

Dokumentvorlage, Version vom 18.11.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Inebilizumab (Uplizna[®])

Amgen GmbH

Modul 4 B

*Behandlung von Erwachsenen mit aktiver
IgG4-assoziiierter Erkrankung*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 05.03.2026

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis.....	9
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	14
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	15
4.2 Methodik	26
4.2.1 Fragestellung	26
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	27
4.2.3 Informationsbeschaffung	29
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	29
4.2.3.2 Bibliografische Recherche	29
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken	30
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss.....	32
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	33
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	34
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	35
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	35
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	36
4.2.5.3 Metaanalysen	52
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	53
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	55
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	57
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	60
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	61
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche	63
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	65
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses.....	66
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	68
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	92
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	93
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	94

4.3.1.3.1.1	Todesfälle – RCT.....	98
4.3.1.3.1.2	IgG4-RD-Krankheitsschübe – RCT	101
4.3.1.3.1.3	Glukokortikoid-Behandlung – RCT	115
4.3.1.3.1.4	Hospitalisierung – RCT.....	120
4.3.1.3.1.5	IgG4-RD-Krankheitsaktivität – RCT	123
4.3.1.3.1.6	Fatigue – RCT	128
4.3.1.3.1.7	Gesundheitsbezogene Lebensqualität: SF-36 – RCT	131
4.3.1.3.1.8	Sicherheitsrelevante Endpunkte – RCT.....	135
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	146
4.3.1.3.2.1	Subgruppenanalysen IgG4-RD-Krankheitsschübe – RCT	156
4.3.1.3.2.2	Subgruppenanalysen Glukokortikoid-Behandlung – RCT.....	163
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	163
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	163
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	164
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	164
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	165
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	165
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	169
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	169
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	169
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	170
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	171
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	171
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	173
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	173
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	173
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	175
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	175
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	175
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	177
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	178
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	178
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	179
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	189
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	190
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	190
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	190
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	190
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	191
4.6	Referenzliste.....	192
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Recherche		204

Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken	206
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche).....	207
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken).....	208
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	214
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	233
Anhang 4-G : Ergänzende Darstellungen zu Modul 4 B	253

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse zum Zusatznutzen von Inebilizumab aus der Studie MITIGATE	17
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien, Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	28
Tabelle 4-3: Patientencharakteristika der Studie MITIGATE zur Baseline	37
Tabelle 4-4: Endpunkte zum Nachweis des Zusatznutzens von Inebilizumab in der Studie MITIGATE.....	39
Tabelle 4-5: Subgruppenanalysen für die Studie MITIGATE	56
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
Tabelle 4-14: Expositionsdauer und Adhärenz in der Studie MITIGATE (RCP, SAS) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Tabelle 4-15: Protokollabweichungen in der Studie MITIGATE (RCP, FAS) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
Tabelle 4-16: Beobachtungsdauern (in Tagen) für die Endpunkte der Studie MITIGATE (RCP) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
Tabelle 4-17: Patientendisposition in der Studie MITIGATE (RCP) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Tabelle 4-18: IgG4-RD-Medikation vor Start der Studie MITIGATE (RCP) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
Tabelle 4-19: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	92
Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94

Tabelle 4-21: Operationalisierung des Endpunkts „Todesfälle“	98
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Todesfälle“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	99
Tabelle 4-23: Ergebnisse für „Todesfälle“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	100
Tabelle 4-24: Operationalisierung des Endpunkts „IgG4-RD-Krankheitsschübe“	101
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „IgG4-RD-Krankheitsschübe“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	107
Tabelle 4-26: Ergebnisse für die „Zeit bis zum ersten behandelten und durch ein AC bestimmten IgG4-RD-Schub“ sowie zugehörige Sensitivitätsanalysen	108
Tabelle 4-27: Ergebnisse für die „Jährliche Schubrate für behandelte und durch ein AC bestimmte IgG4-RD-Schübe“ und „Jährliche Schubrate für durch ein AC bestimmte IgG4-RD-Schübe, unabhängig ihrer Behandlung“	112
Tabelle 4-28: Ergebnisse für den „Anteil der Patientinnen und Patienten, die zu Woche 52 eine schubfreie und kortikosteroidfreie Komplettremission erreichten“ sowie zugehörige Sensitivitätsanalysen	113
Tabelle 4-29: Ergebnisse für die „Zeit bis zum Beginn der ersten Behandlung bei neuer oder sich verschlimmernder Krankheitsaktivität innerhalb der RCP, unabhängig von der Bestimmung eines Krankheitsschubs durch ein AC“	114
Tabelle 4-30: Operationalisierung des Endpunkts „Glukokortikoid-Behandlung“	115
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Glukokortikoid-Behandlung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	117
Tabelle 4-32: Ergebnisse für die „Behandlung mit Glukokortikoiden bei IgG4-RD-Schüben oder zur Erhaltung (Gesamtdosierung)“ sowie zugehörige Sensitivitätsanalyse	118
Tabelle 4-33: Ergebnisse für „Jegliche Behandlung mit Glukokortikoiden (Gesamtdosierung)“ sowie zugehörige Sensitivitätsanalyse	119
Tabelle 4-34: Operationalisierung des Endpunkts „Hospitalisierung“	120
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Hospitalisierung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	121
Tabelle 4-36: Ergebnisse für die „Jährliche Hospitalisierungsrate“	122
Tabelle 4-37: Operationalisierung des Endpunkts „IgG4-RD-Krankheitsaktivität“	123
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „IgG4-RD-Krankheitsaktivität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	124
Tabelle 4-39: Rücklaufquoten für die PhGA VAS	125
Tabelle 4-40: Rücklaufquoten für die PGA VAS	125
Tabelle 4-41: Ergebnisse für den „Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung der allgemeinen Krankheitsaktivität gemäß PhGA VAS um ≥ 15 Punkte zu Woche 52“ und „Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung ihres Krankheitsempfindens gemäß PGA VAS um ≥ 15 Punkte zu Woche 52“	126
Tabelle 4-42: Operationalisierung des Endpunkts „Fatigue“	128

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Fatigue“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	129
Tabelle 4-44: Rücklaufquoten für den FACIT-Fatigue.....	129
Tabelle 4-45: Ergebnisse für den „Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung der Fatigue gemäß FACIT-Fatigue Score um $\geq 7,8$ Punkte zu Woche 52“	130
Tabelle 4-46: Operationalisierung des Endpunkts „SF-36“	131
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „SF-36“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	132
Tabelle 4-48: Rücklaufquoten für den SF-36.....	133
Tabelle 4-49: Ergebnisse für den „Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung der physischen Gesundheit gemäß SF-36 PCS um $\geq 9,7$ Punkte zu Woche 52“ bzw. „Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung der mentalen Gesundheit gemäß SF-36 MCS um $\geq 9,6$ Punkte zu Woche 52“	134
Tabelle 4-50: Operationalisierung der sicherheitsrelevanten Endpunkte	135
Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die sicherheitsrelevanten Endpunkte in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	138
Tabelle 4-52: Ergebnisse für „Gesamtraten von UE“	139
Tabelle 4-53: Ergebnisse für „UE nach SOC/PT, die bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten in einem der beiden Behandlungsarmen oder bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten insgesamt und bei ≥ 1 % in einem der beiden Behandlungsarmen auftraten“	140
Tabelle 4-54: Ergebnisse für „SUE nach SOC/PT, die bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten in einem der beiden Behandlungsarmen oder bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten insgesamt und bei ≥ 1 % in einem der beiden Behandlungsarmen auftraten“	143
Tabelle 4-55: Ergebnisse für „Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC/PT, die bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten in einem der beiden Behandlungsarmen oder bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten insgesamt und bei ≥ 1 % in einem der beiden Behandlungsarmen auftraten“	144
Tabelle 4-56: Ergebnisse für „Therapieabbruch aufgrund von UE nach SOC/PT“	144
Tabelle 4-57: Ergebnisse für „Anti-Inebilizumab-Antikörperbildung“	146
Tabelle 4-58: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Studie MITIGATE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	148
Tabelle 4-59: Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie MITIGATE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	151
Tabelle 4-60: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die „Zeit bis zum ersten behandelten und durch ein AC bestimmten IgG4-RD-Schub“	156
Tabelle 4-61: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die „Jährliche Schubrate für behandelte und durch ein AC bestimmte IgG4-RD-Schübe“	158
Tabelle 4-62: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die „Jährliche Schubrate für durch ein AC bestimmte IgG4-RD-Schübe, unabhängig ihrer Behandlung“	159

Tabelle 4-63: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den „Anteil der Patientinnen und Patienten, die zu Woche 52 eine schubfreie und kortikosteroidfreie Komplettremission erreichten“	160
Tabelle 4-64: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die „Zeit bis zum Beginn der ersten Behandlung bei neuer oder sich verschlimmernder Krankheitsaktivität innerhalb der RCP, unabhängig von der Bestimmung eines Krankheitsschubs durch ein AC“	161
Tabelle 4-65: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die „Behandlung mit Glukokortikoiden bei IgG4-RD-Schüben oder zur Erhaltung (Gesamtdosierung)“	163
Tabelle 4-66: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	165
Tabelle 4-67: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	166
Tabelle 4-68: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	166
Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	167
Tabelle 4-70: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	168
Tabelle 4-71: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	170
Tabelle 4-72: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	171
Tabelle 4-73: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	172
Tabelle 4-74: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	172
Tabelle 4-75: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	175
Tabelle 4-76: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	176
Tabelle 4-77: Zusammenfassung der Ergebnisse zum Zusatznutzen von Inebilizumab aus der Studie MITIGATE	180
Tabelle 4-78: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	189
Tabelle 4-79 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MITIGATE.....	215
Tabelle 4-80 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MITIGATE	234

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Bewertungs- und Beurteilungsprozess von IgG4-RD-Krankheitsschüben	43
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Abbildung 4-3: Studiendesign der Studie MITIGATE	85
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für die „Zeit bis zum ersten behandelten und durch ein AC bestimmten IgG4-RD-Schub“.....	110
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für die Sensitivitätsanalyse „Zeit bis zum ersten behandelten und durch ein AC bestimmten IgG4-RD-Schub, einschließlich IgG4-RD-bedingtem Tod und vorzeitigem Abbruch wegen subjektiver mangelnder Wirksamkeit“	110
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für die Sensitivitätsanalyse „Zeit bis zum ersten behandelten und durch ein AC bestimmten IgG4-RD-Schub, Zensierung von Patientinnen und Patienten mit jeglicher IgG4-RD-bedingten Behandlung oder jeglicher ausgeschlossenen Behandlung vor dem Schub“	111
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven für die Sensitivitätsanalyse „Zeit bis zum ersten behandelten und durch ein AC bestimmten IgG4-RD-Schub, einschließlich IgG4-RD-bedingtem Tod, vorzeitigem Abbruch wegen subjektiver mangelnder Wirksamkeit und jeglicher IgG4-RD-bedingten Behandlung“.....	111
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurven für die Sensitivitätsanalyse „Zeit bis zum ersten behandelten und durch ein AC bestimmten IgG4-RD-Schub, Datum des Schubbeginns definiert als frühestes Datum der Symptome/Befunde“	112
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven für die „Zeit bis zum Beginn der ersten Behandlung bei neuer oder sich verschlimmernder Krankheitsaktivität innerhalb der RCP, unabhängig von der Bestimmung eines Krankheitsschubs durch ein AC“	115
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppe (Region 1) „USA“ für die „Zeit bis zum ersten behandelten und durch ein AC bestimmten IgG4-RD-Schub“	157
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppe (Region 1) „nicht-USA“ für die „Zeit bis zum ersten behandelten und durch ein AC bestimmten IgG4-RD-Schub“	157
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppe (Region 1) „USA“ für die „Zeit bis zum Beginn der ersten Behandlung bei neuer oder sich verschlimmernder Krankheitsaktivität innerhalb der RCP, unabhängig von der Bestimmung eines Krankheitsschubs durch ein AC“	162
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppe (Region 1) „nicht-USA“ für die „Zeit bis zum Beginn der ersten Behandlung bei neuer oder sich verschlimmernder Krankheitsaktivität innerhalb der RCP, unabhängig von der Bestimmung eines Krankheitsschubs durch ein AC“	162
Abbildung 4-14: Flow-Chart der Patientinnen und Patienten in der Studie MITIGATE	232

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
AC	Entscheidungsgremium (adjudication committee)
ACR	American College of Rheumatology
ADA	Anti-Drug-Antikörper
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCA	Anti-neutrophile zytoplasmatische Antikörper (anti-neutrophil cytoplasmatic antibody)
ANOVA	Varianzanalyse (analysis of variance)
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AUC	Fläche unter der Wirkstoffkonzentrations-Zeit-Kurve (area under the curve)
Bewertungsumfang	Bewertungsumfang sind gemäß Artikel 2 Nummer 9 der Verordnung (EU) 2021/2282 die von den Mitgliedsstaaten der Europäischen Union gemeinsam in Auftrag gegebenen Parameter für eine gemeinsame klinische Bewertung in Bezug auf Patientenpopulation, Intervention, Komparatoren und gesundheitsbezogene Endpunkte, die im Verfahren nach Artikel 8 Absatz 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 festgelegt werden.
BMI	Body mass index
CD19	Cluster of differentiation 19
CD20	Cluster of differentiation 20
CL	Clearance
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID-19	Coronavirus-Krankheit-2019 (coronavirus disease 2019)
CSP	Klinisches Studienprotokoll (clinical study protocol)
CSR	Klinischer Studienbericht (clinical study report)
CTCAE	Allgemeine Toxizitätskriterien für unerwünschte Ereignisse (common terminology criteria for adverse events)
CTIS	Clinical Trials Information System
D	Tag (day)

Abkürzung	Bedeutung
DMARD	Krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (disease-modifying anti-rheumatic drug)
eCRF	Elektronisches Fallberichtsformular (electronic case report form)
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate)
EG	Europäische Gemeinschaft
ELF-Score	Enhanced Liver Fibrosis-Score
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EU	Europäische Union (European Union)
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EU-Dossier	Europäische Dossiers sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database
EULAR	European League Against Rheumatism
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
FAS	Full Analysis Set
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
gMG	Generalisierte Myasthenia gravis
HBcAb	Hepatitis-B-Core-Antikörper (hepatitis-B-core-antibody)

Abkürzung	Bedeutung
HBsAb	Hepatitis-B-Oberflächenantikörper (hepatitis-B-surface-antibody)
HBsAg	Hepatitis-B-Oberflächenantigen (hepatitis-B-surface-antigen)
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HR	Hazard Ratio
Ig	Immunglobulin
IgG4-RD	IgG4-assoziierte Erkrankung (IgG4-related disease)
IP	Prüfmedikation (investigational product)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-treat
i.v.	Intravenös
IXRS	Interaktives Sprach-/Web-Antwortsystem (interactive voice/web response system)
KI	Konfidenzintervall
LLN	Untere Grenze des Normalwerts (lower limit of normal)
LS	Kleinste Quadrate (least squares)
LS MW	Mittelwert der kleinsten Quadrate (least square means)
LS MWD	Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate (least square mean difference)
Max.	Maximum
MCS	Mentaler Summenscore (mental component summary)
MDRD	Modification of diet in renal disease
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
Min.	Minimum
MMRM	Mixed model for repeated measures
MTC	Mixed treatment comparison
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
n. b.	Nicht berichtet
n. d.	Nicht durchgeführt

Abkürzung	Bedeutung
NCT	National Clinical Trial
NK	Natürliche Killerzellen
NMOSD	Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (neuromyelitis optica spectrum disorders)
OLP	Open-label Phase (open-label period)
OR	Odds Ratio
PCS	Physischer Summenscore (physical component summary)
PGA	Patient global assessment of disease activity
PhGA	Physician global assessment of disease activity
PK	Pharmakokinetik
PO	Orale Gabe (per os)
PT	Bevorzugter Begriff (preferred term) nach MedDRA
RCP	Randomisierte kontrollierte Phase (randomized controlled period)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)
RD	Risikodifferenz
RI	Responder Index
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SAS	Safety Analysis Set
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SE	Standardfehler (standard error)
SF-36	36-item Short Form Health Survey (acute recall)
SFUP	Sicherheits-Follow-up-Phase (safety follow-up period)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	Systemorganklasse (system organ class) nach MedDRA
STE	Surrogate threshold effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE

Abkürzung	Bedeutung
t _{1/2}	Halbwertszeit
TB	Tuberkulose
TBL	Gesamtbilirubin
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
UK	Vereinigtes Königreich (United Kingdom)
ULN	Obere Grenze des Normalwerts (upper limit of normal)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dokuments auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben zum Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Die Abschnitte 4.2.1 und 4.4, die sich auf die Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext beziehungsweise auf die abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens beziehen, sind unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt wurde oder die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 4 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Wie ist das Ausmaß des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Inebilizumab (Intervention) zur Behandlung von Erwachsenen mit aktiver Immunglobulin G4-assoziiertes Erkrankung (immunoglobulin G4-related disease, IgG4-RD) basierend auf der bestverfügbaren Evidenz aus randomisierten kontrollierten Studien (randomized controlled trial, RCT) zu bewerten?

Inebilizumab ist zugelassen für erwachsene Patienten mit aktiver IgG4-RD (1). Die Population umfasst Patientinnen und Patienten, die aufgrund einer aktiven Erkrankung nach Remissionsinduktion für eine Erhaltungstherapie infrage kommen. Eine aktive IgG4-RD ist durch klinische, bildgebende Labor- und/oder Biopsieuntersuchungen bestimmt und erfordert laut ärztlicher Beurteilung eine Behandlung (1).

Mit Ausnahme von Inebilizumab steht für die Behandlung der IgG4-RD keine zugelassene Therapieoption zur Verfügung. Es lässt sich auf Grundlage der Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) gemäß dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) für die Erhaltungstherapie der IgG4-RD weder ein einheitliches noch ein medizinisch zweckmäßiges Therapieregime identifizieren (2). Somit wird eine patientenindividuell angepasste Therapie als ZVT zugrunde gelegt (individualisierte Therapie), welche nicht näher spezifiziert werden kann.

Die Bewertung erfolgt unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte in Bezug auf Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit.

Datenquellen

Zur Beantwortung der Fragestellung wird die Zulassungsstudie MITIGATE herangezogen. Es handelt sich um eine RCT der Phase-III zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Inebilizumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit IgG4-RD.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Ein- und Ausschlusskriterien zur systematischen Selektion von Publikationen und Studien aus der bibliografischen Literatur- und Registerrecherche sind in Tabelle 4-2 dargestellt. Neben der Studie MITIGATE wurde keine weitere relevante RCT in Studienregistern und mittels der bibliografische Literaturrecherche identifiziert.

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

Die Bewertung der Aussagekraft der Ergebnisse der Zulassungsstudie MITIGATE erfolgte basierend auf den für die Fragestellung relevanten Studiencharakteristika in 2 Schritten (Anhang 4-F). Im 1. Schritt wurden die methodische Qualität und das Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studie auf Studienebene untersucht. Im 2. Schritt wurde das Verzerrungspotenzial und somit die Aussagekraft der Ergebnisse auf Endpunktebene beurteilt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die IgG4-RD ist eine seltene, systemische und fibroinflammatorische Autoimmunerkrankung, die durch einen chronisch-rezidivierenden Verlauf gekennzeichnet ist (3, 4). Die Erkrankung kann nahezu jedes Organ betreffen und schreitet schubförmig fort (3-8). Im Verlauf führt sie zu irreversiblen Organschäden bis zum Organversagen. IgG4-RD liegt zumeist als Multiorganerkrankung vor – im Mittel sind bei Diagnosestellung bereits etwa 3 Organe betroffen (9, 10). Das Krankheitsbild ist heterogen und in Abhängigkeit der betroffenen Organe unterscheiden sich die Symptome der Erkrankten (3, 4, 11). Die sukzessiven und multiplen Organschäden vermindern die Lebensqualität der Betroffenen (3, 4).

Eine effektive und langfristige Krankheitskontrolle zur Verhinderung weiterer Krankheits-schübe stellt das wichtigste Therapieziel der IgG4-RD dar (3, 4, 12-20). IgG4-RD-Krankheits-schübe bedeuten eine erhebliche Belastung, da sie mit einer Verschlechterung der Symptomatik sowie einer Progression der Krankheit einhergehen (3, 4).

Bisherige Therapieansätze werden ausschließlich off-label angewendet und zeigen eine begrenzte Wirksamkeit sowie ein eingeschränktes Sicherheitsprofil und ihre Anwendung stützt sich auf eine nur geringe Evidenzbasis. Besonders der Einsatz von Glukokortikoiden geht mit teils erheblichen Nebenwirkungen und dem Fortschreiten von Komorbiditäten der IgG4-RD-Erkrankten einher (21-25). Ein weiteres Ziel besteht daher darin, die als Induktionstherapie eingesetzte hochdosierte Glukokortikoid-Behandlung baldmöglichst zu reduzieren oder abzusetzen (12). Es besteht somit in der vorliegenden Indikation ein wesentlicher therapeutischer Bedarf.

Unter Berücksichtigung des Evidenzlevels der zur Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogenen Nachweise, der hohen Qualität der betrachteten Studie MITIGATE sowie der Validität der betrachteten Endpunkte sind die Aussagen zum Ausmaß des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens hinsichtlich ihrer Aussagesicherheit insgesamt als **Hinweis** einzustufen.

Die Ergebnisse anhand derer das Ausmaß des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Inebilizumab bei Patientinnen und Patienten mit aktiver IgG4-RD beurteilt wird, sind in Tabelle 4-1 zusammengefasst.

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse zum Zusatznutzen von Inebilizumab aus der Studie MITIGATE

Kategorie Endpunkt	Inebilizumab vs. Placebo ^a Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Todesfälle	RR: n. b.	Zusatznutzen nicht bewertbar
Morbidität		
IgG4-RD-Krankheitsschübe		
Zeit bis zum ersten behandelten und durch ein AC bestimmten IgG4-RD-Schub	HR: 0,13 [0,06; 0,28] < 0,0001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Jährliche Schubrate für behandelte und durch ein AC bestimmte IgG4-RD-Schübe	Rate Ratio: 0,14 [0,06; 0,31] < 0,0001	
Jährliche Schubrate für durch ein AC bestimmte IgG4-RD-Schübe, unabhängig ihrer Behandlung	Rate Ratio: 0,21 [0,11; 0,40] < 0,0001	
Anteil der Patientinnen und Patienten, die zu Woche 52 eine schubfreie und kortikosteroidfreie Komplettremission erreichten	RR: 2,63 [1,61; 4,28] 0,0001	
Zeit bis zum Beginn der ersten Behandlung bei neuer oder sich verschlimmernder Krankheitsaktivität innerhalb der RCP, unabhängig von der Bestimmung eines Krankheitsschubs durch ein AC	HR: 0,12 [0,05; 0,26] < 0,0001	
Glukokortikoid-Behandlung		
Behandlung mit Glukokortikoiden bei IgG4-RD-Schüben oder zur Erhaltung (Gesamtdosierung)	LS MWD: -1.264,16 [-1.689,16; -839,15] < 0,001 Hedges'g: -1,01 [-1,37; -0,65]	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Jegliche Behandlung mit Glukokortikoiden (Gesamtdosierung)	LS MWD: -1.079,57 [-1.649,07; -510,07] 0,0003 Hedges'g: -0,65 [-0,99; -0,30] ^b	

Kategorie Endpunkt	Inebilizumab vs. Placebo^a Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Hospitalisierung		
Jährliche Hospitalisierungsrate	Rate Ratio: 0,77 [0,22; 2,68] 0,6834	Zusatznutzen nicht belegt
IgG4-RD-Krankheitsaktivität		
Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung der allgemeinen Krankheitsaktivität gemäß PhGA VAS um ≥ 15 Punkte zu Woche 52	RR: 1,02 [0,70; 1,48] 0,9237	Zusatznutzen nicht belegt
Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung ihres Krankheitsempfindens gemäß PGA VAS um ≥ 15 Punkte zu Woche 52	RR: 1,07 [0,52; 2,16] 0,8598	
Fatigue		
Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung der Fatigue gemäß FACIT-Fatigue Score um $\geq 7,8$ Punkte zu Woche 52	RR: 1,15 [0,41; 3,22] 0,7934	Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: SF-36		
Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung der physischen Gesundheit gemäß SF-36 PCS um $\geq 9,7$ Punkte zu Woche 52	RR: 6,81 [0,88; 52,61] 0,0659	Zusatznutzen nicht belegt
Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung der mentalen Gesundheit gemäß SF-36 MCS um $\geq 9,6$ Punkte zu Woche 52	RR: 1,51 [0,58; 3,93] 0,4025	
Sicherheitsrelevante Endpunkte		
Gesamtraten		
UE	RR: 0,99 [0,91; 1,06] 1,0000	Kein zusätzlicher Schaden
SUE	RR: 1,97 [0,82; 4,84] 0,2050	
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	RR: 1,48 [0,66; 3,33] 0,4684	
Therapieabbruch aufgrund von UE	RR: 1,97 [0,56; 6,99] 0,4927	

Kategorie Endpunkt	Inebilizumab vs. Placebo ^a Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
UE nach SOC/PT, die bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten in einem der beiden Behandlungsarmen oder bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten insgesamt und bei ≥ 1 % in einem der beiden Behandlungsarmen auftraten		
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	RR: 1,40 [1,08; 1,84] 0,0120	Kein zusätzlicher Schaden
PT: Asthenie	RR: 0,25 [0,06; 0,98] 0,0549	
<p>In dieser Tabelle sind ausschließlich entsprechende Ergebnisse nach SOC/PT dargestellt, für die sich ein statistisch signifikanter Unterschied (anhand des p-Wertes oder anhand des KI) zwischen den Behandlungen ergab.</p> <p>a: Die individualisierte Therapie wurde umgesetzt, indem die Patientinnen und Patienten gemäß CSP zu Studienbeginn eine Induktionstherapie (hochdosierte Glukokortikoide) erhielten, die schrittweise reduziert wurde; darüber hinaus waren IgG4-RD-Schubbehandlungen möglich.</p> <p>b: Auf die dritte Nachkommastelle gerundet ist die obere KI-Grenze: -0,298.</p> <p>Quellen: (26, 27)</p>		

Mortalität

In der Studie MITIGATE wurden Todesfälle im Rahmen der sicherheitsrelevanten Endpunkte erhoben. Insgesamt kam es in der randomisierten kontrollierten Phase (randomized controlled period, RCP) zu keinem Todesfall. Das relative Risiko (RR) eines Todesfalls war somit nicht berechenbar. Daher ist für diesen Endpunkt der Zusatznutzen nicht bewertbar.

Morbidität

Das primäre Therapieziel bei IgG4-RD besteht darin, eine anhaltende Remission zu erreichen und somit das Auftreten erneuter Krankheitsschübe und damit eine Verschlechterung der Symptomatik zu verhindern. Im Vordergrund steht der Erhalt der körperlichen Funktionsfähigkeit und Lebensqualität der Betroffenen. Dies kann nur erreicht werden, wenn die Erkrankung durch eine geeignete Therapie langfristig und zuverlässig kontrolliert wird. Die Morbidität wurde anhand der Endpunkte „IgG4-RD-Krankheitsschübe“, „Glukokortikoid-Behandlung“, „Hospitalisierung“, „IgG4-RD-Krankheitsaktivität“ und „Fatigue“ erfasst.

IgG4-RD-Krankheitsschübe

Die IgG4-RD ist durch unvorhersehbare, rezidivierende Schübe gekennzeichnet, die langfristig zu progressiven Organschäden bis zum Organversagen führen. Die Erfassung der Krankheitschübe ist patientenrelevant und wurde in der Studie MITIGATE anhand mehrerer Endpunkte untersucht. Für die „Zeit bis zum ersten behandelten und durch ein Entscheidungsgremium (adjudication committee, AC) bestimmten IgG4-RD-Schub“ konnte ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten der Behandlung mit Inebilizumab gezeigt werden. Das Risiko unter Inebilizumab im Vergleich zum Kontrollarm ein Ereignis zu erreichen war statistisch

signifikant um 87 % gesenkt (Hazard Ratio [HR]: 0,13; 95 %-Konfidenzintervall [KI] [0,06; 0,28]; p-Wert < 0,0001), was einem erheblichen Zusatznutzen von Inebilizumab entspricht.

Unter der Behandlung mit Inebilizumab traten zudem wesentlich weniger behandelte und durch ein AC bestimmte IgG4-RD-Schübe innerhalb der 52-wöchigen RCP auf als im Kontrollarm (7 im Vergleich zu 40 Schüben). Die „Jährliche Schubrate für behandelte und durch ein AC bestimmte IgG4-RD-Schübe“ war unter Inebilizumab statistisch signifikant geringer (Rate Ratio: 0,14; 95 %-KI [0,06; 0,31]; p-Wert < 0,0001). Die Behandlung mit Inebilizumab verringerte auch die „Jährliche Schubrate für durch ein AC bestimmte IgG4-RD-Schübe, unabhängig ihrer Behandlung“ statistisch signifikant (Rate Ratio: 0,21; 95 %-KI [0,11; 0,40]; p-Wert < 0,0001). Für die Betroffenen bedeuten diese Vorteile einer Verringerung der jährlichen Schubraten eine deutliche Verbesserung in der Morbidität und einen erheblichen Zusatznutzen.

Bei 58,8 % der Patientinnen und Patienten, die mit Inebilizumab behandelt wurden, und bei 22,4 % im Kontrollarm ist zu Woche 52 eine schubfreie und kortikosteroidfreie Komplettremission erreicht worden. Der „Anteil der Patientinnen und Patienten, die zu Woche 52 eine schubfreie und kortikosteroidfreie Komplettremission erreichten“ war damit unter Inebilizumab wesentlich höher (RR: 2,63; 95 %-KI [1,61; 4,28]; p-Wert = 0,0001), was ebenfalls einem erheblichen Zusatznutzen entspricht.

Auch in der Analyse der „Zeit bis zum Beginn der ersten Behandlung bei neuer oder sich verschlimmernder Krankheitsaktivität innerhalb der RCP, unabhängig von der Bestimmung eines Krankheitsschubs durch ein AC“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Inebilizumab. Das Risiko unter Inebilizumab ein Ereignis zu erreichen war um 88 % niedriger als im Kontrollarm (HR: 0,12; 95 %-KI [0,05; 0,26]; p-Wert < 0,0001). Diese deutliche Verbesserung in der Zeit bis zum Beginn der ersten Behandlung bei neuer oder sich verschlimmernder Krankheitsaktivität entspricht damit einem beträchtlichen Zusatznutzen.

Glukokortikoid-Behandlung

Insbesondere hochdosierte Glukokortikoide, die zur Induktionstherapie bei akuten Krankheitschüben eingesetzt werden, bedeuten aufgrund des Risikos für schwere Nebenwirkungen und der Förderung von Komorbiditäten eine wesentliche Belastung für die Patientinnen und Patienten. Ein Ziel der Therapie der IgG4-RD liegt daher in der raschen Reduktion der Gabe von Glukokortikoiden oder deren Absetzen innerhalb der Erhaltungstherapie. Die kumulative Glukokortikoid-Dosis stellt eine patientenrelevante Zielgröße dar.

Unter Inebilizumab wurde mit einem Mittelwert der kleinsten Quadrate (least square means, LS MW) von 132,03 mg im Vergleich zum Kontrollarm (LS MW: 1.396,18 mg) eine Verringerung auf weniger als ein Zehntel der kumulativen Gesamtdosis der erkrankungsspezifisch eingesetzten Glukokortikoide erreicht. Für den Endpunkt „Behandlung mit Glukokortikoiden bei IgG4-RD-Schüben oder zur Erhaltung (Gesamtdosierung)“ zeigte sich unter Inebilizumab somit eine statistisch signifikante Verringerung der Glukokortikoid-Dosis (95 %-KI [-1.689,16; -839,15]; p-Wert < 0,001) bei klinischer Relevanz (Hedges‘g

[95 %-KI]: -1,01; [-1,37; -0,65]). Für Inebilizumab besteht hier somit ein erheblicher Zusatznutzen.

Auch der Endpunkt „Jegliche Behandlung mit Glukokortikoiden (Gesamtdosierung)“ zeigte, dass unter einer Behandlung mit Inebilizumab eine wesentlich geringere kumulative Gesamtdosis an Glukokortikoiden gegenüber dem Vergleichsarm erforderlich war (LS MW: 1.416,38 mg im Vergleich zu 2.495,95 mg). Diese Verringerung der kumulative Gesamtdosis an Glukokortikoiden war statistisch signifikant (95 %-KI [-1.649,07; -510,07]; p-Wert = 0,0003) und klinisch relevant (Hedges'g [95 %-KI]: -0,65 [-0,99; -0,30]), sodass ein geringer Zusatznutzen vorliegt.

Hospitalisierung

Hinsichtlich des Endpunkts „Jährliche Hospitalisierungsrate“ traten unter der Behandlung mit Inebilizumab im Vergleich zum Kontrollarm nur halb so viele Hospitalisierungen auf (4 im Vergleich zu 8 Hospitalisierungen). Das Risiko einer Hospitalisierung war unter Inebilizumab um 23 % niedriger als im Vergleichsarm. Dieser Vorteil erwies sich jedoch als nicht statistisch signifikant (Rate Ratio: 0,77; 95 %-KI [0,22; 2,68]; p-Wert = 0,6834).

IgG4-RD-Krankheitsaktivität

Eine effektive Kontrolle der allgemeinen Krankheitsaktivität bzw. eine Verbesserung des Krankheitsempfindens durch eine geeignete Erhaltungstherapie ist relevant für den Gesundheitszustand der Betroffenen (3, 4, 7, 12-19). Die Bewertung erfolgte anhand des „Anteils an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung der allgemeinen Krankheitsaktivität gemäß der visuellen Analogskala (VAS) des Physician global assessment of disease activity (PhGA) um ≥ 15 Punkte zu Woche 52“ und anhand des „Anteils an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung ihres Krankheitsempfindens gemäß Patient global assessment of disease activity (PGA) VAS um ≥ 15 Punkte zu Woche 52“. Bei 44,1 % der Patientinnen und Patienten, die mit Inebilizumab behandelt wurden, und bei 43,3 % im Kontrollarm war eine Verbesserung der allgemeinen Krankheitsaktivität gemäß PhGA VAS um ≥ 15 Punkte zu Woche 52 aufgetreten. Zudem konnte eine Verbesserung ihres Krankheitsempfindens gemäß PGA VAS um ≥ 15 Punkte zu Woche 52 bei 19,1 % der Patientinnen und Patienten, die mit Inebilizumab behandelt wurden, und bei 17,9 % im Vergleichsarm erreicht werden. Sowohl für die klinische Einschätzung durch die Prüferinnen und Prüfer per PhGA VAS (RR: 1,02; 95 %-KI [0,70; 1,48]; p-Wert = 0,9237) als auch für die patientenberichtete PGA VAS (RR: 1,07; 95 %-KI [0,52; 2,16]; p-Wert = 0,8598) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Fatigue

Die Fatigue wurde anhand des „Anteils an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung der Fatigue gemäß Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue Score um $\geq 7,8$ Punkte zu Woche 52“ bewertet. Unter Inebilizumab trat bei 10,3 % der Patientinnen und Patienten eine entsprechende Verbesserung im FACIT-Fatigue auf, verglichen mit 9,0 % im Kontrollarm (RR: 1,15; 95 %-KI [0,41; 3,22]; p-Wert = 0,7934). Dieser Behandlungsunterschied ist nicht statistisch signifikant.

Gesamtschau zur Endpunktkategorie Morbidität

In der Studie MITIGATE zeigte sich innerhalb der 52-wöchigen RCP, dass das Risiko eines IgG4-RD-Krankheitsschubs unter Inebilizumab erheblich gesenkt wurde und Krankheits-schübe weitaus später auftraten als im Vergleichsarm. Es ergibt sich für den Endpunkt „IgG4-RD-Krankheitsschübe“ insgesamt ein erheblicher Zusatznutzen von Inebilizumab.

Der Einfluss bisheriger Therapieansätze auf die Glukokortikoid-Exposition wurde in klinischen Studien nicht hinreichend untersucht. Inebilizumab ist das erste Arzneimittel, welches nachweislich die Glukokortikoid-Dosis zur Behandlung der IgG4-RD reduzieren kann. Da der langfristige Glukokortikoid-Einsatz selbst bei niedrigen Dosen mit einem hohen Risiko für behandlungsbedingte Nebenwirkungen assoziiert ist, bedeutet dies eine große Verbesserung für die Patientinnen und Patienten im Rahmen der Erhaltungstherapie. Insgesamt ergibt sich auch für den Endpunkt „Glukokortikoid-Behandlung“ ein erheblicher Zusatznutzen.

Aufgrund dieser in der Therapie der IgG4-RD bisher unerreichten Vorteile, resultiert für Inebilizumab zusammenfassend in der Endpunktkategorie Morbidität ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie MITIGATE wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des patientenberichteten Fragebogens 36-item Short Form Health Survey [acute recall] (SF-36) zur Beurteilung der physischen sowie mentalen Gesundheit erhoben.

SF-36

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des „Anteils an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung der physischen Gesundheit gemäß dem physischen Summenscore (physical component summary, PCS) des SF-36 um $\geq 9,7$ Punkte zu Woche 52“ und des „Anteils an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung der mentalen Gesundheit gemäß dem mentalen Summenscore (mental component summary, MCS) des SF-36 um $\geq 9,6$ Punkte zu Woche 52“ bewertet. Bei 10,3 % der Patientinnen und Patienten, die mit Inebilizumab behandelt wurden, konnte im Vergleich zu 1,5 % im Kontrollarm, eine entsprechende Verbesserung der physischen Gesundheit erreicht werden. Dieser Vorteil zugunsten von Inebilizumab zeigt sich in einem deutlichen numerischen Effekt (RR: 6,81; 95 %-KI [0,88; 52,61]; p-Wert = 0,0659). Zudem konnte eine entsprechende Verbesserung der mentalen Gesundheit bei 13,2 % der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer im Inebilizumab-Arm und bei 9,0 % im Vergleichsarm gezeigt werden, wobei dieser Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant ist (RR: 1,51; 95 %-KI [0,58; 3,93]; p-Wert = 0,4025).

Zusammenfassend lässt sich ableiten, dass ein Zusatznutzen in der Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität formal nicht belegt ist.

Sicherheit

Durch die Zulassung zur Behandlung der Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (neuromyelitis optica spectrum disorders, NMOSD) ist Inebilizumab seit April 2022 auf dem

deutschen Markt verfügbar. Infolgedessen besitzt Inebilizumab ein bekanntes und gut beherrschbares Sicherheitsprofil. In der Zulassungsstudie MITIGATE zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit IgG4-RD traten keine neuen sicherheitsrelevanten Aspekte auf. Insgesamt wurden in der Studie MITIGATE nur wenige sicherheitsrelevante Ereignisse berichtet, sodass von einem vorteilhaften Sicherheitsprofil ausgegangen werden kann.

Im Rahmen der Studie MITIGATE sind keine statistisch signifikanten Unterschiede bei den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse (UE) (RR: 0,99; 95 %-KI [0,91; 1,06]; p-Wert = 1,0000), schwerwiegenden UE (SUE) (RR: 1,97; 95 %-KI [0,82; 4,84]; p-Wert = 0,2050), schweren UE mit Grad ≥ 3 gemäß allgemeiner Toxizitätskriterien für unerwünschte Ereignisse (common terminology criteria for adverse events, CTCAE) (RR: 1,48; 95 %-KI [0,66; 3,33]; p-Wert = 0,4684) und Therapieabbruch aufgrund von UE (RR: 1,97; 95 %-KI [0,56; 6,99]; p-Wert = 0,4927) unter Inebilizumab-Behandlung zu jenen im Vergleichsarm vorhanden.

Innerhalb der UE nach Systemorganklasse (system organ class, SOC)/bevorzugter Begriff (preferred term, PT) traten bei der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“/PT „Asthenie“ und der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten in einem der beiden Behandlungsarmen oder bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten insgesamt und bei ≥ 1 % in einem der beiden Behandlungsarmen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen auf. Für die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ ergibt sich ein Nachteil für Inebilizumab im Vergleich zum Kontrollarm (RR: 1,40; 95 %-KI [1,08; 1,84]; p-Wert = 0,0120). Dem gegenüber steht ein Vorteil zugunsten von Inebilizumab bei dem PT „Asthenie“ (RR: 0,25; 95 %-KI [0,06; 0,98]; p-Wert = 0,0549).

Insgesamt betrachtet zeigt sich für die Endpunktkategorie Sicherheit kein zusätzlicher Schaden von Inebilizumab gegenüber dem Kontrollarm.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studienpopulation der MITIGATE spiegelt sowohl die in der Literatur beschriebenen Patientenmerkmale in zentralen Aspekten wie Alter, Geschlechterverteilung und Multiorganbeteiligung als auch eine Einbindung westlicher Gesundheitssysteme wider. Sowohl die Betroffenen mit neu diagnostizierter Erkrankung, als auch mit rezidivierender IgG4-RD befanden sich bei Studieneinschluss in einem akuten, behandlungsbedürftigen Schub (26). Damit wiesen die untersuchten Patientinnen und Patienten eine aktive IgG4-RD-Erkrankung auf.

Die in der MITIGATE-Studie eingesetzte Induktionstherapie sowie die anschließende Dosisreduktion entsprechen dem Vorgehen, das in der deutschen Versorgungsrealität zur Anwendung kommt (3, 4, 12-19, 28). Für die Erhaltungstherapie fehlen einheitliche Behandlungsempfehlungen mit wirksamen, sicheren und im Anwendungsgebiet zugelassenen Therapieoptionen (3, 4, 12-19). Auch aufgrund der Heterogenität des Erkrankungsbildes zeigt die Versorgungspraxis Unterschiede zwischen Fachgebieten, Einrichtungen und Regionen (3, 4,

13-19). Vor diesem Hintergrund wurde die MITIGATE-Studie so konzipiert, dass die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten keine einheitliche Grunderhaltungstherapie erhielten (28). Gleichzeitig war sichergestellt, dass die Prüferärztinnen und Prüferärzte jederzeit alle medizinisch notwendigen Maßnahmen ergreifen konnten, um eine adäquate Versorgung der Gesundheit und des Wohlbefindens der Patientinnen und Patienten zu gewährleisten. Bestimmte Begleitmedikationen waren zudem explizit erlaubt, sodass eine vollumfängliche Versorgung der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer gegeben war (28). Darüber hinaus konnten IgG4-RD-Schübe individuell behandelt werden. Das Studiendesign trug damit sowohl der fehlenden Etablierung einer Erhaltungstherapie, der Notwendigkeit einer flexiblen Risiko-Nutzen-Abwägung als auch den Limitationen des off-label Einsatzes Rechnung, ohne die Versorgungssicherheit einzuschränken. Damit bildet die MITIGATE-Studie sowohl die Induktions- bzw. Schubtherapie und das Ausschleichen der Glukokortikoide als auch die hoch patientenindividuelle Erhaltungstherapie adäquat ab.

Zusammenfassend gewährleistet die Studie MITIGATE entsprechend ihrer Populations- sowie Therapieregimekriterien eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext und ist somit geeignet, das Ausmaß des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Inebilizumab im Rahmen der Erhaltungstherapie zu beurteilen.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Inebilizumab kann im vorliegenden Anwendungsgebiet (Erwachsene mit aktiver IgG4-RD) einen hohen therapeutischen Bedarf decken. Der Wirkstoff verfügt über einen zielgerichteten und krankheitsmodifizierenden Wirkmechanismus und stellt als erste zugelassene Therapie in der vorliegenden Indikation eine sichere und gut verträgliche Immuntherapie dar. Auf Basis der MITIGATE-Studienergebnisse kann für Patientinnen und Patienten von einer wirksamen Verhinderung von Krankheitsschüben (Rezidiven) sowie einer langanhaltenden Krankheitskontrolle ausgegangen werden. Zudem kann durch die Reduktion der Glukokortikoid-Exposition das Risiko therapiebedingter Nebenwirkungen und der Verschlechterung von Komorbiditäten deutlich gesenkt werden. Die Studie MITIGATE gewährleistet aufgrund ihres Designs die Übertragbarkeit dieser Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Zusammenfassend zeigt Inebilizumab für Erwachsene mit aktiver IgG4-RD folgende Vorteile:

- Erhebliche Risikoreduktion eines IgG4-RD-bedingten Krankheitsschubs um 87 % bei wesentlicher Verlängerung der Zeit bis zu dessen Auftreten.
- Deutliche Reduzierung der jährlichen Schubrate auf 0,10 Krankheitsschübe pro Jahr.
- Schubfreie und kortikosteroidfreie Komplettremissionen bei 59 % der Patientinnen und Patienten.
- Klinisch relevante, erhebliche Verringerung der zur Behandlung von IgG4-RD-Schüben benötigten Glukokortikoid-Dosis auf weniger als ein Zehntel.

Das bekannte und gut beherrschbare Sicherheitsprofil von Inebilizumab wurde in der Studie MITIGATE bestätigt.

In der Gesamtschau der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit ist der Zusatznutzens von Inebilizumab gemäß § 5 Absatz (Abs.) 7 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) sowie unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung als **beträchtlich** einzustufen.

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.

Sofern Angaben zur Methodik im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dossiers darauf zu verweisen.

Sofern Angaben zur Methodik bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier eingereicht wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

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 (das heißt nicht nur solche, die gegebenenfalls 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.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 formulieren Sie unabhängig von dem im Verfahren der gemeinsamen klinischen Bewertung definierten Bewertungsumfang die vollständige Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext.

Wie ist das Ausmaß des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Inebilizumab (Intervention) zur Behandlung von Erwachsenen mit aktiver IgG4-RD basierend auf der bestverfügbaren Evidenz aus RCT (Zulassungsstudie MITIGATE) zu bewerten?

Inebilizumab ist zugelassen für erwachsene Patienten mit aktiver IgG4-RD (1). Die Population umfasst Patientinnen und Patienten, die aufgrund einer aktiven Erkrankung nach Remissionsinduktion für eine Erhaltungstherapie infrage kommen. Eine aktive IgG4-RD ist durch klinische, bildgebende Labor- und/oder Biopsieuntersuchungen bestimmt und erfordert laut ärztlicher Beurteilung eine Behandlung (1).

Es lässt sich auf Grundlage der Kriterien zur Bestimmung der ZVT gemäß dem 5. Kapitel § 6 der VerfO des G-BA für die Erhaltungstherapie der IgG4-RD weder ein einheitliches noch ein medizinisch zweckmäßiges Therapieregime identifizieren. Somit wird eine patientenindividuell angepasste Therapie als ZVT zugrunde gelegt (individualisierte Therapie), welche nicht näher spezifiziert werden kann.

Die Bewertung erfolgt unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte in Bezug auf Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit.

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 (zum Beispiel unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Sofern Informationen zu Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

In die Nutzenbewertung wurden Studien eingeschlossen, die alle in Tabelle 4-2 genannten Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllten.

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien, Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien		Begründung
Patientenpopulation	E1	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit IgG4-assoziiierter Erkrankung (IgG4-RD)	A1	Patientenpopulationen, die nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Inebilizumab entsprechen	Patientenpopulation gemäß Fachinformation (1)
Intervention	E2	Inebilizumab 300 mg an Tag 1 und Tag 15 gefolgt von 300 mg alle 6 Monate	A2	Abweichende Intervention oder Dosierung	Intervention und Dosierung gemäß Fachinformation (1)
Vergleichstherapie	E3	Keine Einschränkung	A3	Keine Einschränkung	Für die langfristige Behandlung der IgG4-RD steht mit Ausnahme von Inebilizumab keine zweckmäßige Therapiemöglichkeit zur Verfügung
Endpunkte	E4	Ergebnisse für mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt aus den Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit 	A4	Keine Ergebnisse für mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt	Nutzendimension gemäß Vorgaben § 5 Abs. 2 Verfo (2)
Studientyp	E5	RCT inkl. Meta-Analysen	A5	Nicht randomisierte, unkontrollierte Studien; nicht klinische Studien; Case Reports; Case Series	Empfehlung gemäß § 5 Abs. 3 Verfo (2)
Studiendauer	E6	≥ 24 Wochen	A6	Abweichende Studiendauer	Gemäß Akzeptanz des G-BA in Verfahren zu chronischen Erkrankungen (29-33)
Publikationstyp	E7	Studienbericht oder andere Berichte über die Studie, welche eine ausreichende Informationsbasis im Sinne der Verfo und damit eine Bewertung der Studie ermöglichen	A7	Keine Primärpublikation, Review-Artikel (narratives Review), Abstract, Poster	Ausschluss von unzureichenden Informationsquellen sowie inhaltlichen Duplikaten

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).

Sofern Angaben zur Methodik der Informationsbeschaffung im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

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 Recherche

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

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

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

Die bibliografische Recherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich

eine Suche in weiteren Datenbanken (zum Beispiel EMBASE, PsycINFO et cetera) 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 gegebenenfalls Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (zum Beispiel 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 Recherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (zum Beispiel Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die systematische bibliografische Literaturrecherche erfolgte in der Datenbank „Medical Literature Analysis and Retrieval System Online“ (MEDLINE) sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials“. Die für die jeweiligen Datenbanken adaptierten Suchstrategien sind in Blöcken getrennt nach Indikation, Intervention und Studientyp aufgebaut. Es wurde keine Einschränkung hinsichtlich Publikationssprache und -jahr vorgenommen. Die Suchstrategie für MEDLINE wurde mithilfe des Filters nach Lefebvre et al. (2024) zusätzlich hinsichtlich des Studientyps auf RCT eingeschränkt (34). Für die Suche in der Cochrane-Datenbank wurde kein zusätzlicher Studienfilter verwendet. Für die Suchen in den Datenbanken wurde die Plattform Ovid verwendet.

Alle detaillierten Suchstrategien und die Anzahl der Treffer sind in Anhang 4-A dokumentiert. Das Ergebnis der systematischen bibliografischen Literaturrecherche mit dem zu bewertenden Arzneimittel ist in Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

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

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte

Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken National Library of Medicine (US) Clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Clinical Trials Information System (CTIS) (<https://euclinicaltrials.eu/>), Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) durchgeführt werden.

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) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (zum Beispiel über die bibliografische Recherche 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 (zum Beispiel Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Registerrecherche erfolgte in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR) und Clinical Trials Information System (CTIS). Die Suchen wurden in jedem Studienregister einzeln und mit entsprechend angepassten Suchstrategien ohne Jahreseinschränkungen umgesetzt. Im Rahmen dieser Recherchen wurden abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfasst.

Die detaillierten Suchstrategien und die Anzahl der Treffer sind in Anhang 4-B dokumentiert. Sowohl die Ergebnisse der Studienregistersuche als auch der Suche nach zusätzlichen Ergebnisberichten zu zuvor mittels bibliografischer Literaturrecherche und Studienregistersuche identifizierten Studien über das Clinical Data Suchportal der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA), sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses

Die Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses 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 Gemeinsamen Bundesausschusses 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 Gemeinsamen Bundesausschusses einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses 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 Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses 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 (zum Beispiel über die bibliografische Recherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei 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 Gemeinsamen Bundesausschusses genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Für Studien, die im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche oder der Recherche in Studienregistern als für das vorliegende Anwendungsgebiet relevant identifiziert wurden, wurde ergänzend eine Recherche auf der Internetseite des G-BA durchgeführt. Ziel dieser Recherche war es, Informationen zur Methodik und zu Ergebnissen der jeweiligen Studien zu

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

ermitteln. Als Suchbegriffe wurden – soweit verfügbar – die European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database (EudraCT)-Nummer, National Clinical Trial (NCT)-Nummer, interne Prüfplannummern sowie weitere in Registern oder Publikationen genannte Studienkennungen verwendet.

Für die in der bibliografischen Literaturrecherche und der Studienregistersuche identifizierte Studie MITIGATE, die im vorliegenden Anwendungsgebiet als relevant in den Studienpool eingeschlossen wurde, wurde eine Suche mit folgenden Suchbegriffen und Synonymen zur Studienbezeichnung durchgeführt:

MITIGATE; VIB0551.P3.S2; 20230068; NCT04540497; 2020-000417-33;
2023-508290-81-00

Die identifizierten Dokumente wurden auf relevante Zusatzinformationen für das vorliegende Anwendungsgebiet überprüft. Treffer, welche nur in der Referenzliste oder in Anhang 4-D von Nutzendossiers enthalten waren, sowie andere Anwendungsgebiete der Arzneimittel betreffen, wurden nicht eingeschlossen, da keine zusätzlichen Informationen zu den Studien berichtet wurden. Die Ergebnisse sind im Abschnitt 4.3.1.1.4 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.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Bewertung der in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierten Publikationen hinsichtlich ihrer Relevanz für den Einschluss in die vorliegende Nutzenbewertung erfolgte gemäß den Vorgaben des G-BA zunächst auf Basis von Titel bzw. Abstract und anschließend auf Volltextebene anhand der in Abschnitt 4.2.2 erläuterten Ein- und Ausschlusskriterien. Duplikate der Literaturrecherche wurden auf Abstract-Ebene ausgeschlossen. Die Bewertung der in der Registersuche identifizierten Studien erfolgte auf Basis der verfügbaren Informationen in den entsprechenden Studienregistereinträgen ebenfalls anhand der Ein- und Ausschlusskriterien. Die Bewertung wurde von 2 Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen, wobei eventuelle Abweichungen in der Bewertung bis zu einer Konsensfindung diskutiert wurden. Der Selektionsprozess wurde elektronisch dokumentiert und unter Angabe der Ausschlussgründe in Anhang 4-C für die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente der bibliografischen Literaturrecherche bzw. in Anhang 4-D für die ausgeschlossenen Studien der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken dargestellt.

Die Suchen im Clinical Data Suchportal der EMA und auf der Internetseite des G-BA nach weiterführenden Studieninformationen zu den zuvor identifizierten Studien erfolgten im Anschluss an die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche. Die Vollständigkeit der Dokumente wurde durch 2 Reviewer gewährleistet.

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 beziehungsweise 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.

