,3%)	3,88 [0,41; 36,79] p=0,2193	3,13 [0,42; 23,10] p=0,2631	17,80% [-6,00%; 41,60%] p=0,1438
Mit Immunsuppressiva	7/26 (26,9%)	5/27 (18,5%)	1,62 [0,44; 5,96] p=0,4691	1,45 [0,53; 4,00] p=0,4692	8,40% [-14,10%; 30,90%] p=0,4637
UE von besonderem Interesse – Möglicherweise verbunden mit Glukokortikoidtoxizität – Jegliche UE, Subgruppe: Dauer der gMG, Interaktion: p=0,6232					
≤5	8/24 (33,3%)	2/13 (15,4%)	2,75 [0,49; 15,50] p=0,2470	2,17 [0,54; 8,74] p=0,2772	17,90% [-9,30%; 45,20%] p=0,1960
>5	6/23 (26,1%)	4/20 (20,0%)	1,41 [0,34; 5,94] p=0,6414	1,30 [0,43; 3,98] p=0,6402	6,10% [-19,00%; 31,20%] p=0,6344
UE von besonderem Interesse – Möglicherweise verbunden mit Glukokortikoidtoxizität – Jegliche unerwünschten Ereignisse, Subgruppe: Alter bei Krankheitsbeginn der gMG (Jahre), Interaktion: p=0,8191					
≤50	9/25 (36,0%)	5/23 (21,7%)	2,02 [0,56; 7,31] p=0,2826	1,66 [0,65; 4,22] p=0,2904	14,30% [-11,00%; 39,50%] p=0,2685
>50	5/22 (22,7%)	1/10 (10,0%)	2,65 [0,27; 26,25] p=0,4001	2,27 [0,30; 17,01] p=0,4240	12,70% [-12,80%; 38,30%] p=0,3287
Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index; EU: Europäische Union; gMG: generalisierte Myasthenia gravis; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; m ² : Quadratmeter; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care; UE: Unerwünschtes Ereignis; USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America); vs.: versus. Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (89).					

Verträglichkeit – C-SSRS – RCT

Bei den Suizidgedanken, suizidales Verhalten und selbstverletzendes Verhalten, gemessen über den C-SSRS, sind in der Studie VIVACITY-MG3 im Interventionsarm und im Kontrollarm bis Woche 24 jeweils 0 Ereignisse aufgetreten (jeglichen Schweregrades bzw. jeglicher Kategorie). Aus diesem Grund entfällt die Darstellung von Subgruppenanalysen.