Sofern im EU-Dossier die Methodik zur Bewertung der Verzerrungsaspekte hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurden bewertungsrelevante Studiencharakteristika der eingeschlossenen RCT aus dem klinischen Studienprotokoll (clinical study protocol, CSP), dem statistischen Analyseplan (SAP) und dem klinischen Studienbericht (clinical study report, CSR) extrahiert und diese hinsichtlich des studienbezogenen und endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials als niedrig oder hoch eingestuft. Die Einschätzung der Verzerrungsaspekte auf Studien- und Endpunktebene ist zusätzlich im Bewertungsbogen in Anhang 4-F dokumentiert.

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 beziehungsweise

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.

STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Sofern im EU-Dossier eine Beschreibung hinterlegt ist, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien dargestellt sind, und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Darstellung der eingeschlossenen RCT erfolgte gemäß den Anforderungen des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statement (Items 2b bis 14 sowie CONSORT-Flow-Chart). Die CONSORT-Checkliste für die Studie MITIGATE ist in Anhang 4-E aufgeführt.

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 (zum Beispiel 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

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.

die Berechnungsschritte und gegebenenfalls verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Sofern Informationen zu Patientencharakteristika, zu in den relevanten Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkten und/oder zu Angaben zu Berechnungsschritten und zur verwendeten Software (insbesondere zum Programmcode) im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Für die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Inebilizumab zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aktiver IgG4-RD wurden die Ergebnisse der Studie MITIGATE herangezogen. Die Studie MITIGATE ist eine laufende, internationale, multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Inebilizumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit IgG4-RD untersucht.

Patientencharakteristika

Die Patientenpopulation der Studie MITIGATE wird anhand der folgenden Charakteristika beschrieben (Tabelle 4-3). Die Charakterisierung der Population der Studie MITIGATE ist im Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

Tabelle 4-3: Patientencharakteristika der Studie MITIGATE zur Baseline

Charakteristika	Ausprägungen in der Studie MITIGATE
Demografische Charakteristika	
Alter	In Jahren
Geschlecht	<ul style="list-style-type: none"> • Weiblich • Männlich
Ethnie	<ul style="list-style-type: none"> • Amerikanisch-indianisch oder Ureinwohner Alaskas • Asiatisch • Schwarz oder Afroamerikaner • Ureinwohner Hawaiis oder andere pazifische Insulaner • Weiß • Andere • Unbekannt • Nicht berichtet
Ethnische Herkunft	<ul style="list-style-type: none"> • Hispanisch oder lateinamerikanisch • Nicht-hispanisch oder nicht-lateinamerikanisch • Nicht berichtet
Gewicht	In kg
Größe	In cm
BMI	In kg/m ²

Charakteristika	Ausprägungen in der Studie MITIGATE
BMI-Kategorie	<ul style="list-style-type: none"> • Untergewicht (< 18,5 kg/m²) • Normalgewicht (18,5 bis < 25 kg/m²) • Übergewicht (25,0 bis < 30 kg/m²) • Starkes Übergewicht (≥ 30 kg/m²)
Region 1	<ul style="list-style-type: none"> • USA • Nicht-USA
Region 2	<ul style="list-style-type: none"> • EU • Nicht-EU
Region 3	<ul style="list-style-type: none"> • Asien • Nicht-Asien
Region 4	<ul style="list-style-type: none"> • Japan • Nicht-Japan
Krankheitsspezifische Charakteristika	
IgG4-RD-Manifestation	<ul style="list-style-type: none"> • Neu diagnostiziert • Rezidivierend
Krankheitsdauer	In Jahren
Anzahl der jemals von IgG4-RD betroffenen Organe	Anzahl der betroffenen Organe (2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13)
Liste der zuvor betroffenen Organe	Liste der Organe: Bauchaorta, Gallengänge, Extraokularer Muskel, Niere, Tränendrüsen, Leber, Lunge, Lymphknoten, Mastoidhöhle oder Mittelohr, Mediastinum (fibrosierende Mediastinitis), Mesenterium (sklerosierende Mesenteritis), Nasenhöhle, Orbita (ohne Tränendrüse), Pachymeninx, Bauchspeicheldrüse, Ohrspeicheldrüsen, Perikard, Hypophyse, Pleura, Retroperitoneum, Sinus, Haut, Unterzungendrüsen, Unterkieferdrüsen, Thorax-Aorta, Schilddrüse, andere Organe
Patientinnen und Patienten mit vorheriger Biopsie	<ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nein
Anzahl der Organe mit vorheriger Biopsie	Anzahl der Organe mit vorheriger Biopsie (1, 2, 3, 5)
Liste der Organe, mit vorheriger Biopsie	Liste der Organe: Bauchaorta, Gallenbaum, Extraokularer Muskel, Niere, Tränendrüsen, Leber, Lunge, Lymphknoten, Mesenterium (sklerosierende Mesenteritis), Nasenhöhle, Orbita (ohne Tränendrüse), Pachymeninx, Bauchspeicheldrüse, Ohrspeicheldrüsen, Perikard, Pleura, Retroperitoneum, Sinus, Haut, Unterzungendrüsen, Unterkieferdrüsen, Schilddrüse, andere Organe
Höchster bekannter IgG4-Serumspiegel	In g/l
ELF-Score	In Punkten
IgG4-RD RI-Score	In Punkten
Vorherige nicht-Glukokortikoid-Therapie bei IgG4-RD	<ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nein
Quelle: (26)	

Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität der Endpunkte

Die Endpunkte aus der eingeschlossenen Studie MITIGATE sind in Tabelle 4-4 nach den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit zusammengefasst. Die detaillierte Methodik der Endpunkterhebungen sowie der statistischen Auswertungen je Operationalisierung sind in Abschnitt 4.3.1.3.1 dargestellt.

Tabelle 4-4: Endpunkte zum Nachweis des Zusatznutzens von Inebilizumab in der Studie MITIGATE

Endpunktkategorie	Endpunkt der Studie MITIGATE
Mortalität	Todesfälle
Morbidität	<p>IgG4-RD-Krankheitsschübe</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum ersten behandelten und durch ein AC bestimmten IgG4-RD-Schub <ul style="list-style-type: none"> ○ Sensitivitätsanalyse: Zeit bis zum ersten behandelten und durch ein AC bestimmten IgG4-RD-Schub, einschließlich IgG4-RD-bedingtem Tod und vorzeitigem Abbruch wegen subjektiver mangelnder Wirksamkeit ○ Sensitivitätsanalyse: Zeit bis zum ersten behandelten und durch ein AC bestimmten IgG4-RD-Schub, Zensurierung von Patientinnen und Patienten mit jeglicher IgG4-RD-bedingter Behandlung oder jeglicher ausgeschlossenen Behandlung vor dem Schub ○ Sensitivitätsanalyse: Zeit bis zum ersten behandelten und durch ein AC bestimmten IgG4-RD-Schub, einschließlich IgG4-RD-bedingtem Tod, vorzeitigem Abbruch wegen subjektiver mangelnder Wirksamkeit und jeglicher IgG4-RD-bedingten Behandlung ○ Sensitivitätsanalyse: Zeit bis zum ersten behandelten und durch ein AC bestimmten IgG4-RD-Schub, Datum des Schubbeginns definiert als frühestes Datum der Symptome/Befunde • Jährliche Schubrate für behandelte und durch ein AC bestimmte IgG4-RD-Schübe • Jährliche Schubrate für durch ein AC bestimmte IgG4-RD-Schübe, unabhängig ihrer Behandlung • Anteil der Patientinnen und Patienten, die zu Woche 52 eine schubfreie und kortikosteroidfreie Komplettremission erreichten <ul style="list-style-type: none"> ○ Sensitivitätsanalyse: Anteil der Patientinnen und Patienten, die zu Woche 52 eine schubfreie und behandlungsfreie Komplettremission erreichten ○ Sensitivitätsanalyse: Anteil der Patientinnen und Patienten, die zu Woche 52 eine schubfreie und behandlungsfreie Komplettremission erreichten, mit IgG4-RD RI-Score = 0 • Zeit bis zum Beginn der ersten Behandlung bei neuer oder sich verschlimmernder Krankheitsaktivität innerhalb der RCP, unabhängig von der Bestimmung des Krankheitsschubs durch ein AC <p>Glukokortikoid-Behandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlung mit Glukokortikoiden bei IgG4-RD-Schüben oder zur Erhaltung (Gesamtdosierung) <ul style="list-style-type: none"> ○ Sensitivitätsanalyse: Behandlung mit Glukokortikoiden bei IgG4-RD-Schüben oder zur Erhaltung (tägliche Dosierung)

Endpunktkategorie	Endpunkt der Studie MITIGATE
	<ul style="list-style-type: none"> • Jegliche Behandlung mit Glukokortikoiden (Gesamtdosierung) <ul style="list-style-type: none"> ○ Sensitivitätsanalyse: Jegliche Behandlung mit Glukokortikoiden (tägliche Dosierung)
	Hospitalisierung <ul style="list-style-type: none"> • Jährliche Hospitalisierungsrate
	IgG4-RD-Krankheitsaktivität <ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung der allgemeinen Krankheitsaktivität gemäß PhGA VAS um ≥ 15 Punkte zu Woche 52 • Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung ihres Krankheitsempfindens gemäß PGA VAS um ≥ 15 Punkte zu Woche 52 Ergänzende Analysen zum PhGA und PGA sind in Anhang 4-G dargestellt.
	Fatigue <ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung der Fatigue gemäß FACIT-Fatigue Score um $\geq 7,8$ Punkte zu Woche 52 Ergänzende Analysen zum FACIT-Fatigue sind in Anhang 4-G dargestellt.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SF-36 <ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung der physischen und mentalen Gesundheit gemäß SF-36 PCS bzw. MCS um $\geq 9,7$ Punkte bzw. $\geq 9,6$ Punkte zu Woche 52 Ergänzende Analysen zum SF-36 sind in Anhang 4-G dargestellt.
Sicherheit	Sicherheitsrelevante Endpunkte <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtraten <ul style="list-style-type: none"> ○ UE ○ SUE ○ Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) ○ Therapieabbruch aufgrund von UE • UE nach SOC/PT, die bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten in einem der beiden Behandlungsarmen oder bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten insgesamt und bei ≥ 1 % in einem der beiden Behandlungsarmen auftraten • SUE nach SOC/PT, die bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten in einem der beiden Behandlungsarmen oder bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten insgesamt und bei ≥ 1 % in einem der beiden Behandlungsarmen auftraten • Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC/PT, die bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten in einem der beiden Behandlungsarmen oder bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten insgesamt und bei ≥ 1 % in einem der beiden Behandlungsarmen auftraten
	Anti-Inebilizumab-Antikörperbildung

Mortalität

Patientenrelevanz

Zur Darstellung der Mortalität wurde der Endpunkt „Todesfälle“ herangezogen. Dieser ermöglicht die direkte Bewertung des Überlebens der Patientinnen und Patienten, welches gemäß § 2 Abs. 3 AM-NutzenV patientenrelevant ist (35).

Operationalisierung

„Todesfälle“ wurden im Rahmen der sicherheitsrelevanten Endpunkte erhoben. Der Endpunkt wurde anhand der Gesamtzahl an Todesfällen jeglicher Ursache, welche ab dem Tag der ersten Behandlung mit der Prüfmedikation bis zum Ende der RCP aufgetreten sind, operationalisiert. Die Analysen wurden mit den Patientinnen und Patienten des Safety Analysis Set (SAS) durchgeführt (28, 36).

Validität

Die Bewertung des Endpunkts ist eindeutig und objektiv und nicht durch die Interpretation der Endpunkterheberinnen und -erheber beeinflussbar. Die Validität des Endpunkts „Todesfälle“ ist somit gegeben.

Morbidität

Zur Darstellung der Morbidität wurden die Endpunkte „IgG4-RD-Krankheitsschübe“, „Glukokortikoid-Behandlung“, „Hospitalisierung“, „IgG4-RD-Krankheitsaktivität“ und „Fatigue“ herangezogen.

IgG4-RD-Krankheitsschübe

Patientenrelevanz

Die IgG4-RD ist eine seltene, systemische und fibroinflammatorische Autoimmunerkrankung, die durch einen chronischen und rezidivierenden Verlauf gekennzeichnet ist und langfristig zu progressiven Organschäden führt (3, 4). Krankheitsschübe der IgG4-RD können sich in bereits betroffenen Organen oder weiteren Organen manifestieren. Die IgG4-RD liegt in der Regel als Multiorganerkrankung vor – so sind zum Zeitpunkt der Diagnose im Mittel bereits etwa 3 Organe betroffen (9, 10). Während eines Krankheitsschubs kommt es zu einer akuten Symptomverschlechterung, die zugleich das Risiko von irreversiblen Organschäden birgt (3). Darüber hinaus stellen die wiederkehrenden Schübe eine erhebliche Belastung für Patientinnen und Patienten dar: Sie sind meist nicht vorhersehbar, gehen mit Schmerzen, organischen Funktionseinschränkungen bis hin zum Organversagen sowie zum Teil mit der Notwendigkeit invasiver Maßnahmen oder stationärer Behandlungen einher (37). Auch psychosoziale Auswirkungen wie Angst vor Rezidiven, reduzierte Teilhabe am sozialen Leben und eingeschränkte Erwerbsfähigkeit sind zu berücksichtigen (38, 39). Zudem werden akute Schübe mit hochdosierten Glukokortikoiden als Induktionstherapie behandelt, was mit einem erheblichen Risiko an Nebenwirkungen verbunden ist (7, 12, 21-24).

Die Verhinderung von Krankheitsschüben ist daher das zentrale therapeutische Ziel bei IgG4-RD. Wie bereits in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren anerkannt, stellt dieser

Endpunkt eine patientenrelevante Morbiditätsgröße dar, vergleichbar mit der Bedeutung von Rezidiven bei anderen chronischen Autoimmunerkrankungen (40-46). Zudem sind IgG4-RD-Krankheitsschübe sowie die jährliche Schubrate nach Auffassung des G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet patientenrelevant (47).

Operationalisierung

Der Endpunkt „IgG4-RD-Krankheitsschübe“ erfüllt die Kriterien einer schwerwiegenden Morbiditätszielgröße gemäß Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Für die Darstellung des Endpunkts wurden folgende Operationalisierungen herangezogen (28, 36):

- Zeit bis zum ersten behandelten und durch ein AC bestimmten IgG4-RD-Schub
- Jährliche Schubrate für behandelte und durch ein AC bestimmte IgG4-RD-Schübe
- Jährliche Schubrate für durch ein AC bestimmte IgG4-RD-Schübe, unabhängig ihrer Behandlung
- Anteil der Patientinnen und Patienten, die zu Woche 52 eine schubfreie und kortikosteroidfreie Komplettremission erreichten
- Zeit bis zum Beginn der ersten Behandlung bei neuer oder sich verschlimmernder Krankheitsaktivität innerhalb der RCP, unabhängig von der Bestimmung des Krankheitsschubs durch ein AC

Anhand der erhobenen Daten überprüfte das unabhängige, verblindete AC parallel zu der Prüferärztin bzw. dem Prüferarzt nach den im „IgG4-RD Flare Evaluation and Criteria“ Dokument des CSP (Appendix D) festgelegten Kriterien, ob ein Schub vorlag (28). Das AC beurteilte auch, ob mehrere Krankheitsaktivitäten als ein oder mehrere Schübe zu werten waren. Entscheidungen wurden im Mehrheitsverfahren getroffen und der genaue Ablauf war in einer Charta geregelt (28).

Die Prüferärztin bzw. der Prüferarzt war verantwortlich für das Erkennen, Überprüfen und Behandeln von IgG4-RD-Schüben während der RCP und der open-label Phase (open-label period, OLP). Wie in Abbildung 4-1 dargestellt, umfasste der Prozess die spezifischen Aufgaben der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes in den folgenden Schritten:

- Vermutung eines Schubs basierend auf Symptomen oder klinischen Befunden
- Untersuchung der entsprechenden Körperstellen bzw. Organe
- Prüfung, ob die im CSP definierten Kriterien für einen Schub erfüllt sind
- Entscheidung, ob eine Behandlung des Schubs erforderlich ist und ggf. Einleitung der Therapie

Die von der Prüferärztin bzw. dem Prüferarzt im Rahmen dieses Prozesses erhobenen Daten wurden an das AC weitergeleitet, das unabhängig und verblindet beurteilte, ob das Ereignis den im CSP definierten Kriterien für einen Schub entsprach (28).

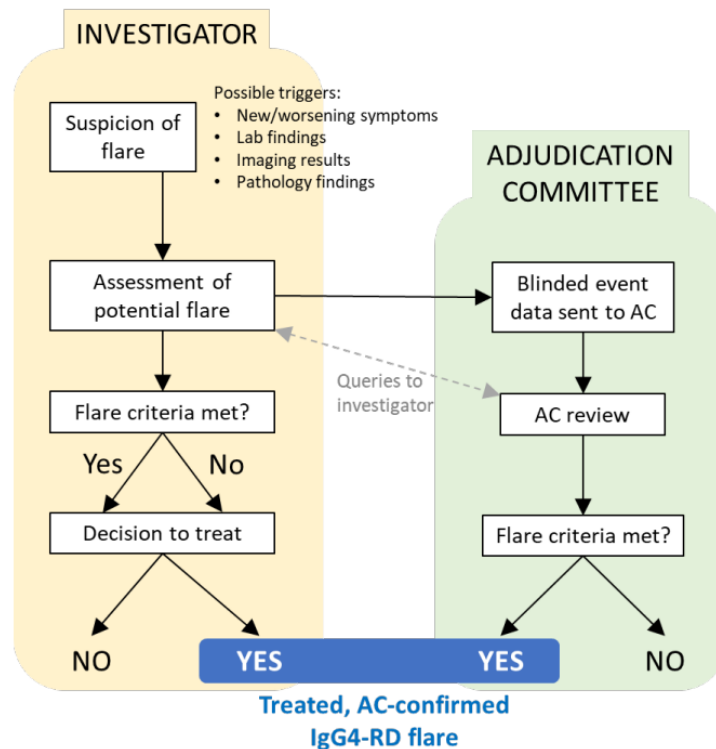


Abbildung 4-1: Bewertungs- und Beurteilungsprozess von IgG4-RD-Krankheitsschüben
Quelle: (28)

Wenn Symptome, körperliche Untersuchungsbefunde, Laborparameter, bildgebende Befunde oder Biopsie-Ergebnisse auf das mögliche Auftreten eines Krankheitsschubs hindeuteten, führte die Prüferin bzw. der Prüfer alle medizinisch indizierten Untersuchungen durch und sah zudem relevante Daten aus anderen Einrichtungen als dem Studienzentrum ein. Die Untersuchungen erfolgten nach lokalem Standard und im Ermessen der Prüferin bzw. des Prüfers. Die Beurteilung eines Schubs erfolgte nach einheitlichen Kriterien durch die Prüferin bzw. den Prüfer („IgG4-RD Flare Evaluation and Criteria“) (28).

Die Behandlung von Schüben lag im Ermessen der Prüferin bzw. des Prüfers und wurde im elektronischen Fallberichtsformular (electronic case report form, eCRF) dokumentiert, unabhängig davon, ob die Behandlung durch die Prüferin bzw. den Prüfer selbst oder durch eine andere Einrichtung begonnen wurde (28). Eine Anwendung von Glukokortikoiden in einer Dosis von mehr als 40 mg/Tag Prednison oder Äquivalent oder für eine Dauer von mehr als 8 Wochen, einschließlich des Ausschleichens bis zum Absetzen, erforderte die Beendigung der Prüferintervention und wurde als Schub bewertet, nebst Anwendung biologischer oder nicht-biologischer Immunsuppressiva einschließlich, aber nicht beschränkt auf Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil, Cyclosporin, Methotrexat, Leflunomid, Cyclophosphamid, Rituximab, Etanercept, Adalimumab, Infliximab, Certolizumab Pegol, Golimumab, Abatacept und Tocilizumab, sowie Lebendimpfstoffe oder lebende therapeutische Infektionserreger (28).

Die „Zeit bis zum ersten behandelten und durch ein AC bestimmten IgG4-RD-Schub“ ist definiert als der Zeitraum vom Tag der ersten Behandlung mit der Prüfmedikation bis zum Tag

des ersten therapierten und vom AC festgestellten IgG4-RD-Schubs innerhalb der 52-wöchigen RCP. Der Zeitpunkt des Krankheitsschubs ist dabei definiert als das Datum des Beginns einer entsprechenden Behandlung (neue oder intensiviertere Glukokortikoid-Behandlung, andere Immuntherapie oder interventionelles Verfahren), die die Prüferärztin bzw. der Prüferarzt erforderlich für den Krankheitsschub hielt. Patientinnen und Patienten, welche die RCP nicht abschlossen und die keinen behandelten und durch ein AC bestimmten IgG4-RD-Schub erlitten, wurden am Tag ihres Abbruchs der RCP zensiert.

Es wurden zudem die „Jährliche Schubrate für behandelte und durch ein AC bestimmte IgG4-RD-Schübe“ sowie die „Jährliche Schubrate für durch ein AC bestimmte IgG4-RD-Schübe, unabhängig ihrer Behandlung“ während der 52-wöchigen RCP berechnet.

Der „Anteil der Patientinnen und Patienten, die zu Woche 52 eine schubfreie und kortikosteroidfreie Komplettremission erreichten“ ist definiert als ein Fehlen einer erkennbaren Krankheitsaktivität in Woche 52, keinem durch ein AC bestimmten Schub während der RCP und keiner Kortikosteroid-Behandlung zur Schub- oder Krankheitskontrolle während der RCP mit Ausnahme der erforderlichen 8-wöchigen Reduktion der Glukokortikoid-Dosis zu Studienbeginn. Das Fehlen einer erkennbaren Krankheitsaktivität entsprach dabei entweder einem IgG4-RD Responder Index (RI) = 0 oder der Feststellung der Prüferärztin oder des Prüferarztes, dass keine Krankheitsaktivität vorlag, basierend auf physischen, labortechnischen, pathologischen oder anderen Nachweisen. Patientinnen bzw. Patienten, die die RCP vorzeitig abbrechen oder die eine Kortikosteroid-Therapie zur Behandlung eines Schubs oder zur Krankheitskontrolle erhielten (mit Ausnahme der 8-wöchigen Reduktion der Glukokortikoid-Dosis) oder bei denen die IgG4-RD-Krankheitsbewertung zu Woche 52 fehlte, wurden in der Analyse als non-Responder berücksichtigt, d. h. als hätten sie zu Woche 52 keine Komplettremission erreicht.

Der IgG4-RD RI ist ein standardisiertes Instrument zur Beurteilung der Krankheitsaktivität, der Progression von Organschäden und des Therapieansprechens (48, 49). Bewertet werden einzelne, potenziell betroffene Organe, wobei sich das Punktesystem sowohl an der Krankheitsaktivität als auch daran orientiert, ob eine Manifestation neu aufgetreten ist oder sich verschlechtert hat. Zusätzlich wird der Glukokortikoid-Bedarf berücksichtigt, da er wichtige Rückschlüsse auf die Krankheitsaktivität zulässt (3, 49).

Zur Betrachtung der IgG4-RD-Krankheitsschübe wurde ebenfalls die „Zeit bis zum Beginn der ersten Behandlung bei neuer oder sich verschlimmernder Krankheitsaktivität innerhalb der RCP, unabhängig von der Bestimmung des Schubs durch ein AC“ untersucht. Dieser Endpunkt ist definiert als der Zeitraum vom Tag der ersten Behandlung mit der Prüfmedikation bis zum Beginn der ersten Behandlung (neue oder erhöhte Glukokortikoid-Behandlung, andere Immuntherapie oder interventioneller Eingriff) bei neuer oder sich verschlimmernder Krankheitsaktivität (festgestellt durch die Prüferärztin bzw. den Prüferarzt) innerhalb der 52-wöchigen RCP und ist unabhängig von der AC-Bestimmung eines Krankheitsschubs. Patientinnen und Patienten, welche die RCP nicht abschlossen und keine Behandlung wegen neuer oder sich verschlimmernder Krankheitsaktivität gemäß der obigen Definition erhielten, wurden zum Zeitpunkt des Abbruchs der RCP zensiert.

Die jeweiligen Analysen wurden mit den Patientinnen und Patienten des Full Analysis Set (FAS) durchgeführt (28, 36).

Validität

IgG4-RD-Krankheitsschübe wurden anhand eines stringenten Prozesses erfasst (28, 36). Die Bestimmung eines Schubs erfolgte mittels ausführlicher organspezifischer Kriterien, deren Bewertung sowohl durch die Prüferin bzw. den Prüfer als auch bei den meisten Operationalisierungen parallel von einem unabhängigen, verblindeten AC vorgenommen wurde (28, 36). Somit kann von einer validen und objektiven Erhebung der Schübe ausgegangen werden.

Ein weiterer Aspekt der Validität ist durch die Komponente der Schubbehandlung gegeben: Gemäß den Therapieempfehlungen erfordern akute IgG4-RD-Krankheitsschübe eine Induktionstherapie, in der Regel mit hochdosierten Glukokortikoiden (3, 4, 12-19). Da die Schubtherapie notwendig war und objektiv protokolliert wurden, ist auch hier eine Verzerrung weitgehend ausgeschlossen.

Darüber hinaus wurde bei einer der Operationalisierungen der IgG4-RD RI eingesetzt (28, 36). Dieses von einem Expertengremium entwickelte und validierte Instrument ermöglicht die standardisierte Erfassung der Krankheitsaktivität und des Therapieansprechens (3, 48, 49). Er zeigt eine hohe Interrater-Reliabilität, starke Korrelation mit dem PhGA (Konstrukt-Validität) sowie eine ausgeprägte Responsivität, wodurch Veränderungen im Krankheitsverlauf zuverlässig abgebildet werden können (3, 13, 49, 50). Damit stellt der IgG4-RD RI ein anerkanntes und valides Instrument dar.

Insgesamt ist der Endpunkt „IgG4-RD-Krankheitsschübe“ methodisch nachvollziehbar definiert und objektiv messbar. Er wurde anhand valider Komponenten bzw. Instrumente sowie unabhängigen Bewertungen operationalisiert. Die Validität dieses Endpunkts ist somit gegeben.

Glukokortikoid-Behandlung

Patientenrelevanz

Die Induktionstherapie akuter Krankheitsschübe der IgG4-RD erfolgt gegenwärtig mittels hochdosierter Glukokortikoide (7, 12). Aufgrund von teils erheblichen Nebenwirkungen sowie der Verschlechterung von bestehenden Komorbiditäten der IgG4-RD-Patientinnen und -Patienten, sollen Glukokortikoide nach initialer Gabe und nach Therapieansprechen schrittweise soweit wie möglich reduziert oder abgesetzt werden (7, 12).

Die Nebenwirkungen von Glukokortikoiden beinhalten u. a. das Cushing-Syndrom, eine hohe Infektanfälligkeit, psychische Störungen sowie starke Gewichtszunahme, ein erhöhtes Thromboserisiko oder Hyperglykämie (21-24). Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, Osteoporose oder Bluthochdruck treten häufig bei IgG4-RD auf und werden durch die Einnahme von Glukokortikoiden gefördert (25, 51, 52). Aufgrund dieser Problematiken besteht für die Induktionstherapie mittels Glukokortikoiden das in den Behandlungsempfehlungen des internationalen Konsenses definierte Ziel, die Einnahme von Glukokortikoiden 3 bis 6 Monate

nach Beginn der Behandlung einzustellen (12). In der klinischen Praxis wird daher versucht, die tägliche Dosis bei längerer Anwendung soweit wie möglich zu reduzieren, wobei auch geringe Dosen ein signifikantes Risiko unerwünschter Nebenwirkungen besitzen (12, 53, 54). Die Reduktion der zur Behandlung der IgG4-RD benötigten Glukokortikoid-Dosis ist somit unmittelbar patientenrelevant und wird als schwerwiegende Morbiditätszielgröße eingeordnet.

Operationalisierung

Um die „Glukokortikoid-Behandlung“ als Endpunkt der Studie MITIGATE darzustellen, wurden nachfolgende Operationalisierungen gewählt (28, 36):

- Behandlung mit Glukokortikoiden bei IgG4-RD-Schüben oder zur Erhaltung (Gesamtdosierung),
- Jegliche Behandlung mit Glukokortikoiden (Gesamtdosierung)

Für die „Behandlung mit Glukokortikoiden bei IgG4-RD-Schüben oder zur Erhaltung (Gesamtdosierung)“ wurde der Gebrauch an Glukokortikoiden anhand der kumulativen Glukokortikoid-Dosis berechnet, die während der RCP bei IgG4-RD-Schüben oder zur Erhaltung aus Sicht der Prüferin oder des Prüfers erforderlich war (28, 36). Die kumulative Glukokortikoid-Dosis ist definiert als der gesamte Verbrauch an Glukokortikoiden in mg Prednison oder Äquivalent, die zur Kontrolle der IgG4-RD während der RCP angewendet wurde. Die Verwendung von Glukokortikoiden zu einem anderen Zweck als der Kontrolle von IgG4-RD wurde nicht in diese Analyse einbezogen. Zudem wurden Glukokortikoide, die zu Beginn der Studie während der ersten 8 Wochen zum Ausschleichen des initialen Schubs eingenommen wurden, nicht in die kumulative Glukokortikoid-Dosis hinzugezählt (28, 36).

Für „Jegliche Behandlung mit Glukokortikoiden (Gesamtdosierung)“ wurde die kumulative Glukokortikoid-Dosis, einschließlich Glukokortikoiden für einen anderen Zweck als die Kontrolle der IgG4-RD sowie der im CSP spezifizierten 8-wöchigen Reduktionsphase der Glukokortikoide, berechnet, die während der RCP eingenommen wurde.

Nicht-systemische Glukokortikoid-Behandlungen wurden aus den Analysen ausgeschlossen. Die jeweiligen Analysen wurden mit den Patientinnen und Patienten des FAS durchgeführt (28, 36).

Validität

Die Verschreibung von Glukokortikoiden erfolgte durch die Prüferin oder den Prüfer bedingt durch die Notwendigkeit einer Therapie. Die Menge und Dauer der Glukokortikoid-Anwendung ist objektiv quantifizierbar und wurde über die Präparate hinweg anhand von Prednison-Äquivalenten vereinheitlicht erhoben. Somit ist die Validität dieses Endpunkts gewährleistet.

Auch der G-BA betrachtet die Reduktion des Einsatzes von Glukokortikoiden als patientenrelevant und schloss Endpunkte hierzu in die Nutzenbewertungen verschiedener Indikationen ein (29, 42, 43, 55). Die Patientenrelevanz liegt insbesondere darin, das häufige Auftreten von

Nebenwirkungen und Langzeitfolgen der Glukokortikoid-Behandlung zu reduzieren bzw. zu verhindern. Die Minimierung der Glukokortikoid-Belastung ist auch bei IgG4-RD ein wesentliches Therapieziel. Eine klinisch relevante Reduzierung der Glukokortikoid-Dosis stellt einen patientenrelevanten und validen Endpunkt dar (12, 56).

Hospitalisierung

Patientenrelevanz

Insbesondere bei chronischen Erkrankungen gilt eine Hospitalisierung als ein für die Patientin oder den Patienten besonders relevantes Ereignis. Im Falle einer IgG4-RD müssen mehr als die Hälfte der Patientinnen und Patienten mindestens einmal aufgrund ihrer Krankheit hospitalisiert werden (25). Dabei sind die häufigsten Gründe für einen Krankenhausaufenthalt ein Krankheitsausbruch oder Rezidiv (62 %), Infektionen (36 %) und Behandlungskomplikationen (11 %) (25). Allgemein können Krankenhausaufenthalte sowohl die körperliche als auch die psychische Gesundheit beeinträchtigen, da sie häufig mit Ängsten, Depressionen und Stress verbunden sind und somit eine belastende Erfahrung darstellen (57, 58).

Ein Krankenhausaufenthalt stellt einen erheblichen Eingriff in den Alltag dar, schränkt die Selbstständigkeit der Patientin bzw. des Patienten ein, reduziert die Möglichkeiten zur Teilhabe am sozialen Leben und führt häufig zu vorübergehender oder längerfristiger Arbeitsunfähigkeit, was zusätzliche psychosoziale und ökonomische Belastungen mit sich bringen kann (57-59). Hospitalisierungen sind damit auch in der vorliegenden Indikation patientenrelevant.

Operationalisierung

Der Endpunkt „Jährliche Hospitalisierungsrate“ ist in der Studie MITIGATE definiert als die jährliche Rate der Hospitalisierungen innerhalb der 52-wöchigen RCP. Hierbei wurden nur Ereignisse einbezogen, die nach Ermessen der Prüferärztin oder des Prüferarztes einen Bezug zur IgG4-RD hatten (26). Die Analyse wurde mit den Patientinnen und Patienten des FAS durchgeführt (28).

Validität

Da die Hospitalisierung eindeutig definierte und objektiv zu bestimmende Ereignisse umfasst, unterliegt sie keinen subjektiven Verzerrungen. Somit ist die Validität dieses Endpunkts gewährleistet. In diversen vergangenen Nutzenbewertungsverfahren wurde der Endpunkt durch den G-BA zur Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt (80, 81).

IgG4-RD-Krankheitsaktivität

Patientenrelevanz

Die allgemeine Krankheitsaktivität bzw. das Krankheitsempfinden wurde im Rahmen der Studie MITIGATE mittels generischer Instrumente sowohl durch die Prüferärztin bzw. den Prüferarzt anhand des PhGA, als auch durch die Patientin bzw. den Patienten selbst anhand des PGA erhoben (28). Eine erhöhte IgG4-RD-Krankheitsaktivität ist klinisch bedeutsam, da sie mit entzündlichen und fibrotischen Prozessen einhergeht. Ein ausgeprägtes Krankheitsempfinden spiegelt hingegen die subjektive Belastung der Betroffenen wider (3, 37). Beide

Parameter erfassen unterschiedliche Dimensionen der Erkrankung. Eine gesteigerte Krankheitsaktivität kann sich in akuten Krankheitsschüben manifestieren, bleibt jedoch auch jenseits akuter Phasen von Bedeutung. Eine effektive Kontrolle der allgemeinen Krankheitsaktivität bzw. eine Verbesserung des Krankheitsempfindens durch eine geeignete Erhaltungstherapie ist somit auch relevant für den Gesundheitszustand der Betroffenen (3, 4, 7, 12-19).

Operationalisierung

Für den „Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung der allgemeinen Krankheitsaktivität gemäß PhGA VAS um ≥ 15 Punkte zu Woche 52“ hielt die Prüffärztin bzw. der Prüfungsarzt die allgemeine Krankheitsaktivität der Patientin bzw. des Patienten auf einer 100 mm langen VAS fest, um entsprechend keine Krankheitsaktivität bis hin zur maximalen Krankheitsaktivität zu erfassen. Zusätzlich ist die „Veränderung der PhGA VAS im Vergleich zur Baseline mittels Mixed model for repeated measures (MMRM)“ in Anhang 4-G dargestellt.

Für den patientenberichteten Endpunkt „Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung ihres Krankheitsempfindens gemäß PGA VAS um ≥ 15 Punkte zu Woche 52“ wurden die Patientinnen und Patienten gebeten ihr derzeitiges Krankheitsempfinden auf einer 100 mm langen VAS von „sehr gut“ bis „sehr schlecht“ anzugeben und dabei alle Aspekte ihrer IgG4-RD zu berücksichtigen. 15 Punkte entsprechen dem IQWiG-Responsekriterium von 15 % der Skalenbreite. Zusätzlich ist die „Veränderung der PGA VAS im Vergleich zur Baseline (MMRM)“ in Anhang 4-G dargestellt.

Die jeweiligen Analysen wurden mit den Patientinnen und Patienten des FAS durchgeführt (28, 36).

Validität

Der PhGA erfasst den klinischen Gesamteindruck der Prüffärztin bzw. des Prüfungsarztes, während der PGA das subjektive Krankheitsempfinden der Patientin bzw. des Patienten wiedergibt. Beide sind wesentliche etablierte und sich ergänzende Instrumente zur Beurteilung der Krankheitsaktivität und zur Überwachung der Behandlung (60-63). Zentrale Kenngrößen sind insbesondere die Konstruktvalidität, die Responsivität gegenüber klinischen Veränderungen sowie die Interrater-Reliabilität, die in unterschiedlichen Indikationen beschrieben wurden (64, 65). Der PGA wurde vom G-BA zur Bewertung anderer Autoimmunerkrankungen als patientenrelevant und valide betrachtet (66-69). Insgesamt handelt es sich daher bei der „IgG4-RD-Krankheitsaktivität“ um einen anhand valider Instrumente erhobenen Endpunkt.

Fatigue

Patientenrelevanz

Klinisch relevante Erschöpfung (Fatigue) gehören zu den häufigsten Symptomen und Beschwerden, an denen IgG4-RD-Patientinnen und Patienten leiden (11, 38, 70, 71). Ausgelöst wird die Fatigue u. a. durch Depressionen und Angstzustände, akute Lebererkrankungen, Diabetes mellitus und Schilddrüsenerkrankungen (72-75). Sowohl von Angstzuständen als auch von Diabetes mellitus sind jeweils etwa die Hälfte der IgG4-RD-Erkrankten betroffen (25,

38). Zudem gehören die Leber und die Schilddrüse zu den möglichen Organmanifestationen der IgG4-RD (3, 9, 76).

Fatigue vermindert zum einen die körperliche Leistungsfähigkeit, aber auch das emotionale Wohlbefinden, was beides Auswirkungen auf die soziale Teilhabe und die Arbeitsproduktivität hat. Somit verringert die Fatigue die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Alltagsfunktion der Betroffenen (77-80). Aufgrund dieser erheblichen Beeinträchtigung ist Fatigue als ein für IgG4-RD-Patientinnen und -Patienten relevantes Symptom einzustufen. Auch der G-BA erachtet diesen Endpunkt bei anderen entzündliche Autoimmunerkrankungen, wie der rheumatoiden Arthritis, als patientenrelevant und valide (81, 82).

Operationalisierung

Fatigue wurde anhand des generischen, patientenberichteten Fragebogens FACIT-Fatigue erhoben (28). Der FACIT-Fatigue besteht aus 13 Fragen über Auswirkungen von Fatigue auf die tägliche Aktivität und Funktionsfähigkeit, die von der Patientin bzw. dem Patienten in 5 Stufen von 0 = „gar nicht“ bis 4 = „sehr stark“ bewertet werden (83, 84). Der erhaltene Gesamtscore reicht von 0 bis 52 Punkte. Bedingt durch das Berechnungsverfahren bedeutet ein höherer Gesamtscore weniger Anzeichen und Auswirkungen einer Fatigue (83, 84).

Zur Darstellung des Endpunkts „Fatigue“ wurde die Responderanalyse „Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung der Fatigue gemäß FACIT-Fatigue Score um $\geq 7,8$ Punkte zu Woche 52“ herangezogen. 7,8 Punkte entsprechen dem IQWiG-Responsekriterium von 15 % der Skalenbreite. Zusätzlich ist in Anhang 4-G die „Veränderung des FACIT-Fatigue Scores im Vergleich zur Baseline (MMRM)“ dargestellt.

Die jeweiligen Analysen wurden mit den Patientinnen und Patienten des FAS durchgeführt (28, 36).

Validität

Validierungsstudien in verschiedenen Indikationen haben eine interne Konsistenz und Konstruktvalidität gegenüber anderen etablierten Instrumenten zur Messung von Fatigue sowie eine Test-Retest-Reliabilität gezeigt (83, 85-88). Der FACIT-Fatigue wurde in der Vergangenheit schon in diversen Anwendungsgebieten vom G-BA als patientenrelevant und valide anerkannt, darunter auch bei autoimmunen Erkrankungen (81, 82, 89-92). Aufgrund seiner Verständlichkeit und generischen Einsatzmöglichkeit ist der FACIT-Fatigue ein etabliertes, valides Instrument zur Messung von Fatigue, auch bei Patientinnen und Patienten mit IgG4-RD.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SF-36

Patientenrelevanz

Die Lebensqualität der IgG4-RD-Erkrankten wird sowohl durch die Manifestationen der Krankheit, den Nebenwirkungen der notwendigen Therapien, insbesondere hervorgerufen durch Glukokortikoide, und den (teilweise altersbedingten) Komorbiditäten wie Diabetes mellitus negativ beeinflusst (3, 9, 12, 25, 51, 52, 76). Nach § 2 Abs. 3 AM-NutzenV ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität als patientenrelevant definiert (35, 93).

Operationalisierung

In der Studie MITIGATE wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mit Hilfe des etablierten, generischen und patientenberichteten Fragebogens SF-36 untersucht (28). Der SF-36 erfasst insgesamt 36 Items in den 8 Gesundheitsbereichen körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperlicher Schmerz, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden. Aus diesen 8 Einzelscores werden 2 Summenscores gebildet: Der PCS umfasst die ersten 4 Gesundheitsbereiche und bildet die physische Gesundheit der Patientinnen und Patienten ab, während der MCS die letzten 4 Bereiche umfasst und die mentale Gesundheit beschreibt (94, 95).

Zur Darstellung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden die Responderanalysen „Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung der physischen Gesundheit gemäß SF-36 PCS um $\geq 9,7$ Punkte zu Woche 52“ und „Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung der mentalen Gesundheit gemäß SF-36 MCS um $\geq 9,6$ Punkte zu Woche 52“ herangezogen. 9,7 Punkte bzw. 9,6 Punkte entsprechen dem IQWiG-Responsekriterium von 15 % der Skalenbreite. Zusätzlich sind in Anhang 4-G die Veränderung des SF-36 PCS sowie des SF-36 MCS im Vergleich zur Baseline (MMRM) dargestellt sowie der „Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung in den Einzelkomponenten des SF-36 um jeweils ≥ 15 %“. Die Analysen wurden mit den Patientinnen und Patienten des FAS durchgeführt (28, 36).

Validität

Der SF-36 hat sich seit seiner Entwicklung als internationaler Standard etabliert und ist ein robustes und valides Messinstrument zur Bestimmung der Lebensqualität (47, 95, 96). Er weist eine interne Konsistenz, Konstruktvalidität und Test-Retest-Reliabilität auf (97, 98). Aufgrund seiner guten psychometrischen Eigenschaften, seiner Etablierung und der verhältnismäßig geringen Belastung beim Ausfüllen ist der SF-36 auch bei Patientinnen und Patienten mit IgG4-RD als geeignetes und valides Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anzusehen.

Sicherheitsrelevante Endpunkte

Die Kategorie Sicherheit umfasst die sicherheitsrelevanten Endpunkte sowie die „Inzidenz der Anti-Inebilizumab-Antikörper“.

Patientenrelevanz

UE haben einen unmittelbaren Einfluss auf den Gesundheitszustand der Patientinnen und Patienten und sind gemäß § 2 Abs. 3 AM-NutzenV als patientenrelevant anzusehen (2, 35).

Operationalisierung

Die Erfassung von UE und SUE begann mit der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung durch die Patientin bzw. den Patienten und dauerte bis zum Ende der Studienbesuche an. Ein UE ist jedes unerwünschte medizinische Ereignis im Zusammenhang mit der Anwendung einer Intervention, unabhängig davon, ob es als durch die Intervention verursacht betrachtet wird oder nicht. Die Kodierung erfolgte gemäß Medical dictionary for regulatory activities (MedDRA) Version 26.1 und die Einstufung des Schweregrads wurde anhand der CTCAE-Kriterien Version 5.0 vorgenommen (26). Klinisch relevante Ereignisse im Zusammenhang mit der IgG4-RD-Krankheitsaktivität oder einem Schub wurden nach Ermessen der Prüferärztin oder des Prüferarztes als (nicht-schwerwiegendes) UE dokumentiert.

Eine Krankheitsaktivität oder ein Schub der IgG4-RD, welche eines der SUE-Kriterien erfüllte – einschließlich eines Krankenhausaufenthalts für eine Behandlung eines IgG4-RD-Schubs – wurde nicht als SUE gemeldet, sofern dadurch kein Todesfall eintrat oder das Ereignis während des Screenings auftrat. Ein Krankenhausaufenthalt zur wahlweisen oder geplanten Behandlung einer bereits bestehenden Erkrankung, die sich im Vergleich zum Ausgangszustand nicht verschlechtert hatte, galt nicht als SUE.

Zur Darstellung der Sicherheit in der Nutzenbewertung wurden die sicherheitsrelevanten Endpunkte aus Tabelle 4-4 der Studie MITIGATE herangezogen. Die Analysen wurden mit den Patientinnen und Patienten des SAS durchgeführt (28, 36).

Validität

UE wurden objektiv und systematisch gemäß internationalen Standards (u. a. MedDRA, CTCAE) sowie in Übereinstimmung mit der Good Clinical Practice-Richtlinie erfasst und dokumentiert. Um die Interessen der Patientinnen und Patienten bestmöglich zu schützen, erfolgte eine Überprüfung der Sicherheitsdaten durch ein unabhängiges, externes AC. Dieses Komitee trug außerdem dazu bei, die Integrität und Auswertbarkeit der Studie sicherzustellen, indem es die laufende Durchführung kontinuierlich überwachte. Die Erhebungen sicherheitsrelevanter Endpunkte sind somit als valide anzusehen.

4.2.5.3 Metaanalysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Für Metaanalysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus ITT-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Metaanalysen 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 fünf 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 zum Beispiel Bayes'sche Verfahren, Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle oder das Beta-Binomialmodell^{6,7} in Erwägung gezogen werden.

Falls die für eine Metaanalyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Metaanalysen 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 verwendet⁸ 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 statistischer Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{9,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der

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

⁶ Lilienthal J, Sturtz S, Schurmann C et al. Bayesian random-effects meta-analysis with empirical heterogeneity priors for application in health technology assessment with very few studies. *Res Syn Methods* 2024; 15: 275-287.

⁷ IQWiG. Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023 [online]. IQWiG, Köln, 2023. <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>.

⁸ 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.

⁹ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (zum Beispiel 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).

Beschreiben Sie die für Metaanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern Informationen zur eingesetzten Methodik für Metaanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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.

Sofern Informationen zu durchgeführten Sensitivitätsanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Zur Untersuchung der Robustheit der Ergebnisse wurden in der Studie MITIGATE nachfolgende Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen sind im Rahmen dieses Nutzendossiers ergänzend dargestellt und wurden nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

IgG4-RD-Krankheitsschübe

Für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten behandelten und durch ein AC bestimmten IgG4-RD-Schub“ wurden folgende Sensitivitätsanalysen durchgeführt:

- Zeit bis zum ersten behandelten und durch ein AC bestimmten IgG4-RD-Schub, einschließlich IgG4-RD-bedingtem Tod und vorzeitigem Abbruch wegen subjektiver mangelnder Wirksamkeit
- Zeit bis zum ersten behandelten und durch ein AC bestimmten IgG4-RD-Schub, Zensurierung von Patientinnen und Patienten mit jeglicher IgG4-RD-bedingten Behandlung oder jeglicher ausgeschlossenen Behandlung vor dem Schub
- Zeit bis zum ersten behandelten und durch ein AC bestimmten IgG4-RD-Schub, einschließlich IgG4-RD-bedingtem Tod, vorzeitigem Abbruch wegen subjektiver mangelnder Wirksamkeit und jeglicher IgG4-RD-bedingten Behandlung
- Zeit bis zum ersten behandelten und durch ein AC bestimmten IgG4-RD-Schub, Datum des Schubbeginns definiert als frühestes Datum der Symptome/Befunde

Ferner wurden für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen und Patienten, die zu Woche 52 eine schubfreie und kortikosteroidfreie Komplettremission erreichten“ folgende Sensitivitätsanalysen durchgeführt:

- Anteil der Patientinnen und Patienten, die zu Woche 52 eine schubfreie und behandlungsfreie Komplettremission erreichten
- Anteil der Patientinnen und Patienten, die zu Woche 52 eine schubfreie und behandlungsfreie Komplettremission erreichten, mit IgG4-RD RI-Score = 0

Die Sensitivitätsanalysen sind im SAP präspezifiziert und die jeweiligen Operationalisierungen sind in Tabelle 4-24 dargestellt. Die Sensitivitätsanalysen wurden mit den Patientinnen und Patienten des FAS durchgeführt (28, 36).

Glukokortikoid-Behandlung

Für den Endpunkt „Behandlung mit Glukokortikoiden bei IgG4-RD-Schüben oder zur Erhaltung (Gesamtdosierung)“ wurde folgende Sensitivitätsanalyse durchgeführt:

- Behandlung mit Glukokortikoiden bei IgG4-RD-Schüben oder zur Erhaltung (tägliche Dosierung)

Ferner wurde für den Endpunkt „Jegliche Behandlung mit Glukokortikoiden (Gesamtdosierung)“ die folgende Sensitivitätsanalyse durchgeführt:

- Jegliche Behandlung mit Glukokortikoiden (tägliche Dosierung)

Die Sensitivitätsanalyse zur „Behandlung mit Glukokortikoiden bei IgG4-RD-Schüben oder zur Erhaltung (Gesamtdosierung)“ ist im SAP präspezifiziert. Die Sensitivitätsanalyse zum post-hoc betrachteten Endpunkt „Jegliche Behandlung mit Glukokortikoiden (Gesamt-

dosierung)“ ist aus Konsistenzgründen entsprechend berichtet. Die jeweiligen Operationalisierungen sind in Tabelle 4-30 dargestellt. Die Sensitivitätsanalysen wurden mit den Patientinnen und Patienten des FAS durchgeführt (28, 36).

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 (zum Beispiel 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- beziehungsweise 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 Metaanalysen 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 beziehungsweise –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sofern für die Krankheitsschwere mehrere Definitionen beziehungsweise Operationalisierungen vorliegen, ist eine Auswahl zu begründen. Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, sollten diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen zu den im Studienprotokoll festgelegten Stratifikationsfaktoren sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Grundsätzlich soll für die Definition beziehungsweise Operationalisierung der Subgruppen einschließlich der Trennwerte auf a priori geplante und in Studienunterlagen festgelegte Subgruppenanalysen zurückgegriffen werden.

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 beziehungsweise 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.

Sofern Informationen zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

In Tabelle 4-5 sind die für die Studie MITIGATE dargestellten Subgruppenanalysen aufgeführt. Subgruppenanalysen wurden für den primären Endpunkt sowie für 3 sekundäre Endpunkte präspezifiziert.

Tabelle 4-5: Subgruppenanalysen für die Studie MITIGATE

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen in der Studie MITIGATE
Alter ^a	<ul style="list-style-type: none"> • < 65 Jahre • ≥ 65 Jahre
Geschlecht ^a	<ul style="list-style-type: none"> • Weiblich • Männlich
Region 1 ^a	<ul style="list-style-type: none"> • USA • Nicht-USA
Region 2 ^a	<ul style="list-style-type: none"> • EU • Nicht-EU
Region 3 ^a	<ul style="list-style-type: none"> • Asien • Nicht-Asien
Region 4 ^b	<ul style="list-style-type: none"> • Japan • Nicht-Japan
IgG4-Konzentrationen im Serum zu Studienbeginn ^a	<ul style="list-style-type: none"> • < Median • ≥ Median
IgG4-RD-Manifestation ^a	<ul style="list-style-type: none"> • Neu diagnostiziert • Rezidivierend
<p>a: Präspezifizierte Subgruppe gemäß SAP der Studie MITIGATE</p> <p>b: Subgruppe wurde nicht im SAP der Studie MITIGATE präspezifiziert, jedoch im CSR berichtet.</p> <p>Quellen: (26, 28, 36)</p>	

Im Rahmen dieses Nutzendossiers wurden Subgruppenanalysen für die in Tabelle 4-5 gekennzeichneten Subgruppenmerkmale herangezogen: Alter, Geschlecht, Region 1, Region 2,

Region 3, Region 4, IgG4-Konzentration im Serum zu Studienbeginn und IgG4-RD-Manifestation. Die Subgruppenanalysen der Regionen wurden umfassend dargestellt, um eine vollständige Berichterstattung sicherzustellen. Die Subgruppen zu „IgG4-Konzentration im Serum zu Studienbeginn“ und „IgG4-RD-Manifestation“ wurden als Merkmale der Krankheitschwere dargestellt, da Patientinnen und Patienten mit signifikant erhöhten IgG4-Konzentrationen im Serum und/oder einer Krankheitsanamnese mit Rezidiven ein erhöhtes Schubrisiko aufweisen (12, 15).

Die Trennpunkte von quantitativen Subgruppenmerkmalen wurden entsprechend ihrer Präspezifizierung gemäß SAP gewählt. Mit dem Subgruppenmerkmal „IgG4-RD-Manifestation“ wurde zudem der Stratifikationsfaktor der Studie MITIGATE berücksichtigt.

Die Subgruppenanalysen wurden unter Verwendung desselben Modells wie für die Hauptanalysen durchgeführt, sofern nicht anders in den jeweiligen Subgruppenergebnissen vermerkt. Zur Berechnung des Interaktions-p-Wertes wurde die Interaktion aus Behandlung und Subgruppe als zusätzliche Kovariable in das jeweilige statistische Modell aufgenommen. Für die Subgruppenanalysen der UE basiert der Interaktions-p-Wert auf dem Zelen's exaktem Test für gleiche Odds Ratios (OR). Im Zuge der Subgruppenanalysen wurden mögliche Effektmodifikationen bezüglich der Effektschätzer mit Hilfe des Interaktions-p-Wertes untersucht und tabellarisch dargestellt. Bei Vorliegen einer statistisch signifikanten Interaktion (p-Wert < 0,05) wurden die Ergebnisse für die jeweiligen Subgruppen separat beschrieben. Die Ergebnisse für Subgruppenanalysen, für die sich keine statistisch signifikante Interaktion zeigte, sind in Anhang 4-G dargestellt.

Subgruppenanalysen wurden nur dann durchgeführt, sofern jede Subgruppe mindestens 10 Patientinnen und Patienten umfasste oder im Rahmen von binären Analysen oder Überlebenszeitanalysen mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen auftraten (93). Die Subgruppenanalysen wurden für dieses Nutzendossier für alle Hauptanalysen durchgeführt. Für die Sensitivitätsanalysen (Abschnitt 4.2.5.4) wurden keine Subgruppen analysiert. Für die Auswertung der sicherheitsrelevanten Endpunkte nach SOC/PT wurden Subgruppenanalysen nur dann durchgeführt, wenn der Effekt der zugehörigen Hautanalyse statistisch signifikant (p-Wert < 0,05 bzw. das KI des jeweiligen Effektschätzers inkludiert den Nulleffekt nicht) war.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Methoden zur Durchführung indirekter Vergleiche entwickelt. 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 darstellen¹⁰. Eine Ausnahme stellt das Vorliegen eines dramatischen Effekts

¹⁰ 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.

dar. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher et al. (1997)¹¹ oder komplexere Netzwerk-Metaanalysen (auch als „MTC Metaanalysen“ oder „Multiple Treatment Metaanalysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Gängige Verfahren für Netzwerk-Metaanalysen sind hierbei Bayes'sche Methoden nach Lu und Ades (2004)¹² sowie frequentistische Methoden nach Rücker (2012)¹³.

Zur Durchführung frequentistischer Netzwerk-Metaanalysen hat sich seit einiger Zeit das Programm netmeta¹⁴ etabliert. Wie in paarweisen Metaanalysen sollte auch bei Netzwerk-Metaanalysen standardmäßig ein Modell mit zufälligen Effekten gewählt werden.

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 nur durch Zufall erklärbar ist¹⁵.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators beziehungsweise der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{16, 17, 18}

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

¹¹ 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.

¹² Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹³ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹⁴ Balduzzi S, Rücker G, Nikolakopoulou A, Papakonstantinou T, Salanti G, Efthimiou O, Schwarzer G. netmeta: An R Package for Network Meta-Analysis Using Frequentist Methods. *Journal of Statistical Software* 2023; 106(2):1-40.

¹⁵ Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹⁶ 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.

¹⁷ 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

¹⁸ 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.

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und gegebenenfalls Begründung für die Auswahl.*
- *Genauere 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 (gegebenenfalls inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages et cetera; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Sofern Informationen zur zugrunde liegenden Methodik des indirekten Vergleichs im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dossiers darauf zu verweisen.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
MITIGATE (NCT04540497)	ja	ja	laufend	ca. 8 Jahre Beginn: 04.12.2020 1. Datenschnitt: für OLP 09.02.2024 für RCP 09.04.2024 Finaler Datenschnitt: Sobald alle Teilnehmerinnen und Teilnehmer die Studie abgeschlossen oder vorzeitig abgebrochen haben	Interventionsarm: Inebilizumab 300 mg i.v. an Tag 1 und Tag 15, anschließend alle 6 Monate Kontrollarm: Placebo
Pediatric IgG4-RD study (NCT07222553)	nein	ja	laufend (noch keine Rekrutierung)	ca. 5 Jahre Beginn: 27.02.2026 (geplant)	Interventionsarm: Inebilizumab i.v. an Tag 1 und Tag 15, anschließend alle 6 Monate; 8 mg/kg für Patientinnen und Patienten ≤ 37,5 kg Körpergewicht; 300 mg für Patientinnen und Patienten > 37,5 kg Körpergewicht

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, das heißt, zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Information in Tabelle 4-6 repräsentiert den Stand vom 16.12.2025.

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

Sofern Ausschlussgründe für Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Pediatric IgG4-RD study (NCT07222553)	A1 andere Population (Kinder von 2 Jahren bis unter 18 Jahren)

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Recherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (das heißt über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Recherche 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 drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

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

Sofern Angaben zu Studien aus der bibliographischen Recherche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

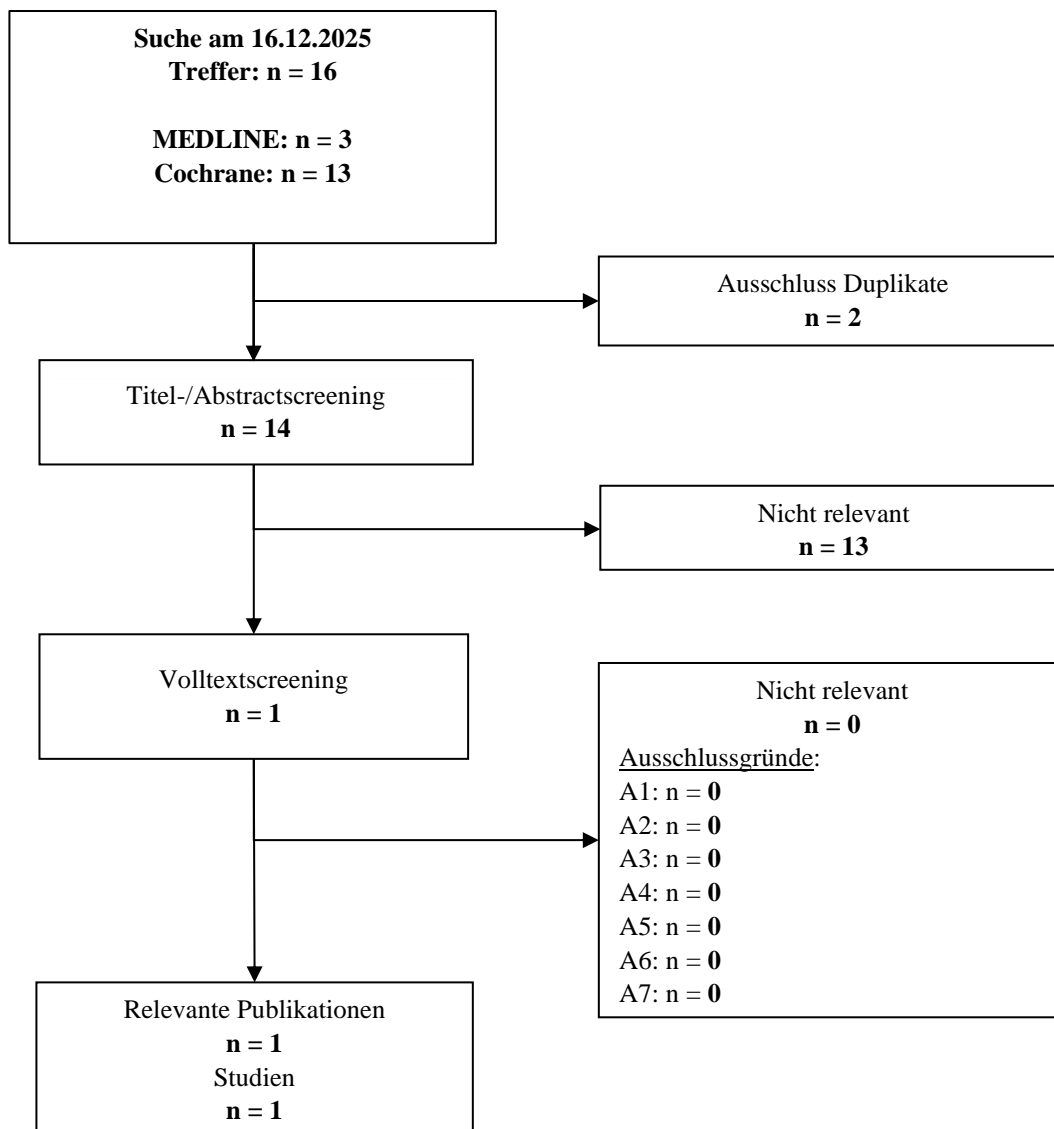


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Inebilizumab wurde am 16.12.2025 durchgeführt und erzielte mit den in Anhang 4-A hinterlegten Suchstrategien insgesamt 16 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate ($n = 2$) verblieben 14 Treffer, welche unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien gesichtet wurden. Im Zuge des Titel- und Abstractscreenings wurden 13 Treffer als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Der verbleibende Treffer wurde im Volltext gesichtet und als relevant eingeschlossen. Es handelt sich hierbei um eine Publikation zur Studie MITIGATE (99).

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 Studienregiste/Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (zum Beispiel Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse et cetera). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
MITIGATE (NCT04540497)	ClinicalTrials.gov: NCT04540497 (100) CTIS: 2023-508290-81-00 (101) EU-CTR: 2020-000417-33 (102)	ja	ja	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, das heißt zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Information in Tabelle 4-8 repräsentiert den Stand vom 16.12.2025.

Über das Clinical Data Suchportal der EMA konnten keine zusätzlichen bewertungsrelevanten Dokumente identifiziert werden.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (zum Beispiel Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche beziehungsweise Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses				

Für die in der bibliografischen Literaturrecherche und der Studienregistersuche identifizierte Studie MITIGATE, die im vorliegenden Anwendungsgebiet als relevant in den Studienpool eingeschlossen wurde, wurde eine Suche nach zusätzlichen Informationen am 16.12.2025 auf der Internetseite des G-BA durchgeführt. Die Studie MITIGATE wurde lediglich in einem Verfahren (Vorgangsnummer: 2022-08-01-D-853) als ausgeschlossene Studie referenziert, aber nicht näher beschrieben.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, das heißt, zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Information in Tabelle 4-9 repräsentiert den Stand vom 16.12.2025.

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. 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 gegebenenfalls 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.

Sofern Angaben zum resultierenden Studienpool aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert						
MITIGATE	ja	ja	nein	ja (26)	ja (100-102)	ja (99)
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. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Sofern Informationen zum Studiendesign und zur Studienpopulation im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
MITIGATE	RCT, doppelblind, multizentrisch, placebokontrolliert, Phase-III	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit IgG4-RD	Gesamtpopulation: n = 135, davon Inebilizumab: n = 68 Placebo: n = 67	Screeningphase (bis zu 4 Wochen), RCP (52 Wochen), anschließend optionale OLP (3 Jahre) oder SFUP (2 Jahre)	Argentinien, Australien, China, Deutschland, Frankreich, Israel, Japan, Italien, Kanada, Mexiko, Niederlande, Polen, Spanien, Türkei, UK und USA 12/2020 – Studie derzeit noch laufend Datenschnitt für RCP: 09.04.2024	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum ersten behandelten und durch ein AC bestimmten IgG4-RD-Schub <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Jährliche Rate an IgG4-RD-Schüben • Komplettremission • Zeit bis zum Behandlungsbeginn • Glukokortikoid-Behandlung • Sicherheitsrelevante Endpunkte • Anti-Inebilizumab-Antikörperbildung <p><u>Ausgewählte explorative Endpunkte^a:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Jährliche Hospitalisierungsrate • Allgemeine Krankheitsaktivität gemäß PhGA bzw. Krankheitsempfinden gemäß PGA • Gesundheits-bezogene

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						Lebensqualität anhand SF-36 PCS und MCS <ul style="list-style-type: none"> • Fatigue gemäß FACIT-Fatigue
a: Eine vollständige Auflistung der explorativen Endpunkte ist in Anhang 4-E zu finden. Hier aufgelistet sind die explorativen Endpunkte, die in diesem Nutzendossier dargestellt werden. Quellen: (26, 28)						

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

Studie	Inebilizumab	Placebo	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
MITIGATE	<p>RCP</p> <p>Inebilizumab i.v. 300 mg zu Tag 1, Tag 15 und in Woche 26 der 52-wöchigen RCP</p> <p>OLP</p> <p>Patientinnen und Patienten, die die RCP abgeschlossen hatten, erhielten die Möglichkeit, an einer 3-jährigen OLP teilzunehmen. Die Patientinnen und Patienten erhielten an OLP-Tag 1 Inebilizumab und an OLP-Tag 15 Placebo, gefolgt von Inebilizumab alle 6 Monate bis zum Ende der OLP</p>	<p>RCP</p> <p>Placebo i.v. zu Tag 1, Tag 15 und in Woche 26 der 52-wöchigen RCP</p> <p>OLP</p> <p>Patientinnen und Patienten, die die RCP abgeschlossen hatten, erhielten die Möglichkeit, an einer 3-jährigen OLP teilzunehmen. Die Patientinnen und Patienten erhielten an OLP-Tag 1 und OLP-Tag 15 Inebilizumab, gefolgt von Inebilizumab alle 6 Monate bis zum Ende der OLP</p>	<p>Vorbehandlung eines akuten Schubs</p> <p>Während der Screeningphase mussten alle Patientinnen und Patienten für mindestens 3 Wochen eine Behandlung eines akuten Schubs mit Glukokortikoiden erhalten haben. Diese Glukokortikoid-Behandlung konnte entweder neu begonnen worden sein oder eine vorherige Erhaltungsdosis von ≤ 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent wurde erhöht. Die Glukokortikoid-Behandlung für den jüngsten Schub durfte zu keinem Zeitpunkt 60 mg/Tag Prednison oder Äquivalent überschritten haben. Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt der Einwilligung Glukokortikoide zur Behandlung eines jüngsten Schubs erhielten, waren nicht teilnahmeberechtigt, wenn diese Behandlung bereits länger als 4 Wochen gedauert hatte.</p> <p>Die Patientinnen und Patienten wurden vor der Randomisierung auf eine Dosis von 20 mg/Tag Prednison oder Äquivalent eingestellt.</p> <p>Nach der Randomisierung begannen alle Patientinnen und Patienten mit einem obligatorischen, schrittweisen Ausschleichen der Dosis (Reduktionsphase) gemäß CSP, welches nach 8 Wochen zum Absetzen des Glukokortikoid-Präparats führte.</p> <p>Glukokortikoid-Reduktionsphase (8 Wochen): Die Patientinnen und Patienten erhielten zu Beginn der RCP 20 mg/Tag Glukokortikoide PO (z. B. Prednison). Die Dosis der Glukokortikoide wurde nach dem folgenden Schema reduziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Woche 1–2: 20 mg/Tag Glukokortikoide PO • Woche 3–4: 15 mg/Tag Glukokortikoide PO • Woche 5–6: 10 mg/Tag Glukokortikoide PO • Woche 7–8: 5 mg/Tag Glukokortikoide PO

Studie	Inebilizumab	Placebo	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
			<p>Prämedikation Während der RCP wurden alle Patientinnen und Patienten vor der Gabe der Prüfmedikation (Tag 1, Tag 15 und Woche 26) mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kortikosteroiden i.v. (z. B. Methylprednisolon 100 mg) • Antihistaminika PO (z. B. Diphenhydramin 25–50 mg) • Antipyretika PO (z. B. Paracetamol 500–650 mg) <p>prophylaktisch behandelt, um das Risiko von infusionsbedingten Reaktionen zu verringern.</p> <p>Erlaubte Begleitmedikation Die Patientinnen und Patienten erhielten alle Arzneimittel, einschließlich Behandlungen für IgG4-RD, die die Prüffärztin oder der Prüfarzt als notwendig für ihre Gesundheit und ihr Wohlbefinden erachtete.</p> <p>Ausgeschlossene (verbotene) Begleitmedikation Die Einnahme ausgeschlossener Begleitmedikation erforderte das Absetzen des Prüfpräparats, dies war bzw. waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Anwendung von Glukokortikoiden außerhalb einer neuen oder sich verschlimmernden IgG4-RD-Aktivität. Ausnahmen hiervon waren: <ul style="list-style-type: none"> ○ Orale Glukokortikoid-Behandlung für ≤ 2 Wochen (für jeden Zweck) ○ Glukokortikoide in einer Dosis von $\leq 2,5$ mg Prednison oder Äquivalent zur Behandlung von Nebenniereninsuffizienz (Mineralokortikoide sind zulässig) oder Unverträglichkeit gegenüber einer Kortikosteroidreduktion (in diesem Fall sollte die reduzierte Steroid-Behandlung entsprechend der Verträglichkeit fortgesetzt werden). Glukokortikoide in jeder Dosis sollten nicht zur Vorbeugung von IgG4-RD-bedingten Schüben fortgesetzt werden. ○ Inhalative, intranasale oder topische Kortikosteroide ○ Bis zu 2 intraartikuläre Steroid-Injektionen, die 40 mg Prednisolon

Studie	Inebilizumab	Placebo	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
			<p>oder Äquivalent pro Injektion nicht überschritten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Andere biologische oder nicht-biologische Immunsuppressiva als Glukokortikoide, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil, Cyclosporin, Methotrexat, Leflunomid, Cyclophosphamid, Rituximab, Etanercept, Adalimumab, Infliximab, Certolizumab Pegol, Golimumab, Abatacept und Tocilizumab • Virale Lebendimpfstoffe oder lebende therapeutische Infektionserreger <p>IgG4-RD-Schubbehandlung während der Studie</p> <p>Die Wahl der Behandlung von Schüben lag im Ermessen der Prüfarztin bzw. des Prüfarztes. Die Verwendung von Glukokortikoiden in einer Dosis von mehr als 40 mg/Tag Prednison oder Äquivalent oder über einen Zeitraum von mehr als 8 Wochen, einschließlich der Reduktionsphase bis zum Absetzen, erforderte das Absetzen der Prüfmedikation. Die Verwendung einer ausgeschlossenen immunsuppressiven Behandlung für Schübe erforderte das Absetzen der Prüfmedikation.</p>
Quelle: (26)			

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Charakteristika Parameter	Inebilizumab (N = 68)	Placebo (N = 67)
Demografische Charakteristika		
Alter (Jahre)		
MW	58,2	58,2
SD	11,5	12,2
Median	59,5	58,0
Min.; Max.	24; 80	32; 80
< 65 (%)	47 (69,1)	46 (68,7)
≥ 65 (%)	21 (30,9)	21 (31,3)

Charakteristika Parameter	Inebilizumab (N = 68)	Placebo (N = 67)
Geschlecht, n (%)		
Weiblich	29 (42,6)	18 (26,9)
Männlich	39 (57,4)	49 (73,1)
Ethnie, n (%)		
Amerikanisch-indianisch oder Ureinwohner Alaskas	2 (2,9)	0 (0,0)
Asiatisch	38 (55,9)	25 (37,3)
Schwarz oder Afroamerikaner	0 (0,0)	1 (1,5)
Ureinwohner Hawaiis oder andere pazifische Insulaner	1 (1,5)	0 (0,0)
Weiß ^a	21 (30,9)	32 (47,8)
Andere	2 (2,9)	2 (3,0)
Unbekannt	0 (0,0)	1 (1,5)
Nicht berichtet ^b	4 (5,9)	6 (9,0)
Ethnische Herkunft, n (%)		
Hispanisch oder lateinamerikanisch	8 (11,8)	8 (11,9)
Nicht-hispanisch oder nicht-lateinamerikanisch ^a	56 (82,4)	53 (79,1)
Nicht berichtet ^b	4 (5,9)	6 (9,0)
Gewicht (kg)		
MW	69,41	74,66
SD	18,04	16,60
Median	66,25	73,00
Min.; Max.	40,0; 143,0	35,1; 113,9
Größe (cm)		
MW	166,68	169,42
SD	9,68	11,25
Median	167,00	170,20
Min.; Max.	149,0; 195,0	148,6; 196,0
BMI (kg/m²)		
MW	24,86	25,94
SD	5,72	5,12
Median	24,40	25,20
Min.; Max.	17,7; 51,0	15,9; 40,7
BMI-Kategorie, n (%)		
Untergewicht (< 18,5 kg/m ²)	5 (7,4)	3 (4,5)
Normalgewicht (18,5 bis < 25 kg/m ²)	34 (50,0)	29 (43,3)
Übergewicht (25,0 bis < 30 kg/m ²)	19 (27,9)	23 (34,3)
Starkes Übergewicht (≥ 30 kg/m ²)	10 (14,7)	12 (17,9)
Region USA vs. nicht-USA, n (%)		
USA	7 (10,3)	14 (20,9)
Nicht-USA	61 (89,7)	53 (79,1)

Charakteristika Parameter	Inebilizumab (N = 68)	Placebo (N = 67)
Region EU vs. nicht-EU, n (%)		
EU	20 (29,4)	26 (38,8)
Nicht-EU	48 (70,6)	41 (61,2)
Region Asien vs. nicht-Asien, n (%)		
Asien	34 (50,0)	18 (26,9)
Nicht-Asien	34 (50,0)	49 (73,1)
Region Japan vs. nicht-Japan, n (%)		
Japan	20 (29,4)	7 (10,4)
Nicht-Japan	48 (70,6)	60 (89,6)
Krankheitsspezifische Charakteristika		
IgG4-RD-Manifestation, n (%)		
Neu diagnostiziert	31 (45,6)	31 (46,3)
Rezidivierend	37 (54,4)	36 (53,7)
Krankheitsdauer (Jahre)		
MW	2,64	2,54
SD	3,73	3,06
Median	0,80	0,90
Min.; Max.	0,1; 20,5	0,1; 12,5
Anzahl der jemals von IgG4-RD betroffenen Organe, n (%)		
2	15 (22,1)	7 (10,4)
3	12 (17,6)	15 (22,4)
4	12 (17,6)	19 (28,4)
5	10 (14,7)	9 (13,4)
6	10 (14,7)	8 (11,9)
7	4 (5,9)	1 (1,5)
8	4 (5,9)	2 (3,0)
9	0 (0,0)	1 (1,5)
10	0 (0,0)	2 (3,0)
11	1 (1,5)	2 (3,0)
13	0 (0,0)	1 (1,5)
Liste der zuvor betroffenen Organe, n (%)		
Bauchaorta	7 (10,3)	5 (7,5)
Gallengänge	18 (26,5)	25 (37,3)
Extraokularer Muskel	5 (7,4)	7 (10,4)
Niere	23 (33,8)	23 (34,3)
Tränendrüsen	30 (44,1)	22 (32,8)
Leber	3 (4,4)	7 (10,4)
Lunge	16 (23,5)	19 (28,4)
Lymphknoten	31 (45,6)	36 (53,7)
Mastoidhöhle oder Mittelohr	1 (1,5)	4 (6,0)
Mediastinum (fibrosierende Mediastinitis)	1 (1,5)	1 (1,5)
Mesenterium (sklerosierende Mesenteritis)	2 (2,9)	2 (3,0)

Charakteristika Parameter	Inebilizumab (N = 68)	Placebo (N = 67)
Nasenhöhle	7 (10,3)	11 (16,4)
Orbita (ohne Tränendrüse)	5 (7,4)	10 (14,9)
Pachymeninx	1 (1,5)	0 (0,0)
Bauchspeicheldrüse	35 (51,5)	35 (52,2)
Ohrspeicheldrüsen	20 (29,4)	13 (19,4)
Perikard	1 (1,5)	1 (1,5)
Hypophyse	2 (2,9)	0 (0,0)
Pleura	2 (2,9)	6 (9,0)
Retroperitoneum	10 (14,7)	8 (11,9)
Sinus	15 (22,1)	16 (23,9)
Haut	2 (2,9)	4 (6,0)
Unterzungendrüsen	6 (8,8)	6 (9,0)
Unterkieferdrüsen	37 (54,4)	29 (43,3)
Thorax-Aorta	0 (0,0)	1 (1,5)
Schilddrüse	2 (2,9)	3 (4,5)
Andere Organe	13 (19,1)	21 (31,3)
Patientinnen und Patienten mit vorheriger Biopsie, n (%)		
Ja	59 (86,8)	57 (85,1)
Nein	9 (13,2)	10 (14,9)
Anzahl der Organe, mit vorheriger Biopsie, n (%)		
n	59	57
1	33 (55,9)	31 (54,4)
2	20 (33,9)	17 (29,8)
3	5 (8,5)	9 (15,8)
5	1 (1,7)	0 (0,0)
Organe, mit vorheriger Biopsie, n (%)		
n	59	57
Bauchaorta	0 (0,0)	1 (1,8)
Gallenbaum	4 (6,8)	3 (5,3)
Extraokularer Muskel	1 (1,7)	1 (1,8)
Niere	4 (6,8)	7 (12,3)
Tränendrüsen	12 (20,3)	8 (14,0)
Leber	0 (0,0)	2 (3,5)
Lungen	5 (8,5)	4 (7,0)
Lymphknoten	11 (18,6)	15 (26,3)
Mesenterium (sklerosierende Mesenteritis)	1 (1,7)	0 (0,0)
Nasenhöhle	3 (5,1)	2 (3,5)
Orbita (ohne Tränendrüse)	1 (1,7)	4 (7,0)
Pachymeninx	1 (1,7)	0 (0,0)
Bauchspeicheldrüse	18 (30,5)	17 (29,8)
Ohrspeicheldrüsen	1 (1,7)	2 (3,5)
Perikard	0 (0,0)	1 (1,8)
Pleura	1 (1,7)	3 (5,3)

Charakteristika Parameter	Inebilizumab (N = 68)	Placebo (N = 67)
Retroperitoneum	5 (8,5)	3 (5,3)
Sinus	5 (8,5)	2 (3,5)
Haut	2 (3,4)	3 (5,3)
Unterzungendrüsen	1 (1,7)	0 (0,0)
Unterkieferdrüsen	11 (18,6)	7 (12,3)
Schilddrüse	0 (0,0)	1 (1,8)
Andere Organe	6 (10,2)	6 (10,5)
Höchster bekannter IgG4-Serumspiegel (g/l)		
n	59	60
MW	6,882	7,389
SD	7,724	7,614
Median	4,040	4,240
Min.; Max.	0,10; 30,70	0,30; 36,10
< Median (%)	30 (50,8)	29 (48,3)
≥ Median (%)	29 (49,2)	31 (51,7)
ELF-Score zur Baseline		
n	54	55
MW	9,026	8,879
SD	0,825	0,897
Median	9,055	8,800
Min.; Max.	7,14; 11,18	7,21; 10,99
< Median (%)	24 (44,4)	30 (54,5)
≥ Median (%)	30 (55,6)	25 (45,5)
IgG4-RD RI-Score zur Baseline		
MW	5,4	6,0
SD	4,0	4,0
Median	5,0	5,0
Min.; Max.	0; 19	0; 16
Vorherige nicht-Glukokortikoid-Therapie bei IgG4-RD, n (%)		
Ja	17 (25,0)	20 (29,9)
Nein	51 (75,0)	47 (70,1)
<p>a: Die Daten zur Ethnie oder ethnischen Herkunft von 3 Patientinnen und Patienten aus den Niederlanden durften aufgrund lokaler Vorschriften nicht erhoben werden und wurden als „Weiß“ bzw. „nicht-hispanisch oder nicht-lateinamerikanisch“ erfasst.</p> <p>b: Die Daten zur Ethnie oder ethnischen Herkunft von 10 Patientinnen und Patienten aus Frankreich durften gemäß den örtlichen Vorschriften nicht erhoben werden und wurden als „Nicht berichtet“ erfasst.</p> <p>Datenschnitt: 09.04.2024</p> <p>Quelle: (26)</p>		

Tabelle 4-14: Expositionsdauer und Adhärenz in der Studie MITIGATE (RCP, SAS) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Parameter	Inebilizumab (N = 68)	Placebo (N = 67)
Anzahl an erhaltenen Dosen, n (%)		
1	4 (5,9)	0 (0,0)
2	6 (8,8)	15 (22,4)
3	58 (85,3)	52 (77,6)
Expositionsdauer (in Tagen)^a		
MW	250,4	235,6
SD	64,9	71,6
Median	272,0	272,0
Min; Max	90; 350	103; 333
Adhärenz (%)^b		
MW	96,57	95,02
SD	11,36	11,97
Median	100,00	100,00
Min; Max	50,0; 100,0	66,7; 100,0
<p>a: Die Expositionsdauer für Inebilizumab ist definiert als: Datum der letzten Dosis – Datum der ersten Dosis + 90 Tage.</p> <p>b: Die Adhärenz einer Patientin oder eines Patienten ist definiert als: Anzahl der erhaltenen Dosen/Anzahl der im CSP geplanten Dosen x 100.</p> <p>Datenschnitt: 09.04.2024</p> <p>Quelle: (26)</p>		

Tabelle 4-15: Protokollabweichungen in der Studie MITIGATE (RCP, FAS) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Parameter	Inebilizumab N = 68 n (%)	Placebo N = 67 n (%)
Patientinnen und Patienten mit jeglichen kritischen und/oder erheblichen Protokollabweichungen	20 (29,4)	24 (35,8)
Patientinnen und Patienten mit jeglichen kritischen Protokollabweichungen	7 (10,3)	6 (9,0)
SUE	7 (10,3)	6 (9,0)

Endpunkt Parameter	Inebilizumab N = 68 n (%)	Placebo N = 67 n (%)
Patientinnen und Patienten mit jeglichen erheblichen Protokollabweichungen, nach Gründen	16 (23,5)	22 (32,8)
Einschlusskriterien nicht erfüllt	4 (5,9)	0 (0,0)
Ausgeschlossene Medikation erhalten	3 (4,4)	2 (3,0)
Einwilligungserklärung	5 (7,4)	12 (17,9)
In Bezug auf das Prüfpräparat	2 (2,9)	3 (4,5)
Kein Rückzug der Teilnahme, jedoch waren Kriterien dafür erfüllt	2 (2,9)	3 (4,5)
In Bezug auf das Studienverfahren	6 (8,8)	9 (13,4)
Patientinnen und Patienten mit erheblichen Protokollabweichungen in Bezug auf die Kortikosteroid-Reduktion ^a	6 (8,8)	7 (10,4)
<p>Kritische Protokollabweichung: Eine Abweichung, die eine erhebliche Abweichung von der guten klinischen Praxis darstellte und zu einer lebensbedrohlichen Gefahr für eine einzelne Patientin oder einen einzelnen Patienten führte oder bei der die Sicherheit oder das Wohlergehen der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer gefährdet war oder erheblich gefährdet sein konnte oder die dazu führte, dass ein erheblicher Teil der Daten der klinischen Studie potenziell unzuverlässig war.</p> <p>Erhebliche Protokollabweichung: Eine Abweichung, die zu einer nicht lebensbedrohlichen Schädigung einer einzelnen Patientin oder eines einzelnen Patienten geführt hat oder hätte führen können oder die die Sicherheit und das Wohlergehen der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer oder die Zuverlässigkeit der Daten der klinischen Studie beeinträchtigen könnte. Das Ereignis stellte kein erhebliches Risiko für das Gesamtprojekt, die allgemeine Patientensicherheit oder die allgemeine Datenqualität/-integrität dar.</p> <p>a: Die Gesamtdosis oder Dauer der Steroid-Reduktion weicht um mehr als 20 % vom im Protokoll festgelegten Reduktionsschema ab.</p> <p>Datenschnitt: 09.04.2024</p> <p>Quelle: (26)</p>		

Tabelle 4-16: Beobachtungsdauern (in Tagen) für die Endpunkte der Studie MITIGATE (RCP) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Parameter	Inebilizumab (N = 68)	Placebo (N = 67)
Todesfälle		
MW	367,2	370,7
Median	378,0	373,0
Min.; Max.	15; 455	157; 434
Zeit bis zum ersten behandelten und durch ein AC bestimmten IgG4-RD-Schub		
MW	329,9	237,9
Median	364,0	246,0
Min.; Max.	15; 372	29; 408

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

Endpunkt Parameter	Inebilizumab (N = 68)	Placebo (N = 67)
Jährliche Schubrate für behandelte und durch ein AC bestimmte IgG4-RD-Schübe		
MW	367,2	370,7
Median	378,0	373,0
Min.; Max.	15; 455	157; 434
Jährliche Schubrate für durch ein AC bestimmte IgG4-RD-Schübe, unabhängig ihrer Behandlung		
MW	367,2	370,7
Median	378,0	373,0
Min.; Max.	15; 455	157; 434
Anteil der Patientinnen und Patienten, die zu Woche 52 eine schubfreie und kortikosteroidfreie Komplettremission erreichten		
MW	367,2	370,7
Median	378,0	373,0
Min.; Max.	15; 455	157; 434
Zeit bis zum Beginn der ersten Behandlung bei neuer oder sich verschlimmernder Krankheitsaktivität innerhalb der RCP, unabhängig von der Bestimmung eines Krankheitsschubs durch ein AC		
MW	329,9	228,4
Median	364,0	237,0
Min.; Max.	15; 372	29; 371
Behandlung mit Glukokortikoiden bei IgG4-RD-Schüben oder zur Erhaltung (Gesamtdosierung)		
MW	367,2	370,7
Median	378,0	373,0
Min.; Max.	15; 455	157; 434
Jegliche Behandlung mit Glukokortikoiden (Gesamtdosierung)		
MW	367,2	370,7
Median	378,0	373,0
Min.; Max.	15; 455	157; 434
Jährliche Hospitalisierungsrate		
MW	367,2	370,7
Median	378,0	373,0
Min.; Max.	15; 455	157; 434
Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung der allgemeinen Krankheitsaktivität gemäß PhGA VAS um ≥ 15 Punkte zu Woche 52		
MW	349,0	349,5
Median	364,0	364,0
Min.; Max.	15; 372	58; 371
Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung ihres Krankheitsempfindens gemäß PGA VAS um ≥ 15 Punkte zu Woche 52		
MW	347,1	350,0
Median	364,0	364,0
Min.; Max.	15; 372	58; 371

Endpunkt Parameter	Inebilizumab (N = 68)	Placebo (N = 67)
Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung der Fatigue gemäß FACIT-Fatigue Score um $\geq 7,8$ Punkte zu Woche 52		
MW	348,31	346,0
Median	364,0	363,0
Min.; Max.	15; 372	58; 371
Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung der physischen und mentalen Gesundheit gemäß SF-36 PCS bzw. MCS um $\geq 9,7$ Punkte bzw. $\geq 9,6$ Punkte zu Woche 52		
MW	348,3	347,9
Median	364,0	364,0
Min.; Max.	15; 372	58; 408
Sicherheitsrelevante Endpunkte		
MW	367,2	370,7
Median	378,0	373,0
Min.; Max.	15; 455	157; 434
Die Beobachtungsdauer (in Tagen) ist definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und dem Datum der letzten Beurteilung in der RCP + 1 Tag. Datenschnitt: 09.04.2024 Quelle: (27)		

Tabelle 4-17: Patientendisposition in der Studie MITIGATE (RCP) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Patientendisposition	Inebilizumab (N = 68) n (%)	Placebo (N = 67) n (%)	Gesamt (N = 135) n (%)
Gescreente Patientinnen und Patienten	227		
Ausschluss nach dem Screening, nach Gründen	92		
UE	1		
Randomisierungskriterien nicht erfüllt	75		
Entscheidung der Prüferärztin oder des Prüferarztes	4		
Protokollverstoß	3		
Patientenentscheidung	4		
Andere Gründe	5		
Randomisierte Patientinnen und Patienten	68 (100)	67 (100)	135 (100)
Randomisierte und nicht behandelte Patientinnen und Patienten	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Randomisierte und behandelte Patientinnen und Patienten	68 (100)	67 (100)	135 (100)

Patientendisposition	Inebilizumab (N = 68) n (%)	Placebo (N = 67) n (%)	Gesamt (N = 135) n (%)
RCP			
Patientinnen und Patienten beendeten die RCP	64 (94,1)	63 (94,0)	127 (94,1)
Patientinnen und Patienten beendeten die RCP nicht, nach Gründen	4 (5,9)	4 (6,0)	8 (5,9)
UE	2 (2,9)	0 (0,0)	2 (1,5)
Lost to follow-up	0 (0,0)	1 (1,5)	1 (0,7)
Patientenentscheidung	1 (1,5)	1 (1,5)	2 (1,5)
Andere Gründe	1 (1,5)	2 (3,0)	3 (2,2)
RCP-Therapie			
Patientinnen und Patienten beendeten die Therapie in der RCP	58 (85,3)	52 (77,6)	110 (81,5)
Patientinnen und Patienten brachen die Therapie in der RCP ab	10 (14,7)	15 (22,4)	25 (18,5)
Patientinnen und Patienten brachen die Therapie in der RCP ab und beendeten die RCP, nach Gründen	6 (8,8)	11 (16,4)	17 (12,6)
UE	2 (2,9)	0 (0,0)	2 (1,5)
COVID-19-Pandemie	0 (0,0)	1 (1,5)	1 (0,7)
Protokollverletzung: Nicht teilnahmeberechtigte Patientin oder Patient	1 (1,5)	0 (0,0)	1 (0,7)
Protokollverletzung: Erhalt von ausgeschlossener Medikation	2 (2,9)	6 (9,0)	8 (5,9)
Andere Gründe	1 (1,5)	4 (6,0)	5 (3,7)
Patientinnen und Patienten brachen die Therapie in der RCP ab und beendeten die RCP nicht, nach Gründen	4 (5,9)	4 (6,0)	8 (5,9)
UE	3 (4,4)	1 (1,5)	4 (3,0)
Beendigung auf Patientenwunsch	0 (0,0)	2 (3,0)	2 (1,5)
Protokollverletzung: Erhalt von ausgeschlossener Medikation	0 (0,0)	1 (1,5)	1 (0,7)
Andere Gründe	1 (1,5)	0 (0,0)	1 (0,7)
Datenschnitt: 09.04.2024			
Quelle: (26)			

Tabelle 4-18: IgG4-RD-Medikation vor Start der Studie MITIGATE (RCP) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ATC Level 4 Klassifikation PT	Inebilizumab (N = 68) n (%)	Placebo (N = 67) n (%)	Gesamt (N = 135) n (%)
Patientinnen und Patienten mit Glukokortikoid-Schubbehandlung	68 (100)	67 (100)	135 (100)
Patientinnen und Patienten mit Immuntherapie außer Glukokortikoid-Schubbehandlung	6 (8,8)	11 (16,4)	17 (12,6)
Patientinnen und Patienten mit einer Erhaltungstherapie	11 (16,2)	12 (17,9)	23 (17,0)
CD20 (Cluster of differentiation 20)-Inhibitoren	8 (11,8)	11 (16,4)	19 (14,1)
Rituximab	8 (11,8)	11 (16,4)	19 (14,1)
Kortikosteroide	68 (100)	67 (100)	135 (100)
Lebertherapie	0 (0,0)	1 (1,5)	1 (0,7)
Glycyrrhizinsäure	0 (0,0)	1 (1,5)	1 (0,7)
Polyenylphosphatidylcholin	0 (0,0)	1 (1,5)	1 (0,7)
Stickstofflost-Analoga	1 (1,5)	0 (0,0)	1 (0,7)
Cyclophosphamid	1 (1,5)	0 (0,0)	1 (0,7)
Andere Immunstimulanzien	0 (0,0)	1 (1,5)	1 (0,7)
Glutathion	0 (0,0)	1 (1,5)	1 (0,7)
Andere Immunsuppressiva	3 (4,4)	3 (4,5)	6 (4,4)
Azathioprin	1 (1,5)	3 (4,5)	4 (3,0)
Methotrexat	3 (4,4)	0 (0,0)	3 (2,2)
Andere Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen	0 (0,0)	1 (1,5)	1 (0,7)
Polyenylphosphatidylcholin	0 (0,0)	1 (1,5)	1 (0,7)
Protonenpumpenhemmer	0 (0,0)	1 (1,5)	1 (0,7)
Esomeprazol-Natrium	0 (0,0)	1 (1,5)	1 (0,7)
Selektive Immunsuppressiva	2 (2,9)	4 (6,0)	6 (4,4)
Abatacept	0 (0,0)	1 (1,5)	1 (0,7)
Leflunomid	1 (1,5)	0 (0,0)	1 (0,7)
Mycophenolat-Mofetil	2 (2,9)	2 (3,0)	4 (3,0)
Mycophenolsäure	0 (0,0)	1 (1,5)	1 (0,7)
Datenschnitt: 09.04.2024 Quelle: (26)			

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.

Machen Sie Angaben zu verabreichten Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation (bei onkologischen Fragestellungen zusätzlich auch separate Angaben zur ersten Folgetherapie).

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 (das heißt 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.

Sofern Informationen zu den eingeschlossenen Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Für die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Inebilizumab zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aktiver IgG4-RD wurden die Ergebnisse der Studie MITIGATE herangezogen.

Studiendesign

Die Studie MITIGATE ist eine laufende, internationale (16 Länder), multizentrische (46 Studienzentren), randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie. Das Studienziel ist die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Inebilizumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit IgG4-RD. Die Studie besteht aus einer Screeningphase (bis zu 28 Tage), gefolgt von einer 52-wöchigen RCP. Für die RCP wurden Patientinnen und Patienten randomisiert dem Inebilizumab-Arm bzw. dem Kontrollarm (Placebo) zugeteilt. Auf die RCP folgte eine optionale 3-jährige OLP, bei der alle Patientinnen und Patienten Inebilizumab erhielten. Für Patientinnen und Patienten, die nicht an der OLP teilnehmen oder diese abbrechen, folgt eine 2-jährige Sicherheits-Follow-up-Phase (safety follow-up period, SFUP), welche nach der letzten Gabe der Prüfmedikation beginnt. Eine schematische Darstellung des Studiendesigns ist in Abbildung 4-3 gegeben.

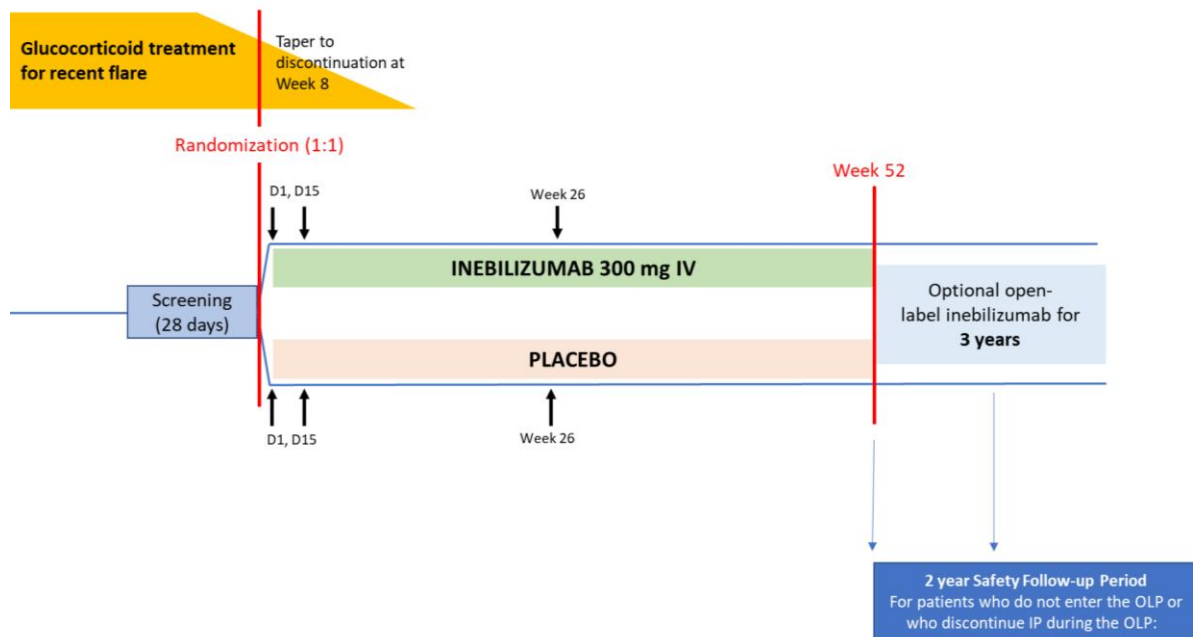


Abbildung 4-3: Studiendesign der Studie MITIGATE

Quelle: (26)

Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf die Studienarme randomisiert. Die Zuteilung erfolgte stratifiziert nach der IgG4-RD-Manifestation (neu diagnostiziert vs. rezidivierend). Patientinnen und Patienten des Inebilizumab-Arms wurden mit 300 mg Inebilizumab intravenös (i.v.), Patientinnen und Patienten des Kontrollarms wurden mit Placebo i.v. jeweils zu Tag 1, Tag 15 und Woche 26 innerhalb der RCP behandelt (Tabelle 4-12).

Patientinnen und Patienten, welche die RCP abgeschlossen hatten, hatten die Option an der 3-jährigen OLP teilzunehmen. Dabei wurden alle Patientinnen und Patienten, die während der RCP dem Kontrollarm zugeteilt waren, zu Tag 1 und Tag 15 der OLP mit 300 mg Inebilizumab i.v. behandelt. Patientinnen und Patienten, die während der RCP dem Inebilizumab-Arm zugeteilt waren, wurden zu Tag 1 der OLP mit 300 mg Inebilizumab i.v. und an Tag 15 der OLP mit Placebo i.v. behandelt. Hierdurch wurde die Verblindung der RCP auch während der OLP aufrechterhalten. Danach erhielten alle Patientinnen und Patienten während der OLP alle 6 Monate eine Behandlung mit Inebilizumab (Tabelle 4-12).

Ein- und Ausschlusskriterien

In die Studie MITIGATE wurden erwachsene Patientinnen und Patienten (ab 18 Jahren) mit einer klinischen Diagnose gemäß American College of Rheumatology (ACR)/European League Against Rheumatism (EULAR)-Klassifikationskriterien von 2019 für IgG4-RD eingeschlossen. Patientinnen und Patienten mussten die Eingangsvoraussetzungen der Klassifizierungskriterien erfüllen (einschließlich der Beteiligung eines der folgenden Organe: Bauchspeicheldrüse, Gallengänge/Gallenbaum, Augenhöhlen, Lungen, Nieren, Tränendrüsen, Hauptspeicheldrüsen, Retroperitoneum, Aorta, Pachymeninx oder Schilddrüse [Riedel-

Thyreoiditis]) und mindestens 20 Einschlusspunkte der Klassifizierungskriterien erreichen. Zudem mussten die Patientinnen und Patienten einen kürzlich aufgetretenen oder anhaltenden IgG4-RD-Schub aufweisen, der den Beginn oder die Fortsetzung einer Glukokortikoid-Behandlung zum Zeitpunkt der Einwilligungserklärung erforderte. Zu irgendeinem Zeitpunkt im Verlauf der IgG4-RD-Erkrankung mussten mindestens 2 Organe/Körperstellen der Patientinnen und Patienten von IgG4-RD betroffen sein. Ein Organ musste die Anforderungen der ACR/EULAR-Klassifizierungskriterien erfüllen, das zweite Organ wurde von der Prüffärztin oder dem Prüfarzt definiert.

Patientinnen und Patienten wurden u. a. aufgrund von Risiken im Zusammenhang mit einer möglichen Immunsuppression sowie aufgrund einer fortgeschrittenen Nierenerkrankung oder einer anderen schweren Erkrankung, die die potenzielle Nutzen-Risiko-Bewertung verändern könnte, ausgeschlossen. Weiter wurden Patientinnen und Patienten ausgeschlossen, wenn sie innerhalb der im CSP festgelegten Zeiträume vor der Randomisierung die folgenden Therapien anwendeten oder anwenden wollten, die möglicherweise einen Einfluss auf die IgG4-RD hatten: jede biologische B-Zell-depletierende Therapie, nicht-depletierende B-Zell-gerichtete Therapie, nicht-biologische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (disease-modifying anti-rheumatic drug, DMARD) oder Immunsuppressiva außer Glukokortikoide und/oder experimentelle Medikation. Patientinnen und Patienten mit einer Vorgeschichte von soliden Organ- oder Zelltransplantationen oder einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate, eGFR) < 30 ml/min/1,73 m² gemäß der Modification of diet in renal disease (MDRD)-Gleichung wurden ebenfalls ausgeschlossen.

Eine vollumfängliche Auflistung aller Ein- und Ausschlusskriterien der Studie MITIGATE ist in Anhang 4-E aufgeführt.

Vorbehandlungen, Begleitbehandlungen, IgG4-RD-Schubbehandlung sowie Folge-therapien

Die Vorbehandlungen eines akuten Schubes, mögliche Begleitbehandlungen während der Studie sowie die IgG4-RD-Schubbehandlung während der Studie sind in Tabelle 4-12 dargestellt.

Während der Screeningphase erhielten alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine Glukokortikoid-Therapie (Prednison oder Äquivalent) zur Behandlung ihres akuten Schubs. Vor der Randomisierung wurden sie auf eine einheitliche Glukokortikoid-Dosis von 20 mg/Tag Prednison (oder Äquivalent) eingestellt. Nach der Randomisierung wurde mit Beginn der Prüfmedikation (Inebilizumab oder Placebo) die Behandlung mit Glukokortikoiden gemäß CSP schrittweise reduziert, mit dem Ziel, sie bis Woche 8 vollständig abzusetzen.

Der anschließende Einsatz von Immunsuppressiva, einschließlich Glukokortikoiden, war zur Behandlung eines Schubs zulässig. Gemäß CSP durfte die maximal zulässige Glukokortikoid-Dosis für den Schub vor Studienbeginn zu keinem Zeitpunkt 60 mg/Tag Prednison (oder Äquivalent) überschreiten. Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt der Einwilligung Glukokortikoide zur Behandlung eines Schubs erhielten, waren nicht teilnahmeberechtigt, wenn diese Behandlung bereits länger als 4 Wochen andauerte.

41,2 % der Patientinnen und Patienten im Inebilizumab-Arm und 50,7 % im Kontrollarm wiesen jegliche Abweichung vom im CSP definierten Reduktionsplan auf. Eine erhebliche Abweichung (die Gesamtdosis oder die Gesamtdauer der Kortikosteroid-Reduktion wichen um mehr als 20 % vom im CSP festgelegten Plan ab) wiesen 8,8 % der Patientinnen und Patienten im Inebilizumab-Arm und 10,4 % im Kontrollarm auf (26).

Hinsichtlich der Begleitmedikation erhielten die Patientinnen und Patienten alle Arzneimittel einschließlich Behandlungen für IgG4-RD, die die Prüffärztin oder der Prüfarzt als notwendig für ihre Gesundheit und ihr Wohlbefinden erachtete. Die Einnahme ausgeschlossener (verbotener) Begleitmedikation erforderte das Absetzen des Prüfpräparats. Die Anwendung von Glukokortikoiden außerhalb einer neuen oder sich verschlimmernden IgG4-RD-Aktivität war mit niedrigen Dosierungen und kurzen Behandlungsdauern erlaubt. Darüber hinaus war der Einsatz anderer immunsuppressiver Therapien, sowohl biologischer als auch nicht-biologischer Substanzen, nicht erlaubt.

Die Wahl der Behandlung von IgG4-RD-Schüben während der Studie lag im Ermessen der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes. Während der Studie erforderte die Verwendung von Glukokortikoiden in einer Dosis von mehr als 40 mg/Tag Prednison oder Äquivalent oder über den Zeitraum der Glukokortikoid-Reduktionsphase von mehr als 8 Wochen hinaus, das Absetzen der Prüfmedikation. Die Verwendung einer ausgeschlossenen immunsuppressiven Behandlung für IgG4-RD-Krankheitsschübe erforderte ebenfalls das Absetzen der Prüfmedikation.

Eine Auflistung der Folgetherapien nach Abbruch der Prüfmedikation während der RCP ist in Anhang 4-G dargestellt. Die Folgetherapien nach Abbruch der Prüfmedikation wurden nicht explizit im eCRF erfasst, es erfolgte eine Annäherung an die Folgetherapien mittels der Begleitmedikation, die nach Abbruch der Prüfmedikation initiiert wurden.

Datenschnitt und relevante Studienphase

Für die Studie MITIGATE sind 2 Datenschnitte vorgesehen: eine Primäranalyse und eine finale Analyse. Die Primäranalyse erfolgte, nachdem der letzte in die Studie eingeschlossene Patient bzw. die letzte Patientin die RCP abgeschlossen oder vorzeitig beendet hatte. Berücksichtigt wurden dabei alle Daten, die bis zum Zeitpunkt der letzten Visite in der RCP erhoben wurden (einschließlich solcher, die innerhalb von 5 Werktagen nach dem vorgesehenen Zeitfenster für die letzte Visite noch erfasst wurden, z. B. Bildgebungsdaten). Die finale Analyse wird durchgeführt, sobald alle Teilnehmerinnen und Teilnehmer die Studie abgeschlossen oder vorzeitig abgebrochen haben.

Für das vorliegende Nutzendossier wurden die Daten der RCP herangezogen, da diese Phase den Evidenzanforderungen der Nutzenbewertung entspricht. Die anschließende OLP erfüllt aufgrund des fehlenden Vergleichsarms in der Regel nicht die Anforderungen des G-BA und wird daher nicht dargestellt. Die Studie ist derzeit noch laufend, die RCP ist bereits abgeschlossen. Für das Nutzendossier wurde die Primäranalyse mit dem Datenschnitt vom 09.04.2024 verwendet.

Analysepopulationen und Endpunkte

Die Primäranalyse der vorliegenden Endpunkte basiert auf dem FAS bzw. SAS mit insgesamt 135 Patientinnen und Patienten. Das FAS umfasst alle Patientinnen und Patienten, die während der RCP eine beliebige Dosis der Prüfmedikation erhalten haben. Für die Analyse des FAS wurden die Patientinnen und Patienten entsprechend ihrer Behandlungszuweisung analysiert. Das FAS wurde für die Wirksamkeitsanalysen verwendet. Das SAS umfasst alle Patientinnen und Patienten, die während der RCP eine beliebige Dosis der Prüfmedikation erhalten haben, und wurde für Sicherheits- und Anti-Drug-Antikörper (ADA)-Analysen verwendet. Für die Analyse des SAS in der RCP wurden die Patientinnen und Patienten entsprechend der Behandlung analysiert, die sie tatsächlich erhalten haben. Das SAS entspricht dem FAS der Studien MITIGATE, da keine Studienteilnehmerin bzw. kein Studienteilnehmer eine im Sinne der Zuweisung „falsche Behandlung“ erhalten hat.

Die in der Studie MITIGATE untersuchten Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit (Tabelle 4-11) wurden anhand valider statistischer Methoden ausgewertet. Als primärer Endpunkt der Studie wurde die Bewertung der Wirksamkeit von Inebilizumab bezüglich der „Zeit bis zum ersten behandelten und durch ein AC bestimmten IgG4-RD-Schub“ definiert. Die Erhebung der Todesfälle erfolgte im Rahmen der sicherheitsrelevanten Endpunkte. Eine Beschreibung aller Studienaspekte ist in Anhang 4-E dargestellt.

Patientendisposition

Eine tabellarische Darstellung der Patientendisposition der Studie MITIGATE ist in Tabelle 4-17 zu finden.

In der Studie MITIGATE wurden 227 Patientinnen und Patienten gescreent, wovon 135 Patientinnen und Patienten auf die beiden Behandlungsarme (Inebilizumab-Arm 68 und Kontrollarm 67 Patientinnen und Patienten) randomisiert wurden. Alle randomisierten Teilnehmerinnen und Teilnehmer wurden mit mindestens einer Dosis der Prüfmedikation behandelt.

Im Inebilizumab-Arm haben 8,8 % der Patientinnen und Patienten die Therapie in der RCP abgebrochen, jedoch die RCP beendet. Die Studie wurde in der RCP im Inebilizumab-Arm von 5,9 % der Patientinnen und Patienten abgebrochen. Im Kontrollarm haben 16,4 % der Patientinnen und Patienten die Therapie in der RCP abgebrochen, jedoch die RCP beendet. Die Studie wurde während der RCP im Kontrollarm von 6,0 % der Patientinnen und Patienten abgebrochen. Die jeweiligen Gründe sind der Tabelle 4-17 zu entnehmen.

Somit schlossen 127 Patientinnen und Patienten (Inebilizumab-Arm: 94,1 %; Kontrollarm: 94,0 %) die RCP ab. Der entsprechenden Patientenfluss ist in Anhang 4-E mittels CONSORT-Flow-Chart dargestellt.

Expositionsdauer, Adhärenz, Protokollabweichungen und Beobachtungsdauern

Die Expositionsdauer sowie Angaben zur Adhärenz in der Studie MITIGATE sind in Tabelle 4-14 aufgeführt. Während der RCP erhielten 85,3 % der Patientinnen und Patienten im

Inebilizumab-Arm 3 Infusionen (maximale Anzahl in der RCP), gleichzeitig erhielten im Kontrollarm 77,6 % Patientinnen und Patienten 3 Infusionen. Die Adhärenz der Patientinnen und Patienten im Inebilizumab-Arm betrug im Mittel 96,6 % bzw. im Kontrollarm 95,0 %.

Kritische und erhebliche Protokollabweichungen sind in Tabelle 4-15 dargestellt. Insgesamt wiesen 20 Patientinnen und Patienten (29,4 %) aus dem Inebilizumab-Arm und 24 Patientinnen und Patienten (35,8 %) aus dem Kontrollarm jegliche kritische und/oder erhebliche Protokollabweichung auf. Insgesamt 13 Patientinnen und Patienten (9,6 %) wiesen eine kritische Protokollabweichung auf, wobei dies jeweils eine zeitliche Abweichung im Zusammenhang mit der Meldung von SUE, UE von besonderem Interesse und Schwangerschaft betraf (26). Die am häufigsten auftretenden erheblichen Protokollabweichungen bezogen sich auf die Einwilligungserklärung (7,4 % im Inebilizumab-Arm und 17,9 % im Kontrollarm), das Studienverfahren (8,8 % im Inebilizumab-Arm und 13,4 % im Kontrollarm) und die Kortikosteroid-Reduktion (8,8 % im Inebilizumab-Arm und 10,4 % im Kontrollarm).

Die Beobachtungsdauern der Endpunkte der Studie MITIGATE können Tabelle 4-16 entnommen werden. Die Beobachtungsdauer für die Endpunkte ist jeweils zwischen beiden Studienarmen vergleichbar.

Patientencharakteristika zur Baseline

In Tabelle 4-13 sind die demografischen sowie erkrankungsspezifischen Patientencharakteristika der Studie MITIGATE zur Baseline gezeigt. Die beiden Behandlungsgruppen des Inebilizumab-Arms bzw. des Kontrollarms sind weitestgehend vergleichbar. Es wurden Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich des Geschlechts sowie der ethnischen Abstammung und der Region festgestellt.

Das mittlere Lebensalter in beiden Studienarmen betrug 58,2 Jahre. Des Weiteren waren 69,1 % der Patientinnen und Patienten im Inebilizumab-Arm jünger als 65 Jahre bzw. 68,7 % im Kontrollarm. Im Inebilizumab-Arm wurden 42,6 % weibliche und 57,4 % männliche Patienten eingeschlossen. Im Kontrollarm waren es 26,9 % weibliche und 73,1 % männliche Patienten. Dies stimmt mit der bekannten Epidemiologie der IgG4-RD überein, bei der Männer überwiegen.

Etwa 46,7 % der Patientinnen und Patienten waren asiatischer Ethnie (55,9 % bzw. 37,3 % im Inebilizumab- bzw. Kontrollarm). Im Inebilizumab-Arm waren 30,9 % der Patientinnen und Patienten weißer Ethnie, im Kontrollarm waren es fast die Hälfte (47,8 %). Die Mehrheit der Patientinnen und Patienten in beiden Armen war nicht-hispanischer oder nicht-latein-amerikanischer Herkunft, 82,4 % im Inebilizumab-Arm bzw. 79,1 % im Kontrollarm. 34,1 % der Patientinnen und Patienten lebte in der Region Europa (29,4 % bzw. 38,8 % im Inebilizumab- bzw. Kontrollarm), wobei 38,5 % in der Region Asien (50,0 % und 26,9 % im Inebilizumab- bzw. Kontrollarm) lebte.

Die in der MITIGATE-Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wiesen insgesamt eine hohe Krankheitslast auf (26). In Bezug auf die Krankheitscharakteristika hatten 45,6 % der Teilnehmerinnen und Teilnehmer im Inebilizumab-Arm bzw. 46,3 % im Kontrollarm zur

Baseline eine neu diagnostizierte IgG4-RD-Manifestation und bei 54,4 % im Inebilizumab-Arm bzw. 53,7 % im Kontrollarm war sie bereits rezidivierend. Die mittlere Krankheitsdauer zur Baseline im Inebilizumab-Arm betrug 2,6 Jahre, im Kontrollarm waren es 2,5 Jahre. Auch die Anzahl der jemals von IgG4-RD betroffenen Organe zur Baseline war in beiden Studienarmen vergleichbar verteilt. Alle Betroffenen hatten mindestens 2 Organe mit IgG4-RD-Beteiligung, viele Patientinnen und Patienten hatten 3 bis 5 betroffene Organe (Inebilizumab-Arm 50,0 % und Kontrollarm 64,2 %). Insgesamt waren die am häufigsten betroffenen Organe die Bauchspeicheldrüse, die Lymphknoten und die Unterkieferspeicheldrüsen. Zudem lagen die IgG4-Serumspiegel der Studienpopulation deutlich oberhalb des Normalbereichs (upper limit of normal, ULN), was auf eine ausgeprägte Krankheitsaktivität hinweist. Diese Merkmale – rezidivierender Verlauf, Multiorganbefall und erhöhte relevante Biomarkerwerte – gelten als Risikofaktoren für Rezidive.

Im Inebilizumab-Arm wurde die IgG4-RD bei 25,0 % der Patientinnen und Patienten zuvor mit einer nicht-Glukokortikoid-Therapie behandelt, im Vergleich zu 29,9 % im Kontrollarm. Jegliche Erhaltungstherapie erhielten in ihrer Vorgeschichte 16,2 % der Teilnehmerinnen und Teilnehmer im Inebilizumab-Arm sowie 17,9 % im Kontrollarm.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die IgG4-RD ist eine seltene, erst seit Anfang der 2000er Jahre als eigenständige Entität beschriebene, systemische Autoimmunerkrankung mit entzündlicher und fibrotischer Pathophysiologie und bislang begrenztem Bekanntheitsgrad in der klinischen Praxis (3, 4, 103, 104). Aufgrund fehlender belastbarer deutscher epidemiologischer Studien erfolgt die Einordnung der MITIGATE Studienpopulation primär im Kontext der in der internationalen Literatur beschriebenen Kohorten.

Die Zulassungsstudie MITIGATE wurde weltweit an 46 Zentren in den Vereinigten Staaten von Amerika (United States of America, USA), Europa und Asien durchgeführt (26). Patientinnen und Patienten aus der EU stellten mit 34,1 % die zweitgrößte Gruppe dar, weitere 15,6 % kamen aus den USA. Somit wurde etwa die Hälfte der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer aus westlichen Gesundheitssystemen rekrutiert. In Deutschland wurden insgesamt 3 Patientinnen und Patienten an einem Zentrum in die Studie eingeschlossen (26). Von den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten waren 39,3 % weißer Ethnie (26). Die Verteilung von Alter und Geschlecht der Studienpopulation entspricht dem in der Literatur berichteten Mittel von 55,5 bis 56,5 Jahren sowie einem 67 % bis 69 %-igen Anteil an Männern (8, 105-107).

Die IgG4-RD liegt in der Regel als Multiorganerkrankung vor. Bei Einschluss in die Studie MITIGATE mussten mindestens 2 Organe von der IgG4-RD betroffen sein (26). In 83,7 % der Fälle waren 3 oder mehr Organe betroffen. Dies deckt sich mit Literaturangaben, wonach bei IgG4-RD-Patientinnen und -Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose im Mittel etwa 3 Organe von der Krankheit betroffen sind (9, 10). Sowohl die 46 % Betroffenen mit neu diagnostizierter Erkrankung, als auch die 54 % mit rezidivierender IgG4-RD befanden sich bei Studieneinschluss in einem akuten, behandlungsbedürftigen Schub (26). Damit wiesen die in der Studie MITIGATE untersuchten Patientinnen und Patienten eine aktive IgG4-RD Erkrankung auf, die

durch klinische, bildgebende Labor- und/oder Biopsieuntersuchungen bestimmt war und laut ärztlicher Beurteilung eine Behandlung erforderte (1). Diese Parameter gelten zudem als bekannte Risikofaktoren für ein Rezidiv, sodass grundsätzlich davon auszugehen ist, dass die IgG4-RD-Patientinnen und -Patienten der MITIGATE-Studie für eine immunsuppressive Therapie in Betracht kamen.

Die Studienpopulation der MITIGATE spiegelt sowohl die in der Literatur beschriebenen Patientenmerkmale als auch eine Einbindung westlicher Gesundheitssysteme wider. Somit kann bzgl. der Studienpopulation von einer guten Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

Während für die Behandlung der IgG4-RD eine Induktionstherapie etabliert ist, steht für die Remissionserhaltung (Erhaltungstherapie) bislang weder ein einheitliches noch ein medizinisch zweckmäßiges Regime zur Verfügung (3, 4, 12-19). Der internationale Konsens von 2015 empfiehlt zur Schubbehandlung den Einsatz von hochdosierten Glukokortikoiden (12). Bei Therapieansprechen sollen Glukokortikoide nachfolgend so weit wie möglich reduziert und innerhalb von 3 bis 6 Monaten nach Initiieren der Schubtherapie abgesetzt werden (12). Für die Erhaltungstherapie fehlen dagegen valide Behandlungsschemata, sodass ein Vorgehen nicht allgemeingültig festgelegt ist und die Praxis von erheblichen Unsicherheiten geprägt bleibt. Zudem werden alle bisherigen Therapieansätze der IgG4-RD im off-label Gebrauch angewendet.

Die in der MITIGATE-Studie eingesetzte Induktionstherapie mit hochdosierten Glukokortikoiden entspricht dem Vorgehen, das in der deutschen Versorgungsrealität zur Anwendung kommt (3, 4, 12-19, 28). Gemäß CSP erfolgte nach Gabe einer stabilen Glukokortikoid-Dosis zur Schubbehandlung eine 8-wöchige Reduktionsphase (28). Dies entspricht sowohl den Empfehlungen des internationalen Konsens als auch deutschen organspezifischen Leitlinien (3, 4, 12-19).

Für die Erhaltungstherapie fehlen einheitliche Behandlungsempfehlungen mit wirksamen, sicheren und im Anwendungsgebiet zugelassenen Therapieoptionen (3, 4, 12-19). Die bislang eingesetzten Ansätze – niedrigdosierte Glukokortikoide, DMARD oder Rituximab – sind durch eine geringe Evidenzlage geprägt, nicht für die Indikation zugelassen und mit erheblichen Unsicherheiten hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit behaftet. Der langfristige Einsatz von Glukokortikoiden ist problematisch hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils und der Förderung von Komorbiditäten sowie als Erhaltungstherapie wenig wirksam (13, 21-25, 108). Unter einer Behandlung mit Rituximab treten weiterhin signifikante Rezidiv-Raten auf – das Schema und die Dosierung von Rituximab zur Behandlung der IgG4-RD sind zudem nicht etabliert (7, 109-111). Auch aufgrund der Heterogenität des Erkrankungsbildes zeigt die Versorgungspraxis Unterschiede zwischen Fachgebieten, Einrichtungen und Regionen (3, 4, 13-19). Zudem sind einzelne Behandlungen nicht flächendeckend verfügbar, sodass eine konsistente Umsetzung eines Therapieregimes nicht gegeben ist.

Vor diesem Hintergrund wurde die MITIGATE-Studie so konzipiert, dass die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten keine Grunderhaltungstherapie erhielten (28). Gleichzeitig war

sichergestellt, dass die Prüferinnen und Prüfer jederzeit alle medizinisch notwendigen Maßnahmen ergreifen konnten, um eine adäquate Versorgung der Gesundheit und des Wohlbefindens der Patientinnen und Patienten zu gewährleisten. Bestimmte Begleitmedikationen waren zudem explizit erlaubt, sodass eine vollumfängliche Versorgung der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer gegeben war (28). Darüber hinaus konnten IgG4-RD-Schübe individuell behandelt werden. Das Studiendesign trug damit sowohl der fehlenden Etablierung einer Erhaltungstherapie, der Notwendigkeit einer flexiblen Risiko-Nutzen-Abwägung als auch den Limitationen des off-label Einsatzes Rechnung, ohne die Versorgungssicherheit einzuschränken. Den Patientinnen und Patienten wurde keine mögliche Therapie vorenthalten. Damit bildet die MITIGATE-Studie sowohl die Induktions- bzw. Schubtherapie und das Ausschleichen der Glukokortikoide als auch die hoch patientenindividuelle Erhaltungstherapie adäquat ab.

Die Studie MITIGATE ist auch bzgl. des gewählten Therapieregimes aufgrund der konsistent abgebildeten Induktions- bzw. Schubtherapie, der klar definierten Reduktionsphase der Glukokortikoide und der realitätsnahen Berücksichtigung der heterogenen Ansätze zur Erhaltungstherapie auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Zusammenfassend gewährleistet die Studie MITIGATE somit entsprechend ihres Designs bzgl. der Kriterien für die Studienpopulation sowie dem Therapieregime eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext und ist somit geeignet, das Ausmaß des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Inebilizumab im Rahmen der Erhaltungstherapie zu beurteilen.

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 4-19: 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			
MITIGATE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-9 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Bei der Studie MITIGATE handelt es sich um eine laufende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Inebilizumab bei Patientinnen und Patienten mit IgG4-RD. Die Randomisierung sowie die Zuteilung erfolgte adäquat im Verhältnis 1:1 unter Verwendung eines zentralisierten interaktiven Sprach-/Web-Antwortsystems (interactive voice/web response system, IXRS). Die Patientinnen und Patienten wurden dabei hinsichtlich ihrer IgG4-RD-Manifestation (neu diagnostiziert vs. rezidivierend) stratifiziert.

Alle Patientinnen, Patienten, Prüferinnen, Prüfer sowie Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des Sponsors waren hinsichtlich der Behandlungszuweisung verblindet. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung waren alle Infusionen im Aussehen identisch und wurden mit gleicher Frequenz und Häufigkeit angewendet. Dies stellte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung sicher, da die Verblindung auch über die RCP hinaus bis zum Abschluss der primären Analyse sowie der Schließung der Datenbank bestehen blieb. Die Bestimmung eines Schubs erfolgte durch ein unabhängiges und verblindetes AC, bestehend aus Expertinnen bzw. Experten auf diesem Therapiegebiet, welches nur die relevanten Daten zur Beurteilung eines Schubs erhielt, die zuvor für Prüferinnen und Prüfer als Entscheidungsgrundlage dienten. In den Studienunterlagen (CSR, CSP, SAP) gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert. Folglich wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht, im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität		Morbidität				Gesundheits- bezogene Lebens- qualität	Sicher- heit
	Todes- fälle	IgG4-RD- Krank- heits- schübe	Gluko- kortikoid- Behand- lung	Hospita- lisierung	IgG4-RD- Krank- heits- aktivität	Fatigue	SF-36	
MITIGATE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst drei 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 Metaanalyse 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 inklusive 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 gegebenenfalls adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (zum Beispiel 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 sowie zum Anteil der zensierten Patienten 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 (zum Beispiel 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 (zum Beispiel als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Bei MMRM-Analysen handelt es sich um komplexe Auswertungen, die verschiedene Effekte schätzen können. Daher sollten Hypothesen zum Behandlungseffekt und die Modelle möglichst präspezifiziert und Abweichungen davon beschrieben und diskutiert werden. Es sollte beschrieben werden, welche Variable modelliert wird (der erhobene Wert selbst oder die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert [change-from-baseline]). Auch sollte das jeweilige Auswertungsmodell exakt beschrieben werden (feste und zufällige Effekte, bei den entsprechenden Variablen auch die verwendete Skalierung beziehungsweise Merkmals-Kategorisierung, die Kovarianzstruktur und Interaktionsterme). Es muss erkenntlich sein, ob ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu einem festen Zeitpunkt oder als gemittelter Wert über mehrere Zeitpunkte (und welche) geschätzt wurde. Darüber hinaus muss erkenntlich sein, wie viele und welche Erhebungszeitpunkte in das MMRM eingehen (mit Angabe des im Modell verwendeten Variablennamen für die Zeitpunkte, zum Beispiel Visite). Es sollten Angaben zur Anzahl der in die MMRM Auswertung für den Effektschätzer eingegangenen Patientinnen und Patienten und dem Anteil der fehlenden Werte pro Arm und pro Erhebungszeitpunkte gemacht werden. Falls die Erhebungszeitpunkte ab Randomisierung nicht zu gleichen parallelen Zeitpunkten in beiden Studienarmen stattfanden, sondern zum Beispiel infolge von unterschiedlichen Therapieregimen/Therapiezyklendauern zeitlich versetzt stattfanden, kann dies die Validität der Analyse anhand des MMRM-Modell einschränken, welches möglichst parallele Messzeitpunkte voraussetzt. Daher sollten Angaben dazu gemacht werden, wie die Erhebungszeitpunkte den Studienvisiten zugeordnet wurden und wie im Modell damit umgegangen wurde. Sensitivitätsanalysen sollten beschrieben und dargestellt werden.

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 UE sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtrate schwerer UE, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (zum Beispiel gemäß CTCAE ≥ 3 und/oder einer anderen etablierten beziehungsweise validierten indikationsspezifischen Klassifikation).
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 SOCs und PT) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (zum Beispiel 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.

Es ist zu beachten, dass bei der Berechnung der Häufigkeiten für die SOC alle PT, auch solche mit einer Häufigkeit unterhalb der vorzulegenden Grenzen, berücksichtigt werden.

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

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (zum Beispiel Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbruch wegen UE) 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, das heißt 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 beziehungsweise eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Beispiel Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Metaanalyse geeignet sind, sollen die Metaanalysen 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 (zum Beispiel 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.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

4.3.1.3.1.1 Todesfälle – RCT

Tabelle 4-21: Operationalisierung des Endpunkts „Todesfälle“

Studie	Operationalisierung
MITIGATE	<p>Todesfälle</p> <p>Beschreibung</p> <p>„Todesfälle“ wurden im Rahmen der sicherheitsrelevanten Endpunkte erhoben und anhand der Gesamtzahl an Todesfällen jeglicher Ursache, welche ab dem Tag der ersten Behandlung mit der Prüfmedikation bis zum Ende der RCP aufgetreten sind, operationalisiert.</p> <p>Eine detaillierte Definition der sicherheitsrelevanten Endpunkte ist in Abschnitt 4.3.1.3.1.8 aufgeführt.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Die Erfassung von UE und SUE begann nach der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung durch die Patientinnen und Patienten und dauerte bis zum Ende der RCP an und erfolgte zu den Visiten zu Tag 1, Woche 2, 4, 8, 12, 16, 20, 26, 30, 34, 38, 42, 46 und 52 in der RCP bzw. zur Visite bei vorzeitigem Abbruch.</p> <p>Statistische Analyse</p> <p>In die Analyse der UE wurden alle UE eingeschlossen, die am oder nach dem Tag der ersten Behandlung mit der Prüfmedikation auftraten, bis zum Ende der RCP. Für jeden Studienarm sind die Gesamtanzahl der Patientinnen und Patienten (N), die Anzahl mit Ereignis (n) sowie der prozentuale Anteil dargestellt. Des Weiteren ist für die „Todesfälle“ eine dichotome Auswertung (RR, OR, RD) dargestellt. Das 95 %-KI für RR, OR und RD basiert auf den KI-Grenzen nach Miettinen-Nurminen (Score-Methode) ohne Standard-Bias-Korrekturfaktor, der p-Wert basiert auf dem exakten Test nach Fisher.</p> <p>Die Analyse erfolgte anhand der SAS-Population.</p>
Quellen: (28, 36)	

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 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Todesfälle“ 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
MITIGATE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die Studie MITIGATE wurde doppelblind durchgeführt. Somit waren sowohl die Patientinnen und Patienten als auch die Endpunkterheberinnen und -erheber über die gesamte Dauer der Studie verblindet. Zudem sind Todesfälle jeglicher Ursache objektiv und vollständig zu erheben – ein Einfluss der Endpunkterheberinnen und -erheber ist als sehr unwahrscheinlich einzustufen.

Die Analyse basiert im Rahmen der sicherheitsrelevanten Endpunkte auf dem SAS. Das intention-to-treat (ITT)-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Es ergeben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für „Todesfälle“ in der Studie MITIGATE als niedrig eingestuft.

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-23: Ergebnisse für „Todesfälle“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Inebilizumab (N = 68)	Placebo (N = 67)	Inebilizumab vs. Placebo		
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
MITIGATE	0 (0,0)	0 (0,0)	n. b. [n. b.; n. b.] n. b.	n. b. [n. b.; n. b.] n. b.	n. b. [n. b.; n. b.] n. b.
Studie MITIGATE, RCP, SAS, Datenschnitt: 09.04.2024 Quelle: (26)					

In der RCP der Studie MITIGATE sind keine Todesfälle aufgetreten.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse 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.

4.3.1.3.1.2 IgG4-RD-Krankheitsschübe – RCT

Tabelle 4-24: Operationalisierung des Endpunkts „IgG4-RD-Krankheitsschübe“

Studie	Operationalisierung
MITIGATE	<p data-bbox="395 383 1305 416">Zeit bis zum ersten behandelten und durch ein AC bestimmten IgG4-RD-Schub</p> <p data-bbox="395 423 544 456">Beschreibung</p> <p data-bbox="395 463 1410 674">Die „Zeit bis zum ersten behandelten und durch ein AC bestimmten IgG4-RD-Schub“ ist definiert als der Zeitraum vom Tag der ersten Behandlung mit der Prüfmedikation bis zum Tag des ersten therapierten und vom AC festgestellten IgG4-RD-Schubs innerhalb der RCP. Der Zeitpunkt des Krankheitsschubs ist dabei definiert als das Datum des Beginns einer entsprechenden Behandlung (neue oder intensiviertere Glukokortikoid-Behandlung, andere Immuntherapie oder interventionelles Verfahren), die die Prüffärztin oder der Prüfarzt für den Krankheitsschub erforderlich hielt.</p> <p data-bbox="395 680 1410 770">Patientinnen und Patienten, welche die RCP nicht abschlossen und die keinen behandelten und durch ein AC bestimmten IgG4-RD-Schub erlitten, wurden am Tag ihres Abbruchs der RCP zensiert.</p> <p data-bbox="395 777 628 810">Erhebungszeitpunkte</p> <p data-bbox="395 817 1410 943">Die Erhebung der Krankheitsschübe fand über den gesamten Studienzeitraum statt. Die Dokumentation erfolgte bei den Visiten zu Tag 1, Woche 2, 4, 8, 12, 16, 20, 26, 30, 34, 38, 42, 46 und 52 in der RCP bzw. zur Visite bei vorzeitigem Abbruch. Alle Daten, die während der RCP erfasst wurden, wurden für die Analyse verwendet.</p> <p data-bbox="395 949 612 983">Statistische Analyse</p> <p data-bbox="395 990 1410 1079">Für jeden Studienarm sind die Gesamtanzahl der Patientinnen und Patienten (N), die Anzahl mit Ereignis (n) sowie der prozentuale Anteil dargestellt. Zusätzlich wird die mediane Zeit bis zum Ereignis inkl. 95 %-KI unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode dargestellt.</p> <p data-bbox="395 1086 1410 1301">Mit Hilfe des HR wurde der Behandlungseffekt zwischen dem Inebilizumab-Arm und Kontrollarm unter Verwendung des Cox-Proportional-Hazards-Modells verglichen, adjustiert nach Stratifikationsfaktor (IgG4-RD-Manifestation: neu diagnostiziert vs. rezidivierend) und Behandlungsgruppe (Inebilizumab oder Placebo). Das HR von Inebilizumab gegenüber dem Kontrollarm wurde zusammen mit dem zugehörigen 95 %-KI geschätzt. Der zweiseitige p-Wert für den Behandlungseffekt wurde anhand des Cox-Proportional-Hazards-Modells ermittelt.</p> <p data-bbox="395 1308 1410 1397">Die grafische Darstellung erfolgte anhand einer Kaplan-Meier-Kurve. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten unter Risiko sowie die Anzahl an zensierten Patientinnen und Patienten sind im Zeitverlauf unter der Kaplan-Meier-Kurve dargestellt.</p> <p data-bbox="395 1404 927 1438">Die Analyse erfolgte anhand der FAS-Population.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Sensitivitätsanalyse: Zeit bis zum ersten behandelten und durch ein AC bestimmten IgG4-RD-Schub, einschließlich IgG4-RD-bedingtem Tod und vorzeitigem Abbruch wegen subjektiver mangelnder Wirksamkeit</p> <p>Beschreibung</p> <p>Die „Zeit bis zum ersten behandelten und durch ein AC bestimmten IgG4-RD-Schub, einschließlich IgG4-RD-bedingtem Tod und vorzeitigem Abbruch wegen subjektiver mangelnder Wirksamkeit“ ist definiert als der Zeitraum vom Tag der ersten Behandlung mit der Prüfmedikation bis zum frühesten Tag eines der folgenden Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tag des ersten behandelten und durch ein AC bestimmten IgG4-RD-Schubs innerhalb der RCP • Tag des IgG4-RD-bedingten Todes • Tag des vorzeitigen Abbruchs wegen subjektiver mangelnder Wirksamkeit (in der Wahrnehmung der Patientin oder des Patienten). <p>Der Zeitpunkt des Krankheitsschubs ist dabei definiert als das Datum des Beginns einer entsprechenden Behandlung (neue oder intensivierete Glukokortikoid-Behandlung, andere Immuntherapie oder interventionelles Verfahren), die die Prüffärztin oder der Prüfarzt für den Krankheitsschub für erforderlich hielt.</p> <p>Patientinnen und Patienten, welche die RCP aus anderen Gründen als den zuvor genannten nicht abschlossen und die nicht die Kriterien zu einem Ereignis erfüllten, wurden zum Zeitpunkt ihres Abbruchs der RCP zensiert.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Die Erhebungszeitpunkte entsprechen denen der Hauptanalyse.</p> <p>Statistische Analyse</p> <p>Die statistische Auswertung erfolgte analog zur Auswertung der Hauptanalyse.</p>
	<p>Sensitivitätsanalyse: Zeit bis zum ersten behandelten und durch ein AC bestimmten IgG4-RD-Schub, Zensierung von Patientinnen und Patienten mit jeglicher IgG4-RD-bedingten Behandlung oder jeglicher ausgeschlossenen Behandlung vor dem Schub</p> <p>Beschreibung</p> <p>Die „Zeit bis zum ersten behandelten und durch ein AC bestimmten IgG4-RD-Schub, Zensierung von Patientinnen und Patienten mit jeglicher IgG4-RD-bedingten Behandlung oder jeglicher ausgeschlossenen Behandlung vor dem Schub“ ist definiert als der Zeitraum vom Tag der ersten Behandlung mit der Prüfmedikation bis zum Tag des ersten therapierten und vom AC festgestellten IgG4-RD-Schubs innerhalb der RCP. Der Zeitpunkt des Krankheitsschubs ist dabei definiert als das Datum des Beginns einer entsprechenden Behandlung (neue oder intensivierete Glukokortikoid-Behandlung, andere Immuntherapie oder interventionelles Verfahren), die die Prüffärztin oder der Prüfarzt für den Krankheitsschub erforderlich hielt.</p> <p>Patientinnen und Patienten wurden zu dem Zeitpunkt zensiert, zu dem eines der folgenden Ereignisse auftrat:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abbruch der RCP und kein behandeltes und durch ein AC festgestellter Schub • Jegliche Behandlung für IgG4-RD, einschließlich Glukokortikoide oder immunsuppressive Behandlung (mit Ausnahme von Glukokortikoiden, die während der ersten 8 Wochen gemäß CSP reduziert wurden), bevor die/der Erkrankte einen behandelten und vom AC festgestellten Krankheitsschub erlitt • Ausgeschlossene Glukokortikoid- oder immunsuppressive Behandlung, bevor die/der Erkrankte einen behandelten und vom AC festgestellten Krankheitsschub erlitt.

Studie	Operationalisierung
	<p data-bbox="392 280 628 309"><i>Erhebungszeitpunkte</i></p> <p data-bbox="392 318 1070 347">Die Erhebungszeitpunkte entsprechen denen der Hauptanalyse.</p> <p data-bbox="392 356 612 385"><i>Statistische Analyse</i></p> <p data-bbox="392 394 1241 423">Die statistische Auswertung erfolgte analog zur Auswertung der Hauptanalyse.</p> <hr/> <p data-bbox="392 443 1378 533">Sensitivitätsanalyse: Zeit bis zum ersten behandelten und durch ein AC bestimmten IgG4-RD-Schub, einschließlich IgG4-RD-bedingtem Tod, vorzeitigem Abbruch wegen subjektiver mangelnder Wirksamkeit und jeglicher IgG4-RD-bedingten Behandlung</p> <p data-bbox="392 542 547 571"><i>Beschreibung</i></p> <p data-bbox="392 580 1406 730">Die „Zeit bis zum ersten behandelten und durch ein AC bestimmten IgG4-RD-Schub, einschließlich IgG4-RD-bedingtem Tod, vorzeitigem Abbruch wegen subjektiver mangelnder Wirksamkeit und jeglicher IgG4-RD-bedingten Behandlung“ ist definiert als der Zeitraum vom Tag der ersten Behandlung mit der Prüfmedikation bis zum frühesten Tag eines der folgenden Ereignisse:</p> <ul data-bbox="443 739 1394 1014" style="list-style-type: none"> • Tag des ersten behandelten und durch ein AC bestimmten IgG4-RD-Schubs innerhalb der RCP • Tag des IgG4-RD-bedingten Todes • Tag des vorzeitigen Abbruchs wegen subjektiver mangelnder Wirksamkeit (in der Wahrnehmung der Patientin oder des Patienten) • Tag jeglicher IgG4-RD-bedingten Behandlung, einschließlich Glukokortikoide oder immunsuppressive Behandlung (mit Ausnahme von Glukokortikoiden, die während der ersten 8 Wochen der RCP gemäß CSP reduziert wurden). <p data-bbox="392 1023 1406 1144">Der Zeitpunkt des Krankheitsschubs ist dabei definiert als das Datum des Beginns einer entsprechenden Behandlung (neue oder intensivierete Glukokortikoid-Behandlung, andere Immuntherapie oder interventionelles Verfahren), die die Prüfärztin oder der Prüfarzt für den Krankheitsschub erforderlich hielt.</p> <p data-bbox="392 1153 1406 1214">Patientinnen und Patienten wurden zu dem Zeitpunkt zensiert, zu dem eines der folgenden Ereignisse auftrat:</p> <ul data-bbox="443 1223 1394 1417" style="list-style-type: none"> • Abbruch der RCP aus anderen Gründen als IgG4-RD-bedingter Tod oder vorzeitiger Abbruch wegen subjektiver mangelnder Wirksamkeit und kein behandeltes und durch ein AC bestimmter IgG4-RD-Schub • Ausgeschlossene Glukokortikoid- oder immunsuppressive Behandlung, die nicht im Zusammenhang mit IgG4-RD stand, bevor die/der Erkrankte einen behandelten und vom AC festgestellten Krankheitsschub erlitt. <p data-bbox="392 1426 628 1456"><i>Erhebungszeitpunkte</i></p> <p data-bbox="392 1464 1070 1494">Die Erhebungszeitpunkte entsprechen denen der Hauptanalyse.</p> <p data-bbox="392 1503 612 1532"><i>Statistische Analyse</i></p> <p data-bbox="392 1541 1241 1570">Die statistische Auswertung erfolgte analog zur Auswertung der Hauptanalyse.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Sensitivitätsanalyse: Zeit bis zum ersten behandelten und durch ein AC bestimmten IgG4-RD-Schub, Datum des Schubbeginns definiert als frühestes Datum der Symptome/Befunde</p> <p>Beschreibung</p> <p>Die „Zeit bis zum ersten behandelten und durch ein AC bestimmten IgG4-RD-Schub, Datum des Schubbeginns definiert als frühestes Datum der Symptome/Befunde“ ist definiert als der Zeitraum vom Tag der ersten Behandlung mit der Prüfmedikation bis zum Tag des ersten therapierten und vom AC festgestellten IgG4-RD-Schubs innerhalb der RCP. Der Zeitpunkt des Krankheitsschubs ist dabei definiert als der früheste Zeitpunkt, an dem die Patientin oder der Patient neue/sich verschlimmernde Symptome meldete, oder neue/sich verschlimmernde Befunde bei der körperlichen Untersuchung, bei den Laboruntersuchungen, bei der Bildgebung oder durch andere Untersuchungen, die zur Beurteilung des Schubes durchgeführt wurden, erhoben wurden.</p> <p>Patientinnen und Patienten, welche die RCP nicht abschlossen und die keinen behandelten und durch ein AC bestimmten IgG4-RD-Schub erlitten, wurden am Tag ihres Abbruchs der RCP zensiert.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Die Erhebungszeitpunkte entsprechen denen der Hauptanalyse.</p> <p>Statistische Analyse</p> <p>Die statistische Auswertung erfolgte analog zur Auswertung der Hauptanalyse.</p>
	<p>Jährliche Schubrate für behandelte und durch ein AC bestimmte IgG4-RD-Schübe</p> <p>Beschreibung</p> <p>Die „Jährliche Schubrate für behandelte und durch ein AC bestimmte IgG4-RD-Schübe“ ist definiert als Anzahl der IgG4-RD-Schübe, welche behandelt wurden und durch ein AC bestimmt wurden, welche innerhalb der RCP auftraten.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Die Erhebung der Krankheitsschübe fand über den gesamten Studienzeitraum statt. Die Dokumentation erfolgte bei den Visiten zu Tag 1, Woche 2, 4, 8, 12, 16, 20, 26, 30, 34, 38, 42, 46 und 52 in der RCP bzw. zur Visite bei vorzeitigem Abbruch. Alle Daten, die während der RCP erfasst wurden, wurden für die Analyse verwendet.</p> <p>Statistische Analyse</p> <p>Für jeden Studienarm sind die Gesamtanzahl der Patientinnen und Patienten in der Analyse (N) dargestellt. Die Anzahl der behandelten und durch ein AC bestimmten Krankheitsschübe wurde mit Hilfe eines negativen Binomialmodells zwischen dem Inebilizumab-Arm und dem Kontrollarm verglichen. Das Modell wurde adjustiert nach Behandlungsgruppe (Inebilizumab oder Placebo) und Stratifikationsfaktor (IgG4-RD-Manifestation: neu diagnostiziert vs. rezidivierend). Der Logarithmus des Follow-up der Patientinnen und Patienten wurde als Offset-Variable in dem Modell verwendet, um die unterschiedlichen Expositionszeiten, in denen die Ereignisse auftraten, zu bereinigen. Der geschätzte Behandlungseffekt (d. h. das Rate Ratio von Inebilizumab im Vergleich zum Kontrollarm), das entsprechende 95 %-KI und der zweiseitige p-Wert für das Rate Ratio sind dargestellt. Darüber hinaus sind die jährliche Schubrate und das entsprechende 95 %-KI innerhalb jedes Behandlungsarms angegeben.</p> <p>Die Analyse erfolgte anhand der FAS-Population.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Jährliche Schubrate für durch ein AC bestimmte IgG4-RD-Schübe, unabhängig ihrer Behandlung</p> <p>Beschreibung</p> <p>Die „Jährliche Schubrate für durch ein AC bestimmte IgG4-RD-Schübe, unabhängig ihrer Behandlung“ ist definiert als Anzahl der IgG4-RD-Schübe, welche durch ein AC bestimmt wurden, welche innerhalb der RCP auftraten. Dabei ist für diesen Endpunkt irrelevant, ob oder wie der IgG4-RD-Schub behandelt wurde.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Die Erhebungszeitpunkte entsprechen der Erhebung der „Jährlichen Schubrate für behandelte und durch ein AC bestimmte IgG4-RD-Schübe“. Alle Daten, die während der RCP erfasst wurden, wurden für die Analyse verwendet.</p> <p>Statistische Analyse</p> <p>Die statistische Auswertung erfolgte analog zur Auswertung der „Jährlichen Schubrate für behandelte und durch ein AC bestimmte IgG4-RD-Schübe“.</p>
	<p>Anteil der Patientinnen und Patienten, die zu Woche 52 eine schubfreie und kortikosteroidfreie Komplettremission erreichten</p> <p>Beschreibung</p> <p>Der „Anteil der Patientinnen und Patienten, die zu Woche 52 eine schubfreie und kortikosteroidfreie Komplettremission erreichten“, ist definiert als das Fehlen einer erkennbaren Krankheitsaktivität zu Woche 52, keinem durch ein AC bestimmten Schub während der RCP und keine Kortikosteroid-Behandlung zur Schub- oder Krankheitskontrolle mit Ausnahme der erforderlichen 8-wöchigen Reduktion der Glukokortikoid-Dosis zu Studienbeginn. Das Fehlen einer erkennbaren Krankheitsaktivität entsprach dabei entweder einem IgG4-RD RI-Score = 0 oder der Feststellung der Prüferin oder des Prüfers, dass keine Krankheitsaktivität vorlag, basierend auf physischen, labortechnischen, pathologischen oder anderen Nachweisen.</p> <p>Patientinnen bzw. Patienten, die die RCP vorzeitig abbrachen oder die eine Kortikosteroid-Therapie zur Behandlung eines Schubs oder zur Krankheitskontrolle erhielten (mit Ausnahme der 8-wöchigen Reduktion der Glukokortikoid-Dosis) oder bei denen die IgG4-RD-Krankheitsbewertung zu Woche 52 fehlte, wurden in der Analyse berücksichtigt, als hätten sie zu Woche 52 keine Komplettremission erreicht (non-Responder).</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Die Erhebung der schubfreien und kortikosteroidfreien Komplettremission fand über den gesamten Studienzeitraum statt. Die Dokumentation erfolgte bei den Visiten zu Tag 1, Woche 2, 4, 8, 12, 16, 20, 26, 30, 34, 38, 42, 46 und 52 in der RCP bzw. zur Visite bei vorzeitigem Abbruch.</p> <p>Statistische Analyse</p> <p>Für jeden Studienarm sind die Gesamtanzahl der Patientinnen und Patienten (N), die Anzahl mit Ereignis (n) sowie der prozentuale Anteil dargestellt. Die Ergebnisse der Analysen wurden dichotom ausgewertet (RR, OR, RD) und mit zugehörigem 95 %-KI sowie zweiseitigem p-Wert dargestellt. Die Schätzung des Behandlungseffekts erfolgte anhand eines logistischen Regressionsmodells. Die Zielvariable in dem Modell ist das Erreichen einer schubfreien und kortikosteroidfreien Komplettremission zu Woche 52. Das Modell wurde adjustiert nach Behandlungsgruppe (Inebilizumab oder Placebo) und Stratifikationsfaktor (IgG4-RD-Manifestation: neu diagnostiziert vs. rezidivierend).</p> <p>Die Analyse erfolgte anhand der FAS-Population.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Sensitivitätsanalyse: Anteil der Patientinnen und Patienten, die zu Woche 52 eine schubfreie und behandlungsfreie Komplettremission erreichten</p> <p>Beschreibung</p> <p>Der „Anteil der Patientinnen und Patienten, die zu Woche 52 eine schubfreie und behandlungsfreie Komplettremission erreichten“, ist definiert als das Fehlen einer erkennbaren Krankheitsaktivität zu Woche 52, keinem durch ein AC bestimmten Schub während der RCP und keine Behandlung zur Schub- oder Krankheitskontrolle mit Ausnahme der erforderlichen 8-wöchigen Reduktion der Glukokortikoid-Dosis zu Studienbeginn. Das Fehlen einer erkennbaren Krankheitsaktivität entsprach dabei entweder einem IgG4-RD RI-Score = 0 oder der Feststellung der Prüferin oder des Prüfers, dass keine Krankheitsaktivität vorlag, basierend auf physischen, labortechnischen, pathologischen oder anderen Nachweisen.</p> <p>Patientinnen bzw. Patienten, die die RCP vorzeitig abbrachen oder die eine Behandlung zur Schub- oder Krankheitskontrolle erhielten (mit Ausnahme der 8-wöchigen Reduktion der Glukokortikoid-Dosis) oder bei denen die IgG4-RD-Krankheitsbewertung zu Woche 52 fehlte, wurden in der Analyse als non-Responder berücksichtigt.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Die Erhebungszeitpunkte entsprechen denen der Hauptanalyse.</p> <p>Statistische Analyse</p> <p>Die statistische Auswertung erfolgte analog zur Auswertung der Hauptanalyse.</p>
	<p>Sensitivitätsanalyse: Anteil der Patientinnen und Patienten, die zu Woche 52 eine schubfreie und behandlungsfreie Komplettremission erreichten, mit IgG4-RD RI-Score = 0</p> <p>Beschreibung</p> <p>Der „Anteil der Patientinnen und Patienten, die zu Woche 52 eine schubfreie und behandlungsfreie Komplettremission erreichten, mit IgG4-RD RI-Score = 0“ ist definiert als das Fehlen einer erkennbaren Krankheitsaktivität zu Woche 52, keinem durch ein AC bestimmten Schub während der RCP und keine Behandlung zur Schub- oder Krankheitskontrolle mit Ausnahme der erforderlichen 8-wöchigen Reduktion der Glukokortikoid-Dosis zu Studienbeginn. Das Fehlen einer erkennbaren Krankheitsaktivität entsprach dabei einem IgG4-RD RI-Score = 0.</p> <p>Patientinnen bzw. Patienten, die die RCP vorzeitig abbrachen oder die eine Behandlung zur Schub- oder Krankheitskontrolle erhielten (mit Ausnahme der 8-wöchigen Reduktion der Glukokortikoid-Dosis) oder bei denen die IgG4-RD-Krankheitsbewertung zu Woche 52 fehlte, wurden in der Analyse als non-Responder berücksichtigt.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Die Erhebungszeitpunkte entsprechen denen der Hauptanalyse.</p> <p>Statistische Analyse</p> <p>Die statistische Auswertung erfolgte analog zur Auswertung der Hauptanalyse.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Zeit bis zum Beginn der ersten Behandlung bei neuer oder sich verschlimmernder Krankheitsaktivität innerhalb der RCP, unabhängig von der Bestimmung eines Krankheitsschubs durch ein AC</p> <p>Beschreibung</p> <p>Die „Zeit bis zum Beginn der ersten Behandlung bei neuer oder sich verschlimmernder Krankheitsaktivität innerhalb der RCP, unabhängig von der Bestimmung eines Krankheitsschubs durch ein AC“ ist definiert als der Zeitraum vom Tag der ersten Behandlung mit der Prüfmedikation bis zum Beginn der ersten Behandlung (neue oder erhöhte Glukokortikoid-Behandlung, andere Immuntherapie oder interventioneller Eingriff) bei neuer oder sich verschlimmernder Krankheitsaktivität (festgestellt durch die Prüffärztin bzw. den Prüffarzt) innerhalb der RCP, unabhängig von der AC-Bestimmung eines Krankheitsschubs.</p> <p>Patientinnen und Patienten, welche die RCP nicht abschlossen oder keine Behandlung wegen neuer oder sich verschlimmernder Krankheitsaktivität gemäß der obigen Definition erhielten, wurden zum Zeitpunkt des Abbruchs der RCP zensiert.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Die Erhebung der Krankheitsschübe fand über den gesamten Studienzeitraum statt. Die Dokumentation erfolgte bei den Visiten zu Tag 1, Woche 2, 4, 8, 12, 16, 20, 26, 30, 34, 38, 42, 46 und 52 in der RCP bzw. zur Visite bei vorzeitigem Abbruch. Alle Daten, die während der RCP erfasst wurden, wurden für die Analyse verwendet.</p> <p>Statistische Analyse</p> <p>Die statistische Auswertung erfolgte analog zur Auswertung der „Zeit bis zum ersten behandelten und durch ein AC bestimmten IgG4-RD-Schub“.</p>
Quellen: (28, 36)	

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 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „IgG4-RD-Krankheitsschübe“ 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
MITIGATE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie MITIGATE wurde doppelblind durchgeführt. Somit waren sowohl die Patientinnen und Patienten als auch die Endpunkterheberinnen und -erheber über die gesamte Dauer der Studie verblindet. IgG4-RD-Krankheitsschübe wurden durch ein unabhängiges, verblindetes AC bestimmten (per Definition nicht anwendbar für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn der ersten Behandlung bei neuer oder sich verschlimmernder Krankheitsaktivität innerhalb der RCP, unabhängig von der Bestimmung eines Krankheitsschubs durch ein AC“). Sowohl die Prüferinnen und Prüfer als auch das AC führten die Bestimmung von Schüben anhand festgelegter, ausführlicher organspezifischer Kriterien durch. Die Schubbehandlung war gemäß den Therapieempfehlungen notwendig und wurde objektiv protokolliert (per Definition nicht anwendbar für den Endpunkt „Jährliche Schubrate für durch ein AC bestimmte IgG4-RD-Schübe, unabhängig ihrer Behandlung“). Zudem wurde der IgG4-RD RI-Score als valides Instrument zur Bestimmung der Komplettremission herangezogen. Somit war ein hohes Maß an Objektivität in Verbindung mit einer validen Erhebung der IgG4-RD-Krankheitsschübe gegeben. Ein Einfluss der Patientinnen und Patienten bzw. der Endpunkterheberinnen und -erheber ist als unwahrscheinlich einzustufen.

Die Analyse basiert auf dem FAS. Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Es ergeben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für „IgG4-RD-Krankheitsschübe“ in der Studie MITIGATE als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „IgG4-RD-Krankheitsschübe“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-26: Ergebnisse für die „Zeit bis zum ersten behandelten und durch ein AC bestimmten IgG4-RD-Schub“ sowie zugehörige Sensitivitätsanalysen

Studie	Inebilizumab (N = 68)		Placebo (N = 67)		Inebilizumab vs. Placebo
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI] ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI] ^a	HR [95 %-KI] p-Wert ^b
Zeit bis zum ersten behandelten und durch ein AC bestimmten IgG4-RD-Schub					
MITIGATE	7 (10,3)	n. b. [371,0; n. b.]	40 (59,7)	246,0 [191,0; n. b.]	0,13 [0,06; 0,28] < 0,0001

Studie	Inebilizumab (N = 68)		Placebo (N = 67)		Inebilizumab vs. Placebo
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI] ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI] ^a	HR [95 %-KI] p-Wert ^b
Sensitivitätsanalyse: Zeit bis zum ersten behandelten und durch ein AC bestimmten IgG4-RD-Schub, einschließlich IgG4-RD-bedingtem Tod und vorzeitigem Abbruch wegen subjektiver mangelnder Wirksamkeit					
MITIGATE	7 (10,3)	n. b. [371,0; n. b.]	40 (59,7)	246,0 [191,0; n. b.]	0,13 [0,06; 0,28] < 0,0001
Sensitivitätsanalyse: Zeit bis zum ersten behandelten und durch ein AC bestimmten IgG4-RD-Schub, Zensierung von Patientinnen und Patienten mit jeglicher IgG4-RD-bedingten Behandlung oder jeglicher ausgeschlossenen Behandlung vor dem Schub					
MITIGATE	7 (10,3)	n. b. [371,0; n. b.]	40 (59,7)	246,0 [191,0; n. b.]	0,13 [0,06; 0,28] < 0,0001
Sensitivitätsanalyse: Zeit bis zum ersten behandelten und durch ein AC bestimmten IgG4-RD-Schub, einschließlich IgG4-RD-bedingtem Tod, vorzeitigem Abbruch wegen subjektiver mangelnder Wirksamkeit und jeglicher IgG4-RD-bedingten Behandlung					
MITIGATE	7 (10,3)	n. b. [371,0; n. b.]	40 (59,7)	246,0 [180,0; n. b.]	0,13 [0,06; 0,28] < 0,0001
Sensitivitätsanalyse: Zeit bis zum ersten behandelten und durch ein AC bestimmten IgG4-RD-Schub, Datum des Schubbeginns definiert als frühestes Datum der Symptome/Befunde					
MITIGATE	7 (10,3)	n. b. [371,0; n. b.]	40 (59,7)	217,0 [141,0; n. b.]	0,13 [0,06; 0,29] < 0,0001
a: Basierend auf der Kaplan-Meier-Methode					
b: Basierend auf der Cox-Regressionsmethode, adjustiert nach Stratifikationsfaktor (IgG4-RD-Manifestation: neu diagnostiziert vs. rezidivierend) und Behandlungsgruppe (Inebilizumab oder Placebo)					
Studie MITIGATE, RCP, FAS, Datenschnitt: 09.04.2024					
Quelle: (26)					

Unter der Behandlung mit Inebilizumab zeigte sich bei 7 der 68 Patientinnen und Patienten (10,3 %) mindestens ein behandelter und durch ein AC bestimmter IgG4-RD-Schub, wobei die mediane Zeit bis zum Ereignis im Inebilizumab-Arm nicht erreicht wurde. Für den Kontrollarm zeigte sich hingegen bei 40 der 67 Patientinnen und Patienten (59,7 %) mindestens ein behandelter und durch ein AC bestimmter IgG4-RD-Schub. Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag bei 246,0 Tagen (95 %-KI [191,0; n. b.]). Das HR für die „Zeit bis zum ersten behandelten und durch ein AC bestimmten IgG4-RD-Schub“ betrug 0,13 (95 %-KI [0,06; 0,28]). Somit verringert die Behandlung mit Inebilizumab das Risiko eines behandelten und durch ein AC bestimmten IgG4-RD-Schubs statistisch signifikant um 87 % gegenüber dem Kontrollarm

(p-Wert < 0,0001). Der statistisch signifikante Behandlungseffekt wird durch alle durchgeführten Sensitivitätsanalyse bestätigt.

In Abbildung 4-4 bis Abbildung 4-8 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die „Zeit bis zum ersten behandelten und durch ein AC bestimmten IgG4-RD-Schub“ sowie den zugehörigen Sensitivitätsanalysen dargestellt.

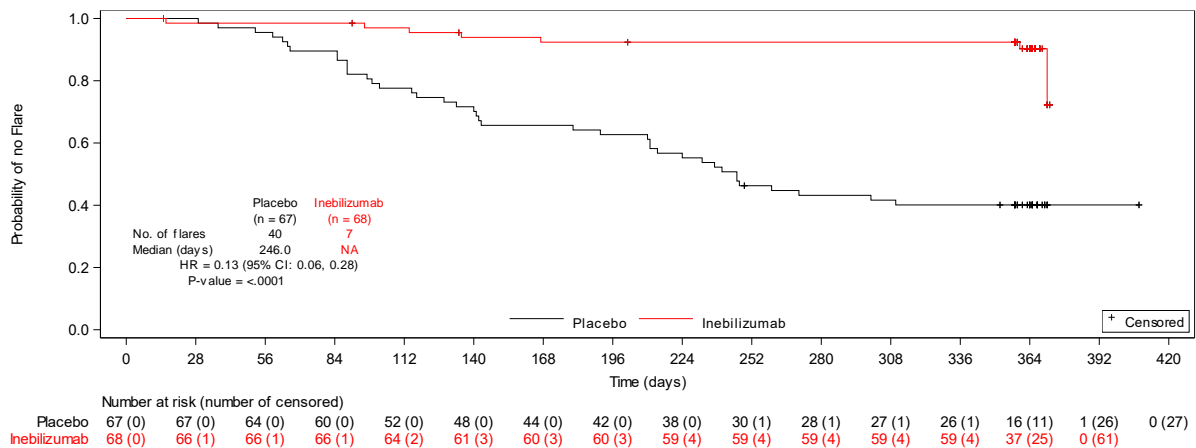


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für die „Zeit bis zum ersten behandelten und durch ein AC bestimmten IgG4-RD-Schub“

Quelle: (27)

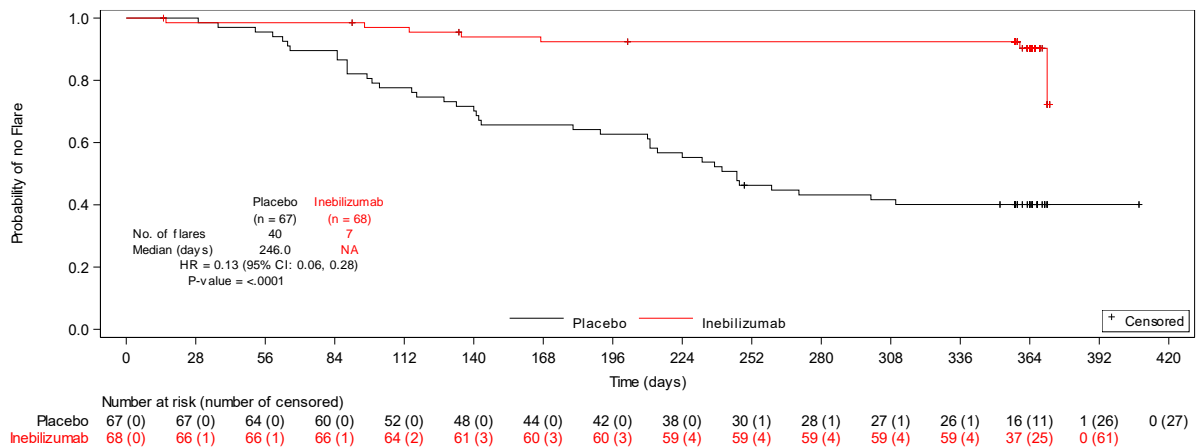


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für die Sensitivitätsanalyse „Zeit bis zum ersten behandelten und durch ein AC bestimmten IgG4-RD-Schub, einschließlich IgG4-RD-bedingtem Tod und vorzeitigem Abbruch wegen subjektiver mangelnder Wirksamkeit“

Quelle: (27)

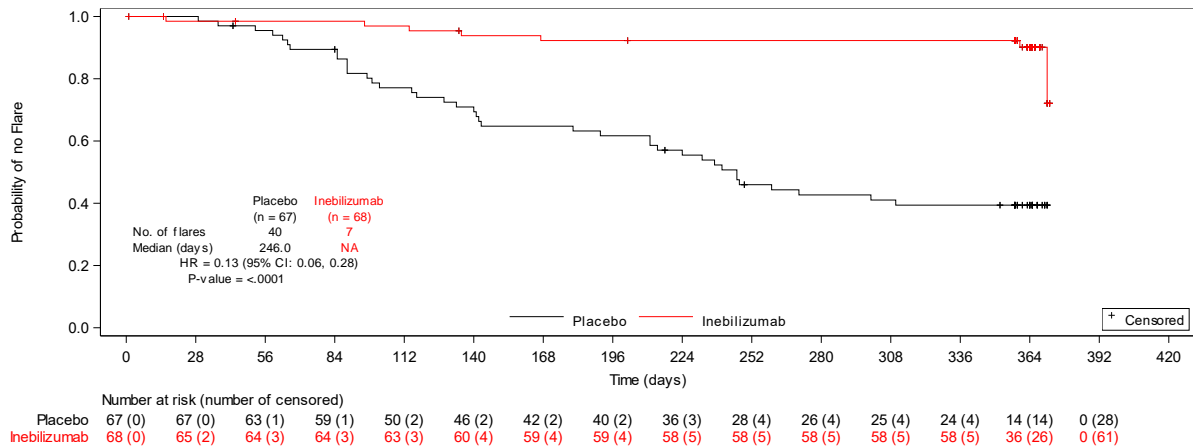


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für die Sensitivitätsanalyse „Zeit bis zum ersten behandelten und durch ein AC bestimmten IgG4-RD-Schub, Zensierung von Patientinnen und Patienten mit jeglicher IgG4-RD-bedingten Behandlung oder jeglicher ausgeschlossenen Behandlung vor dem Schub“

Quelle: (27)

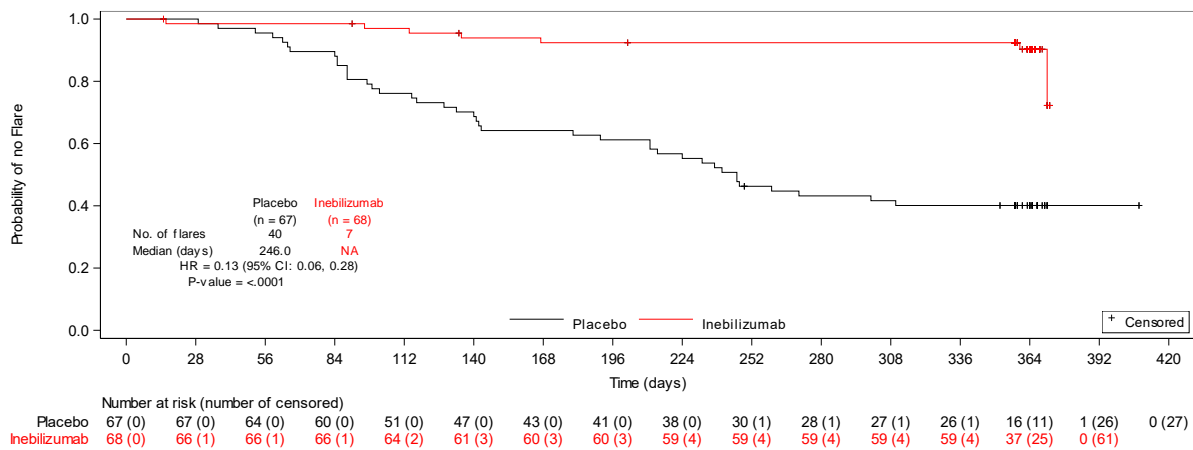


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven für die Sensitivitätsanalyse „Zeit bis zum ersten behandelten und durch ein AC bestimmten IgG4-RD-Schub, einschließlich IgG4-RD-bedingtem Tod, vorzeitigem Abbruch wegen subjektiver mangelnder Wirksamkeit und jeglicher IgG4-RD-bedingten Behandlung“

Quelle: (27)

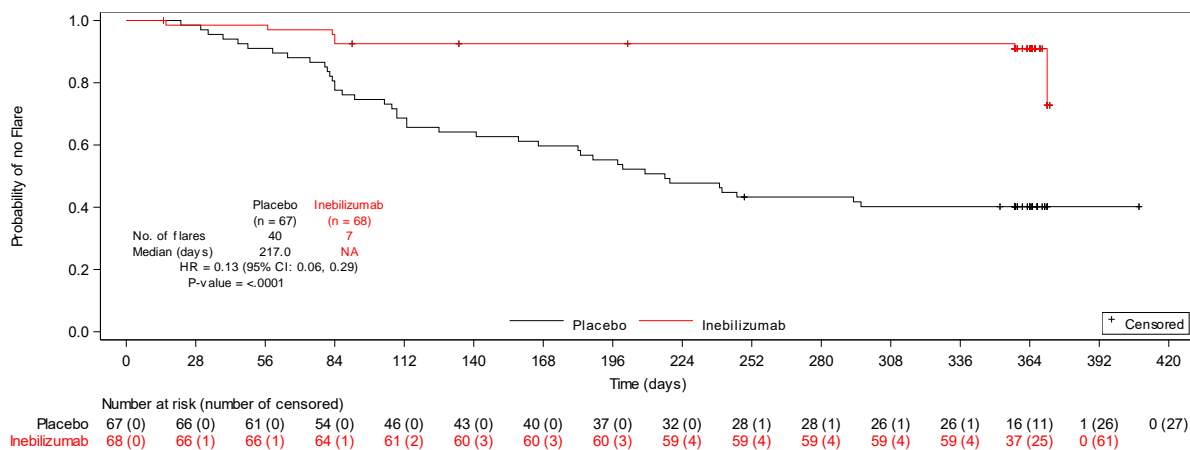


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurven für die Sensitivitätsanalyse „Zeit bis zum ersten behandelten und durch ein AC bestimmten IgG4-RD-Schub, Datum des Schubbeginns definiert als frühestes Datum der Symptome/Befunde“

Quelle: (27)

Tabelle 4-27: Ergebnisse für die „Jährliche Schubrate für behandelte und durch ein AC bestimmte IgG4-RD-Schübe“ und „Jährliche Schubrate für durch ein AC bestimmte IgG4-RD-Schübe, unabhängig ihrer Behandlung“

Studie	Inebilizumab (N = 68)		Placebo (N = 67)		Inebilizumab vs. Placebo
	Anzahl an Ereignissen	Jährliche Schubrate [95 %-KI] ^a	Anzahl an Ereignissen	Jährliche Schubrate [95 %-KI] ^a	Rate Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
Jährliche Schubrate für behandelte und durch ein AC bestimmte IgG4-RD-Schübe					
MITIGATE	7	0,10 [0,05; 0,21]	40	0,71 [0,53; 0,94]	0,14 [0,06; 0,31] < 0,0001
Jährliche Schubrate für durch ein AC bestimmte IgG4-RD-Schübe, unabhängig ihrer Behandlung					
MITIGATE	9	0,16 [0,09; 0,29]	41	0,75 [0,57; 0,99]	0,21 [0,11; 0,40] < 0,0001

a: Die jährliche Schubrate und das Rate Ratio wurden mit Hilfe eines negativen Binomialmodells geschätzt.
 Studie MITIGATE, RCP, FAS, Datenschnitt: 09.04.2024
 Quelle: (26)

Unter der Behandlung mit Inebilizumab gab es 7 behandelte und durch ein AC bestimmte IgG4-RD-Schübe mit einer jährlichen Schubrate von 0,10 (95 %-KI [0,05; 0,21]). Im Kontrollarm ereigneten sich 40 behandelte und durch ein AC bestimmte IgG4-RD-Schübe mit einer jährlichen Schubrate von 0,71 (95 %-KI [0,53; 0,94]). Das Rate Ratio für die „Jährliche Schubrate für behandelte und durch ein AC bestimmte IgG4-RD-Schübe“ beträgt 0,14

(95 %-KI [0,06; 0,31]). Die Behandlung mit Inebilizumab verringert die Rate an behandelten und durch ein AC bestimmte IgG4-RD-Schübe statistisch signifikant (p-Wert < 0,0001).

Unter der Behandlung mit Inebilizumab gab es 9 durch ein AC bestimmte IgG4-RD-Schübe (unabhängig ihrer Behandlung) mit einer jährlichen Schubrate von 0,16 (95 %-KI [0,09; 0,29]). Im Kontrollarm traten 41 durch ein AC bestimmte IgG4-RD-Schübe (unabhängig ihrer Behandlung) auf, mit einer jährlichen Schubrate von 0,75 (95 %-KI [0,57; 0,99]). Das Rate Ratio für die „Jährliche Schubrate für durch ein AC bestimmte IgG4-RD-Schübe, unabhängig ihrer Behandlung“ beträgt 0,21 (95 %-KI [0,11; 0,40]). Die Behandlung mit Inebilizumab verringert somit auch die Rate an durch ein AC bestimmte IgG4-RD-Schübe, unabhängig ihrer Behandlung statistisch signifikant (p-Wert < 0,0001).

Tabelle 4-28: Ergebnisse für den „Anteil der Patientinnen und Patienten, die zu Woche 52 eine schubfreie und kortikosteroidfreie Komplettremission erreichten“ sowie zugehörige Sensitivitätsanalysen

Studie	Inebilizumab (N = 68)	Placebo (N = 67)	Inebilizumab vs. Placebo ^a		
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Schubfreie und kortikosteroidfreie Komplettremission					
MITIGATE	40 (58,8)	15 (22,4)	2,63 [1,61; 4,28] 0,0001	4,96 [2,34; 10,52] < 0,0001	36,51 [21,11; 51,91] < 0,0001
Sensitivitätsanalyse: Schubfreie und behandlungsfreie Komplettremission					
MITIGATE	39 (57,4)	15 (22,4)	2,56 [1,57; 4,18] 0,0002	4,68 [2,21; 9,91] < 0,0001	35,10 [19,64; 50,56] < 0,0001
Sensitivitätsanalyse: Schubfreie und behandlungsfreie Komplettremission, mit IgG4-RD RI-Score = 0					
MITIGATE	29 (42,6)	8 (11,9)	3,61 [1,79; 7,28] 0,0003	5,57 [2,29; 13,52] 0,0001	30,49 [16,49; 44,49] < 0,0001
a: Basierend auf einem logistischen Regressionsmodell (für OR und RD) bzw. einem log-binomial Regressionsmodell (für RR), adjustiert nach Behandlungsgruppe (Inebilizumab oder Placebo) und Stratifikationsfaktor (IgG4-RD-Manifestation: neu diagnostiziert vs. rezidivierend)					
Studie MITIGATE, RCP, FAS, Datenschnitt: 09.04.2024					
Quelle: (27)					

Bei 40 der 68 Patientinnen und Patienten (58,8 %), die mit Inebilizumab behandelt wurden, und bei 15 der 67 Patientinnen und Patienten (22,4 %) im Kontrollarm ist zu Woche 52 eine schubfreie und kortikosteroidfreie Komplettremission erreicht worden. Das RR für den „Anteil der Patientinnen und Patienten, die zu Woche 52 eine schubfreie und kortikosteroidfreie Komplettremission erreichten“, beträgt 2,63 (95 %-KI [1,61; 4,28]) und zeigt unter

Inebilizumab-Behandlung somit eine statistisch signifikant erhöhte Komplettremission (p -Wert = 0,0001). Dies wird durch alle Sensitivitätsanalysen bestätigt.

Tabelle 4-29: Ergebnisse für die „Zeit bis zum Beginn der ersten Behandlung bei neuer oder sich verschlimmernder Krankheitsaktivität innerhalb der RCP, unabhängig von der Bestimmung eines Krankheitsschubs durch ein AC“

Studie	Inebilizumab (N = 68)		Placebo (N = 67)		Inebilizumab vs. Placebo
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI] ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI] ^a	
Zeit bis zum Beginn der ersten Behandlung bei neuer oder sich verschlimmernder Krankheitsaktivität innerhalb der RCP, unabhängig von der Bestimmung eines Krankheitsschubs durch ein AC					
MITIGATE	7 (10,3)	n. b. [371,0; n. b.]	42 (62,7)	237,0 [143,0; 310,0]	0,12 [0,05; 0,26] < 0,0001
a: Basierend auf der Kaplan-Meier-Methode					
b: Basierend auf der Cox-Regressionsmethode, adjustiert nach Stratifikationsfaktor (IgG4-RD-Manifestation: neu diagnostiziert vs. rezidivierend) und Behandlungsgruppe (Inebilizumab oder Placebo)					
Studie MITIGATE, RCP, FAS, Datenschnitt: 09.04.2024					
Quelle: (26)					

Unter der Therapie mit Inebilizumab erhielten 7 der 68 Patientinnen und Patienten (10,3 %) eine Behandlung bei neuer oder sich verschlimmernder Krankheitsaktivität innerhalb der RCP. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde im Inebilizumab-Arm nicht erreicht. Im Kontrollarm erhielten 42 der 67 Patientinnen und Patienten (62,7 %) eine Behandlung bei neuer oder sich verschlimmernder Krankheitsaktivität innerhalb der RCP. Die mediane Zeit bis zum Ereignis im Kontrollarm lag bei 237,0 Tagen (95 %-KI [143,0; 310,0]). Das HR für die „Zeit bis zum Beginn der ersten Behandlung bei neuer oder sich verschlimmernder Krankheitsaktivität innerhalb der RCP, unabhängig von der Bestimmung eines Krankheitsschubs durch ein AC“ betrug 0,12 (95 %-KI [0,05; 0,26]). Die Behandlung mit Inebilizumab verlängert die Zeit bis zur ersten Behandlung bei neuer oder sich verschlimmernder Krankheitsaktivität statistisch signifikant (p -Wert < 0,0001).

In Abbildung 4-9 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die „Zeit bis zum Beginn der ersten Behandlung bei neuer oder sich verschlimmernder Krankheitsaktivität innerhalb der RCP, unabhängig von der Bestimmung eines Krankheitsschubs durch ein AC“ dargestellt.

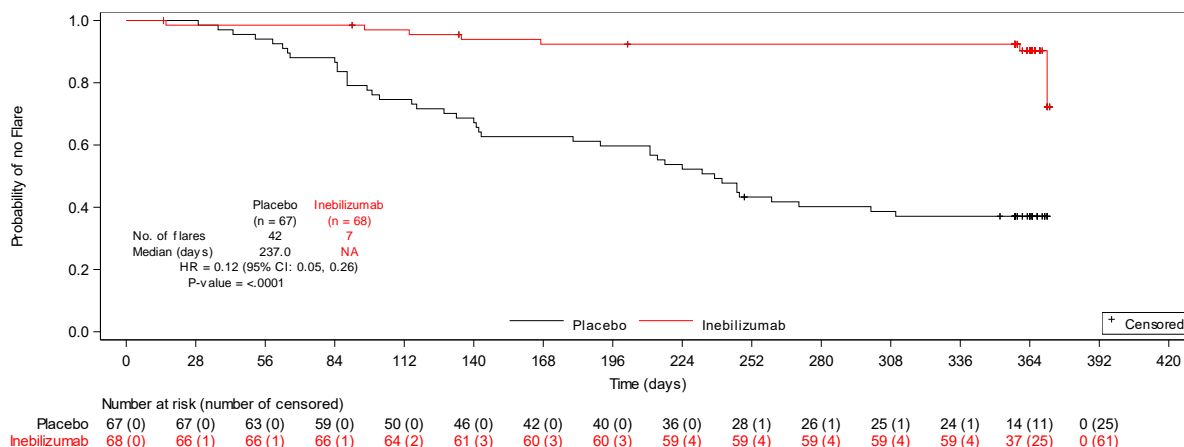


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven für die „Zeit bis zum Beginn der ersten Behandlung bei neuer oder sich verschlimmernder Krankheitsaktivität innerhalb der RCP, unabhängig von der Bestimmung eines Krankheitsschubs durch ein AC“

Quelle: (27)

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.3 Glukokortikoid-Behandlung – RCT

Tabelle 4-30: Operationalisierung des Endpunkts „Glukokortikoid-Behandlung“

Studie	Operationalisierung
MITIGATE	<p>Behandlung mit Glukokortikoiden bei IgG4-RD-Schüben oder zur Erhaltung (Gesamtdosierung)</p> <p>Beschreibung</p> <p>Die „Behandlung mit Glukokortikoiden bei IgG4-RD-Schüben oder zur Erhaltung (Gesamtdosierung)“ ist definiert als die kumulative Gesamtdosis (in mg) der Glukokortikoide (Prednison oder Äquivalent), welche bei IgG4-RD-Schüben oder zur Erhaltung aus Sicht der Prüferärztin oder des Prüferarztes innerhalb der RCP erforderlich war.</p> <p>Die Verwendung von Glukokortikoiden zu einem anderen Zweck als der Kontrolle von IgG4-RD wurde nicht in diese Analyse einbezogen. Zudem wurden Glukokortikoide, die zu Beginn der Studie während der im CSP spezifizierten 8-wöchigen Reduktionsphase der Glukokortikoide eingenommen wurden, nicht in die kumulative Glukokortikoid-Dosis hinzugezählt. Nicht-systemische Glukokortikoid-Behandlungen konnten aus methodischen Gründen nicht in der Analyse abgebildet werden.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Die Erhebung der Glukokortikoid-Behandlung fand über den gesamten Studienzeitraum statt. Die Dokumentation erfolgte bei den Visiten zu Tag 1, Woche 2, 4, 8, 12, 16, 20, 26, 30, 34, 38, 42, 46 und 52 in der RCP bzw. zur Visite bei vorzeitigem Abbruch. Alle Daten, die während der RCP erfasst wurden, wurden für die Analyse verwendet.</p> <p>Statistische Analyse</p> <p>Für jeden Studienarm sind die Gesamtanzahl der Patientinnen und Patienten in der Analyse (N), der LS MW zwischen Studienbeginn und Zeitpunkt der Analyse und der Standardfehler (standard error, SE) berichtet. Der Behandlungseffekt wird mit Hilfe der LS Mittelwertdifferenz (MWD) inklusive 95 %-KI, p-Wert und dem Effektmaß der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD oder Hedges'g) inklusive dazugehörigem 95 %-KI dargestellt.</p> <p>Die Analyse erfolgte anhand eines Varianzanalyse (analysis of variance, ANOVA)-Modells, adjustiert nach Behandlungsgruppe (Inebilizumab oder Placebo) und Stratifikationsfaktor (IgG4-RD-Manifestation: neu diagnostiziert vs. rezidivierend). Die gepoolte SD für Hedges'g wurde aus dem SE der Differenz zwischen 2 LS MW abgeleitet. Das Hedges'g inklusive 95 %-KI wurde auf der Grundlage der Normalverteilung berechnet.</p> <p>Die Analyse erfolgte anhand der FAS-Population.</p>
	<p>Sensitivitätsanalyse: Behandlung mit Glukokortikoiden bei IgG4-RD-Schüben oder zur Erhaltung (tägliche Dosierung)</p> <p>Beschreibung</p> <p>Die „Behandlung mit Glukokortikoiden bei IgG4-RD-Schüben oder zur Erhaltung (tägliche Dosierung)“ ist definiert als die durchschnittliche tägliche Dosis (in mg) der Glukokortikoide (Prednison oder Äquivalent), welche bei IgG4-RD-Schüben oder zur Erhaltung aus Sicht der Prüferärztin oder des Prüferarztes innerhalb der RCP erforderlich war. Die weitere Beschreibung entspricht der Hauptanalyse.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Die Erhebungszeitpunkte entsprechen denen der Hauptanalyse.</p> <p>Statistische Analyse</p> <p>Die statistische Auswertung erfolgte analog zu der Auswertung der Hauptanalyse.</p>
	<p>Jegliche Behandlung mit Glukokortikoiden (Gesamtdosierung)</p> <p>Beschreibung</p> <p>„Jegliche Behandlung mit Glukokortikoiden (Gesamtdosierung)“ ist definiert als die kumulative Gesamtdosis (in mg) der Glukokortikoide (Prednison oder Äquivalent), welche innerhalb der RCP angewendet wurden. Die Verwendung von Glukokortikoiden zu einem anderen Zweck als der Kontrolle von IgG4-RD oder der im CSP spezifizierten 8-wöchigen Reduktionsphase der Glukokortikoide wurde in diese Analyse einbezogen. Nicht-systemische Glukokortikoid-Behandlungen konnten aus methodischen Gründen nicht in der Analyse abgebildet werden.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Die Erhebungszeitpunkte entsprechen den Erhebungszeitpunkten der „Behandlung mit Glukokortikoiden bei IgG4-RD-Schüben oder zur Erhaltung (Gesamtdosierung)“.</p> <p>Statistische Analyse</p> <p>Die statistische Auswertung erfolgte analog zu der Auswertung der „Behandlung mit Glukokortikoiden bei IgG4-RD-Schüben oder zur Erhaltung (Gesamtdosierung)“.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Sensitivitätsanalyse: Jegliche Behandlung mit Glukokortikoiden (tägliche Dosierung)</p> <p>Beschreibung “Jegliche Behandlung mit Glukokortikoiden (tägliche Dosierung)“ ist definiert als die durchschnittliche tägliche Dosis (in mg) der Glukokortikoide (Prednison oder Äquivalent), welche innerhalb der RCP angewendet wurden. Die weitere Beschreibung entspricht der Hauptanalyse.</p> <p>Erhebungszeitpunkte Die Erhebungszeitpunkte entsprechen den Erhebungszeitpunkten der Hauptanalyse.</p> <p>Statistische Analyse Die statistische Auswertung erfolgte analog zu der Auswertung der Hauptanalyse.</p>
Quellen: (28, 36)	

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 den Endpunkt „Glukokortikoid-Behandlung“ 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
MITIGATE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie MITIGATE wurde doppelblind durchgeführt. Somit waren sowohl die Patientinnen und Patienten als auch die Endpunkterheberinnen und -erheber über die gesamte Dauer der Studie verblindet. Über die gesamte RCP hinweg wurden Menge und Dauer der Glukokortikoid-Behandlung anhand von Prednison-Äquivalenten vereinheitlicht dokumentiert. Aufgrund der systematischen Erfassung, der guten Quantifizierbarkeit und der ausführlichen Dokumentation ist von einer hohen Objektivität auszugehen und aufgrund der Verblindung ein Einfluss der Endpunkterheberinnen und -erheber als unwahrscheinlich einzustufen.

Die Analyse basiert auf dem FAS. Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Es ergeben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die „Glukokortikoid-Behandlung“ in der Studie MITIGATE als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Glukokortikoid-Behandlung“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-32: Ergebnisse für die „Behandlung mit Glukokortikoiden bei IgG4-RD-Schüben oder zur Erhaltung (Gesamtdosierung)“ sowie zugehörige Sensitivitätsanalyse

Studie	Inebilizumab (N = 68)	Placebo (N = 67)	Inebilizumab vs. Placebo	
	Veränderung zu Woche 52 LS MW (SE)	Veränderung zu Woche 52 LS MW (SE)	LS MWD [95 %-KI] p-Wert	Hedges'g [95 %-KI]
Behandlung mit Glukokortikoiden^a bei IgG4-RD-Schüben oder zur Erhaltung (Gesamtdosierung)				
MITIGATE	132,03 (151,66)	1.396,18 (152,70)	-1.264,16 [-1.689,16; -839,15] < 0,0001	-1,01 [-1,37; -0,65]
Sensitivitätsanalyse: Behandlung mit Glukokortikoiden^a bei IgG4-RD-Schüben oder zur Erhaltung (tägliche Dosierung)				
MITIGATE	0,37 (0,39)	3,76 (0,39)	-3,39 [-4,49; -2,30] < 0,0001	-1,05 [-1,41; -0,69]
<p>a: Die Verwendung von Glukokortikoiden zu einem anderen Zweck als der Kontrolle von IgG4-RD wurde nicht in diese Analyse einbezogen. Die 8-wöchige Glukokortikoid-Reduktionsphase gemäß CSP wurde von der Analyse ausgeschlossen. Nicht-systemische Glukokortikoid-Behandlungen konnten aus methodischen Gründen nicht in der Analyse abgebildet werden. Prednison oder Äquivalent in mg.</p> <p>Die Analyse basiert auf einem ANOVA-Modell, adjustiert nach Behandlungsgruppe (Inebilizumab oder Placebo) und Stratifikationsfaktor (IgG4-RD-Manifestation: neu diagnostiziert vs. rezidivierend). Die gepoolte SD für Hedges'g wurde aus dem SE der Differenz zwischen 2 LS MW abgeleitet. Das Hedges'g inklusive 95 %-KI wurden auf der Grundlage der Normalverteilung berechnet.</p> <p>Studie MITIGATE, RCP, FAS, Datenschnitt: 09.04.2024</p> <p>Quelle: (27)</p>				

Für die „Behandlung mit Glukokortikoiden bei IgG4-RD-Schüben oder zur Erhaltung (Gesamtdosierung)“ wurde zu Woche 52 festgestellt, dass unter einer Behandlung mit Inebilizumab eine wesentlich geringere kumulative Gesamtdosis an Glukokortikoiden zur IgG4-RD-Krankheitskontrolle erforderlich war (LS MW: 132,03 mg) gegenüber dem Kontrollarm (LS MW: 1.396,18 mg). Entsprechend zeigte sich eine Mittelwertdifferenz (MWD) der LS (LS MWD) von -1.264,16 mg (95 %-KI [-1.689,16; -839,15]) und ein Hedges'g von -1,01 (95 %-KI [-1,37; -0,65]). Die kumulative Gesamtdosis an erforderlichen Glukokortikoiden zur IgG4-RD-Krankheitskontrolle kann mit einer Behandlung durch

Inebilizumab somit statistisch signifikant und klinisch relevant verringert werden (p -Wert $< 0,0001$). Dies wird in der entsprechenden Sensitivitätsanalyse der täglichen Dosierung bestätigt.

Tabelle 4-33: Ergebnisse für „Jegliche Behandlung mit Glukokortikoiden (Gesamtdosierung)“ sowie zugehörige Sensitivitätsanalyse

Studie	Inebilizumab (N = 68)	Placebo (N = 67)	Inebilizumab vs. Placebo	
	Veränderung zu Woche 52 LS MW (SE)	Veränderung zu Woche 52 LS MW (SE)	LS MWD [95 %-KI] p-Wert	Hedges'g [95 %-KI]
Jegliche Behandlung mit Glukokortikoiden^a (Gesamtdosierung)				
MITIGATE	1.416,38 (203,22)	2.495,95 (204,61)	-1.079,57 [-1.649,07; -510,07] 0,0003	-0,65 [-0,99; -0,30 ^b]
Sensitivitätsanalyse: Jegliche Behandlung mit Glukokortikoiden^a (tägliche Dosierung)				
MITIGATE	4,27 (0,58)	6,81 (0,59)	-2,54 [-4,18; -0,91] 0,0026	-0,53 [-0,87; -0,19]
<p>a: Die Verwendung von Glukokortikoiden zu einem anderen Zweck als der Kontrolle von IgG4-RD oder der im CSP spezifizierten 8-wöchigen Reduktionsphase der Glukokortikoide wurde in diese Analyse einbezogen. Nicht-systemische Glukokortikoid-Behandlungen konnten aus methodischen Gründen nicht in der Analyse abgebildet werden. Prednison oder Äquivalent in mg.</p> <p>Die Analyse basiert auf einem ANOVA-Modell, adjustiert nach Behandlungsgruppe (Inebilizumab oder Placebo) und Stratifikationsfaktor (IgG4-RD-Manifestation: neu diagnostiziert vs. rezidivierend). Die gepoolte SD für Hedges'g wurde aus dem SE der Differenz zwischen 2 LS MW abgeleitet. Das Hedges'g inklusive 95 %-KI wurden auf der Grundlage der Normalverteilung berechnet.</p> <p>b: Auf die dritte Nachkommastelle gerundet beträgt die obere KI-Grenze: -0,298.</p> <p>Studie MITIGATE, RCP, FAS, Datenschnitt: 09.04.2024</p> <p>Quelle: (27)</p>				

Für die „Jegliche Behandlung mit Glukokortikoiden (Gesamtdosierung)“ wurde zu Woche 52 festgestellt, dass unter einer Behandlung mit Inebilizumab eine wesentlich geringere kumulative Gesamtdosis an Glukokortikoiden erforderlich war (LS MW: 1.416,38 mg) gegenüber dem Kontrollarm (LS MW: 2.495,95 mg). Entsprechend zeigte sich eine LS MWD von -1.079,57 mg (95 %-KI [-1.649,07; -510,07]) und ein Hedges'g von -0,65 (95 %-KI [-0,99; -0,30]). Die kumulative Gesamtdosis an Glukokortikoiden kann mit einer Behandlung durch Inebilizumab somit statistisch signifikant und klinisch relevant verringert werden (p -Wert = 0,0003). Dies wird durch die entsprechende Sensitivitätsanalyse zur täglichen Dosierung gestützt.

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 Hospitalisierung – RCT

Tabelle 4-34: Operationalisierung des Endpunkts „Hospitalisierung“

Studie	Operationalisierung
MITIGATE	<p>Jährliche Hospitalisierungsrate</p> <p>Beschreibung</p> <p>Die „Jährliche Hospitalisierungsrate“ ist definiert als die jährliche Rate der Hospitalisierungen innerhalb der RCP. Die Inanspruchnahme von Gesundheitsressourcen wurde durch die Prüfärztin oder den Prüfarzt erfasst. Es wurden dabei nur Ereignisse einbezogen, die nach Ermessen der Prüfärztin oder des Prüfarztes einen Bezug zur IgG4-RD hatten.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Die Erhebung der Hospitalisierung fand über den gesamten Studienzeitraum statt. Die Dokumentation erfolgte bei den Visiten zu Tag 1, Woche 2, 4, 8, 12, 16, 20, 26, 30, 34, 38, 42, 46 und 52 in der RCP bzw. zur Visite bei vorzeitigem Abbruch. Alle Daten, die während der RCP erfasst wurden, wurden für die Analyse verwendet.</p> <p>Statistische Analyse</p> <p>Für jeden Studienarm sind die Gesamtanzahl der Patientinnen und Patienten in der Analyse (N) dargestellt. Die Anzahl der Hospitalisierungen wurde mit Hilfe eines negativen Binomialmodells zwischen dem Inebilizumab-Arm und dem Kontrollarm verglichen. Das Modell wurde adjustiert nach Behandlungsgruppe (Inebilizumab oder Placebo) und Stratifikationsfaktor (IgG4-RD-Manifestation: neu diagnostiziert vs. rezidivierend). Der Logarithmus des Follow-up der Patientinnen und Patienten wurde als Offset-Variable in dem Modell verwendet, um die unterschiedlichen Expositionszeiten, in denen die Ereignisse auftraten, zu bereinigen. Der geschätzte Behandlungseffekt (d. h. das Rate Ratio von Inebilizumab im Vergleich zum Kontrollarm), das entsprechende 95 %-KI und der zweiseitige p-Wert für das Rate Ratio sind dargestellt. Des Weiteren sind die jährlichen Hospitalisierungsraten und das entsprechende 95 %-KI für die Behandlungsarme angegeben.</p> <p>Die Analyse erfolgte anhand der FAS-Population.</p>
Quellen: (28, 36)	

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 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Hospitalisierung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie MITIGATE wurde doppelblind durchgeführt. Somit waren sowohl die Patientinnen und Patienten als auch die Endpunkterheberinnen und -erheber über die gesamte Dauer der Studie verblindet. Eine Hospitalisierung ist ein eindeutig definiertes, objektiv zu bestimmendes Ereignis und unterliegt keiner subjektiven Verzerrung. In die Analyse wurden nur Ereignisse einbezogen, die einen Bezug zur IgG4-RD hatten. Somit ist eine Beeinflussung durch Endpunkterheberinnen und -erheber als unwahrscheinlich einzustufen.

Die Analyse basiert auf dem FAS. Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Es ergeben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die „Hospitalisierung“ für die Studie MITIGATE als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-36: Ergebnisse für die „Jährliche Hospitalisierungsrate“

Studie	Inebilizumab (N = 68)		Placebo (N = 67)		Inebilizumab vs. Placebo
	Anzahl an Ereignissen	Jährliche Hospitalisierungs- rate [95 %-KI] ^a	Anzahl an Ereignissen	Jährliche Hospitalisierungs- rate [95 %-KI] ^a	Rate Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
Jährliche Hospitalisierungsrate					
MITIGATE	4	0,10 [0,04; 0,26]	8	0,13 [0,06; 0,31]	0,77 [0,22; 2,68] 0,6834
a: Die Anzahl der Hospitalisierungen wurde mit Hilfe eines negativen Binomialmodells verglichen. Studie MITIGATE, RCP, FAS, Datenschnitt: 09.04.2024 Quelle: (27)					

Unter der Behandlung mit Inebilizumab gab es 4 Hospitalisierungen mit einer jährlichen Hospitalisierungsrate von 0,10 (95 %-KI [0,04; 0,26]). Im Kontrollarm gab es 8 Hospitalisierungen mit einer jährlichen Hospitalisierungsrate von 0,13 (95 %-KI [0,06; 0,31]). Das Rate Ratio für die „Jährliche Hospitalisierungsrate“ betrug 0,77 (95 %-KI [0,22; 2,68]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist nicht statistisch signifikant (p-Wert = 0,6834).

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 IgG4-RD-Krankheitsaktivität – RCT

Tabelle 4-37: Operationalisierung des Endpunkts „IgG4-RD-Krankheitsaktivität“

Studie	Operationalisierung
MITIGATE	<p data-bbox="395 383 1219 443">Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung der allgemeinen Krankheitsaktivität gemäß PhGA VAS um ≥ 15 Punkte zu Woche 52</p> <p data-bbox="395 454 544 488">Beschreibung</p> <p data-bbox="395 495 1410 824">Der „Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung der allgemeinen Krankheitsaktivität gemäß PhGA VAS um ≥ 15 Punkte zu Woche 52“ ist definiert als der Anteil der Patientinnen und Patienten, welche sich um mindestens 15 Punkte (Responder) gegenüber der Erhebung zur Baseline (letzte nicht fehlende, gültige Bewertung vor der ersten Dosis) auf der PhGA VAS verbesserten. Die Beurteilung der allgemeinen Krankheitsaktivität aufgrund von IgG4-RD wurde von der Prüffärztin oder dem Prüfarzt auf einer Skala von 0 (keine Krankheitsaktivität) bis 100 (maximale Krankheitsaktivität) auf einer 100 mm langen VAS bewertet. Geringere Werte gemäß PhGA VAS entsprechen einer geringeren allgemeinen Krankheitsaktivität, somit entspricht eine Verbesserung der allgemeinen Krankheitsaktivität einer Reduktion des Scores auf der PhGA VAS. Der Beurteilungszeitraum zur jeweiligen Erhebung der PhGA VAS umfasste den aktuellen Tag.</p> <p data-bbox="395 835 628 869">Erhebungszeitpunkte</p> <p data-bbox="395 875 1410 936">Die Erhebung der PhGA VAS erfolgte bei den Visiten zu Tag 1, Woche 2, 4, 8, 12, 16, 20, 26, 30, 34, 38, 42, 46 und 52 in der RCP bzw. zur Visite bei vorzeitigem Abbruch.</p> <p data-bbox="395 947 612 981">Statistische Analyse</p> <p data-bbox="395 987 1410 1294">Für jeden Studienarm sind die Gesamtanzahl der Patientinnen und Patienten (N), die Anzahl mit Ereignis (n) sowie der prozentuale Anteil dargestellt. Ergänzend werden der MW und die SD zur Baseline und zu Woche 52 dargestellt. Die Responderanalyse (15 Punkte entsprechen dem IQWiG-Responsekriterium von 15 % der Skalenbreite) wurde dichotom ausgewertet (RR, OR, RD) und mit zugehörigem 95 %-KI sowie zweiseitigem p-Wert dargestellt. Die Schätzung des Behandlungseffekts erfolgte anhand eines generalisierten Regressionsmodells mit Log-Link für das RR, Logit-Link für das OR und der Identitätsfunktion für die RD. Das Modell wurde adjustiert nach Behandlungsgruppe (Inebilizumab oder Placebo) und Stratifikationsfaktor (IgG4-RD-Manifestation: neu diagnostiziert vs. rezidivierend). Fehlende Werte wurden als non-Responder imputiert.</p> <p data-bbox="395 1305 932 1339">Die Analyse erfolgte anhand der FAS-Population.</p> <hr/> <p data-bbox="395 1350 1410 1384">Ergänzende Analyse: Veränderung der PhGA VAS im Vergleich zur Baseline (MMRM)</p> <p data-bbox="395 1391 1410 1451">Die ergänzende stetige Analyse der „Veränderung der PhGA VAS im Vergleich zur Baseline“ anhand eines MMRM-Modells ist in Anhang 4-G zu finden.</p> <p data-bbox="395 1462 1410 1523">Die grafische Darstellung im Zeitverlauf sowie die deskriptive Auswertung im Zeitverlauf sind ebenfalls in Anhang 4-G zu finden.</p> <hr/> <p data-bbox="395 1534 1410 1594">Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung ihres Krankheitsempfindens gemäß PGA VAS um ≥ 15 Punkte zu Woche 52</p> <p data-bbox="395 1606 544 1639">Beschreibung</p> <p data-bbox="395 1646 1410 1942">Der „Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung ihres Krankheitsempfindens gemäß PGA VAS um ≥ 15 Punkte zu Woche 52“ ist definiert als der Anteil der Patientinnen und Patienten, welche sich um mindestens 15 Punkte (Responder) gegenüber der Erhebung zur Baseline (letzte nicht fehlende gültige Bewertung vor der ersten Dosis) auf der PGA VAS verbessern. Die Patientinnen und Patienten bewerteten ihr Krankheitsempfinden aufgrund von IgG4-RD selbst auf einer Skala von 0 (sehr gut) bis 100 (sehr schlecht) auf einer 100 mm langen VAS. Geringere Werte gemäß PGA VAS entsprechen einem geringeren Krankheitsempfinden, dementsprechend entspricht eine Verbesserung des Krankheitsempfindens einer Reduktion der PGA VAS. Der Beurteilungszeitraum zur jeweiligen Erhebung der PGA VAS umfasste den aktuellen Tag.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Die Erhebungszeitpunkte der PGA VAS entsprechen den Erhebungszeitpunkten des „Anteils an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung der allgemeinen Krankheitsaktivität gemäß PhGA VAS um ≥ 15 Punkte zu Woche 52“. Die Patientinnen und Patienten sollten alle Bewertungen zu patientenberichteten Instrumenten vor anderen Untersuchungen abschließen.</p> <p>Statistische Analyse</p> <p>Die statistische Auswertung erfolgte analog zu der Auswertung des „Anteils an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung der allgemeinen Krankheitsaktivität gemäß PhGA VAS um ≥ 15 Punkte zu Woche 52“.</p> <hr/> <p>Ergänzende Analyse: Veränderung der PGA VAS im Vergleich zur Baseline (MMRM)</p> <p>Die ergänzende stetige Analyse der „Veränderung der PGA VAS im Vergleich zur Baseline“ anhand eines MMRM-Modells ist in Anhang 4-G zu finden.</p> <p>Die grafische Darstellung im Zeitverlauf sowie die deskriptive Auswertung im Zeitverlauf sind in Anhang 4-G zu finden.</p>
Quellen: (28, 36)	

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 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „IgG4-RD-Krankheitsaktivität“ 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
MITIGATE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie MITIGATE wurde doppelblind durchgeführt. Somit waren sowohl die Patientinnen und Patienten als auch die Endpunkterheberinnen und -erheber über die gesamte Dauer der Studie verblindet. Die PhGA VAS ist ein etabliertes und valides Instrument, welches von Prüferärztinnen und Prüferärzten ausgefüllt wird. Die PGA VAS ist ebenfalls etabliert und valide und wird von der Patientin oder dem Patienten selbst ausgefüllt. Aufgrund der Verblindung ist der Einfluss der Endpunkterheberinnen und -erheber bzw. Patientinnen und Patienten als unwahrscheinlich einzustufen.

Die Analyse basiert auf dem FAS. Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Es ergeben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Rücklaufquoten der PhGA VAS und der PGA VAS lagen zu allen Zeitpunkten bei mindestens 86,8 % (Tabelle 4-39 und Tabelle 4-40). Zwischen den Behandlungsarmen zeigten sich zudem keine relevanten Unterschiede hinsichtlich der Rücklaufquoten. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die „IgG4-RD-Krankheitsaktivität“ für die Studie MITIGATE als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-39: Rücklaufquoten für die PhGA VAS

Zeitpunkt	Inebilizumab Rücklaufquote, n / N (%)	Placebo Rücklaufquote, n / N (%)
PhGA VAS		
Baseline	68 / 68 (100,0)	67 / 67 (100,0)
Woche 2	64 / 68 (94,1)	65 / 67 (97,0)
Woche 4	63 / 68 (92,6)	63 / 67 (94,0)
Woche 8	66 / 68 (97,1)	64 / 67 (95,5)
Woche 12	67 / 68 (98,5)	64 / 67 (95,5)
Woche 16	64 / 68 (94,1)	62 / 67 (92,5)
Woche 20	65 / 68 (95,6)	64 / 67 (95,5)
Woche 26	59 / 68 (86,8)	63 / 67 (94,0)
Woche 30	64 / 68 (94,1)	62 / 67 (92,5)
Woche 34	62 / 68 (91,2)	60 / 67 (89,6)
Woche 38	63 / 68 (92,6)	61 / 67 (91,0)
Woche 42	61 / 68 (89,7)	62 / 67 (92,5)
Woche 46	63 / 68 (92,6)	62 / 67 (92,5)
Woche 52	64 / 68 (94,1)	59 / 67 (88,1)
Studie MITIGATE, RCP, FAS, Datenschnitt: 09.04.2024 Quelle: (27)		

Tabelle 4-40: Rücklaufquoten für die PGA VAS

Zeitpunkt	Inebilizumab Rücklaufquote, n / N (%)	Placebo Rücklaufquote, n / N (%)
PGA VAS		
Baseline	68 / 68 (100,0)	67 / 67 (100,0)
Woche 2	65 / 68 (95,6)	67 / 67 (100,0)
Woche 4	63 / 68 (92,6)	65 / 67 (97,0)
Woche 8	63 / 68 (92,6)	65 / 67 (97,0)

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

Zeitpunkt	Inebilizumab Rücklaufquote, n / N (%)	Placebo Rücklaufquote, n / N (%)
Woche 12	64 / 68 (94,1)	62 / 67 (92,5)
Woche 16	64 / 68 (94,1)	59 / 67 (88,1)
Woche 20	61 / 68 (89,7)	59 / 67 (88,1)
Woche 26	59 / 68 (86,8)	61 / 67 (91,0)
Woche 30	62 / 68 (91,2)	61 / 67 (91,0)
Woche 34	60 / 68 (88,2)	62 / 67 (92,5)
Woche 38	62 / 68 (91,2)	61 / 67 (91,0)
Woche 42	59 / 68 (86,8)	59 / 67 (88,1)
Woche 46	59 / 68 (86,8)	61 / 67 (91,0)
Woche 52	63 / 68 (92,6)	61 / 67 (91,0)
Studie MITIGATE, RCP, FAS, Datenschnitt: 09.04.2024 Quelle: (27)		

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „IgG4-RD-Krankheitsaktivität“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den „Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung der allgemeinen Krankheitsaktivität gemäß PhGA VAS um ≥ 15 Punkte zu Woche 52“ und „Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung ihres Krankheitsempfindens gemäß PGA VAS um ≥ 15 Punkte zu Woche 52“

Studie	Inebilizumab (N = 68)	Placebo (N = 67)	Inebilizumab vs. Placebo^a		
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Verbesserung der allgemeinen Krankheitsaktivität gemäß PhGA VAS um ≥ 15 Punkte					
MITIGATE	30 (44,1)	29 (43,3)	1,02 [0,70; 1,48] 0,9237	1,03 [0,52; 2,05] 0,9310	0,70 [-15,82; 17,22] 0,9337
Verbesserung ihres Krankheitsempfindens gemäß PGA VAS um ≥ 15 Punkte					
MITIGATE	13 (19,1)	12 (17,9)	1,07 [0,52; 2,16] 0,8598	1,08 [0,45; 2,58] 0,8579	1,26 [-11,84; 14,35] 0,8510
a: Die Schätzung des Behandlungseffekts erfolgte anhand eines generalisierten Regressionsmodells mit Log-Link für das RR, Logit-Link für das OR und der Identitätsfunktion für die RD. Das Modell wurde adjustiert nach Behandlungsgruppe (Inebilizumab oder Placebo) und Stratifikationsfaktor (IgG4-RD-Manifestation: neu diagnostiziert vs. rezidivierend). Fehlende Werte wurden als non-Responder imputiert. Studie MITIGATE, RCP, FAS, Datenschnitt: 09.04.2024 Quelle: (27)					

Bei 30 der 68 Patientinnen und Patienten (44,1 %), die mit Inebilizumab behandelt wurden, und bei 29 der 67 Patientinnen und Patienten (43,3 %) im Kontrollarm trat eine Verbesserung der allgemeinen Krankheitsaktivität gemäß PhGA VAS um ≥ 15 Punkte zu Woche 52 auf. Das RR für den „Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung der allgemeinen Krankheitsaktivität gemäß PhGA VAS um ≥ 15 Punkte zu Woche 52“ betrug 1,02 (95 %-KI [0,70; 1,48]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist nicht statistisch signifikant (p-Wert = 0,9237).

Bei 13 der 68 Patientinnen und Patienten (19,1 %), die mit Inebilizumab behandelt wurden, und bei 12 der 67 Patientinnen und Patienten (17,9 %) im Kontrollarm trat eine Verbesserung ihres Krankheitsempfindens gemäß PGA VAS um ≥ 15 Punkte zu Woche 52 auf. Das RR für den „Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung ihres Krankheitsempfindens gemäß PGA VAS um ≥ 15 Punkte zu Woche 52“ betrug 1,07 (95 %-KI [0,52; 2,16]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist ebenfalls nicht statistisch signifikant (p-Wert = 0,8598).

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 Fatigue – RCT

Tabelle 4-42: Operationalisierung des Endpunkts „Fatigue“

Studie	Operationalisierung
MITIGATE	<p>Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung der Fatigue gemäß FACIT-Fatigue Score um $\geq 7,8$ Punkte zu Woche 52</p> <p>Beschreibung</p> <p>Der FACIT-Fatigue ist ein generischer, patientenberichteter Fragebogen zur Erfassung von Fatigue. Der „Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung der Fatigue gemäß FACIT-Fatigue Score um $\geq 7,8$ Punkte zu Woche 52“ ist definiert als der Anteil der Patientinnen und Patienten, welche sich um mindestens 7,8 Punkte (Responder) gegenüber der Erhebung zur Baseline (letzte nicht fehlende gültige Bewertung vor der ersten Dosis) beim FACIT-Fatigue Score verbesserten. Der Fragebogen umfasst 13 Items, die die Fatigue und deren Einfluss auf alltägliche Aktivitäten und das Funktionsniveau innerhalb der letzten 7 Tage erfassen. Jedes Item wird auf einer 5-Punkte-Likert-Skala von 0 (gar nicht) bis 4 (sehr stark) bewertet. Zur Berechnung der Gesamtpunktzahl werden die negativ formulierten Items umgekehrt, indem die Antwort von „4“ subtrahiert wird. Die Gesamtpunktzahl ergibt sich aus der Summe der Antworten und reicht von 0 bis 52 Punkten. Bedingt durch das Berechnungsverfahren bedeutet ein höherer Gesamtscore weniger Anzeichen und Auswirkungen einer Fatigue.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Die Erhebung des FACIT-Fatigue Scores erfolgte bei den Visiten zu Tag 1, Woche 2, 4, 8, 12, 16, 20, 26, 30, 34, 38, 42, 46 und 52 in der RCP bzw. zur Visite bei vorzeitigem Abbruch. Der FACIT-Fatigue wurde jeweils vor der Behandlung bzw. Untersuchung elektronisch dokumentiert. Das Ausfüllen des Fragebogens geschah ohne Zeitdruck. Hilfestellung wurde nur bei Verfahrensfragen gegeben und nicht bei der Interpretation der Fragen. Die Vollständigkeit des Fragebogens wurde bei Abgabe umgehend überprüft und die Möglichkeit eingeräumt, fehlende Antworten zu ergänzen.</p> <p>Statistische Analyse</p> <p>Für jeden Studienarm sind die Gesamtanzahl der Patientinnen und Patienten (N), die Anzahl mit Ereignis (n) sowie der prozentuale Anteil dargestellt. Ergänzend sind der MW und die SD zur Baseline und zu Woche 52 dargestellt. Die Responderanalyse (7,8 Punkte entsprechen dem IQWiG-Responsekriterium von 15 % der Skalenbreite) wurde dichotom ausgewertet (RR, OR, RD) und mit zugehörigem 95 %-KI und zweiseitigem p-Wert dargestellt. Die Schätzung des Behandlungseffekts erfolgte anhand eines generalisierten Regressionsmodells mit Log-Link für das RR, Logit-Link für das OR und der Identitätsfunktion für die RD. Das Modell wurde adjustiert nach Behandlungsgruppe (Inebilizumab oder Placebo) und Stratifikationsfaktor (IgG4-RD-Manifestation: neu diagnostiziert vs. rezidivierend). Fehlende Werte wurden als non-Responder imputiert.</p> <p>Die Analyse erfolgte anhand der FAS-Population.</p> <hr/> <p>Ergänzende Analyse: Veränderung des FACIT-Fatigue Scores im Vergleich zur Baseline (MMRM)</p> <p>Die ergänzende stetige Analyse der „Veränderung des FACIT-Fatigue Scores im Vergleich zur Baseline“ anhand eines MMRM-Modells ist in Anhang 4-G zu finden.</p> <p>Die grafische Darstellung im Zeitverlauf sowie die deskriptive Auswertung im Zeitverlauf sind in Anhang 4-G zu finden.</p>
Quellen: (28, 36, 83, 84)	

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

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

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „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
MITIGATE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie MITIGATE wurde doppelblind durchgeführt. Somit waren sowohl die Patientinnen und Patienten als auch die Endpunkterheberinnen und -erheber über die gesamte Dauer der Studie verblindet. Der Fragenbogen FACIT-Fatigue ist ein etabliertes und validiertes, patientenberichtetes Instrument. Aufgrund der Verblindung ist der Einfluss der Endpunkterheberinnen und -erheber sowie der Patientinnen und Patienten als unwahrscheinlich einzustufen.

Die Analyse basiert auf dem FAS. Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Es ergeben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Rücklaufquoten des FACIT-Fatigue lagen zu allen Zeitpunkten bei mindestens 83,6 % (Tabelle 4-44). Zwischen den Behandlungsarmen zeigten sich zudem keine relevanten Unterschiede hinsichtlich der Rücklaufquoten. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die „Fatigue“ in der Studie MITIGATE als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-44: Rücklaufquoten für den FACIT-Fatigue

Zeitpunkt	Inebilizumab Rücklaufquote, n / N (%)	Placebo Rücklaufquote, n / N (%)
FACIT-Fatigue Score		
Baseline	68 / 68 (100,0)	67 / 67 (100,0)
Woche 2	64 / 68 (94,1)	64 / 67 (95,5)
Woche 4	62 / 68 (91,2)	64 / 67 (95,5)
Woche 8	65 / 68 (95,6)	62 / 67 (92,5)
Woche 12	64 / 68 (94,1)	61 / 67 (91,0)
Woche 16	64 / 68 (94,1)	60 / 67 (89,6)

Zeitpunkt	Inebilizumab Rücklaufquote, n / N (%)	Placebo Rücklaufquote, n / N (%)
Woche 20	66 / 68 (97,1)	61 / 67 (91,0)
Woche 26	58 / 68 (85,3)	61 / 67 (91,0)
Woche 30	61 / 68 (89,7)	59 / 67 (88,1)
Woche 34	62 / 68 (91,2)	60 / 67 (89,6)
Woche 38	62 / 68 (91,2)	59 / 67 (88,1)
Woche 42	58 / 68 (85,3)	59 / 67 (88,1)
Woche 46	63 / 68 (92,6)	61 / 67 (91,0)
Woche 52	63 / 68 (92,6)	56 / 67 (83,6)

Studie MITIGATE, RCP, FAS, Datenschnitt: 09.04.2024
Quelle: (27)

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

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den „Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung der Fatigue gemäß FACIT-Fatigue Score um $\geq 7,8$ Punkte zu Woche 52“

Studie	Inebilizumab (N = 68)	Placebo (N = 67)	Inebilizumab vs. Placebo^a		
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Verbesserung der Fatigue gemäß FACIT-Fatigue Score um $\geq 7,8$ Punkte					
MITIGATE	7 (10,3)	6 (9,0)	1,15 [0,41; 3,22] 0,7934	1,17 [0,37; 3,72] 0,7849	1,73 [-7,76; 11,22] 0,7210

a: Die Schätzung des Behandlungseffekts erfolgte anhand eines generalisierten Regressionsmodells mit Log-Link für das RR, Logit-Link für das OR und der Identitätsfunktion für die RD. Das Modell wurde adjustiert nach Behandlungsgruppe (Inebilizumab oder Placebo) und Stratifikationsfaktor (IgG4-RD-Manifestation: neu diagnostiziert vs. rezidivierend). Fehlende Werte wurden als non-Responder imputiert.
Studie MITIGATE, RCP, FAS, Datenschnitt: 09.04.2024
Quelle: (27)

Bei 7 der 68 Patientinnen und Patienten (10,3 %), die mit Inebilizumab behandelt wurden, und bei 6 der 67 Patientinnen und Patienten (9,0 %) im Kontrollarm trat eine Verbesserung der Fatigue gemäß FACIT-Fatigue Score um $\geq 7,8$ Punkte zu Woche 52 auf. Das RR für den „Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung der Fatigue gemäß FACIT-Fatigue Score um $\geq 7,8$ Punkte zu Woche 52“ betrug 1,15 (95 %-KI [0,41; 3,22]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist nicht statistisch signifikant (p-Wert = 0,7934).

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: SF-36 – RCT

Tabelle 4-46: Operationalisierung des Endpunkts „SF-36“

Studie	Operationalisierung
MITIGATE	<p>Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung der physischen und mentalen Gesundheit gemäß SF-36 PCS bzw. MCS um $\geq 9,7$ Punkte bzw. $\geq 9,6$ Punkte zu Woche 52</p> <p>Beschreibung</p> <p>Der SF-36 (Version 2) ist ein generischer, patientenberichteter Fragebogen und misst die funktionale Gesundheit sowie das Wohlbefinden der Patientinnen und Patienten. Es wurde die akute Version (acute recall) des Fragebogens verwendet. Der Beurteilungszeitraum zur jeweiligen Erhebung des SF-36 umfasst die letzte Woche. Die 36 Items des Fragebogens lassen sich 8 Domänen zuweisen: körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperlicher Schmerz, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden. Aus den Einzelscores des SF-36 werden die 2 Summenscores PCS und MCS errechnet.</p> <p>Der SF-36 PCS (Domänen 1 bis 4) charakterisiert die physische Gesundheit und der SF-36 MCS (Domänen 5 bis 8) die mentale Gesundheit der Patientinnen und Patienten. Die Berechnung der SF-36 PCS bzw. MCS erfolgte entsprechend des User Manuals standardisiert durch eine gewichtete Aufsummierung der z-Scores der Domänen, wobei die spezifischen Gewichte aus einer Normstichprobe abgeleitet wurden (95). Höhere Werte stehen dabei für eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen und Patienten.</p> <p>Der „Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung der physischen Gesundheit gemäß SF-36 PCS um $\geq 9,7$ Punkte zu Woche 52“ ist definiert als der Anteil der Patientinnen und Patienten, welche sich um mindestens 9,7 Punkte (Responder) gegenüber der Erhebung zur Baseline (letzte nicht fehlende gültige Bewertung vor der ersten Dosis) beim SF-36 PCS verbesserten.</p> <p>Der „Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung der mentalen Gesundheit gemäß SF-36 MCS um $\geq 9,6$ Punkte zu Woche 52“ ist definiert als der Anteil der Patientinnen und Patienten, welche sich um mindestens 9,6 Punkte (Responder) gegenüber der Erhebung zur Baseline (letzte nicht fehlende gültige Bewertung vor der ersten Dosis) beim SF-36 MCS verbesserten.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Die Erhebung des SF-36 erfolgte zu den Visiten zu Tag 1, Woche 2, 4, 8, 12, 16, 20, 26, 30, 34, 38, 42, 46 und 52 in der RCP bzw. zur Visite bei vorzeitigem Abbruch. Der SF-36 wurde jeweils vor der Behandlung bzw. Untersuchung elektronisch dokumentiert. Das Ausfüllen des Fragebogens geschah ohne Zeitdruck. Hilfestellung wurde nur bei Verfahrensfragen gegeben</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>und nicht bei der Interpretation der Fragen. Die Vollständigkeit des Fragebogens wurde bei Abgabe umgehend überprüft und die Möglichkeit eingeräumt fehlende Antworten zu ergänzen.</p> <p>Statistische Analyse</p> <p>Für jeden Studienarm sind die Gesamtanzahl der Patientinnen und Patienten (N), die Anzahl mit Ereignis (n) sowie der prozentuale Anteil dargestellt. Ergänzend sind der MW und die SD zur Baseline und zu Woche 52 dargestellt. Die Responderanalyse (9,7 Punkte bzw. 9,6 Punkte entsprechen dem IQWiG-Responsekriterium von 15 % der Skalenbreite) wurde dichotom ausgewertet (RR, OR, RD) und mit zugehörigem 95 %-KI und zweiseitigem p-Wert (zum RR) dargestellt. Die Schätzung des Behandlungseffekts erfolgte anhand eines generalisierten Regressionsmodells mit Log-Link für das RR, Logit-Link für das OR und der Identitätsfunktion für die RD. Das Modell wurde adjustiert nach Behandlungsgruppe (Inebilizumab oder Placebo) und Stratifikationsfaktor (IgG4-RD-Manifestation: neu diagnostiziert vs. rezidivierend). Fehlende Werte wurden als non-Responder imputiert.</p> <p>Die Analyse erfolgte anhand der FAS-Population.</p>
	<p>Ergänzende Analysen: Veränderung des SF-36 PCS bzw. MCS im Vergleich zur Baseline (MMRM)</p> <p>Die ergänzende stetige Analyse der „Veränderung des SF-36 PCS und MCS im Vergleich zur Baseline“ anhand eines MMRM-Modells ist in Anhang 4-G zu finden.</p> <p>Die grafische Darstellung im Zeitverlauf sowie die deskriptive Auswertung im Zeitverlauf sind in Anhang 4-G zu finden.</p>
	<p>Ergänzende Analyse: Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung in den Einzelkomponenten des SF-36 um jeweils ≥ 15 %</p> <p>Die ergänzenden Responderanalysen zur Verbesserung in den Einzelkomponenten des SF-36 gemäß den jeweiligen IQWiG-Responsekriterien von 15 % der Skalenbreite sind in Anhang 4-G zu finden.</p>
<p>Quellen: (28, 36)</p>	

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 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „SF-36“ 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
MITIGATE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie MITIGATE wurde doppelblind durchgeführt. Somit waren sowohl die Patientinnen und Patienten als auch die Endpunkterheberinnen und -erheber über die gesamte Dauer der Studie verblindet. Der SF-36 ist ein etablierter und validierter, patientenberichteter Fragebogen. Aufgrund der Verblindung ist der Einfluss der Endpunkterheberinnen und -erheber sowie der Patientinnen und Patienten als unwahrscheinlich einzustufen.

Die Analyse basiert auf dem FAS. Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Es ergeben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Rücklaufquoten für den Fragebogen SF-36 lagen zu allen Zeitpunkten bei mindestens 85,3 % (Tabelle 4-48). Zwischen den Behandlungsarmen zeigten sich zudem keine relevanten Unterschiede hinsichtlich der Rücklaufquoten. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den „SF-36“ in der Studie MITIGATE als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-48: Rücklaufquoten für den SF-36

Zeitpunkt	Inebilizumab Rücklaufquote, n / N (%)	Placebo Rücklaufquote, n / N (%)
SF-36 PCS bzw. SF-36 MCS		
Baseline	68 / 68 (100,0)	67 / 67 (100,0)
Woche 2	64 / 68 (94,1)	65 / 67 (97,0)
Woche 4	62 / 68 (91,2)	64 / 67 (95,5)
Woche 8	65 / 68 (95,6)	63 / 67 (94,0)
Woche 12	64 / 68 (94,1)	63 / 67 (94,0)
Woche 16	65 / 68 (95,6)	61 / 67 (91,0)
Woche 20	66 / 68 (97,1)	61 / 67 (91,0)
Woche 26	58 / 68 (85,3)	61 / 67 (91,0)
Woche 30	61 / 68 (89,7)	60 / 67 (89,6)
Woche 34	62 / 68 (91,2)	60 / 67 (89,6)
Woche 38	62 / 68 (91,2)	59 / 67 (88,1)
Woche 42	59 / 68 (86,8)	59 / 67 (88,1)
Woche 46	63 / 68 (92,6)	61 / 67 (91,0)
Woche 52	63 / 68 (92,6)	58 / 67 (86,6)
Studie MITIGATE, RCP, FAS, Datenschnitt: 09.04.2024 Quelle: (27)		

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „SF-36“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den „Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung der physischen Gesundheit gemäß SF-36 PCS um $\geq 9,7$ Punkte zu Woche 52“ bzw. „Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung der mentalen Gesundheit gemäß SF-36 MCS um $\geq 9,6$ Punkte zu Woche 52“

Studie	Inebilizumab (N = 68)	Placebo (N = 67)	Inebilizumab vs. Placebo ^a		
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Verbesserung der physischen Gesundheit gemäß SF-36 PCS um $\geq 9,7$ Punkte					
MITIGATE	7 (10,3)	1 (1,5)	6,81 [0,88; 52,61] 0,0659	8,17 [0,95; 70,20] 0,0557	n. b. ^b [n. b.; n. b.] n. b.
Verbesserung der mentalen Gesundheit gemäß SF-36 MCS um $\geq 9,6$ Punkte					
MITIGATE	9 (13,2)	6 (9,0)	1,51 [0,58; 3,93] 0,4025	1,56 [0,51; 4,75] 0,4320	0,75 [-9,05; 10,56] 0,8806
<p>a: Die Schätzung des Behandlungseffekts erfolgte anhand eines generalisierten Regressionsmodells mit Log-Link für das RR, Logit-Link für das OR und der Identitätsfunktion für die RD. Das Modell wurde adjustiert nach Behandlungsgruppe (Inebilizumab oder Placebo) und Stratifikationsfaktor (IgG4-RD-Manifestation: neu diagnostiziert vs. rezidivierend). Fehlende Werte wurden als non-Responder imputiert.</p> <p>b: Aufgrund nicht eindeutiger Konvergenz des Modells wurden die Parameterschätzer nicht wiedergegeben und mit n. b. besetzt.</p> <p>Studie MITIGATE, RCP, FAS, Datenschnitt: 09.04.2024</p> <p>Quelle: (27)</p>					

Bei 7 der 68 Patientinnen und Patienten (10,3 %), die mit Inebilizumab behandelt wurden, und bei 1 der 67 Patientinnen und Patienten (1,5 %) im Kontrollarm trat eine Verbesserung der physischen Gesundheit gemäß SF-36 PCS um $\geq 9,7$ Punkte zu Woche 52 auf. Das RR für den „Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung der physischen Gesundheit gemäß SF-36 PCS um $\geq 9,7$ Punkte zu Woche 52“ betrug 6,81 (95 %-KI [0,88; 52,61]). Es zeigte sich ein deutlicher numerischer Vorteil zugunsten von Inebilizumab, der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist allerdings nicht statistisch signifikant (p-Wert = 0,0659).

Eine Verbesserung der mentalen Gesundheit gemäß SF-36 MCS um $\geq 9,6$ Punkte zu Woche 52 trat bei 9 der 68 Patientinnen und Patienten (13,2 %), die mit Inebilizumab behandelt wurden, und bei 6 der 67 Patientinnen und Patienten (9,0 %) im Kontrollarm auf. Das RR für den „Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung der mentalen Gesundheit gemäß SF-36 MCS um $\geq 9,6$ Punkte zu Woche 52“ betrug 1,51 (95 %-KI [0,58; 3,93]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist nicht statistisch signifikant (p-Wert = 0,4025).

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 Sicherheitsrelevante Endpunkte – RCT

Tabelle 4-50: Operationalisierung der sicherheitsrelevanten Endpunkte

Studie	Operationalisierung
MITIGATE	<p>Sicherheitsrelevante Endpunkte</p> <p>Beschreibung</p> <p>Ein UE ist definiert als jedes unerwünschte medizinische Ereignis im Zusammenhang mit der Anwendung einer Intervention, unabhängig davon, ob es als durch die Intervention verursacht betrachtet wird oder nicht. Klinisch relevante Ereignisse im Zusammenhang mit der IgG4-RD-Krankheitsaktivität oder einem Schub wurden nach Ermessen der Prüffärztin oder des Prüfarztes als (nicht-schwerwiegendes) UE dokumentiert.</p> <p>Ein UE gilt als „schwerwiegend“ (SUE), wenn es nach Ansicht der Prüffärztin oder des Prüfarztes oder Sponsors zu einem der folgenden Ergebnisse führte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tod • Lebensbedrohliches UE: Dieses liegt vor, wenn nach Einschätzung der Prüffärztin oder des Prüfarztes oder Sponsors die Patientin bzw. der Patient durch das Ereignis unmittelbar in Lebensgefahr gerät. Dabei handelt es sich nicht um ein UE oder eine vermutete unerwünschte Reaktion, die lediglich in einer schwereren Ausprägung potenziell tödlich verlaufen könnte. • Stationäre Aufnahme ins Krankenhaus oder Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts. • Anhaltende oder erhebliche Beeinträchtigung bzw. wesentliche Störung der Fähigkeit, normalen Alltagsaktivitäten nachzugehen. • Angeborene Anomalie/Geburtsfehler. • Medizinisch bedeutsame Ereignisse, die weder zum Tod führen, lebensbedrohlich sind, noch eine Krankenhauseinweisung erfordern, die jedoch die Patientin bzw. den Patienten gefährden und einen medizinischen oder chirurgischen Eingriff notwendig machen, um ein schwerwiegendes Ereignis zu verhindern. <p>Eine Krankheitsaktivität oder ein Schub der IgG4-RD, welche eines der oben genannten SUE-Kriterien erfüllte, einschließlich eines Krankenhausaufenthalts für eine Behandlung eines IgG4-RD-Schubs, wurden nicht als SUE gemeldet, sofern dadurch kein Todesfall eintrat oder das Ereignis während des Screenings auftrat. Ein Krankenhausaufenthalt zur wahlweisen oder geplanten Behandlung einer bereits bestehenden Erkrankung, die sich im Vergleich zum Ausgangszustand nicht verschlechtert hatte, galt nicht als SUE.</p> <p>UE wurden nach SOC/PT unter Verwendung von MedDRA Version 26.1 kodiert. Der Schweregrad der UE wurde entsprechend der CTCAE Version 5.0 bewertet. Die Bestimmung des Schweregrads von Ereignissen, die nicht in den CTCAE aufgelistet sind, wurde von der</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Prüfärztin bzw. dem Prüfarzt auf Grundlage des medizinischen Urteils und der folgenden definierten Schweregradkategorien von Grad 1 bis Grad 5 vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grad 1 (leicht): Ereignis mit geringer Intensität, das meist vorübergehend ist und in der Regel keine oder nur minimale Behandlung erfordert. Die alltäglichen Aktivitäten werden dadurch im Allgemeinen nicht beeinträchtigt. • Grad 2 (mittelschwer): Ereignis mittlerer Ausprägung, das spezifische, meist nicht-invasive therapeutische Maßnahmen notwendig machen kann. Es schränkt die üblichen Aktivitäten des täglichen Lebens ein und verursacht Unbehagen, stellt jedoch kein erhebliches oder dauerhaftes Risiko für die Patientin oder den Patienten dar. • Grad 3 (schwer): Schweres Ereignis, das intensive therapeutische Intervention erfordert. Es unterbricht die normalen Aktivitäten des täglichen Lebens oder beeinträchtigt den klinischen Zustand der Patientin bzw. des Patienten erheblich. • Grad 4 (lebensbedrohlich): Ereignis oder dessen unmittelbare Folgen, die ein akutes Todesrisiko darstellen oder zu körperlichen oder geistigen Einschränkungen führen, welche die Fähigkeit zur Durchführung alltäglicher Aktivitäten (wie Essen, Gehen, Toilettengang) erheblich beeinträchtigen oder einschränken. Eine sofortige medizinische Intervention ist erforderlich. • Grad 5 (tödlich): Der Tod als direkte Folge des Ereignisses. <p>Es wurde der Anteil an Patientinnen und Patienten mit mindestens einem UE nach Therapiebeginn bestimmt. Es sind folgende Gesamtraten dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE, • SUE, • Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) und • Therapieabbruch aufgrund von UE. <p>Des Weiteren werden UE der entsprechenden SOC/PT unter Verwendung der MedDRA Version 26.1 zugeordnet. Dies erlaubt die Darstellung von:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE nach SOC/PT, die bei $\geq 10\%$ der Patientinnen und Patienten in einem der beiden Behandlungsarmen oder bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten insgesamt und bei $\geq 1\%$ in einem der beiden Behandlungsarmen auftraten. • SUE nach SOC/PT, die bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten in einem der beiden Behandlungsarmen oder bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten insgesamt und bei $\geq 1\%$ in einem der beiden Behandlungsarmen auftraten. • Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC/PT, die bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten in einem der beiden Behandlungsarmen oder bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten insgesamt und bei $\geq 1\%$ in einem der beiden Behandlungsarmen auftraten. <p>Zudem sind die Therapieabbrüche aufgrund von UE nach SOC/PT deskriptiv gelistet.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Die Erfassung von UE und SUE begann nach der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung durch die Patientinnen und Patienten und dauerte bis zum Ende der RCP an. Sie erfolgte zu den Visiten zu Tag 1, Woche 2, 4, 8, 12, 16, 20, 26, 30, 34, 38, 42, 46 und 52 in der RCP bzw. zur Visite bei vorzeitigem Abbruch.</p> <p>Statistische Analyse</p> <p>In die Analyse der UE wurden alle UE eingeschlossen, die am oder nach dem Tag der ersten Behandlung mit der Prüfmedikation bis zum Ende der RCP auftraten. Für jeden Studienarm sind die Gesamtanzahl der Patientinnen und Patienten (N), die Anzahl mit Ereignis (n) sowie der prozentuale Anteil dargestellt. Des Weiteren ist für die sicherheitsrelevanten Endpunkte eine dichotome Auswertung (RR, OR, RD) mit zugehörigem 95 %-KI und zweiseitigem p-Wert (zum RR) dargestellt. Das 95 %-KI für RR, OR und RD basiert auf den KI-Grenzen nach Miettinen-Nurminen (Score-Methode) ohne Standard-Bias-Korrekturfaktor, der p-Wert basiert</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>auf dem exakten Test nach Fisher. Im Falle von Nullzellen wurde die Nullzellenkorrektur angewendet, d. h. der Korrekturwert von 0,5 wurde zu jedem Zellenwert der entsprechenden Vierfeldertafel addiert. Wenn die Nullzellenkorrektur angewendet wurde, basiert das jeweilige 95 %-KI für RR, OR und RD auf denselben KI-Grenzen wie oben beschrieben nach der Nullzellenkorrektur, der p-Wert basiert weiterhin auf dem exakten Test nach Fisher vor der Nullzellenkorrektur.</p> <p>Die Analyse erfolgte anhand der SAS-Population.</p> <hr/> <p>Anti-Inebilizumab-Antikörperbildung</p> <p>Beschreibung</p> <p>Die „Anti-Inebilizumab-Antikörperbildung“ ist definiert als der Anteil der Patientinnen und Patienten, bei denen während der RCP die Bildung von gegen die Prüfmedikation gerichteten Antikörpern nachgewiesen wurde. Der ADA-Status wird in den folgenden Kategorien zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Während der Studie nicht nachgewiesen (negativ) • Während der Studie nachgewiesen (positiv) • ADA-Inzidenz^a <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Die Erhebung der Anti-Inebilizumab-Antikörperbildung erfolgte zu der ersten Visite Tag 1 und zu den Visiten in Woche 4, 12, 26, 38 und 52 in der RCP.</p> <p>Statistische Analyse</p> <p>Die Analyse erfolgte ergänzend und deskriptiv. Für den ADA-Status sind für jeden Studienarm die Gesamtanzahl der Patientinnen und Patienten (N), die Anzahl mit Ereignis (n) sowie der prozentuale Anteil dargestellt.</p> <p>Die Analyse erfolgte anhand der SAS-Population.</p>
	<p>a: Anteil der Patientinnen und Patienten, die nur nach Baseline ADA-positiv waren oder deren bereits vorhandene ADA-Werte während des Studienzeitraums angestiegen sind (mindestens um das 4-fache gegenüber der Baseline).</p> <p>Quellen: (28, 36)</p>

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 die sicherheitsrelevanten Endpunkte 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
MITIGATE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie MITIGATE wurde doppelblind durchgeführt. Somit waren sowohl die Patientinnen und Patienten als auch die Endpunkterheberinnen und -erheber über die gesamte Dauer der Studie verblindet. UE und SUE wurden klar definiert sowie standardisiert anhand etablierter Systematiken (u. a. MedDRA, CTCAE) erhoben und wurden über die gesamte Dauer der RCP dokumentiert. Zudem erfolgte eine Überprüfung der Sicherheitsdaten durch ein unabhängiges, externes AC. Hieraus lässt sich der Einfluss der Endpunkterheberinnen und -erheber als unwahrscheinlich einstufen.

Die Analyse basiert im Rahmen der sicherheitsrelevanten Endpunkte auf dem SAS. Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Es ergeben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die sicherheitsrelevanten Endpunkte in der Studie MITIGATE als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-52: Ergebnisse für „Gesamtraten von UE“

Kategorie	Inebilizumab (N = 68)	Placebo (N = 67)	Inebilizumab vs. Placebo			
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
Gesamtraten von UE						
UE	66 (97,1)	66 (98,5)	0,99 [0,91; 1,06]	0,50 [0,06; 3,93]	-1,45 [-8,80; 5,34]	1,0000
SUE	12 (17,6)	6 (9,0)	1,97 [0,82; 4,84]	2,18 [0,79; 5,99]	8,69 [-2,96; 20,71]	0,2050
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	12 (17,6)	8 (11,9)	1,48 [0,66; 3,33]	1,58 [0,61; 4,05]	5,71 [-6,58; 18,12]	0,4684
Therapie- abbruch aufgrund von UE	6 (8,8)	3 (4,5)	1,97 [0,56; 6,99]	2,06 [0,54; 7,86]	4,35 [-4,75; 14,12]	0,4927
Das 95 %-KI für RR, OR und RD basiert auf den KI-Grenzen nach Miettinen-Nurminen (Score-Methode) ohne Standard-Bias-Korrekturfaktor, der p-Wert basiert auf dem exakten Test nach Fisher. Studie MITIGATE, RCP, SAS, Datenschnitt: 09.04.2024 Quelle: (27)						

UE sind im Inebilizumab-Arm bei 66 der 68 Patientinnen und Patienten (97,1 %) aufgetreten und im Kontrollarm bei 66 der 67 Patientinnen und Patienten (98,5 %). Hierbei zeigte sich im RR mit 0,99 (95 %-KI: [0,91; 1,06]) für den Behandlungseffekt kein statistisch signifikanter Unterschied (p-Wert = 1,0000). SUE wurden bei 12 der 68 Patientinnen und Patienten (17,6 %) unter der Behandlung mit Inebilizumab berichtet, im Kontrollarm waren es 6 der 67 Patientinnen und Patienten (9,0 %). Das RR betrug 1,97 (95 %-KI: [0,82; 4,84]), sodass sich auch hier kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zeigte (p-Wert = 0,2050). Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) erlitten 12 der 68 Patientinnen und Patienten (17,6 %) im Inebilizumab-Arm, im Kontrollarm waren es 8 der 67 Patientinnen und Patienten (11,9 %). Der Behandlungseffekt mit einem RR von 1,48 (95 %-KI: [0,66; 3,33]) ist ebenfalls nicht statistisch signifikant (p-Wert = 0,4684). Im Inebilizumab-Arm brachen 6 der 68 Patientinnen und Patienten (8,8 %) die Therapie aufgrund eines UE ab, im Kontrollarm waren es 3 der 67 Patientinnen und Patienten (4,5 %). Hierbei zeigt sich im Behandlungseffekt ein RR von 1,97 (95 %-KI: [0,56; 6,99]), der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (p-Wert = 0,4927).

Tabelle 4-53: Ergebnisse für „UE nach SOC/PT, die bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten in einem der beiden Behandlungsarmen oder bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten insgesamt und bei ≥ 1 % in einem der beiden Behandlungsarmen auftraten“

SOC, PT	Inebilizumab (N = 68)	Placebo (N = 67)	Inebilizumab vs. Placebo			
	Patient- innen und Patienten mit Ereignis, n (%)	Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
UE nach SOC/PT bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten in einem der beiden Behandlungsarmen oder bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten insgesamt und bei ≥ 1 % in einem der beiden Behandlungsarmen						
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymph- systems	16 (23,5)	14 (20,9)	1,13 [0,60; 2,11]	1,16 [0,52; 2,60]	2,63 [-11,55; 16,73]	0,8364
PT: Lympho- penie	11 (16,2)	6 (9,0)	1,81 [0,74; 4,50]	1,96 [0,70; 5,46]	7,22 [-4,25; 19,03]	0,2997
SOC: Herz- erkrankungen	6 (8,8)	5 (7,5)	1,18 [0,40; 3,51]	1,20 [0,37; 3,91]	1,36 [-8,73; 11,56]	1,0000
SOC: Augen- erkrankungen	8 (11,8)	14 (20,9)	0,56 [0,26; 1,22]	0,50 [0,20; 1,27]	-9,13 [-21,96; 3,47]	0,1690
SOC: Erkrank- ungen des Gastrointestinal- trakts	20 (29,4)	28 (41,8)	0,70 [0,44; 1,11]	0,58 [0,29; 1,18]	-12,38 [-27,98; 3,77]	0,1527
PT: Abdominal- schmerz	4 (5,9)	7 (10,4)	0,56 [0,18; 1,72]	0,54 [0,16; 1,81]	-4,57 [-14,99; 5,21]	0,3653
PT: Diarrhoe	3 (4,4)	9 (13,4)	0,33 [0,10; 1,07]	0,30 [0,08; 1,07]	-9,02 [-19,83; 0,65]	0,0769
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verab- reichungsort	20 (29,4)	22 (32,8)	0,90 [0,54; 1,48]	0,85 [0,41; 1,76]	-3,42 [-18,90; 12,16]	0,7125
PT: Asthenie	2 (2,9)	8 (11,9)	0,25 [0,06; 0,98]	0,22 [0,05; 0,98]	-9,00 [-19,32; -0,19]	0,0549
PT: Ermüdung	5 (7,4)	5 (7,5)	0,99 [0,32; 3,06]	0,98 [0,29; 3,35]	-0,11 [-10,00; 9,70]	1,0000
SOC: Leber- und Gallen- erkrankungen	3 (4,4)	7 (10,4)	0,42 [0,12; 1,43]	0,40 [0,11; 1,48]	-6,04 [-16,26; 3,21]	0,2070

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

SOC, PT	Inebilizumab (N = 68)	Placebo (N = 67)	Inebilizumab vs. Placebo			
	Patient- innen und Patienten mit Ereignis, n (%)	Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	51 (75,0)	36 (53,7)	1,40 [1,08; 1,84]	2,58 [1,25; 5,33]	21,27 [5,17; 36,41]	0,0120
PT: COVID-19	16 (23,5)	13 (19,4)	1,21 [0,64; 2,31]	1,28 [0,57; 2,88]	4,13 [-9,90; 18,06]	0,6759
PT: Naso- pharyngitis	6 (8,8)	4 (6,0)	1,48 [0,47; 4,71]	1,52 [0,44; 5,28]	2,85 [-6,78; 12,84]	0,7444
PT: Infektion der oberen Atemwege	4 (5,9)	8 (11,9)	0,49 [0,16; 1,46]	0,46 [0,14; 1,52]	-6,06 [-16,80; 3,93]	0,2428
PT: Harnwegs- infektion	8 (11,8)	4 (6,0)	1,97 [0,66; 5,94]	2,10 [0,64; 6,90]	5,79 [-4,25; 16,44]	0,3653
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	10 (14,7)	11 (16,4)	0,90 [0,41; 1,93]	0,88 [0,35; 2,19]	-1,71 [-14,37; 10,86]	0,8164
SOC: Untersuchungen	18 (26,5)	11 (16,4)	1,61 [0,84; 3,14]	1,83 [0,80; 4,19]	10,05 [-3,90; 23,86]	0,2086
SOC: Stoff- wechsel- und Ernährungs- störungen	9 (13,2)	17 (25,4)	0,52 [0,25; 1,06]	0,45 [0,19; 1,08]	-12,14 [-25,54; 1,20]	0,0843
SOC: Skelett- muskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen	27 (39,7)	25 (37,3)	1,06 [0,70; 1,63]	1,11 [0,56; 2,20]	2,39 [-13,91; 18,55]	0,8600
PT: Arthralgie	4 (5,9)	7 (10,4)	0,56 [0,18; 1,72]	0,54 [0,16; 1,81]	-4,57 [-14,99; 5,21]	0,3653
PT: Rücken- schmerzen	6 (8,8)	5 (7,5)	1,18 [0,40; 3,51]	1,20 [0,37; 3,91]	1,36 [-8,73; 11,56]	1,0000
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	17 (25)	13 (19,4)	1,29 [0,69; 2,43]	1,38 [0,62; 3,10]	5,60 [-8,57; 19,65]	0,5355
PT: Kopfschmerz	6 (8,8)	7 (10,4)	0,84 [0,31; 2,28]	0,83 [0,28; 2,50]	-1,62 [-12,46; 9,00]	0,7789

SOC, PT	Inebilizumab (N = 68)	Placebo (N = 67)	Inebilizumab vs. Placebo			
	Patient- innen und Patienten mit Ereignis, n (%)	Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege	5 (7,4)	12 (17,9)	0,41 [0,16; 1,05]	0,36 [0,13; 1,06]	-10,56 [-22,46; 0,68]	0,0743
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	11 (16,2)	19 (28,4)	0,57 [0,30; 1,09]	0,49 [0,21; 1,11]	-12,18 [-26,13; 1,89]	0,1011
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- gewebes	19 (27,9)	25 (37,3)	0,75 [0,46; 1,22]	0,65 [0,32; 1,34]	-9,37 [-24,82; 6,45]	0,2741
MedDRA Version 26.1 Das 95 %-KI für RR, OR und RD basiert auf den KI-Grenzen nach Miettinen-Nurminen (Score-Methode) ohne Standard-Bias-Korrekturfaktor, der p-Wert basiert auf dem exakten Test nach Fisher. Studie MITIGATE, RCP, SAS, Datenschnitt: 09.04.2024 Quelle: (27)						

Bei differenzierter Betrachtung der UE auf Basis der SOC/PT können zwischen den Behandlungsarmen bei einer SOC und bei keinem PT statistisch signifikante Unterschiede beobachtet werden. Die statistische Signifikanz wurde dabei anhand des p-Wertes definiert ($p\text{-Wert} < 0,05$). Für ein PT zeigte sich keine statistische Signifikanz hinsichtlich des p-Wertes, jedoch enthielt das KI des RR den Nulleffekt nicht.

Für die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ zeigte sich im Inebilizumab-Arm bei 51 der 68 Patientinnen und Patienten (75,0 %) und im Kontrollarm bei 36 der 67 Patientinnen und Patienten (53,7 %) mindestens ein Ereignis. Das RR betrug 1,40 (95 %-KI [1,08; 1,84]), sodass es zu einem statistisch signifikanten Unterschied zu Ungunsten von Inebilizumab kam ($p\text{-Wert} = 0,0120$). Die aufgetretenen Ereignisse waren hinsichtlich des Schweregrades jedoch überwiegend mild und moderat (vom maximalen CTCAE Grad 1 bis 2) und überwiegend nicht schwerwiegend (26). Zu den am häufigsten aufgetretenen PT der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ gehörten die Coronavirus-Krankheit-2019 (coronavirus disease 2019, COVID-19), Nasopharyngitis, Infektion der oberen Atemwege und Harnwegsinfektion.

Für den PT „Asthenie“ zeigte sich im Inebilizumab-Arm bei 2 der 68 Patientinnen und Patienten (2,9 %) und im Kontrollarm bei 8 der 67 Patientinnen und Patienten (11,9 %) mindestens ein Ereignis. Es zeigte sich anhand des RR ein Unterschied zugunsten von Inebilizumab

0,25 (95 %-KI [0,006; 0,98]). Der p-Wert ist allerdings nicht statistisch signifikant (p-Wert = 0,0549). Alle aufgetretenen Ereignisse waren hinsichtlich des Schweregrades ausschließlich mild und moderat (vom maximalen CTCAE Grad 1 bis 2) und nicht schwerwiegend (26).

Für alle weiteren UE nach SOC/PT, die bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten in einem der beiden Behandlungsarmen oder bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten insgesamt und bei ≥ 1 % in einem der beiden Behandlungsarmen auftraten, zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für „SUE nach SOC/PT, die bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten in einem der beiden Behandlungsarmen oder bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten insgesamt und bei ≥ 1 % in einem der beiden Behandlungsarmen auftraten“

SOC, PT	Inebilizumab (N = 68)	Placebo (N = 67)	Inebilizumab vs. Placebo			
			Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]
SUE nach SOC/PT bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten in einem der beiden Behandlungsarmen oder bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten insgesamt und bei ≥ 1 % in einem der beiden Behandlungsarmen						
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4 (5,9)	0 (0,0)	8,87 [0,88; 92,01]	9,42 [0,87; 99,55]	5,79 [-0,73; 14,30]	0,1195
MedDRA Version 26.1 Das 95 %-KI für RR, OR und RD basiert auf den KI-Grenzen nach Miettinen-Nurminen (Score-Methode) ohne Standard-Bias-Korrekturfaktor, der p-Wert basiert auf dem exakten Test nach Fisher. Im Falle von Nullzellen wurde die Nullzellenkorrektur angewendet, d. h. der Korrekturwert von 0,5 wurde zu jedem Zellenwert der entsprechenden Vierfeldertafel addiert. Wenn die Nullzellenkorrektur angewendet wurde, basiert das jeweilige 95 %-KI für RR, OR und RD auf denselben KI-Grenzen wie oben beschrieben nach der Nullzellenkorrektur, der p-Wert basiert weiterhin auf dem exakten Test nach Fisher vor der Nullzellenkorrektur. Studie MITIGATE, RCP, SAS, Datenschnitt: 09.04.2024 Quelle: (27)						

Bei differenzierter Betrachtung der SUE auf Basis der SOC/PT können zwischen den Behandlungsarmen bei keiner SOC und bei keinem PT statistisch signifikante Unterschiede beobachtet werden.

Tabelle 4-55: Ergebnisse für „Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC/PT, die bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten in einem der beiden Behandlungsarmen oder bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten insgesamt und bei ≥ 1 % in einem der beiden Behandlungsarmen auftraten“

SOC, PT	Inebilizumab (N = 68)	Placebo (N = 67)	Inebilizumab vs. Placebo			
	Patient- innen und Patienten mit Ereignis, n (%)	Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC/PT bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten in einem der beiden Behandlungsarmen oder bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten insgesamt und bei ≥ 1 % in einem der beiden Behandlungsarmen						
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymph- systems	4 (5,9)	0 (0,0)	8,87 [0,88; 92,01]	9,42 [0,87; 99,55]	5,79 [-0,73; 14,30]	0,1195
MedDRA Version 26.1 Der 95 %-KI für RR, OR und RD basiert auf den KI-Grenzen nach Miettinen-Nurminen (Score-Methode) ohne Standard-Bias-Korrekturfaktor, der p-Wert basiert auf dem exakten Test nach Fisher. Im Falle von Nullzellen wurde die Nullzellenkorrektur angewendet, d. h. der Korrekturwert von 0,5 wurde zu jedem Zellenwert der entsprechenden Vierfeldertafel addiert. Wenn die Nullzellenkorrektur angewendet wurde, basiert das jeweilige 95 %-KI für RR, OR und RD auf denselben KI-Grenzen wie oben beschrieben nach der Nullzellenkorrektur, der p-Wert basiert weiterhin auf dem exakten Test nach Fisher vor der Nullzellenkorrektur. Studie MITIGATE, RCP, SAS, Datenschnitt: 09.04.2024 Quelle: (27)						

Bei differenzierter Betrachtung der schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) auf Basis der SOC/PT können zwischen den Behandlungsarmen bei keiner SOC und bei keinem PT statistisch signifikante Unterschiede beobachtet werden.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für „Therapieabbruch aufgrund von UE nach SOC/PT“

SOC, PT	Inebilizumab (N = 68)	Placebo (N = 67)
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)
Therapieabbrüche aufgrund von UE nach SOC/PT		
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0 (0,0)	1 (1,5)
PT: Abdominalschmerz	0 (0,0)	1 (1,5)
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0 (0,0)	1 (1,5)

SOC, PT	Inebilizumab (N = 68)	Placebo (N = 67)
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)
PT: Schwellung	0 (0,0)	1 (1,5)
SOC: Erkrankungen des Immunsystems	1 (1,5)	0 (0,0)
PT: Anaphylaktische Reaktion	1 (1,5)	0 (0,0)
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (2,9)	1 (1,5)
PT: COVID-19 Pneumonie	1 (1,5)	0 (0,0)
PT: Herpes zoster	1 (1,5)	0 (0,0)
PT: Varizella zoster-Virusinfektion	0 (0,0)	1 (1,5)
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	2 (2,9)	0 (0,0)
PT: Analkarzinom	1 (1,5)	0 (0,0)
PT: Bösartiges Melanom	1 (1,5)	0 (0,0)
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (1,5)	0 (0,0)
PT: Lungenembolie	1 (1,5)	0 (0,0)
SOC: Gefäßerkrankungen	1 (1,5)	0 (0,0)
PT: Tiefe Beinvenenthrombose	1 (1,5)	0 (0,0)
MedDRA Version 26.1 Die Patientinnen und Patienten wurden unabhängig von der Anzahl an Ereignissen einmal für jede SOC und für jedes PT gezählt. Studie MITIGATE, RCP, SAS, Datenschnitt: 09.04.2024 Quelle: (26)		

In Tabelle 4-56 sind alle UE auf Ebene der PT und SOC, die zum Abbruch der Prüfmedikation führten, deskriptiv gelistet.

Tabelle 4-57: Ergebnisse für „Anti-Inebilizumab-Antikörperbildung“

Beschreibung	Inebilizumab (N = 68)	Placebo (N = 67)
ADA-Kategorien während der RCP		
Während der Studie nicht nachgewiesen (negativ), n (%)	52 (76,5)	60 (89,6)
Während der Studie nachgewiesen (positiv), n (%)	16 (23,5)	7 (10,4)
ADA-Inzidenz ^a , n (%)	6 (8,8)	5 (7,5)
a: Anteil der Patientinnen und Patienten, die nur nach Baseline ADA-positiv waren oder deren bereits vorhandene ADA-Werte während des Studienzeitraums angestiegen sind (Anstieg mindestens um das 4-fache gegenüber der Baseline). Studie MITIGATE, RCP, SAS, Datenschnitt: 09.04.2024 Quelle: (26)		

Bei 52 der 68 Patientinnen und Patienten (76,5 %) im Inebilizumab-Arm wurden während der RCP keine ADA nachgewiesen. Im Kontrollarm wurden entsprechend bei 60 der 67 Patientinnen und Patienten (89,6 %) keine ADA nachgewiesen. Die ADA-Inzidenz, d. h. der Anteil der Patientinnen und Patienten, die nur nach Baseline ADA-positiv waren oder deren bereits vorhandene ADA-Werte während des Studienzeitraums um mindestens das 4-fache gegenüber der Baseline angestiegen sind, betrug 8,8 % im Inebilizumab-Arm und 7,5 % im Kontrollarm.

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 4.3.1.3.1.¹⁹

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

¹⁶ unbesetzt

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (zum Beispiel Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens zehn Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens zehn 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 den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher gegebenenfalls posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (zum Beispiel wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den Gemeinsamen Bundesausschuss 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.

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

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

Tabelle 4-58: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Studie MITIGATE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Alter	Geschlecht	Region 1	Region 2	Region 3	Region 4	IgG4-Konzentrationen im Serum zu Studienbeginn	IgG4-RD-Manifestation
Endpunkt								
Mortalität								
Todesfälle	○	○	○	○	○	○	○	○
Morbidität								
IgG4-RD-Krankheitsschübe								
Zeit bis zum ersten behandelten und durch ein AC bestimmten IgG4-RD-Schub	●	●	●	●	●	○ ^a	●	●
Jährliche Schubrate für behandelte und durch ein AC bestimmte IgG4-RD-Schübe	●	●	●	●	●	○ ^a	●	●
Jährliche Schubrate für durch ein AC bestimmte IgG4-RD-Schübe, unabhängig ihrer Behandlung	○	○	○	○	○	○	○	○
Anteil der Patientinnen und Patienten, die zu Woche 52 eine schubfreie und kortikosteroidfreie Komplettremission erreichten	●	●	●	●	●	○ ^a	●	●
Zeit bis zum Beginn der ersten Behandlung bei neuer oder sich verschlimmernder Krankheitsaktivität innerhalb der RCP, unabhängig von der Bestimmung eines Krankheitsschubs durch ein AC	●	●	●	●	●	○ ^a	●	●
Glukokortikoid-Behandlung								
Behandlung mit Glukokortikoiden bei IgG4-RD-Schüben oder zur Erhaltung (Gesamtdosierung)	○	○	○	○	○	○	○	○
Jegliche Behandlung mit Glukokortikoiden (Gesamtdosierung)	○	○	○	○	○	○	○	○
Hospitalisierung								
Jährliche Hospitalisierungsrate	○	○	○	○	○	○	○	○

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

<div style="text-align: right;">Subgruppe</div> <div style="text-align: left;">Endpunkt</div>	Alter	Geschlecht	Region 1	Region 2	Region 3	Region 4	IgG4-Konzentrationen im Serum zu Studienbeginn	IgG4-RD-Manifestation
IgG4-RD-Krankheitsaktivität								
Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung der allgemeinen Krankheitsaktivität gemäß PhGA VAS um ≥ 15 Punkte zu Woche 52	○	○	○	○	○	○	○	○
Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung ihres Krankheitsempfindens gemäß PGA VAS um ≥ 15 Punkte zu Woche 52	○	○	○	○	○	○	○	○
Fatigue								
Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung der Fatigue gemäß FACIT-Fatigue Score um $\geq 7,8$ Punkte zu Woche 52	○	○	○	○	○	○	○	○
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: SF-36								
Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung der physischen Gesundheit gemäß SF-36 PCS um $\geq 9,7$ Punkte zu Woche 52	○	○	○	○	○	○	○	○
Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung der mentalen Gesundheit gemäß SF-36 MCS um $\geq 9,6$ Punkte zu Woche 52	○	○	○	○	○	○	○	○

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

Subgruppe	Alter	Geschlecht	Region 1	Region 2	Region 3	Region 4	IgG4-Konzentrationen im Serum zu Studienbeginn	IgG4-RD-Manifestation
Endpunkt								
Sicherheit								
Gesamtrate: UE	●	●	●	●	●	○ ^a	●	●
Gesamtrate: SUE	●	●	●	●	●	○ ^a	●	●
Gesamtrate: Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	●	●	●	●	●	○ ^a	●	●
Gesamtrate: Therapieabbruch aufgrund von UE	○	○	○	○	○	○	○	○
UE nach SOC/PT ^b , die bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten in einem der beiden Behandlungsarmen oder bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten insgesamt und bei ≥ 1 % in einem der beiden Behandlungsarmen auftraten.	○	○	○	○	○	○	○	○
SUE nach SOC/PT ^b , die bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten in einem der beiden Behandlungsarmen oder bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten insgesamt und bei ≥ 1 % in einem der beiden Behandlungsarmen auftraten.	○	○	○	○	○	○	○	○
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC/PT ^b , die bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten in einem der beiden Behandlungsarmen oder bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten insgesamt und bei ≥ 1 % in einem der beiden Behandlungsarmen auftraten.	○	○	○	○	○	○	○	○
a: Subgruppenanalysen nach Region 4 war nicht im SAP präspezifiziert, wurde jedoch im CSR der Studie MITIGATE berichtet. b: Subgruppenanalysen zu UE nach SOC/PT, SUE nach SOC/PT sowie schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC/PT wurden nur durchgeführt, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist (p-Wert < 0,05 bzw. das KI des jeweiligen Effektschätzers inkludiert den Nulleffekt nicht). ●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n. d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. Quellen: (26, 36)								

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

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-59 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 4-59: Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie MITIGATE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Alter	Geschlecht	Region 1	Region 2	Region 3	Region 4	IgG4-Konzentrationen im Serum zu Studienbeginn	IgG4-RD-Manifestation
Endpunkt								
Mortalität								
Todesfälle	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Morbidität								
IgG4-RD-Krankheitsschübe								
Zeit bis zum ersten behandelten und durch ein AC bestimmten IgG4-RD-Schub	0,6252	0,7423	0,0149	0,9387	0,1638	0,9851	0,4882	0,1882
Jährliche Schubrate für behandelte und durch ein AC bestimmte IgG4-RD-Schübe	0,5215	0,7865	0,0242	0,8058	0,2516	0,9518	0,6471	0,2111
Jährliche Schubrate für durch ein AC bestimmte IgG4-RD-Schübe, unabhängig ihrer Behandlung	0,2469	0,4170	0,0185	0,6616	0,4699	0,2565	0,4689	0,3798
Anteil der Patientinnen und Patienten, die zu Woche 52 eine schubfreie und kortikosteroidfreie Komplettremission erreichten	0,4033	0,3146	0,0430	0,5730	0,8757	0,8055	0,1213	0,5382
Zeit bis zum Beginn der ersten Behandlung bei neuer oder sich verschlimmernder Krankheitsaktivität innerhalb der RCP, unabhängig von der Bestimmung eines Krankheitsschubs durch ein AC	0,5708	0,9442	0,0095	0,8013	0,1465	0,9851	0,4641	0,1415

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

Subgruppe	Alter	Geschlecht	Region 1	Region 2	Region 3	Region 4	IgG4-Konzentrationen im Serum zu Studienbeginn	IgG4-RD-Manifestation
Endpunkt								
Glukokortikoid-Behandlung								
Behandlung mit Glukokortikoiden bei IgG4-RD-Schüben oder zur Erhaltung (Gesamtdosierung)	0,8589	0,0989	0,1205	0,5048	0,5284	0,7380	0,0579	0,0283
Jegliche Behandlung mit Glukokortikoiden (Gesamtdosierung)	0,4176	0,6665	0,3937	0,9794	0,7861	0,6020	0,0856	0,4660
Hospitalisierung								
Jährliche Hospitalisierungsrate	0,1335	0,5520	n. b.	0,6311	0,4286	0,8835	0,4289	0,7839
IgG4-RD-Krankheitsaktivität								
Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung der allgemeinen Krankheitsaktivität gemäß PhGA VAS um ≥ 15 Punkte zu Woche 52	0,3820	0,7775	0,5084	0,8606	0,5925	0,6562	0,4281	0,9485
Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung ihres Krankheitsempfindens gemäß PGA VAS um ≥ 15 Punkte zu Woche 52	0,7315	0,6189	n. b.	0,7544	0,4743	0,4031	0,1775	0,7737
Fatigue								
Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung der Fatigue gemäß FACIT-Fatigue Score um $\geq 7,8$ Punkte zu Woche 52	n. b.	0,9991	n. b.	n. b.	0,7920	n. b.	n. b.	n. b.

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

Subgruppe	Alter	Geschlecht	Region 1	Region 2	Region 3	Region 4	IgG4-Konzentrationen im Serum zu Studienbeginn	IgG4-RD-Manifestation
Endpunkt								
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: SF-36								
Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung der physischen Gesundheit gemäß SF-36 PCS um $\geq 9,7$ Punkte zu Woche 52	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung der mentalen Gesundheit gemäß SF-36 MCS um $\geq 9,6$ Punkte zu Woche 52	0,8071	n. b.	0,2736	n. b.	0,9115	n. b.	n. b.	0,2877
Sicherheit								
Gesamtrate: UE	0,5884	0,8429	0,9271	0,9004	0,9526	0,9696	0,5669	0,5906
Gesamtrate: SUE	0,2713	1,0000	0,5735	1,0000	0,5284	0,6130	1,0000	0,6130
Gesamtrate: Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	0,1475	0,5633	0,5131	0,3112	0,2684	1,0000	0,6055	0,6216
Gesamtrate: Therapieabbruch aufgrund von UE	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
UE nach SOC/PT, die bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten in einem der beiden Behandlungsarmen oder bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten insgesamt und bei ≥ 1 % in einem der beiden Behandlungsarmen auftraten. SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,6874	0,2599	0,6112	1,0000	0,4187	1,0000	0,4389	1,0000
UE nach SOC/PT, die bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten in einem der beiden Behandlungsarmen oder bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten insgesamt und bei ≥ 1 % in einem der beiden Behandlungsarmen auftraten. PT: Asthenie	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.

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

<div style="text-align: right;">Subgruppe</div> <div style="text-align: left;">Endpunkt</div>	Alter	Geschlecht	Region 1	Region 2	Region 3	Region 4	IgG4-Konzentrationen im Serum zu Studienbeginn	IgG4-RD-Manifestation
SUE nach SOC/PT, die bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten in einem der beiden Behandlungsarmen oder bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten insgesamt und bei $\geq 1\%$ in einem der beiden Behandlungsarmen auftraten.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC/PT, die bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten in einem der beiden Behandlungsarmen oder bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten insgesamt und bei $\geq 1\%$ in einem der beiden Behandlungsarmen auftraten.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
<p>n.b.: Nicht durchgeführt bzw. nicht berechenbar aufgrund zu geringer Ereigniszahl bzw. Patientenzahl in der Analyse.</p> <p>Subgruppenanalysen zu UE nach SOC/PT, SUE nach SOC/PT sowie schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC/PT wurden nur durchgeführt, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant (p-Wert $< 0,05$ bzw. das KI des jeweiligen Effektschätzers inkludiert den Nulleffekt nicht) ist.</p> <p>Statistisch signifikante Interaktionsterme (p-Wert $< 0,05$) sind in Fettdruck markiert.</p> <p>Datenschnitt: 09.04.2024</p> <p>Quellen: (26, 27)</p>								

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 drei genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den vier Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Metaanalyse durchführen beziehungsweise wenn Sie nicht alle Studien in die Metaanalyse einschließen.

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU Dossiers zu verweisen.

Die Subgruppenanalysen wurden wie in den Abschnitten 4.2.5.2 und 4.2.5.5 beschrieben durchgeführt. Tabelle 4-58 zeigt die Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Studie MITIGATE. In Tabelle 4-59 sind die Interaktions-p-Werte (Interaktionsterme) von allen durchgeführten Interaktionstests gezeigt. Im folgenden Teil des Nutzendossiers werden Subgruppenanalysen gezeigt, bei denen der Interaktionstest statistisch signifikant ist (p-Wert < 0,05 bzw. das KI des jeweiligen Effektschätzers inkludiert den Nulleffekt nicht). Subgruppenanalysen mit nicht statistisch signifikanten Interaktionstests sind in Anhang 4-G berichtet.

Es ist zu beachten, dass unter der Annahme eines unabhängigen Tests im Mittel 5 % der durchgeführten Interaktionstests fälschlicherweise als statistisch signifikant (p-Wert < 0,05) bewertet werden (112, 113). Es wurden insgesamt 116 Subgruppenanalysen durchgeführt. Bei dem gewählten Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ ist daher mit ca. 5,8 falsch-positiven Interaktionstests (Fehler 1. Art) zu rechnen. Insgesamt sind bei 6 Subgruppenanalysen die Interaktionstests als statistisch signifikant berichtet.

4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen IgG4-RD-Krankheitsschübe – RCT

Tabelle 4-60: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die „Zeit bis zum ersten behandelten und durch ein AC bestimmten IgG4-RD-Schub“

Subgruppe	Inebilizumab			Placebo			Inebilizumab vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI] ^a	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI] ^a	HR [95 %-KI] p-Wert ^b
Zeit bis zum ersten behandelten und durch ein AC bestimmten IgG4-RD-Schub							
Subgruppe: Region 1 (USA vs. nicht-USA) – Interaktions-p-Wert: 0,0149							
USA	7	3 (42,9)	360,0 [16,0; n. b.]	14	9 (64,3)	268,5 [89,0; n. b.]	0,55 [0,15; 2,07] 0,3761
Nicht-USA	61	4 (6,6)	n. b. [371,0; n. b.]	53	31 (58,5)	246,0 [143,0; n. b.]	0,08 [0,03; 0,23] < 0,0001
a: Basierend auf der Kaplan-Meier-Methode							
b: Basierend auf der Cox-Regressionsmethode, adjustiert nach Behandlungsgruppe (Inebilizumab oder Placebo)							
Studie MITIGATE, RCP, FAS, Datenschnitt: 09.04.2024							
Quelle: (26)							

Für die Subgruppe Region 1 (USA vs. nicht-USA) zeigt sich ein statistisch signifikanter Interaktions-p-Wert von 0,0149 für die Analyse der „Zeit bis zum ersten behandelten und durch ein AC bestimmten IgG4-RD-Schub“. Der Effekt für Patientinnen und Patienten aus der Region „nicht-USA“ ist statistisch signifikant (p-Wert < 0,0001) und gleichgerichtet zur Hauptanalyse. Für Patientinnen und Patienten aus der Region „USA“ zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (p-Wert = 0,3761) zwischen den Behandlungen, was vermutlich auf die geringe Anzahl an Patientinnen und Patienten in der Region „USA“ zurückzuführen ist. Jedoch waren die Effekte in beiden Subgruppen gleichgerichtet, sodass von einer nicht fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

In Abbildung 4-10 und Abbildung 4-11 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse (Region 1) der „Zeit bis zum ersten behandelten und durch ein AC bestimmten IgG4-RD-Schub“ dargestellt.

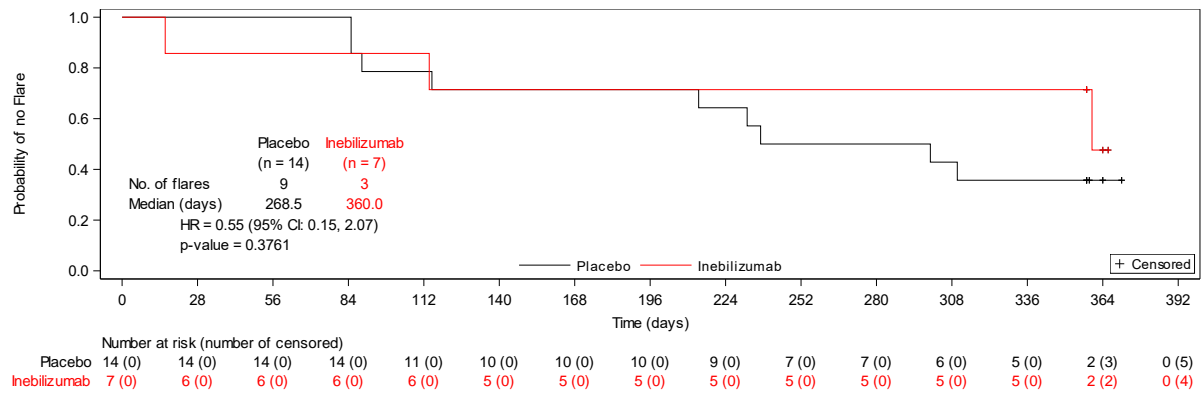


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppe (Region 1) „USA“ für die „Zeit bis zum ersten behandelten und durch ein AC bestimmten IgG4-RD-Schub“

Quelle: (27)

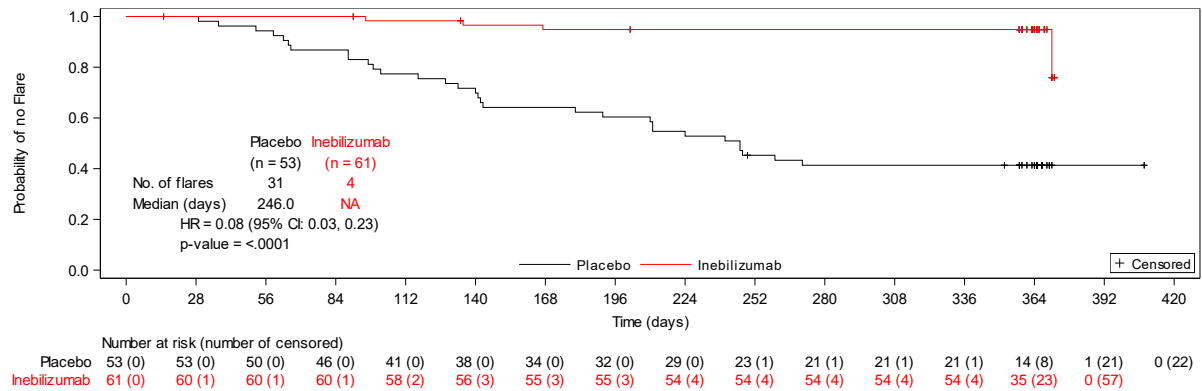


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppe (Region 1) „nicht-USA“ für die „Zeit bis zum ersten behandelten und durch ein AC bestimmten IgG4-RD-Schub“

Quelle: (27)

Tabelle 4-61: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die „Jährliche Schubrate für behandelte und durch ein AC bestimmte IgG4-RD-Schübe“

Subgruppe	Inebilizumab			Placebo			Inebilizumab vs. Placebo
	N	Anzahl an Ereignissen	Jährliche Schubrate [95 %-KI] ^a	N	Anzahl an Ereignissen	Jährliche Schubrate [95 %-KI] ^a	Rate Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
Jährliche Schubrate für behandelte und durch ein AC bestimmte IgG4-RD-Schübe							
Subgruppe: Region 1 (USA vs. nicht-USA) – Interaktions-p-Wert: 0,0242							
USA	7	3	0,39 [0,12; 1,26]	14	9	0,65 [0,32; 1,34]	0,59 [0,16; 2,15] 0,4239
Nicht-USA	61	4	0,06 [0,02; 0,17]	53	31	0,72 [0,53; 0,99]	0,09 [0,03; 0,25] < 0,0001
a: Die jährliche Schubrate und das Rate Ratio wurden mit Hilfe eines negativen Binomialmodells geschätzt. Studie MITIGATE, RCP, FAS, Datenschnitt: 09.04.2024 Quelle: (26)							

Für die Subgruppe Region 1 (USA vs. nicht-USA) zeigt sich ein statistisch signifikanter Interaktions-p-Wert von 0,0242 für die Analyse der „Jährlichen Schubrate für behandelte und durch ein AC bestimmte IgG4-RD-Schübe“. Der Effekt für Patientinnen und Patienten aus der Region „nicht-USA“ ist statistisch signifikant (p-Wert < 0,0001) und gleichgerichtet zur Hauptanalyse. Für Patientinnen und Patienten aus der Region „USA“ zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (p-Wert = 0,4239), was vermutlich auf die geringe Anzahl an Patientinnen und Patienten in der Region „USA“ zurückzuführen ist. Jedoch waren die Effekte in beiden Subgruppen gleichgerichtet, sodass von einer nicht fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Tabelle 4-62: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die „Jährliche Schubrate für durch ein AC bestimmte IgG4-RD-Schübe, unabhängig ihrer Behandlung“

Subgruppe	Inebilizumab			Placebo			Inebilizumab vs. Placebo
	N	Anzahl an Ereignissen	Jährliche Schubrate [95 %-KI] ^a	N	Anzahl an Ereignissen	Jährliche Schubrate [95 %-KI] ^a	Rate Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
Jährliche Schubrate für durch ein AC bestimmte IgG4-RD-Schübe, unabhängig ihrer Behandlung							
Subgruppe: Region 1 (USA vs. nicht-USA) – Interaktions-p-Wert: 0,0185							
USA	7	3	0,50 [0,18; 1,42]	14	9	0,64 [0,31; 1,31]	0,79 [0,25; 2,52] 0,6887
Nicht-USA	61	6	0,11 [0,05; 0,24]	53	32	0,78 [0,58; 1,06]	0,14 [0,07; 0,32] < 0,0001
a: Die jährliche Schubrate und das Rate Ratio wurden mit Hilfe eines negativen Binomialmodells geschätzt. Studie MITIGATE, RCP, FAS, Datenschnitt: 09.04.2024 Quelle: (27)							

Für die Subgruppe Region 1 (USA vs. nicht-USA) zeigt sich ein statistisch signifikanter Interaktions-p-Wert von 0,0185 für die Analyse „Jährliche Schubrate für durch ein AC bestimmte IgG4-RD-Schübe, unabhängig ihrer Behandlung“. Der Effekt für Patientinnen und Patienten aus der Region „nicht-USA“ ist statistisch signifikant (p-Wert < 0,0001) und gleichgerichtet zur Hauptanalyse. Für Patientinnen und Patienten aus der Region „USA“ zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (p-Wert = 0,6887), was wie zuvor vermutlich auf die geringe Anzahl an Patientinnen und Patienten in der Region „USA“ zurückzuführen ist. Jedoch waren die Effekte in beiden Subgruppen gleichgerichtet, sodass von einer nicht fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Tabelle 4-63: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den „Anteil der Patientinnen und Patienten, die zu Woche 52 eine schubfreie und kortikosteroidfreie Komplettremission erreichten“

Subgruppe	Inebilizumab		Placebo		Inebilizumab vs. Placebo ^a		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Anteil der Patientinnen und Patienten, die zu Woche 52 eine schubfreie und kortikosteroidfreie Komplettremission erreichten							
Subgruppe: Region 1 (USA vs. nicht-USA) – Interaktions-p-Wert: 0,0430							
USA	7	2 (28,6)	14	5 (35,7)	0,83 [0,22; 3,11] 0,7790	0,71 [0,09; 5,35] 0,7375	-7,97 [-53,64; 37,70] 0,7323
Nicht-USA	61	38 (62,3)	53	10 (18,9)	3,30 [1,83; 5,97] < 0,0001	7,10 [3,00; 16,80] < 0,0001	43,41 [27,31; 59,51] < 0,0001
a: Basierend auf einem logistischen Regressionsmodell (für OR und RD) bzw. einem log-binomial Regressionsmodell (für RR), adjustiert nach Behandlungsgruppe (Inebilizumab oder Placebo) und Stratifikationsfaktor (IgG4-RD-Manifestation: neu diagnostiziert vs. rezidivierend) Studie MITIGATE, RCP, FAS, Datenschnitt: 09.04.2024 Quelle: (27)							

Für die Subgruppe Region 1 (USA vs. nicht-USA) zeigt sich ein statistisch signifikanter Interaktions-p-Wert von 0,0430 für die Analyse des „Anteils der Patientinnen und Patienten, die zu Woche 52 eine schubfreie und kortikosteroidfreie Komplettremission erreichten“. Der Effekt für Patientinnen und Patienten aus der Region „nicht-USA“ ist statistisch signifikant (p-Wert < 0,0001) und gleichgerichtet zur Hauptanalyse. Für Patientinnen und Patienten aus der Region „USA“ zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (p-Wert = 0,7790). Insgesamt gab es nur eine geringe Anzahl an Patientinnen und Patienten aus der Region „USA“ und es lag in der Region „USA“ nur eine geringe Anzahl an Ereignissen vor. Somit wird von einer nicht fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Tabelle 4-64: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die „Zeit bis zum Beginn der ersten Behandlung bei neuer oder sich verschlimmernder Krankheitsaktivität innerhalb der RCP, unabhängig von der Bestimmung eines Krankheitsschubs durch ein AC“

Subgruppe	Inebilizumab			Placebo			Inebilizumab vs. Placebo HR [95 %-KI] p-Wert ^b
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI] ^a	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI] ^a	
Zeit bis zum Beginn der ersten Behandlung bei neuer oder sich verschlimmernder Krankheitsaktivität innerhalb der RCP, unabhängig von der Bestimmung eines Krankheitsschubs durch ein AC							
Subgruppe: Region 1 (USA vs. nicht-USA) – Interaktions-p-Wert: 0,0095							
USA	7	3 (42,9)	360,0 [16,0; n. b.]	14	9 (64,3)	268,5 [89,0; n. b.]	0,55 [0,15; 2,07] 0,3761
Nicht-USA	61	4 (6,6)	n. b. [371,0; n. b.]	53	33 (62,3)	224,0 [141,0; n. b.]	0,07 [0,02; 0,20] < 0,0001
a: Basierend auf der Kaplan-Meier-Methode b: Basierend auf der Cox-Regressionmethode, adjustiert nach Behandlungsgruppe (Inebilizumab oder Placebo) Studie MITIGATE, RCP, FAS, Datenschnitt: 09.04.2024 Quelle: (26)							

Für die Subgruppe Region 1 (USA vs. nicht-USA) zeigt sich ein statistisch signifikanter Interaktions-p-Wert von 0,0095 für die Analyse des „Anteils der Zeit bis zum Beginn der ersten Behandlung bei neuer oder sich verschlimmernder Krankheitsaktivität innerhalb der RCP, unabhängig von der Bestimmung eines Krankheitsschubs durch ein AC“. Der Effekt für Patientinnen und Patienten aus der Region „nicht-USA“ ist statistisch signifikant (p-Wert < 0,0001) und gleichgerichtet zur Hauptanalyse. Für Patientinnen und Patienten aus der Region „USA“ zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (p-Wert = 0,3761) zwischen den Behandlungen, was vermutlich auf die geringe Anzahl an Patientinnen und Patienten in der Region „USA“ zurückzuführen ist. Jedoch waren die Effekte in beiden Subgruppen gleichgerichtet, sodass von einer nicht fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Abbildung 4-12 und Abbildung 4-13 zeigen die Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalyse (Region 1) für die „Zeit bis zum Beginn der ersten Behandlung bei neuer oder sich verschlimmernder Krankheitsaktivität innerhalb der RCP, unabhängig von der Bestimmung eines Krankheitsschubs durch ein AC“.

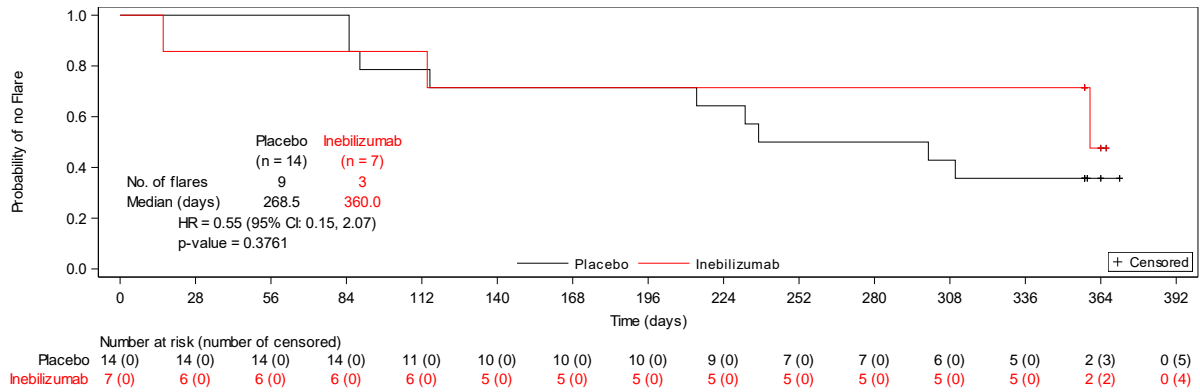


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppe (Region 1) „USA“ für die „Zeit bis zum Beginn der ersten Behandlung bei neuer oder sich verschlimmernder Krankheitsaktivität innerhalb der RCP, unabhängig von der Bestimmung eines Krankheitsschubs durch ein AC“
Quelle: (27)

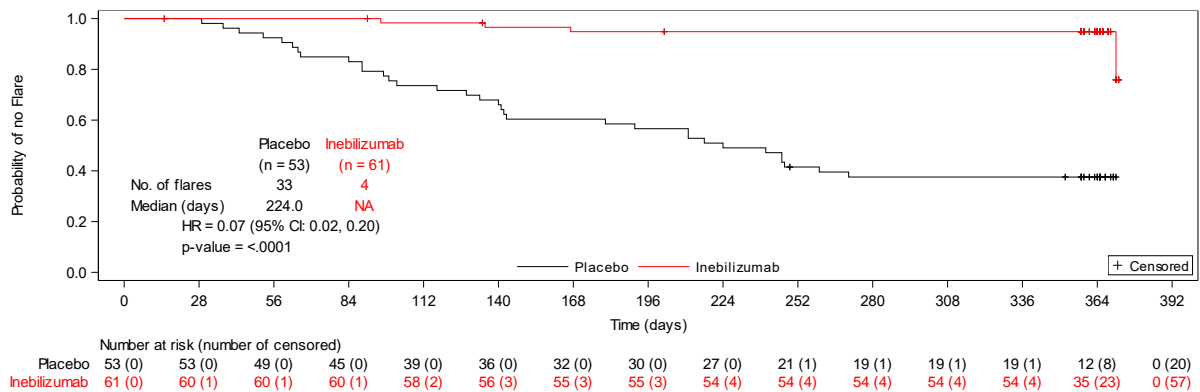


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppe (Region 1) „nicht-USA“ für die „Zeit bis zum Beginn der ersten Behandlung bei neuer oder sich verschlimmernder Krankheitsaktivität innerhalb der RCP, unabhängig von der Bestimmung eines Krankheitsschubs durch ein AC“
Quelle: (27)

4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen Glukokortikoid-Behandlung – RCT

Tabelle 4-65: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die „Behandlung mit Glukokortikoiden bei IgG4-RD-Schüben oder zur Erhaltung (Gesamtdosierung)“

Studie	Inebilizumab		Placebo		Inebilizumab vs. Placebo	
	N	Veränderung zu Woche 52 LS MW (SE)	N	Veränderung zu Woche 52 LS MW (SE)	LS MWD [95 %-KI] p-Wert	Hedges'g [95 %-KI]
Behandlung mit Glukokortikoiden^a bei IgG4-RD-Schüben oder zur Erhaltung (Gesamtdosierung)						
Subgruppe: IgG4-RD-Manifestation (neu diagnostiziert vs. rezidivierend) – Interaktions-p-Wert: 0,0283						
Neu diagnostiziert	31	33,42 (277,26)	31	1.807,04 (277,26)	-1.773,62 [-2.557,96; -989,28] < 0,0001	-1,15 [-1,69; -0,61]
Rezidivierend	37	189,32 (144,97)	36	1.020,70 (146,97)	-831,38 [-1.242,99; -419,76] 0,0001	-0,94 [-1,43; -0,46]
<p>a: Die Verwendung von Glukokortikoiden zu einem anderen Zweck als der Kontrolle von IgG4-RD wurde nicht in diese Analyse einbezogen. Die 8-wöchige Glukokortikoid-Reduktionsphase gemäß CSP wurde von der Analyse ausgeschlossen. Nicht-systemische Glukokortikoid-Behandlungen konnten aus methodischen Gründen nicht in der Analyse abgebildet werden. Prednison oder Äquivalent in mg.</p> <p>Die Analyse basiert auf einem ANOVA-Modell, adjustiert nach Behandlungsgruppe (Inebilizumab oder Placebo) und Stratifikationsfaktor (IgG4-RD-Manifestation: neu diagnostiziert vs. rezidivierend). Wenn der Stratifikationsfaktor die Subgruppe war, wurde der Stratifikationsfaktor nicht berücksichtigt. Die gepoolte SD für Hedges'g wurde aus dem SE der Differenz zwischen 2 LS MW abgeleitet. Das Hedges'g inklusive 95 %-KI wurden auf der Grundlage der Normalverteilung berechnet.</p> <p>Studie MITIGATE, RCP, FAS, Datenschnitt: 09.04.2024</p> <p>Quelle: (27)</p>						

Für die Subgruppe der IgG4-RD-Manifestation (neu diagnostiziert vs. rezidivierend) zeigt sich ein statistisch signifikanter Interaktions-p-Wert von 0,0283 für die Analyse der „Behandlung mit Glukokortikoiden bei IgG4-RD-Schüben oder zur Erhaltung (Gesamtdosierung)“. Sowohl für Patientinnen und Patienten mit „neu diagnostizierter IgG4-RD-Manifestation“ (p-Wert < 0,0001) als auch für Patientinnen und Patienten mit „rezidivierender IgG4-RD-Manifestation“ (p-Wert = 0,0001) kann ein statistisch signifikanter, klinisch relevanter und zur Hauptanalyse gleichgerichteter Effekt festgestellt werden. Somit wird von einer nicht fazit-relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

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 et cetera). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 Einbeziehungsweise 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.

Sofern Informationen zu den Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus indirekten Vergleichen im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-66: 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

Nicht zutreffend.

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 4-67: 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>		•	•	•
et cetera	et cetera	et cetera	et cetera		

Nicht zutreffend.

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Sofern Informationen zur Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-68: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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 4-69: 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>

Nicht zutreffend.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-19 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

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.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-70: 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 Metaanalysen 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.

Sofern eine Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs entsprechend der oben beschriebenen Vorgaben im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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.**

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

*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 et cetera.).** Benennen Sie*

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 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.

Sofern Informationen zu den Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 4-71: 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>

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-21 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

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.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-72: 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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-73: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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

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

Tabelle 4-74: 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>

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die

entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-24 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- beziehungsweise des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei

Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

*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 et cetera). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Recherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind, im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Sofern Angaben zu den Charakteristika der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Angaben zu den Ergebnissen aus weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-75: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-76: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Sofern eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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.

Sofern Ergebnisse der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Evidenzstufe

Die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Inebilizumab für erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver IgG4-RD basiert auf den Daten der laufenden, internationalen, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie MITIGATE. Es handelt sich um eine Studie der Evidenzstufe Ib.

Studienqualität

Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität der Zulassungsstudie MITIGATE wurden anhand des CONSORT überprüft und als hoch eingestuft (Anhang 4-E). Die Studie wurde während der 52-wöchigen RCP doppelblind durchgeführt, sodass sowohl Patientinnen und Patienten als auch Endpunkterheberinnen und -erheber verblindet waren. Im Anschluss an die RCP erfolgte eine optionale 3-jährige OLP für die Untersuchung der langfristigen Therapie mit Inebilizumab, bei der alle Patientinnen und Patienten Inebilizumab erhielten. Für das vorliegende Nutzendossier wurden die Daten der RCP herangezogen, da diese Phase den Evidenzanforderungen der Nutzenbewertung entspricht.

Zudem wurden alle Endpunkte gemäß dem ITT-Prinzip ausgewertet. Es liegen keine sonstigen Anzeichen für eine Verzerrung der Ergebnisse vor, weder auf Studienebene noch auf Endpunktebene. Das Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studie wird in der Gesamtschau als niedrig eingestuft, die qualitative Ergebnissicherheit ist als hoch zu bewerten.

Validität der Endpunkte

Zur Quantifizierung des Zusatznutzens für Inebilizumab wurden patientenrelevante Endpunkte berücksichtigt. Diese wurden im Rahmen der Studie MITIGATE standardisiert mittels adäquater und valider Methoden und Instrumente erhoben. Die Patientenrelevanz sowie Validität der eingeschlossenen Endpunkte sind in Abschnitt 4.2.5.2 begründet.

Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen

Die Aussagekraft der Nachweise für den Zusatznutzen wird auf Basis der vorliegenden Studie MITIGATE abgeleitet. Unter Berücksichtigung des Evidenzlevels der zur Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogenen Nachweise, der Qualität der betrachteten Studie und der Validität der betrachteten Endpunkte sind die Aussagen zum Ausmaß des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens hinsichtlich ihrer Aussagesicherheit als **Hinweis** einzustufen.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, das heißt, 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 gegebenenfalls nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Die IgG4-RD ist eine seltene, systemische und fibroinflammatorische Autoimmunerkrankung, die durch einen chronisch-rezidivierenden Verlauf gekennzeichnet ist (3, 4). IgG4-RD kann Menschen aller Altersgruppen und Ethnien betreffen (105). Das größte Patientenkollektiv umfasst Personen, bei denen die Diagnose zwischen dem 50. und 80. Lebensjahr gestellt wird – Männer sind dabei häufiger betroffen als Frauen (105-107, 114, 115).

Die Erkrankung kann nahezu jedes Organ betreffen und schreitet schubförmig fort (3-8). Im Verlauf führt sie zu irreversiblen Organschäden bis zum Organversagen. IgG4-RD liegt zumeist als Multiorganerkrankung vor – im Mittel sind bei Diagnosestellung bereits etwa 3 Organe betroffen (9, 10). Das Krankheitsbild der IgG4-RD ist heterogen und je nach betroffenen Organen unterscheiden sich die Symptome der Erkrankten (3, 4, 11). Zudem leiden Erkrankte unter (teils altersbedingten) Komorbiditäten (11, 25, 38). Die sukzessiven und multiplen Organschäden vermindern die Lebensqualität der Betroffenen (3, 4).

Eine effektive und langfristige Krankheitskontrolle zur Verhinderung weiterer Krankheits-schübe stellt das wichtigste Therapieziel der IgG4-RD dar (3, 4, 12-20). IgG4-RD-Krankheits-schübe bedeuten eine erhebliche Belastung, da sie mit einer Verschlechterung der Symptomatik sowie einer Progression der Krankheit einhergehen (3, 4).

Bisherige Therapieansätze werden ausschließlich off-label angewendet und zeigen eine begrenzte Wirksamkeit sowie ein eingeschränktes Sicherheitsprofil und ihre Anwendung stützt sich auf eine nur geringe Evidenzbasis. Besonders der Einsatz von Glukokortikoiden geht mit teils erheblichen Nebenwirkungen und dem Fortschreiten von Komorbiditäten der IgG4-RD-Erkrankten, wie Diabetes mellitus, einher (21-25). Ein weiteres Ziel besteht daher darin, die als Induktionstherapie eingesetzte hochdosierte Glukokortikoid-Behandlung baldmöglichst zu reduzieren oder abzusetzen (12). Es ergibt sich ein wesentlicher medizinischer Bedarf an wirksamen Strategien zur Aufrechterhaltung einer stabilen Remission und zur Verhinderung von IgG4-RD-Krankheitsschüben.

Inebilizumab ist ein humanisierter, affinitätsoptimierter, monoklonaler IgG1-Antikörper (1). Der zielgerichtete sowie krankheitsmodifizierende therapeutische Ansatz dieses Wirkstoffs besteht in der Induktion einer umfassenden, effizienten und langfristigen Depletion von CD19-positiven B-Zellen (1, 116, 117). Es ist das erste zugelassene Arzneimittel zur Behandlung der IgG4-RD (1). Inebilizumab ist seit 2022 auf dem deutschen Markt verfügbar und seine Wirksamkeit und Verträglichkeit wurden neben der IgG4-RD auch in den weiteren zuge-lassenen Anwendungsgebieten innerhalb der NMOSD sowie der generalisierten Myasthenia gravis (gMG) bestätigt (1).

Die Ergebnisse der Studie MITIGATE anhand derer das Ausmaß des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Inebilizumab bei Patientinnen und Patienten mit aktiver IgG4-RD beurteilt wird, sind in Tabelle 4-77 zusammengefasst.

Tabelle 4-77: Zusammenfassung der Ergebnisse zum Zusatznutzen von Inebilizumab aus der Studie MITIGATE

Kategorie Endpunkt	Inebilizumab vs. Placebo ^a Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Todesfälle	RR: n. b.	Zusatznutzen nicht bewertbar
Morbidität		
IgG4-RD-Krankheitsschübe		
Zeit bis zum ersten behandelten und durch ein AC bestimmten IgG4-RD-Schub	HR: 0,13 [0,06; 0,28] < 0,0001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Jährliche Schubrate für behandelte und durch ein AC bestimmte IgG4-RD-Schübe	Rate Ratio: 0,14 [0,06; 0,31] < 0,0001	

Kategorie Endpunkt	Inebilizumab vs. Placebo^a Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Jährliche Schubrate für durch ein AC bestimmte IgG4-RD-Schübe, unabhängig ihrer Behandlung	Rate Ratio: 0,21 [0,11; 0,40] < 0,0001	
Anteil der Patientinnen und Patienten, die zu Woche 52 eine schubfreie und kortikosteroidfreie Komplettremission erreichten	RR: 2,63 [1,61; 4,28] 0,0001	
Zeit bis zum Beginn der ersten Behandlung bei neuer oder sich verschlimmernder Krankheitsaktivität innerhalb der RCP, unabhängig von der Bestimmung eines Krankheitsschubs durch ein AC	HR: 0,12 [0,05; 0,26] < 0,0001	
Glukokortikoid-Behandlung		
Behandlung mit Glukokortikoiden bei IgG4-RD-Schüben oder zur Erhaltung (Gesamtdosierung)	LS MWD: -1.264,16 [-1.689,16; -839,15] < 0,001 Hedges'g: -1,01 [-1,37; -0,65]	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Jegliche Behandlung mit Glukokortikoiden (Gesamtdosierung)	LS MWD: -1.079,57 [-1.649,07; -510,07] 0,0003 Hedges'g: -0,65 [-0,99; -0,30] ^b	
Hospitalisierung		
Jährliche Hospitalisierungsrate	Rate Ratio: 0,77 [0,22; 2,68] 0,6834	Zusatznutzen nicht belegt
IgG4-RD-Krankheitsaktivität		
Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung der allgemeinen Krankheitsaktivität gemäß PhGA VAS um ≥ 15 Punkte zu Woche 52	RR: 1,02 [0,70; 1,48] 0,9237	Zusatznutzen nicht belegt
Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung ihres Krankheitsempfindens gemäß PGA VAS um ≥ 15 Punkte zu Woche 52	RR: 1,07 [0,52; 2,16] 0,8598	
Fatigue		
Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung der Fatigue gemäß	RR: 1,15 [0,41; 3,22] 0,7934	Zusatznutzen nicht belegt

Kategorie Endpunkt	Inebilizumab vs. Placebo^a Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
FACIT-Fatigue Score um ≥ 7,8 Punkte zu Woche 52		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: SF-36		
Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung der physischen Gesundheit gemäß SF-36 PCS um ≥ 9,7 Punkte zu Woche 52	RR: 6,81 [0,88; 52,61] 0,0659	Zusatznutzen nicht belegt
Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung der mentalen Gesundheit gemäß SF-36 MCS um ≥ 9,6 Punkte zu Woche 52	RR: 1,51 [0,58; 3,93] 0,4025	
Sicherheit		
Gesamtraten		
UE	RR: 0,99 [0,91; 1,06] 1,0000	Kein zusätzlicher Schaden
SUE	RR: 1,97 [0,82; 4,84] 0,2050	
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	RR: 1,48 [0,66; 3,33] 0,4684	
Therapieabbruch aufgrund von UE	RR: 1,97 [0,56; 6,99] 0,4927	
UE nach SOC/PT, die bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten in einem der beiden Behandlungsarmen oder bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten insgesamt und bei ≥ 1 % in einem der beiden Behandlungsarmen auftraten		
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	RR: 1,40 [1,08; 1,84] 0,0120	Kein zusätzlicher Schaden
PT: Asthenie	RR: 0,25 [0,06; 0,98] 0,0549	
<p>In dieser Tabelle sind ausschließlich entsprechende Ergebnisse nach SOC/PT dargestellt, für die sich ein statistisch signifikanter Unterschied (anhand des p-Wertes oder anhand des KI) zwischen den Behandlungen ergab.</p> <p>a: Die individualisierte Therapie wurde umgesetzt, indem die Patientinnen und Patienten gemäß CSP zu Studienbeginn eine Induktionstherapie (hochdosierte Glukokortikoide) erhielten, die schrittweise reduziert wurde; darüber hinaus waren IgG4-RD-Schubbehandlungen möglich.</p> <p>b: Auf die dritte Nachkommastelle gerundet ist die obere KI-Grenze: -0,298.</p> <p>Quellen: (26, 27)</p>		

Mortalität

In der Studie MITIGATE wurden Todesfälle im Rahmen der sicherheitsrelevanten Endpunkte erhoben. Insgesamt kam es in der RCP zu keinem Todesfall. Das RR eines Todesfalls war somit nicht berechenbar. Daher ist für diesen Endpunkt der Zusatznutzen nicht bewertbar.

Morbidität

Das primäre Therapieziel bei IgG4-RD besteht darin, eine anhaltende Remission zu erreichen und somit das Auftreten erneuter Krankheitsschübe und damit eine Verschlechterung der Symptomatik zu verhindern. Im Vordergrund steht der Erhalt der körperlichen Funktionsfähigkeit und Lebensqualität der Betroffenen. Dies kann nur erreicht werden, wenn die Erkrankung durch eine geeignete Therapie langfristig und zuverlässig kontrolliert wird. Die Morbidität wurde anhand der Endpunkte „IgG4-RD-Krankheitsschübe“, „Glukokortikoid-Behandlung“, „Hospitalisierung“, „IgG4-RD-Krankheitsaktivität“ und „Fatigue“ erfasst.

IgG4-RD-Krankheitsschübe

Die IgG4-RD ist durch unvorhersehbare, rezidivierende Schübe gekennzeichnet, die langfristig zu progressiven Organschäden bis zum Organversagen führen. Die Erfassung der Krankheitsschübe ist patientenrelevant und wurde in der Studie MITIGATE anhand mehrerer Endpunkte untersucht. Für die „Zeit bis zum ersten behandelten und durch ein AC bestimmten IgG4-RD-Schub“ konnte ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten der Behandlung mit Inebilizumab gezeigt werden. Das Risiko unter Inebilizumab im Vergleich zum Kontrollarm ein Ereignis zu erreichen war statistisch signifikant um 87 % gesenkt (HR: 0,13; 95 %-KI [0,06; 0,28]; p-Wert < 0,0001), was einem erheblichen Zusatznutzen von Inebilizumab entspricht.

Unter der Behandlung mit Inebilizumab traten zudem wesentlich weniger behandelte und durch ein AC bestimmte IgG4-RD-Schübe innerhalb der 52-wöchigen RCP auf als im Kontrollarm (7 im Vergleich zu 40 Schüben). Die „Jährliche Schubrate für behandelte und durch ein AC bestimmte IgG4-RD-Schübe“ war unter Inebilizumab statistisch signifikant geringer (Rate Ratio: 0,14; 95 %-KI [0,06; 0,31]; p-Wert < 0,0001). Die Behandlung mit Inebilizumab verringerte auch die „Jährliche Schubrate für durch ein AC bestimmte IgG4-RD-Schübe, unabhängig ihrer Behandlung“ statistisch signifikant (Rate Ratio: 0,21; 95 %-KI [0,11; 0,40]; p-Wert < 0,0001). Für die Betroffenen bedeuten diese Vorteile einer Verringerung der jährlichen Schubraten eine deutliche Verbesserung in der Morbidität und einen erheblichen Zusatznutzen.

Bei 58,8 % der Patientinnen und Patienten, die mit Inebilizumab behandelt wurden, und bei 22,4 % im Kontrollarm ist zu Woche 52 eine schubfreie und kortikosteroidfreie Komplettremission erreicht worden. Der „Anteil der Patientinnen und Patienten, die zu Woche 52 eine schubfreie und kortikosteroidfreie Komplettremission erreichten“ war damit unter Inebilizumab wesentlich höher (RR: 2,63; 95 %-KI [1,61; 4,28]; p-Wert = 0,0001), was ebenfalls einem erheblichen Zusatznutzen entspricht.

Auch in der Analyse der „Zeit bis zum Beginn der ersten Behandlung bei neuer oder sich verschlimmernder Krankheitsaktivität innerhalb der RCP, unabhängig von der Bestimmung eines Krankheitsschubs durch ein AC“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Inebilizumab. Das Risiko unter Inebilizumab ein Ereignis zu erreichen war um 88 % niedriger als im Vergleichsarm (HR: 0,12; 95 %-KI [0,05; 0,26]; p-Wert < 0,0001). Diese deutliche Verbesserung in der Zeit bis zum Beginn der ersten Behandlung bei neuer oder sich verschlimmernder Krankheitsaktivität entspricht damit einem beträchtlichen Zusatznutzen.

Glukokortikoid-Behandlung

Insbesondere hochdosierte Glukokortikoide, die zur Induktionstherapie bei akuten Krankheits-schüben eingesetzt werden, bedeuten aufgrund des Risikos für schwere Nebenwirkungen und der Förderung von Komorbiditäten eine wesentliche Belastung für die Patientinnen und Patienten. Ein Ziel der Therapie der IgG4-RD liegt daher in der raschen Reduktion der Gabe von Glukokortikoiden oder deren Absetzen innerhalb der Erhaltungstherapie. Die kumulative Glukokortikoid-Dosis stellt eine patientenrelevante Zielgröße dar.

Unter Inebilizumab wurde mit einem LS MW von 132,03 mg im Vergleich zum Kontrollarm (LS MW: 1.396,18 mg) eine Verringerung auf weniger als ein Zehntel der kumulativen Gesamtdosis der erkrankungsspezifisch eingesetzten Glukokortikoide erreicht. Für den Endpunkt „Behandlung mit Glukokortikoiden bei IgG4-RD-Schüben oder zur Erhaltung (Gesamtdosierung)“ zeigte sich unter Inebilizumab somit eine statistisch signifikante Verringerung der Glukokortikoid-Dosis (95 %-KI [-1.689,16; -839,15]; p-Wert < 0,001) bei klinischer Relevanz (Hedges‘g [95 %-KI]: -1,01; [-1,37; -0,65]). Für Inebilizumab besteht hier somit ein erheblicher Zusatznutzen.

Auch der Endpunkt „Jegliche Behandlung mit Glukokortikoiden (Gesamtdosierung)“ zeigte, dass unter einer Behandlung mit Inebilizumab eine wesentlich geringere kumulative Gesamtdosis an Glukokortikoiden gegenüber dem Vergleichsarm erforderlich war (LS MW: 1.416,38 mg im Vergleich zu 2.495,95 mg). Diese Verringerung der kumulative Gesamtdosis an Glukokortikoiden war statistisch signifikant (95 %-KI [-1.649,07; -510,07]; p-Wert = 0,0003) und klinisch relevant (Hedges‘g [95 %-KI]: -0,65 [-0,99; -0,30]), sodass ein geringer Zusatznutzen vorliegt.

Hospitalisierung

Hinsichtlich des Endpunkts „Jährliche Hospitalisierungsrate“ traten unter der Behandlung mit Inebilizumab im Vergleich zum Kontrollarm nur halb so viele Hospitalisierungen auf (4 im Vergleich zu 8 Hospitalisierungen). Das Risiko einer Hospitalisierung war unter Inebilizumab um 23 % niedriger als im Vergleichsarm. Dieser Vorteil erwies sich jedoch als nicht statistisch signifikant (Rate Ratio: 0,77; 95 %-KI [0,22; 2,68]; p-Wert = 0,6834).

IgG4-RD-Krankheitsaktivität

Eine effektive Kontrolle der allgemeinen Krankheitsaktivität bzw. eine Verbesserung des Krankheitsempfindens durch eine geeignete Erhaltungstherapie ist relevant für den Gesundheitszustand der Betroffenen (3, 4, 7, 12-19). Die Bewertung erfolgte anhand des

„Anteils an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung der allgemeinen Krankheitsaktivität gemäß der VAS des PhGA um ≥ 15 Punkte zu Woche 52“ und anhand des „Anteils an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung ihres Krankheitsempfindens gemäß PGA VAS um ≥ 15 Punkte zu Woche 52“. Bei 44,1 % der Patientinnen und Patienten, die mit Inebilizumab behandelt wurden, und bei 43,3 % im Kontrollarm war eine Verbesserung der allgemeinen Krankheitsaktivität gemäß PhGA VAS um ≥ 15 Punkte zu Woche 52 aufgetreten. Zudem konnte eine Verbesserung ihres Krankheitsempfindens gemäß PGA VAS um ≥ 15 Punkte zu Woche 52 bei 19,1 % der Patientinnen und Patienten, die mit Inebilizumab behandelt wurden, und bei 17,9 % im Vergleichsarm erreicht werden. Sowohl für die klinische Einschätzung durch die Prüferinnen und Prüfer per PhGA VAS (RR: 1,02; 95 %-KI [0,70; 1,48]; p-Wert = 0,9237) als auch für die patientenberichtete PGA VAS (RR: 1,07; 95 %-KI [0,52; 2,16]; p-Wert = 0,8598) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Fatigue

Die Fatigue wurde anhand des „Anteils an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung der Fatigue gemäß FACIT-Fatigue Score um $\geq 7,8$ Punkte zu Woche 52“ bewertet. Unter Inebilizumab trat bei 10,3 % der Patientinnen und Patienten eine entsprechende Verbesserung im FACIT-Fatigue auf, verglichen mit 9,0 % im Kontrollarm (RR: 1,15; 95 %-KI [0,41; 3,22]; p-Wert = 0,7934). Dieser Behandlungsunterschied ist nicht statistisch signifikant.

Gesamtschau zur Endpunktkategorie Morbidität

In der Studie MITIGATE zeigte sich innerhalb der 52-wöchigen RCP, dass das Risiko eines IgG4-RD-Krankheitsschubs unter Inebilizumab erheblich gesenkt wurde und Krankheitschübe weitaus später auftraten als im Vergleichsarm. Es ergibt sich für den Endpunkt „IgG4-RD-Krankheitsschübe“ insgesamt ein erheblicher Zusatznutzen von Inebilizumab.

Der Einfluss bisheriger Therapieansätze auf die Glukokortikoid-Exposition wurde in klinischen Studien nicht hinreichend untersucht. Inebilizumab ist das erste Arzneimittel, welches nachweislich die Glukokortikoid-Dosis zur Behandlung der IgG4-RD reduzieren kann. Da der langfristige Glukokortikoid-Einsatz selbst bei niedrigen Dosen mit einem hohen Risiko für behandlungsbedingte Nebenwirkungen assoziiert ist, bedeutet dies eine große Verbesserung für die Patientinnen und Patienten im Rahmen der Erhaltungstherapie. Insgesamt ergibt sich auch für den Endpunkt „Glukokortikoid-Behandlung“ ein erheblicher Zusatznutzen.

Aufgrund dieser in der Therapie der IgG4-RD bisher unerreichten Vorteile, resultiert für Inebilizumab zusammenfassend in der Endpunktkategorie Morbidität ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie MITIGATE wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des patientenberichteten Fragebogens SF-36 zur Beurteilung der physischen sowie mentalen Gesundheit erhoben.

SF-36

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des „Anteils an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung der physischen Gesundheit gemäß dem PCS des SF-36 um $\geq 9,7$ Punkte zu Woche 52“ und des „Anteils an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung der mentalen Gesundheit gemäß dem MCS des SF-36 um $\geq 9,6$ Punkte zu Woche 52“ bewertet. Bei 10,3 % der Patientinnen und Patienten, die mit Inebilizumab behandelt wurden, konnte im Vergleich zu 1,5 % im Kontrollarm, eine entsprechende Verbesserung der physischen Gesundheit erreicht werden. Dieser Vorteil zugunsten von Inebilizumab zeigt sich in einem deutlichen numerischen Effekt (RR: 6,81; 95 %-KI [0,88; 52,61]; p-Wert = 0,0659). Zudem konnte eine entsprechende Verbesserung der mentalen Gesundheit bei 13,2 % der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer im Inebilizumab-Arm und bei 9,0 % im Kontrollarm gezeigt werden, wobei dieser Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant ist (RR: 1,51; 95 %-KI [0,58; 3,93]; p-Wert = 0,4025).

Zusammenfassend lässt sich ableiten, dass ein Zusatznutzen in der Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität formal nicht belegt ist.

Sicherheit

Durch die Zulassung zur Behandlung der NMOSD ist Inebilizumab seit April 2022 auf dem deutschen Markt verfügbar. Infolgedessen besitzt Inebilizumab ein bekanntes und gut beherrschbares Sicherheitsprofil. In der Zulassungsstudie MITIGATE zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit IgG4-RD traten keine neuen sicherheitsrelevanten Aspekte auf. Insgesamt wurden in der Studie MITIGATE nur wenige sicherheitsrelevante Ereignisse berichtet, sodass von einem vorteilhaften Sicherheitsprofil ausgegangen werden kann.

Im Rahmen der Studie MITIGATE sind keine statistisch signifikanten Unterschiede bei den Gesamtraten der UE (RR: 0,99; 95 %-KI [0,91; 1,06]; p-Wert = 1,0000), SUE (RR: 1,97; 95 %-KI [0,82; 4,84]; p-Wert = 0,2050), schweren UE mit Grad ≥ 3 gemäß CTCAE (RR: 1,48; 95 %-KI [0,66; 3,33]; p-Wert = 0,4684) und Therapieabbruch aufgrund von UE (RR: 1,97; 95 %-KI [0,56; 6,99]; p-Wert = 0,4927) unter Inebilizumab-Behandlung zu jenen im Vergleichsarm vorhanden.

Innerhalb der UE nach SOC/PT traten bei der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“/PT „Asthenie“ und der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten in einem der beiden Behandlungsarmen oder bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten insgesamt und bei ≥ 1 % in einem der beiden Behandlungsarmen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen auf. Für die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ ergibt sich ein Nachteil für Inebilizumab im Vergleich zum Kontrollarm (RR: 1,40; 95 %-KI [1,08; 1,84]; p-Wert = 0,0120). Dem gegenüber steht ein Vorteil zugunsten von Inebilizumab bei dem PT „Asthenie“ (RR: 0,25; 95 %-KI [0,06; 0,98]; p-Wert = 0,0549).

Insgesamt betrachtet zeigt sich für die Endpunktkategorie Sicherheit kein zusätzlicher Schaden von Inebilizumab gegenüber dem Kontrollarm.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Zulassungsstudie MITIGATE, die Inebilizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet von Patientinnen und Patienten mit IgG4-RD untersucht, ist die bisher größte, laufende und eine qualitativ hochwertige Studie in dieser Indikation (20, 99, 118). Die Zusammensetzung der MITIGATE-Studienpopulation spiegelt die in der internationalen Literatur beschriebenen Patientenmerkmale in zentralen Punkten wider: Alter, Geschlechterverteilung und Multiorganbefall zeigen hohe Übereinstimmungen. Zudem besteht die Einbindung westlicher Gesundheitssysteme – etwa die Hälfte der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer wurde aus westlichen Gesundheitssystemen rekrutiert und waren weißer Ethnie (26).

Bei Einschluss in die Studie MITIGATE mussten mindestens 2 Organe von der IgG4-RD betroffen sein (26). Sowohl die Betroffenen mit neu diagnostizierter Erkrankung, als auch die Patientinnen und Patienten mit rezidivierender IgG4-RD befanden sich bei Studieneinschluss in einem akuten, behandlungsbedürftigen Schub (26). Damit wiesen die untersuchten Patientinnen und Patienten eine aktive IgG4-RD Erkrankung auf, die durch klinische, bildgebende Labor- und/oder Biopsieuntersuchungen bestimmt war und laut ärztlicher Beurteilung eine Behandlung erforderte (1). Zudem lagen die IgG4-Serumspiegel der Studienpopulation deutlich oberhalb des ULN, was auf eine ausgeprägte Krankheitsaktivität hinweist. Diese Parameter gelten als bekannte Risikofaktoren für ein Rezidiv, sodass grundsätzlich davon auszugehen ist, dass die IgG4-RD-Patientinnen und -Patienten der MITIGATE-Studie für eine immunsuppressive Therapie in Betracht kamen.

Während für die Behandlung der IgG4-RD eine Induktionstherapie mit hochdosierten Glukokortikoiden etabliert ist, steht für die Remissionserhaltung (Erhaltungstherapie) bislang weder ein einheitliches noch ein medizinisch zweckmäßiges Regime zur Verfügung (3, 4, 12-19). Zudem werden alle bisherigen Therapieansätze der IgG4-RD im off-label Gebrauch angewendet.

Die in der MITIGATE-Studie eingesetzte Induktionstherapie sowie die anschließende Dosisreduktion entspricht dem Vorgehen, das in der deutschen Versorgungsrealität zur Anwendung kommt (3, 4, 12-19, 28). Gemäß CSP erfolgte nach Gabe einer stabilen Glukokortikoid-Dosis zur Schubbehandlung eine 8-wöchige Reduktionsphase (28). Für die Erhaltungstherapie fehlen einheitliche Behandlungsempfehlungen mit wirksamen, sicheren und im Anwendungsgebiet zugelassenen Therapieoptionen (3, 4, 12-19). Die bislang eingesetzten Ansätze – niedrigdosierte Glukokortikoide, DMARD oder Rituximab – sind durch eine geringe Evidenzlage geprägt, nicht für die Indikation zugelassen und mit erheblichen Unsicherheiten hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit behaftet. Der langfristige Einsatz von Glukokortikoiden ist problematisch hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils und der Förderung von Komorbiditäten sowie als Erhaltungstherapie wenig wirksam (13, 21-25, 108). Unter einer Behandlung mit Rituximab treten weiterhin signifikante Rezidiv-Raten auf – das Schema und die Dosierung von Rituximab zur Behandlung der IgG4-RD sind zudem nicht etabliert (7, 109-111). Auch aufgrund der Heterogenität des Erkrankungsbildes zeigt die Versorgungspraxis Unterschiede zwischen Fachgebieten, Einrichtungen und Regionen (3, 4, 13-19). Zudem sind

einzelne Behandlungen nicht flächendeckend verfügbar, sodass eine konsistente Umsetzung eines Therapieregimes nicht gegeben ist.

Vor diesem Hintergrund wurde die MITIGATE-Studie so konzipiert, dass die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten keine einheitliche Grunderhaltungstherapie erhielten (28). Gleichzeitig war sichergestellt, dass die Prüferärztinnen und Prüferärzte jederzeit alle medizinisch notwendigen Maßnahmen ergreifen konnten, um eine adäquate Versorgung der Gesundheit und des Wohlbefindens der Patientinnen und Patienten zu gewährleisten. Bestimmte Begleitmedikationen waren zudem explizit erlaubt, sodass eine vollumfängliche Versorgung der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer gegeben war (28). Darüber hinaus konnten IgG4-RD-Schübe individuell behandelt werden. Das Studiendesign trug damit sowohl der fehlenden Etablierung einer Erhaltungstherapie, der Notwendigkeit einer flexiblen Risiko-Nutzen-Abwägung als auch den Limitationen des off-label Einsatzes Rechnung, ohne die Versorgungssicherheit einzuschränken. Den Patientinnen und Patienten wurde keine mögliche Therapie vorenthalten. Damit bildet die MITIGATE-Studie sowohl die Induktions- bzw. Schubtherapie und das Ausschleichen der Glukokortikoide als auch die hoch patientenindividuelle Erhaltungstherapie adäquat ab.

Die Studie MITIGATE ist auch bzgl. des gewählten Therapieregimes aufgrund der konsistent abgebildeten Induktions- bzw. Schubtherapie, der klar definierten Reduktionsphase der Glukokortikoide und der realitätsnahen Berücksichtigung der heterogenen Ansätze zur Erhaltungstherapie auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Zusammenfassend gewährleistet die Studie MITIGATE entsprechend ihrer Designs bzgl. der Kriterien für die Studienpopulation sowie dem Therapieregime eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext und ist somit geeignet, das Ausmaß des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Inebilizumab im Rahmen der Erhaltungstherapie zu beurteilen.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens

Inebilizumab kann im vorliegenden Anwendungsgebiet (Erwachsene mit aktiver IgG4-RD) einen hohen therapeutischen Bedarf decken. Der Wirkstoff verfügt über einen zielgerichteten und krankheitsmodifizierenden Wirkmechanismus und stellt als erste zugelassene Therapie in der vorliegenden Indikation eine sichere und gut verträgliche Immuntherapie dar. Auf Basis der MITIGATE-Studienergebnisse kann für Patientinnen und Patienten von einer wirksamen Verhinderung von Krankheitsschüben (Rezidiven) sowie einer langanhaltenden Krankheitskontrolle ausgegangen werden. Zudem kann durch die Reduktion der Glukokortikoid-Exposition das Risiko therapiebedingter Nebenwirkungen und der Verschlechterung von Komorbiditäten deutlich gesenkt werden. Die Studie MITIGATE gewährleistet aufgrund ihres Designs die Übertragbarkeit dieser Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Zusammenfassend zeigt Inebilizumab für Erwachsene mit aktiver IgG4-RD folgende Vorteile:

- Erhebliche Risikoreduktion eines IgG4-RD-bedingten Krankheitsschubs um 87 % bei wesentlicher Verlängerung der Zeit bis zu dessen Auftreten.

- Deutliche Reduzierung der jährlichen Schubrate auf 0,10 Krankheitsschübe pro Jahr.
- Schubfreie und kortikosteroidfreie Komplettremissionen bei 59 % der Patientinnen und Patienten.
- Klinisch relevante, erhebliche Verringerung der zur Behandlung von IgG4-RD-Schüben benötigten Glukokortikoid-Dosis auf weniger als ein Zehntel.

Das bekannte und gut beherrschbare Sicherheitsprofil von Inebilizumab wurde in der Studie MITIGATE bestätigt.

In der Gesamtschau der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit ist der Zusatznutzens von Inebilizumab gemäß § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV sowie unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung als **beträchtlich** einzustufen.

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 4-78: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver IgG4-RD	Beträchtlich

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.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 beziehungsweise Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Metaanalyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005²⁰, Molenberghs 2010²¹).

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 STE (Burzykowski 2006²²) 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 2006²³) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- gegebenenfalls Untersuchungen zur Übertragbarkeit

²⁰ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²¹ 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.

²² Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²³ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

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 beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Sofern Informationen zu Surrogatendpunkten im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Geben Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument zitiert haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen, sofern vorhanden einen Link (zum Beispiel: <https://www.fachinfo.de/>) und immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den vorhergehenden Abschnitten Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

Beispielhafte Zitierempfehlungen

Zeitschriftenartikel:

Flinn IW, Miller CB, Ardeschna KM et al. DYNAMO: A Phase II Study of Duvelisib (IPI-145) in Patients With Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol 2019; 37(11): 912-922. <https://doi.org/10.1200/jco.18.00915>.

Online Quelle:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 16.02.2024]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-version-7-0.pdf>.

Monografie:

Braun J, Müller-Wieland D, Renz-Polster H, Krautzig S. Basislehrbuch Innere Medizin. München: Elsevier; 2018.

Buchbeitrag

Felser G, Klemperer D. Psychologische Aspekte von Interessenkonflikten. In: Lieb K, Klemperer D, Ludwig WD (Ed). Interessenkonflikte in der Medizin; Hintergründe und Lösungsmöglichkeiten. Berlin: Springer; 2011. S. 27-45.

Unveröffentlichter Studienbericht

Bristol Myers Squibb. A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Subjects with High Risk Invasive Urothelial Carcinoma; study CA209274; Primary Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.

1. Amgen Europe B.V. 2026. Fachinformation Uplizna[®] (Inebilizumab) 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2026.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025. 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. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3987/VerfO_2025-07-17_iK_2025-11-18.pdf [Abgerufen am: 18.11.2025]
3. Lanzillotta M, Mancuso G, Della-Torre E 2020. Advances in the diagnosis and management of IgG4 related disease. *BMJ*. 369: m1067. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m1067>
4. Perugino CA, Stone JH 2020. IgG4-related disease: an update on pathophysiology and implications for clinical care. *Nat Rev Rheumatol*. 16(12): 702-14. <http://dx.doi.org/10.1038/s41584-020-0500-7>
5. European Reference Networks 2025. IgG4-related disease (IgG4-RDs). URL: <https://reconnet.ern-net.eu/disease-igg4/> [Abgerufen am: 21.11.2025]
6. Kotha S, Tritto G, Wong T, et al. 2017. IgG4-related disease: long-term natural history and management of a relapsing multisystem disease entity. *BMJ Case Rep*. 2017. <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2017-219897>
7. Wallace ZS, Katz G, Hernandez-Barco YG, et al. 2024. Current and future advances in practice: IgG4-related disease. *Rheumatol Adv Pract*. 8(2): rkae020. <http://dx.doi.org/10.1093/rap/rkae020>
8. Wallace ZS, Miles G, Smolkina E, et al. 2023. Incidence, prevalence and mortality of IgG4-related disease in the USA: a claims-based analysis of commercially insured adults. *Ann Rheum Dis*. 82(7): 957-62. <http://dx.doi.org/10.1136/ard-2023-223950>
9. Wallace ZS, Zhang Y, Perugino CA, et al. 2019. Clinical phenotypes of IgG4-related disease: an analysis of two international cross-sectional cohorts. *Ann Rheum Dis*. 78(3): 406-12. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214603>
10. Yamada K, Yamamoto M, Saeki T, et al. 2017. New clues to the nature of immunoglobulin G4-related disease: a retrospective Japanese multicenter study of baseline clinical features of 334 cases. *Arthritis Res Ther*. 19(1): 262. <http://dx.doi.org/10.1186/s13075-017-1467-x>
11. American College of Rheumatology (ACR) 2023. IgG4-Related Disease (IgG4-RD). Stand: 02.2023. [online] URL: <https://rheumatology.org/patients/igg4-related-disease-igg4-rd> [Abgerufen am: 18.02.2025]

12. Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, et al. 2015. International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol.* 67(7): 1688-99. <http://dx.doi.org/10.1002/art.39132>
13. Lohr JM, Beuers U, Vujasinovic M, et al. 2020. European Guideline on IgG4-related digestive disease – UEG and SGF evidence-based recommendations. *United European Gastroenterol J.* 8(6): 637-66. <http://dx.doi.org/10.1177/2050640620934911>
14. Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), 2021. S3-Leitlinie Pankreatitis. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-0031_S3_Pankreatitis_2022-04_01.pdf [Abgerufen am: 20.02.2025]
15. Lanzillotta M, Vujasinovic M, Lohr JM, et al. 2025. Update on Autoimmune Pancreatitis and IgG4-Related Disease. *United European Gastroenterol J.* 13(1): 107-15. <http://dx.doi.org/10.1002/ueg2.12738>
16. Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), 2017. S2k Leitlinie Autoimmune Lebererkrankungen. URL: https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2017/07/s2k-Autoimmune-Lebererkrankungen_201711.pdf [Abgerufen am: 20.02.2025]
17. Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), 2025. Update der S3-Leitlinie „Seltene Lebererkrankungen (LeiSe LebEr) – Autoimmune Lebererkrankungen von der Pädiatrie bis zum Erwachsenenalter“ der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) – Living guideline. Version 3.0. Stand: Oktober 2025. URL: https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2025/12/Leitlinie_LL-AILE-Update_20.10.25.pdf [Abgerufen am: Oktober 2025]
18. Chapman MH, Thorburn D, Hirschfield GM, et al. 2019. British Society of Gastroenterology and UK-PSC guidelines for the diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Gut.* 68(8): 1356-78. <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2018-317993>
19. Kamisawa T, Nakazawa T, Tazuma S, et al. 2019. Clinical practice guidelines for IgG4-related sclerosing cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 26(1): 9-42. <http://dx.doi.org/10.1002/jhbp.596>
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) – Abteilung Fachberatung Medizin 2024. Niederschrift (vorläufige Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV – Beratungsanforderung 2024-B-127 – Inebilizumab zur Behandlung der Immunglobulin-G4-assoziierter Erkrankung (IgG4-RD). Stand: 06.08.2024 und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V – Vorgang: 2024-B-127 (Inebilizumab). Stand: 12.06.2024.
21. Oray M, Abu Samra K, Ebrahimiadib N, et al. 2016. Long-term side effects of glucocorticoids. *Expert Opin Drug Saf.* 15(4): 457-65. <http://dx.doi.org/10.1517/14740338.2016.1140743>
22. Koning A, van der Meulen M, Schaap D, et al. 2024. Neuropsychiatric Adverse Effects of Synthetic Glucocorticoids: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 109(6): e1442-e51. <http://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgad701>
23. Li JX, Cummins CL 2022. Fresh insights into glucocorticoid-induced diabetes mellitus and new therapeutic directions. *Nat Rev Endocrinol.* 18(9): 540-57. <http://dx.doi.org/10.1038/s41574-022-00683-6>

24. Cho JH, Suh S 2024. Glucocorticoid-Induced Hyperglycemia: A Neglected Problem. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 39(2): 222-38. <http://dx.doi.org/10.3803/EnM.2024.1951>
25. Faz-Munoz D, Martin-Nares E, Hernandez-Delgado A, et al. 2023. Comorbidities and causes of hospitalizations in a cohort of IgG4-related disease patients from a single center. *Int J Rheum Dis*. 26(11): 2351-4. <http://dx.doi.org/10.1111/1756-185X.14802>
26. Horizon Therapeutics Ireland DAC 2024. Clinical Study Report (CSR): A Phase 3, Randomized, Double-blind, Multicenter, Placebo-Controlled Study of Inebilizumab Efficacy and Safety in IgG4 Related Disease. Stand: 06. September 2024 [unveröffentlicht].
27. Amgen GmbH 2026. Zusatzanalysen zur Studie MITIGATE. Data on file.
28. VIELA BIO 2022. Clinical Study Protocol (CSP): A Phase 3, Randomized, Double-blind, Multicenter, Placebo-Controlled Study of Inebilizumab Efficacy and Safety in IgG4-Related Disease (Short Title: MITIGATE). Amendment 9.1. Stand: 08. August 2023 [unveröffentlicht].
29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. 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) Risankizumab (Neues Anwendungsgebiet: Morbus Crohn, vorbehandelt); Vom 15. Juni 2023. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6041/2023-06-15_AM-RL-XII_Risankizumab_D-892_BAnz.pdf [Abgerufen am: 01.08.2025]
30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. 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 – Sitagliptin (erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf); Vom 22. März 2019. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5656/2019-03-22_AM-RL-XII_Sitagliptin_D-393_TrG.pdf [Abgerufen am: 01.08.2025]
31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Difelikefalin (Pruritus im Zusammenhang mit chronischer Nierenerkrankung bei Hämodialysepatienten); Vom 6. April 2023. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9411/2023-04-06_AM-RL-XII_Difelikefalin_D-854_TrG.pdf [Abgerufen am: 01.08.2025]
32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. 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 – Brodalumab; Vom 1. März 2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4854/2018-03-01_AM-RL-XII_Brodalumab_D-309_TrG.pdf [Abgerufen am: 01.08.2025]
33. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und Anlage XIIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Danicopan (Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie mit residualer hämolytischer Anämie, Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab); Vom 22. November 2024. URL: <https://www.g->

- [ba.de/downloads/40-268-10971/2024-11-22_AM-RL-XII-XIIa_Danicopan_D-1066_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10971/2024-11-22_AM-RL-XII-XIIa_Danicopan_D-1066_TrG.pdf) [Abgerufen am: 01.08.2025]
34. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S, et al. 2024. Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [last updated September 2024]. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5. Cochrane. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-04> [Abgerufen am: 15.09.2025]
 35. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2025. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). Stand: 04.03.2025. [online] URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf> [Abgerufen am: 24.06.2025]
 36. HORIZON INC 2024. Statistical Analysis Plan (SAP): A Phase 3, Randomized, Double-blind, Multicenter, Placebo-Controlled Study of Inebilizumab Efficacy and Safety in IgG4-Related Disease (Short Title: MITIGATE). Version 3.0. Stand: 15. Mai 2024 [unveröffentlicht].
 37. Iaccarino L, Talarico R, Scire CA, et al. 2018. IgG4-related diseases: state of the art on clinical practice guidelines. RMD Open. 4(Suppl 1): e000787. <http://dx.doi.org/10.1136/rmdopen-2018-000787>
 38. Wallace ZS, McMahon GA, Hang B, et al. 2023. Assessment of patient-reported symptoms and distress in IgG4-related disease (IgG4-RD): Development, clinical validation, and content validation of the IgG4-RD Symptom Severity Index. Semin Arthritis Rheum. 63: 152253. <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2023.152253>
 39. Wang Y, Jiang J, Peng L, et al. 2025. ABS0650 Economic burden and Quality of Life of IgG4-Related Disease in China: A comparative analysis of three treatment regimens. Annals of the Rheumatic Diseases. 84: 1763-4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ard.2025.06.1242>
 40. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Ublituximab (schubförmige Multiple Sklerose); Vom 1. August 2024. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10705/2024-08-01_AM-RL-XII_Ublituximab_D-1036_TrG.pdf [Abgerufen am: 14.09.2025]
 41. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Ublituximab (schubförmige Multiple Sklerose); Vom 1. August 2024. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6756/2024-08-01_AM-RL-XII_Ublituximab_D-1036_BAnz.pdf [Abgerufen am: 14.09.2025]
 42. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012. 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 – Belimumab; Vom 2. August 2012. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1543/2012-08-02_AM-RL-XII_Belimumab_BAnz.pdf [Abgerufen am: 29.08.2025]

43. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012. Tragende Gründe 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 – Belimumab; Vom 2. August 2012. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2011/2012-08-02_AM-RL-XII_Belimumab_TrG.pdf [Abgerufen am: 29.08.2025]
44. Shiozawa S 2025. Pathogenesis of Autoimmunity/Systemic Lupus Erythematosus (SLE). Cells. 14(14). <http://dx.doi.org/10.3390/cells14141080>
45. Accapezzato D, Caccavale R, Paroli MP, et al. 2023. Advances in the Pathogenesis and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. Int J Mol Sci. 24(7). <http://dx.doi.org/10.3390/ijms24076578>
46. Lazar S, Kahlenberg JM 2023. Systemic Lupus Erythematosus: New Diagnostic and Therapeutic Approaches. Annu Rev Med. 74: 339-52. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-med-043021-032611>
47. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV – Beratungsanforderung 2024-B-127 – Inebilizumab zur Behandlung der Immunglobulin-G4-assoziiierter Erkrankung (IgG4-RD). Stand: 26.09.2024.
48. Carruthers MN, Stone JH, Deshpande V, et al. 2012. Development of an IgG4-RD Responder Index. Int J Rheumatol. 2012: 259408. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/259408>
49. Wallace ZS, Khosroshahi A, Carruthers MD, et al. 2018. An International Multispecialty Validation Study of the IgG4-Related Disease Responder Index. Arthritis Care Res (Hoboken). 70(11): 1671-8. <http://dx.doi.org/10.1002/acr.23543>
50. Lee C, To CH 2023. IgG4-Related Disease: A Concise Review. Journal of Clinical Rheumatology and Immunology. 23(01): 25-34. <http://dx.doi.org/10.1142/s2661341723300033>
51. acis Arzneimittel GmbH 2025. Fachinformation Prednison acis. Stand: Dezember 2025. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/013292/prednison-acis> [Abgerufen am: 30.01.2026]
52. acis Arzneimittel GmbH 2025. Fachinformation Prednisolon acis. Stand: Oktober 2025. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/013291/prednisolon-acis> [Abgerufen am: 30.01.2026]
53. Beuschlein F, Else T, Bancos I, et al. 2024. European Society of Endocrinology and Endocrine Society Joint Clinical Guideline: Diagnosis and therapy of glucocorticoid-induced adrenal insufficiency. Eur J Endocrinol. 190(5): G25-G51. <http://dx.doi.org/10.1093/ejendo/lvae029>
54. Keysser G 2021. Safety aspects of the treatment with glucocorticoids for rheumatoid arthritis. Z Rheumatol. 80(4): 295-304. <http://dx.doi.org/10.1007/s00393-021-00972-x>
55. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. 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 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Risankizumab (Neues Anwendungsgebiet: Morbus Crohn, vorbehandelt); Vom 21. Dezember 2023. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10082/2023-12-21_AM-RL-XII_Risankizumab_D-892_TrG.pdf [Abgerufen am: 29.10.2025]
56. Spyridon K, Sofia P, Myrto N, et al. 2025. Combination of clinical factors predicts successful glucocorticoid withdrawal in systemic lupus erythematosus (SLE): results

- from a multicentre, retrospective cohort study. *RMD Open*. 11(1): e005118. <http://dx.doi.org/10.1136/rmdopen-2024-005118>
57. Daray FM, Hunter F, Mullen MM 2021. Health-related quality of life in hospitalized non-psychiatric medical patients: The impact of depressive symptoms. *Journal of Affective Disorders Reports*. 6: 100278. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jadr.2021.100278>
58. Khan NT, Khan D 2023. To Assess the Effect of Hospitalization on Adult Patients' Mental Health. *J Clinical Research and Reports*. 13(4). <http://dx.doi.org/10.31579/2690-1919/320>
59. Isigi SS, Parsa AD, Alasqah I, et al. 2023. Predisposing Factors of Nosocomial Infections in Hospitalized Patients in the United Kingdom: Systematic Review. *JMIR Public Health Surveill*. 9: e43743. <http://dx.doi.org/10.2196/43743>
60. Nikiphorou E, Radner H, Chatzidionysiou K, et al. 2016. Patient global assessment in measuring disease activity in rheumatoid arthritis: a review of the literature. *Arthritis Res Ther*. 18(1): 251. <http://dx.doi.org/10.1186/s13075-016-1151-6>
61. Pincus T, Castrejon I, Block JA 2018. AB0313 Physician global assessment of the status of patients with rheumatoid arthritis (RA) at their first visit to an academic routine care setting are explained as much by damage and distress as by inflammation, according to physician ratings: should the structure of rheumatology care be modified? *Annals of the Rheumatic Diseases*. 77(Suppl 2): 1333-. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-eular.5569>
62. Azevedo S, Parente H, Guimaraes F, et al. 2022. Differences and Determinants of Physician's and Patient's Perception in Global Assessment of Rheumatoid Arthritis. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 18(8): 499-500. <http://dx.doi.org/10.1016/j.reumae.2021.04.014>
63. Rohekar G, Pope J 2009. Test-retest reliability of patient global assessment and physician global assessment in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 36(10): 2178-82. <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.090084>
64. Berg SA, Yeung H, English JC, et al. 2017. Inter-rater reliability of cutaneous sarcoidosis assessment tools via remote photographic assessment. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 34(2): 165-9. <http://dx.doi.org/10.36141/svdlld.v34i2.5434>
65. Rosenbach M, Murrell DF, Bystryk JC, et al. 2009. Reliability and convergent validity of two outcome instruments for pemphigus. *J Invest Dermatol*. 129(10): 2404-10. <http://dx.doi.org/10.1038/jid.2009.72>
66. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Secukinumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse (Psoriasis-Arthritis)); Vom 18. Februar 2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4713/2021-02-18_AM-RL-XII_Secukinumab_D-576_BAnz.pdf [Abgerufen am: 02.09.2025]
67. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. 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 Secukinumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse (Psoriasis-Arthritis)); Vom 18. Februar 2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7322/2021-02-18_AM-RL-XII_Secukinumab_D-576_TrG.pdf [Abgerufen am: 02.09.2025]

68. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. 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): Bimekizumab (Plaque-Psoriasis); Vom 3. März 2022. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5311/2022-03-03_AM-RL-XII_Bimekizumab_D-719_BAnz.pdf [Abgerufen am: 02.09.2025]
69. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. 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) Bimekizumab (Plaque-Psoriasis); Vom 3. März 2022. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8322/2022-03-03_AM-RL-XII_Bimekizumab_D-719_TrG.pdf [Abgerufen am: 02.09.2025]
70. Capecchi R, Giannese D, Moriconi D, et al. 2021. Renal Involvement in IgG4-Related Disease: From Sunlight to Twilight. *Front Med (Lausanne)*. 8: 635706. <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2021.635706>
71. Buglioni A, Jenkins SM, Nasr SH, et al. 2024. Clinicopathologic Features of IgG4-Related Kidney Disease. *Kidney Int Rep.* 9(8): 2462-73. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ekir.2024.05.011>
72. Todd CH 2009. Management of thyroid disorders in primary care: challenges and controversies. *Postgrad Med J.* 85(1010): 655-9. <http://dx.doi.org/10.1136/pgmj.2008.077701>
73. Swain MG 2006. Fatigue in liver disease: pathophysiology and clinical management. *Can J Gastroenterol.* 20(3): 181-8. <http://dx.doi.org/10.1155/2006/624832>
74. Singh R, Teel C, Sabus C, et al. 2016. Fatigue in Type 2 Diabetes: Impact on Quality of Life and Predictors. *PLoS One.* 11(11): e0165652. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0165652>
75. McDonald J, Jayasuriya J, Bindley P, et al. 2002. Fatigue and psychological disorders in chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol.* 17(2): 171-6. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1440-1746.2002.02669.x>
76. Akiyama M, Alshehri W, Ishigaki S, et al. 2024. The immunological pathogenesis of IgG4-related disease categorized by clinical characteristics. *Immunol Med.* 1-13. <http://dx.doi.org/10.1080/25785826.2024.2407224>
77. Gossec L, Walsh JA, Michaud K, et al. 2022. Effect of Fatigue on Health-Related Quality of Life and Work Productivity in Psoriatic Arthritis: Findings From a Real-World Survey. *J Rheumatol.* 49(11): 1221-8. <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.211288>
78. Mahieu MA, Ahn GE, Chmiel JS, et al. 2016. Fatigue, patient reported outcomes, and objective measurement of physical activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 25(11): 1190-9. <http://dx.doi.org/10.1177/0961203316631632>
79. Ju A, Unruh ML, Davison SN, et al. 2018. Patient-Reported Outcome Measures for Fatigue in Patients on Hemodialysis: A Systematic Review. *Am J Kidney Dis.* 71(3): 327-43. <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.08.019>
80. Ten Have L, Meulmeester FL, de Jong K, et al. 2025. Patient-centred outcomes in severe asthma: fatigue, sleep, physical activity and work. *Eur Respir Rev.* 34(175). <http://dx.doi.org/10.1183/16000617.0122-2024>
81. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Upadacitinib (Rheumatoide Arthritis); Vom 16. Juli 2020. URL:

- [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6731/2020-07-16_AM-RL-XII Upadacitinib D-509 TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6731/2020-07-16_AM-RL-XII_Upadacitinib_D-509_TrG.pdf) [Abgerufen am: 01.09.2025]
82. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Upadacitinib (Rheumatoide Arthritis); Vom 16. Juli 2020. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4372/2020-07-16_AM-RL-XII Upadacitinib D-509 BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4372/2020-07-16_AM-RL-XII_Upadacitinib_D-509_BAnz.pdf) [Abgerufen am: 01.09.2025]
83. FACIT.org 2025. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Scale (FACIT-Fatigue): A 13-item FACIT Fatigue Scale. URL: <https://www.facit.org/measures/facit-fatigue> [Abgerufen am: 25.06.2025]
84. FACIT.org 2003. FACIT-Fatigue Subscale Scoring Guidelines (Version 4). Stand: 21.05.2003. [online] URL: <https://www.facit.org/measures-scoring-downloads/facit-fatigue-scoring-downloads> [Abgerufen am: 16.09.2025]
85. Kosinski M, Gajria K, Fernandes AW, et al. 2013. Qualitative validation of the FACIT-fatigue scale in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 22(5): 422-30. <http://dx.doi.org/10.1177/0961203313476360>
86. Cella D, de la Loge C, Fofana F, et al. 2024. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-Fatigue) scale in patients with axial spondyloarthritis: psychometric properties and clinically meaningful thresholds for interpretation. *J Patient Rep Outcomes*. 8(1): 92. <http://dx.doi.org/10.1186/s41687-024-00769-x>
87. Cella D, Hill QA, Karaoui A, et al. 2025. FACIT-Fatigue scale in patients with cold agglutinin disease: psychometric validation and estimation of clinically meaningful change. *Frontiers in Hematology*. Volume 4 - 2025. <http://dx.doi.org/10.3389/frhem.2025.1490130>
88. Loftus EV, Jr., Ananthakrishnan AN, Lee WJ, et al. 2023. Content Validity and Psychometric Evaluation of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-Fatigue) in Patients with Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Pharmacoecoon Open*. 7(5): 823-40. <http://dx.doi.org/10.1007/s41669-023-00419-w>
89. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Sutimlimab (Kälteagglutinin-Krankheit); Vom 15. Juni 2023. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9562/2023-06-15_AM-RL-XII Sutimlimab D-897 TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9562/2023-06-15_AM-RL-XII_Sutimlimab_D-897_TrG.pdf) [Abgerufen am: 01.09.2025]
90. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. 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) Sutimlimab (Kälteagglutinin-Krankheit); Vom 15. Juni 2023. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6044/2023-06-15_AM-RL-XII Sutimlimab D-897 BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6044/2023-06-15_AM-RL-XII_Sutimlimab_D-897_BAnz.pdf) [Abgerufen am: 01.09.2025]
91. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Upadacitinib (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis); Vom 15. Juli 2021. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4920/2021-07-15_AM-RL-XII Upadacitinib D-638 BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4920/2021-07-15_AM-RL-XII_Upadacitinib_D-638_BAnz.pdf) [Abgerufen am: 01.09.2025]

92. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. 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 Upadacitinib (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis); Vom 15. Juli 2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7672/2021-07-15_AM-RL-XII_Upadacitinib_D-638_TrG.pdf [Abgerufen am: 01.09.2025]
93. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2025. Allgemeine Methoden: Version 8.0 vom 19.12.2025. Stand: 19.12.2025. [online] URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_v8-0.pdf [Abgerufen am: 07.01.2026]
94. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2021. IQWiG-Berichte – Nr. 1023: Filgotinib (rheumatoide Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Dossierbewertung; Auftrag: A20-90; Version: 1.0. Stand: 13.01.2021. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-90_filgotinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf [Abgerufen am: 29.10.2025]
95. Ellert U, Kurth BM 2013. [Health related quality of life in adults in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 56(5-6): 643-9. <http://dx.doi.org/10.1007/s00103-013-1700-y>
96. Ware J, Sherbourne C 2025. SF-36 Health Survey (SF-36® / SF-36v2®). URL: <https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/sf-36-health-survey> [Abgerufen am: 15.09.2025]
97. McHorney CA, Ware JE, Jr., Lu JF, et al. 1994. The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36): III. Tests of data quality, scaling assumptions, and reliability across diverse patient groups. Med Care. 32(1): 40-66. <http://dx.doi.org/10.1097/00005650-199401000-00004>
98. McHorney CA, Ware JE, Jr., Raczek AE 1993. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. Med Care. 31(3): 247-63. <http://dx.doi.org/10.1097/00005650-199303000-00006>
99. Stone JH, Khosroshahi A, Zhang W, et al. 2024. Inebilizumab for Treatment of IgG4-Related Disease. N Engl J Med. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2409712>
100. ClinicalTrials.gov 2025. NCT04540497 – A Phase 3, Randomized, Double-blind, Multicenter, Placebo Controlled Study of Inebilizumab Efficacy and Safety in IgG4-Related Disease. Stand: 11.12.2025. [online] URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04540497> [Abgerufen am: 16.12.2025]
101. Clinical Trials Information System (CTIS) 2025. 2023-508290-81-00 – A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Multicenter, Placebo-Controlled Study of Inebilizumab Efficacy and Safety in IgG4-Related Disease. Stand: 27.10.2025. [online] URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508290-81-00> [Abgerufen am: 16.12.2025]
102. EU-Clinical Trials Register (EU-CTR) 2020. 2020-000417-33 – A Phase 3, Randomized, Double-blind, Multicenter, Placebo-Controlled Study of Inebilizumab Efficacy and Safety in IgG4 Related Disease. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-000417-33> [Abgerufen am: 16.12.2025]

103. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. 2001. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med.* 344(10): 732-8. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200103083441005>
104. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, et al. 2003. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol.* 38(10): 982-4. <http://dx.doi.org/10.1007/s00535-003-1175-y>
105. Fernandez-Codina A, Pinilla B, Pinal-Fernandez I, et al. 2021. Performance of the 2019 ACR/EULAR classification criteria for IgG4-related disease and clinical phenotypes in a Spanish multicentre registry (REERIGG4). *Rheumatology (Oxford).* 60(1): 217-23. <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keaa247>
106. Fernandez-Codina A, Martinez-Valle F, Pinilla B, et al. 2015. IgG4-Related Disease: Results From a Multicenter Spanish Registry. *Medicine (Baltimore).* 94(32): e1275. <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000001275>
107. Uchida K, Masamune A, Shimosegawa T, et al. 2012. Prevalence of IgG4-Related Disease in Japan Based on Nationwide Survey in 2009. *Int J Rheumatol.* 2012: 358371. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/358371>
108. Wu Q, Chang J, Chen H, et al. 2017. Efficacy between high and medium doses of glucocorticoid therapy in remission induction of IgG4-related diseases: a preliminary randomized controlled trial. *Int J Rheum Dis.* 20(5): 639-46. <http://dx.doi.org/10.1111/1756-185X.13088>
109. Carruthers MN, Topazian MD, Khosroshahi A, et al. 2015. Rituximab for IgG4-related disease: a prospective, open-label trial. *Ann Rheum Dis.* 74(6): 1171-7. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206605>
110. Lanzillotta M, Ramirez GA, Milani R, et al. 2025. B cell depletion after treatment with rituximab predicts relapse of IgG4-related disease. *Rheumatology (Oxford).* 64(4): 2290-4. <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keae248>
111. Ebbo M, Grados A, Samson M, et al. 2017. Long-term efficacy and safety of rituximab in IgG4-related disease: Data from a French nationwide study of thirty-three patients. *PLoS One.* 12(9): e0183844. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0183844>
112. Ranganathan P, Pramesh CS, Buyse M 2015. Common pitfalls in statistical analysis: "P" values, statistical significance and confidence intervals. *Perspect Clin Res.* 6(2): 116-7. <http://dx.doi.org/10.4103/2229-3485.154016>
113. Ranganathan P, Pramesh CS, Buyse M 2016. Common pitfalls in statistical analysis: The perils of multiple testing. *Perspect Clin Res.* 7(2): 106-7. <http://dx.doi.org/10.4103/2229-3485.179436>
114. Inoue D, Yoshida K, Yoneda N, et al. 2015. IgG4-related disease: dataset of 235 consecutive patients. *Medicine (Baltimore).* 94(15): e680. <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000000680>
115. Rare Disease Advisor 2024. IgG4-Related Disease (IgG4-RD) – Epidemiology. Stand: 01.08.2025. [online] URL: <https://www.rarediseaseadvisor.com/disease-info-pages/immunoglobulin-g4-related-disease-epidemiology/> [Abgerufen am: 19.09.2024]
116. Herbst R, Wang Y, Gallagher S, et al. 2010. B-cell depletion in vitro and in vivo with an afucosylated anti-CD19 antibody. *J Pharmacol Exp Ther.* 335(1): 213-22. <http://dx.doi.org/10.1124/jpet.110.168062>
117. Matlawska-Wasowska K, Ward E, Stevens S, et al. 2013. Macrophage and NK-mediated killing of precursor-B acute lymphoblastic leukemia cells targeted with a-fucosylated anti-CD19 humanized antibodies. *Leukemia.* 27(6): 1263-74. <http://dx.doi.org/10.1038/leu.2013.5>

118. Perugino C, Culver EL, Khosroshahi A, et al. 2023. Efficacy and Safety of Inebilizumab in IgG4-Related Disease: Protocol for a Randomized Controlled Trial. *Rheumatol Ther.* 10(6): 1795-808. <http://dx.doi.org/10.1007/s40744-023-00593-7>

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Recherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Recherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (zum Beispiel Medline), die verwendete Suchoberfläche (zum Beispiel NML, Ovid et cetera), das Datum der Suche, das Zeitsegment (zum Beispiel: „1946 to 2024 week 07“) 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).

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to December 15, 2025	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.12.2025	
Zeitsegment	1946 to December 15, 2025;	
Suchfilter	Lefebvre 2024 – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2023 revision)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp immunoglobulin G4 related disease/	1752
2	(IgG4RD or IgG4-related disease or Immunoglobulin G4-related disease or IgG4-related systemic disease or IgG4-related autoimmune disease or IgG4-associated disease or IgG4 syndrome).mp.	4783
3	(IgG4 adj2 (related or associated)).mp.	5866
4	(disease or syndrome).mp.	6992437
5	3 and 4	5319
6	1 or 2 or 5	5688
7	(Inebilizumab or Uplizna or MEDI 551 or MEDI-551 or MEDI551 or MT 0551 or MT-0551 or MT0551 or VIB 0551 or VIB-0551 or VIB0551).mp.	174
8	exp randomized controlled trial/	655696
9	controlled clinical trial.pt.	95781
10	(randomized or placebo or randomly).ab.	1246253

11	clinical trials as topic.sh.	206425
12	trial.ti.	354914
13	8 or 9 or 10 or 11 or 12	1740981
14	exp animals/ not humans.sh.	5406831
15	13 not 14	1606769
16	6 and 7 and 15	3

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials November 2025	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.12.2025	
Zeitsegment	November 2025	
Suchfilter	keiner	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp immunoglobulin G4 related disease/	20
2	(IgG4RD or IgG4-related disease or Immunoglobulin G4-related disease or IgG4-related systemic disease or IgG4-related autoimmune disease or IgG4-associated disease or IgG4 syndrome).mp.	65
3	(IgG4 adj2 (related or associated)).mp.	76
4	(disease or syndrome).mp.	586833
5	3 and 4	67
6	1 or 2 or 5	75
7	(Inebilizumab or Uplizna or MEDI 551 or MEDI-551 or MEDI551 or MT 0551 or MT-0551 or MT0551 or VIB 0551 or VIB-0551 or VIB0551).mp.	137
8	6 and 7	13

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/Studienergebnisdatenbank (zum Beispiel clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (zum Beispiel <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.

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	ClinicalTrials.gov	
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov	
Datum der Suche	16.12.2025	
Eingabeoberfläche	Advanced Search	
Suchstrategie	Condition or disease:	–
	Intervention/treatment:	Inebilizumab OR UPLIZNA OR MEDI 551 OR MEDI-551 OR MEDI551 OR MT 0551 OR MT-0551 OR MT0551 OR VIB 0551 OR VIB-0551 OR VIB0551
	Other terms	–
Treffer	30	

Studienregister	Clinical Trials Information System (CTIS)	
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials	
Datum der Suche	16.12.2025	
Suchstrategie	Contain all of these terms	–
	Contain any of these terms	Inebilizumab, UPLIZNA, MEDI 551, MEDI-551, MEDI551, MT 0551, MT-0551, MT0551, VIB 0551, VIB-0551, VIB0551
	Does not contain any of these terms	–
Treffer	4	

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	16.12.2025
Suchstrategie	Inebilizumab OR UPLIZNA OR "MEDI 551" OR MEDI-551 OR MEDI551 OR "MT 0551" OR MT-0551 OR MT0551 OR "VIB 0551" OR VIB-0551 OR VIB0551
Treffer	7

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(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 et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel 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.

Sofern Informationen zu im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(n) im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Keine der im Volltext gesichteten Publikationen wurde ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel 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.

Sofern Informationen zu durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
CT.gov	30	29 (Nr. 1 – 29)	1
CTIS	4	3 (Nr. 30 – 32)	1
EU-CTR	7	6 (Nr. 33 – 38)	1
Summe	41	38	3

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (CT.gov)			
1.	NCT00946699	A Phase 1, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of the Safety and Tolerability of MEDI-551 in Scleroderma. ClinicalTrials.gov. 2010. [Zugriffsdatum: 16.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT00946699	A1 andere Population
2.	NCT00983619	A Phase 1, Dose-escalation Study of MEDI-551, a Humanized Monoclonal Antibody Directed Against CD19, in Adult Subjects With Relapsed or Refractory Advanced B-Cell Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2010. [Zugriffsdatum: 16.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT00983619	A1 andere Population
3.	NCT01453205	A Phase 2 Randomized Open-label Study of MEDI-551 in Adults With Relapsed or Refractory DLBCL. ClinicalTrials.gov. 2012. [Zugriffsdatum: 16.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01453205	A1 andere Population
4.	NCT01466153	A Phase 2 Open-label Study of MEDI-551 and Bendamustine vs Rituximab and Bendamustine in Adults With Relapsed or Refractory CLL. ClinicalTrials.gov. 2012. [Zugriffsdatum: 16.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01466153	A1 andere Population
5.	NCT01585766	A Phase 1 Randomized Study of MEDI-551 in Subjects With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. ClinicalTrials.gov. 2012. [Zugriffsdatum: 16.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01585766	A1 andere Population
6.	NCT01861340	Pilot Study of Lenalidomide and Dexamethasone in Combination With MEDI-551 in Previously Untreated Multiple Myeloma. ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 16.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01861340	A1 andere Population
7.	NCT01957579	A Phase 1, Dose-escalation Study of MEDI-551, a Humanized Monoclonal Antibody Directed Against CD19, in Japanese Adult Patients With Relapsed or Refractory Advanced B-cell Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2011. [Zugriffsdatum: 16.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01957579	A1 andere Population
8.	NCT02200770	A Double-masked, Placebo-controlled Study With Open-label Period to Evaluate the Efficacy and Safety of MEDI-551 in Adult Subjects With Neuromyelitis Optica and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 16.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02200770	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
9.	NCT02271945	A Phase 1b/2 Open-label Study to Evaluate the Safety/Efficacy of MEDI-551 in Combination With Immunomodulating Therapy in Subjects With Relapsed or Refractory Aggressive B-cell Lymphomas. ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 16.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02271945	A1 andere Population
10.	NCT03218163	A Phase II Study of MEDI-551 as Maintenance Therapy After Allogeneic Stem Cell Transplant in Patients With Newly Diagnosed Poor-risk or Relapsed Multiple Myeloma. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 16.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03218163	A1 andere Population
11.	NCT04174677	A Phase 2 Open-label, Prospective, Randomized Study of Inebilizumab, VIB4920, or the Combination to Evaluate Safety and Tolerability in Highly Sensitized Candidates Awaiting Kidney Transplantation From a Deceased Donor. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 16.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04174677	A1 andere Population
12.	NCT04372615	A Phase-2b, Double-Blind, Randomized Controlled Trial to Evaluate the Activity and Safety of Inebilizumab in Anti-Nmda Receptor Encephalitis and Assess Markers of Disease. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 16.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04372615	A1 andere Population
13.	NCT04524273	A Randomized, Double-blind, Multicenter, Placebo-controlled Phase 3 Study With Open-label Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Inebilizumab in Adults With Myasthenia Gravis. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 16.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04524273	A1 andere Population
14.	NCT05198557	Phase 3 Study of MT-0551 in Patients With Systemic Sclerosis (Placebo-Controlled Double-Blind Study). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 16.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05198557	A1 andere Population
15.	NCT05549258	An Open-Label Multicenter Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of Inebilizumab in Pediatric Subjects With Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 16.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05549258	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
16.	NCT05891379	Effectiveness and Safety of Inebilizumab in the Acute Phase of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders-a Multicentric, Prospective, Real Word Study. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 16.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05891379	A1 andere Population
17.	NCT05909761	An Observational Pregnancy Safety Study in Women With Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD) Exposed to UPLIZNA® (Inebilizumab-cdon) During Pregnancy. ClinicalTrials.gov. 2026. [Zugriffsdatum: 16.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05909761	A1 andere Population
18.	NCT06068829	A Multicentric, Retrospective, Real-Word Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Inebilizumab Compare With Rituximab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 16.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06068829	A1 andere Population
19.	NCT06180278	A Long-term, Open-label, Low-interventional Safety Study of Inebilizumab in the Treatment of NMOSD (N-MOMentum LT). ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 16.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06180278	A1 andere Population
20.	NCT06212245	An Open-label Single-arm Clinical Study to Assess the Efficacy and Safety of Inebilizumab in Chinese Adult Patients With Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders (NMOSD). ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 16.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06212245	A1 andere Population
21.	NCT06497374	FcRn Antagonists (Efgartigimod) for Acute Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders (NMOSD) Attack: a Phase 2, Randomized Controlled Trial.. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 16.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06497374	A1 andere Population
22.	NCT06570798	A Phase 2a, Open Label, Multicenter, Platform Trial to Assess the Safety, Tolerability, and Efficacy of Inebilizumab and Blinatumomab in Subjects With Autoimmune Diseases. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 16.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06570798	A1 andere Population
23.	NCT06590051	AMG 335 Expanded Access Program for IgG4-Related Disease. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 16.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06590051	A5 anderer Studientyp

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
24.	NCT06885957	A Registry Study on Monoclonal Antibody-Based Therapies for Aquaporin-4 Antibody-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 16.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06885957	A1 andere Population
25.	NCT06987539	A Phase 2 Open-label Multicenter Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety and Tolerability of Inebilizumab in Children From 2 Years to Less Than 18 Years of Age With Generalized Myasthenia Gravis (gMG). ClinicalTrials.gov. 2026. [Zugriffsdatum: 16.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06987539	A1 andere Population
26.	NCT07010302	A Comparative Clinical Effectiveness Trial of Rituximab Versus Ravulizumab, Inebilizumab, Satralizumab and Eculizumab To Prevent Relapses in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 16.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07010302	A1 andere Population
27.	NCT07132398	The Efficacy of Slow - Tapering Versus Rapid - Tapering Glucocorticoid Strategies in Preventing Relapses of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD) When Combined With Inebilizumab: A Multicenter, Open - Label, Randomized Parallel - Controlled Clinical Trial. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 16.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07132398	A1 andere Population
28.	NCT07159893	Study of Inectolizumab Combined With Steroid Hormone Adjustment Strategies in Treatment-naive Patients With Neuromyelitis Optica Spectrum Disease. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 16.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07159893	A1 andere Population
29.	NCT07222553	Open-label, Uncontrolled, Multicenter Trial to Evaluate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety, and Tolerability of Inebilizumab in Children From 2 Years to Less Than 18 Years of Age With Immunoglobulin G4-related Disease (IgG4-RD). ClinicalTrials.gov. 2026. [Zugriffsdatum: 16.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07222553	A1 andere Population
Clinical Trials Information System (CTIS)			
30.	2023-504686-23-00	A Phase-2b, Double-Blind, Randomized Controlled Trial To Evaluate The Activity And Safety Of Inebilizumab In Anti-Nmda Receptor Encephalitis And Assess Markers Of Disease (Extinguish). CTIS. 2023. [Zugriffsdatum: 16.12.2025]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504686-23-00	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
31.	2023-510006-40-00	A Randomized, Double-Blind, Multicenter, Placebo-Controlled Phase 3 Study with Open-Label Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Inebilizumab in Adults with Myasthenia Gravis [VIB0551.P3.S1 MINT]. CTIS. 2020. [Zugriffsdatum: 16.12.2025]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-510006-40-00	A1 andere Population
32.	2023-510007-22-00	An Open-label Multicenter Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of Inebilizumab in Pediatric Subjects with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. CTIS. 2023. [Zugriffsdatum: 16.12.2025]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-510007-22-00	A1 andere Population
EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)			
33.	2009-016378-34	An Open Label, Phase 1/2 Study of MEDI-551, a Humanized Monoclonal Antibody Directed Against CD19, in Adult Subjects With Relapsed or Refractory Advanced B-Cell Malignancies. EU-CTR. 2010. [Zugriffsdatum: 16.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-016378-34	A1 andere Population
34.	2011-002565-38	A Phase 2 Randomized Open-label Study of MEDI-551 in Adults With Relapsed or Refractory DLBCL. EU-CTR. 2012. [Zugriffsdatum: 16.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2011-002565-38	A1 andere Population
35.	2011-002566-21	A Phase 2 Open-label Study of MEDI-551 and Bendamustine vs Rituximab and Bendamustine in Adults With Relapsed or Refractory CLL. EU-CTR. 2012. [Zugriffsdatum: 16.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2011-002566-21	A1 andere Population
36.	2014-000253-36	A Double-masked, Placebo-controlled Study with Open-label Period to Evaluate the Efficacy and Safety of MEDI-551 in Adult Subjects with Neuromyelitis Optica and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 16.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-000253-36	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
37.	2020-000949-14	A Randomized, Double-Blind, Multicenter, Placebo-Controlled Phase 3 Study With Open-Label Period To Evaluate The Efficacy And Safety Of Inebilizumab In Adults With Myasthenia Gravis. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 16.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-000949-14	A1 andere Population
38.	2021-003528-33	An Open-label Multicenter Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of Inebilizumab in Pediatric Subjects with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 16.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-003528-33	A1 andere Population

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-79 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 4-79 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sofern Informationen zur Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 beziehungsweise 4.3.2.1 genannten Studie im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage

der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-79 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MITIGATE

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Die Studie MITIGATE ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Inebilizumab bei IgG4-RD.</p> <p><u>Primäres Studienziel</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der Wirksamkeit von Inebilizumab bei der Verringerung des Risikos eines Krankheitsschubs bei Patientinnen und Patienten mit IgG4-RD <p><u>Sekundäre Studienziele</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung des Effekts von Inebilizumab auf andere Messgrößen der Krankheitsaktivität • Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Inebilizumab bei Patientinnen und Patienten mit IgG4-RD <p><u>Explorative Studienziele</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Charakterisierung der Pharmakokinetik (PK) von Inebilizumab bei Patientinnen und Patienten mit IgG4-RD • Charakterisierung der primären pharmakodynamischen Wirkung von Inebilizumab bei Patientinnen und Patienten mit IgG4-RD • Untersuchung der Wirkung von Inebilizumab auf andere Messgrößen der Krankheitsaktivität • Bewertung der Wirkung von Inebilizumab auf die Nutzung von Gesundheitsressourcen bei Patientinnen und Patienten mit IgG4-RD • Bewertung der Wirkung von Inebilizumab auf zirkulierende Immunglobuline • Bewertung der Auswirkung von Inebilizumab auf die Komplementkomponenten und den Enhanced Liver Fibrosis (ELF)-Score • Bewertung der Auswirkung von Inebilizumab auf andere krankheitsrelevante Messgrößen, einschließlich anderer Immunzellpopulationen, Biomarker und Genexpression bei Patientinnen und Patienten mit IgG4-RD • Bewertung der Beziehung zwischen genetischen Variationen, Krankheitsaktivität und Wirksamkeit
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Die Studie MITIGATE ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, laufende Phase-III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Inebilizumab bei IgG4-RD.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die Studie umfasste eine Screeningphase (bis zu 28 Tage), eine 52-wöchige RCP, eine optionale 3-jährige OLP und eine 2-jährige SFUP nach der letzten Gabe des Prüfpräparats für Patientinnen und Patienten, die nicht an der OLP teilgenommen haben oder die die Behandlung während der OLP abgebrochen haben.</p> <p>Die Randomisierung der Patientinnen und Patienten erfolgte stratifiziert nach IgG4-RD-Manifestation (d. h. neu diagnostiziert vs. rezidivierend) und im Verhältnis 1:1 über ein IXRS in eine von 2 verblindeten Behandlungsgruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inebilizumab oder • Placebo.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Es sind 9 CSP Amendments und 3 SAP Amendments mit den folgenden relevanten Änderungen bekannt.</p> <p><u>Original CSP (10.12.2019)</u> <u>CSP Amendment 1 (25.02.2020)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die maximale Stichprobengröße und das Verfahren zur erneuten Schätzung wurden präzisiert. • Das sekundäre Sicherheitsziel und der Endpunkt wurden aktualisiert, um klarzustellen, dass Daten zu UE, die sowohl während der 52-wöchigen RCP als auch während der OLP gesammelt wurden, zur Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Inebilizumab verwendet werden. • Die Bewertung des ELF-Scores wurde zu einem explorativen Ziel hinzugefügt und der zugehörige Endpunkt wurde geändert, um den ELF-Score einzubeziehen. • Die Veränderungen der T-Zellen und der natürlichen Killerzellen (NK) gegenüber dem Ausgangswert wurden als explorative Endpunkte gestrichen. • Ein explorativer Endpunkt für die OLP-Wirksamkeitsdaten wurde hinzugefügt: Jährliche Schubrate für behandelte und durch ein AC bestimmte Schübe während der OLP. • Es wurde eine Formulierung hinzugefügt, um die Absicht zu verdeutlichen, alle Patientinnen und Patienten in der OLP bis zum Ende der OLP auf Sicherheit und Wirksamkeit zu untersuchen; mindestens 6 Monate nach der letzten Dosis. • Das Einschlusskriterium 4 wurde geändert, um klarzustellen, dass sowohl die Einschluss- als auch die Ausschlusskriterien für die ACR/EULAR-Klassifizierungskriterien erfüllt sein müssen. • Geänderte Ereignisse, die ein Absetzen des Prüfpräparats erfordern: Hinzufügung von „Jede SUE einer Immunkomplexerkrankung“, Ersetzung von „Jede SUE des Grades 4“ und „Jede Infektion des Grades 4“ durch „Jedes lebensbedrohliche UE (Grad 4)“, Entfernung von „Jede infusionsbedingte Reaktion des Grades 3“, Hinzufügung von „Jedes UE des Grades 3“ mit aufgelisteten Ausnahmen. <p><u>CSP Amendment 2 (30.03.2020)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Beschreibung der Stratifizierung wurde dahingehend präzisiert, dass sie nach IgG4-RD-Manifestation erfolgt (d. h. neu diagnostiziert vs. rezidivierend).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Dem Text des Einschlusskriteriums Nr. 8 wurde hinzugefügt: „Frauen im gebärfähigen Alter müssen beim Screening einen negativen Serum-Schwangerschaftstest aufweisen“. • Die Definition der Rate von UE pro 100 Personenjahre unter Risiko wurde aktualisiert zu: (Gesamtzahl der UE)/(Gesamtzahl der Personenjahre) × 100. • Die Liste der Subgruppenanalysen wurde um einen Stratifikationsfaktor ergänzt. <p><u>CSP Amendment 3 (16.04.2020)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung der identifizierten Risiken um Neutropenie, Arthralgie und reduzierte Immunglobulinspiegel. <p><u>CSP Amendment 7 (16.08.2021)</u></p> <p>CSP Amendment 7 beinhaltet die Amendments 4 (06.05.2020), 5 (22.06.2020) und 6 (19.11.2020), welche zuvor in Japan (4/5) und China (6) umgesetzt wurden. Deshalb wird auf die Darstellung von Amendment 4 – 6 hier verzichtet.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung der Fallzahl auf „Etwa 160 Patientinnen und Patienten werden randomisiert und dosiert“. • Aktualisierung, um Visiten aus der Ferne unter außergewöhnlichen Umständen (aufgrund von COVID-19-Beschränkungen oder anderen Gründen) zu ermöglichen. Text hinzugefügt „Die Gesamtdauer der Glukokortikoid-Behandlung muss mindestens 3 Wochen betragen und darf 8 Wochen vor der Randomisierung nicht überschreiten“. • Text hinzugefügt für Einschlusskriterium 4 „Ein Organ muss die Anforderungen der ACR/EULAR-Klassifizierungskriterien erfüllen; das zweite Organ wird von der Prüferin bzw. vom Prüfer definiert“. • Änderung des Textes für Einschlusskriterium 8: Der Text wurde aktualisiert in „Ein Kondom mit Spermizid (wenn Spermizid verfügbar ist)“. • Ausschlusskriterium 5 wird geändert, um die Anforderung zu streichen, dass die B-Zellzahl \geq LLN bei Patientinnen und Patienten sein muss, die im Zeitraum von 6 bis 12 Monaten vor dem Screening ein B-Zell-depletierendes Mittel erhalten haben. • Ausschlusskriterium 19 schließt Patientinnen und Patienten mit Cluster of differentiation 19 (CD19)+ B-Zellen $<$ 40 Zellen/μl beim Screening aus; ein Ausschlusswert kann wiederholt werden. • Die Ausschlusskriterien für die Prothrombinzeit wurden auf $>$ 1,2 x ULN aktualisiert und es wurde hinzugefügt, dass Patientinnen und Patienten, die aufgrund von Vorhofflimmern antikoaguliert sind und Aspartat-Aminotransferase (AST)- und Alanin-Aminotransferase (ALT)-Werte \leq 2 x ULN haben, nicht ausgeschlossen sind. • Ausgeschlossen werden Patientinnen und Patienten mit Gesamtimoglobulinen $<$ 600 mg/dl. • IgG, IgM, IgA und Gesamtimoglobuline werden zu den Screening-Tests hinzugefügt. • Aktualisierung von Einschlusskriterium 21, um klarzustellen, dass Patientinnen und Patienten mit bekannten positiven anti-neutrophilen zytoplasmatischen Antikörpern (anti-neutrophil

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>cytoplasmatic antibody, ANCA), die gegen Proteinase 3 oder Myeloperoxidase gerichtet sind, auf der Grundlage von Patientenakten ausgeschlossen werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • ANCA wird aus den Labortests gestrichen, die beim Screening durchgeführt werden, und andere Hinweise auf ANCA-Tests werden gestrichen. • IgG4-Werte und B-Zell-Tests werden zu den Tests hinzugefügt, die bei einem erneuten Screening nicht durchgeführt werden müssen. • Aktualisierung der Kriterien zum Rescreening zu „Patientinnen und Patienten werden nicht ersetzt“. • Aktualisierung des Zeitplans für OLP-Bewertungen und -Verfahren. • Aktualisierung von Ausschlusskriterium 2, um Patientinnen und Patienten auszuschließen, die „in den letzten 6 Monaten vor der Aufnahme in das OLP eine B-Zell-depletierende Therapie (z. B. Rituximab, Ocrelizumab, Obinutuzumab, Ofatumumab, handelsübliches Inebilizumab) erhalten haben“. • Der Text wurde aktualisiert, um zu präzisieren, dass in bestimmten Fällen Sicherheitslabortests in einem zugelassenen lokalen Labor mit Genehmigung des Sponsors durchgeführt werden können, auch wenn das Ausschlusskriterium die Verwendung des Zentrallabors vorschreibt. Fälle, in denen ein lokales Labor mit Genehmigung des Sponsors verwendet wird, gelten nicht als Protokollabweichungen. • Hinzufügung des Textes „Patientinnen und Patienten, die die Prüfmedikation während des RCP abbrechen, können für die Teilnahme am OLP infrage kommen, wenn sie bestimmte Kriterien erfüllen“. • Der Name der juristischen Person, die die Prüfmedikation herstellt, wurde geändert. Hinzufügen eines alternativen Placebo-Herstellers. • Der Text wurde aktualisiert zu „Orale Glukokortikoid-Behandlung für ≤ 2 Wochen (für jeden Zweck)“ und „Glukokortikoide in einer Dosis von $\leq 2,5$ mg Prednison oder Äquivalent zur Behandlung von Nebenniereninsuffizienz (Mineralokortikoide sind zulässig) oder Unverträglichkeit der Kortikosteroid-Reduktion (in diesem Fall sollte die Reduktion der Steroide je nach Verträglichkeit fortgesetzt werden). Glukokortikoide in beliebiger Dosierung sollten nicht zur Vorbeugung von IgG4-RD-bedingten Schüben fortgesetzt werden“. • Die Definition der SUE wurde aktualisiert und enthält nun: „Ein Krankenhausaufenthalt zur wahlweisen oder geplanten Behandlung einer bereits bestehenden Erkrankung, die sich gegenüber dem Ausgangswert nicht verschlechtert hat, wird nicht als SUE betrachtet“. • Die Definition des Schweregrads oder der Intensität wurde aktualisiert und enthält nun: „Die Bestimmung des Schweregrads von Ereignissen, die nicht in den CTCAE-Kriterien aufgeführt sind, sollte vom Prüfarzt oder der Prüfarztin auf der Grundlage des ärztlichen Urteils und der hier definierten Schweregradkategorien von Grad 1 bis Grad 5 vorgenommen werden, wobei der maximale Schweregrad aufgezeichnet wird“.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • „IgG4-RD Flare Evaluation and Criteria“ Dokument wurde dem CSP hinzugefügt. <p><u>CSP Amendment 8 (30.06.2022)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verlängerung der OLP von 365 Tagen auf 1.095 Tage; Follow-up für 730 Tage nach Absetzen der Prüfmedikation; die maximale Gesamtdauer entspricht nun 2.273 Tage. • Kriterium hinzugefügt, das Patientinnen und Patienten mit Schilddrüsenkarzinom zulässt, bei denen eine Operation durchgeführt wurde und keine Anzeichen für eine aktive Erkrankung vorliegen für Kriterium 4. • Hinzufügung der Formulierung, dass Visite 9 (D183, eine Dosierungsvisite) unter bestimmten Umständen mit vorheriger Genehmigung des Sponsors verschoben werden kann, und Hinzufügung von Anweisungen für Patientinnen und Patienten, die die Prüfmedikation während der RCP absetzen. • Die Formulierung, dass Patientinnen und Patienten, die während der RCP eine ausgeschlossene B-Zell-depletierende Therapie erhalten haben, unter bestimmten Bedingungen an der OLP teilnehmen können, wurde entfernt. • Verlängerung der SFUP von 90 Tage auf 2 Jahre nach Abbruch der Prüfmedikation. • Es wurde eine Formulierung hinzugefügt, die unter außergewöhnlichen Umständen die Verwendung lokaler Laborergebnisse zu Screening-Zwecken mit vorheriger Genehmigung durch den Sponsor erlaubt. • Verlängertes Follow-up nach Absetzen des Prüfpräparats für bestimmte Laborwerte und Sicherheitsereignisse. • Die Beendigung der OLP wurde als Zeitpunkt für den Abschluss der Studie gestrichen und festgelegt, dass die Studie endet, wenn der letzte Patient oder die letzte Patientin alle im CSP festgelegten Visiten absolviert hat. • Es wurde ein Text hinzugefügt, der besagt, dass UE von besonderem Interesse innerhalb von 24 Stunden nach Bekanntwerden gemeldet werden müssen, unabhängig von ihrer Schwere oder ihrem Zusammenhang mit dem Prüfpräparat. <p><u>CSP Amendment 9 (15.06.2023)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierter Name und Adresse des Sponsors • Aktualisierte Definition der schubfreien Komplettremission, um entweder einen IgG4-RD RI-Score = 0 oder die Feststellung des Prüfarztes oder der Prüfarztin, dass keine aktive Erkrankung bei der Visite in Woche 52 vorliegt, einzuschließen. • Für den sekundären Endpunkt „Anteil der Patientinnen und Patienten, die zu Woche 52 eine schubfreie Komplettremission erreichten“ wurde der Ausdruck „behandlungsfrei“ hinzugefügt. • Ein neuer sekundärer Hauptendpunkt wurde hinzugefügt: Der „Anteil der Patientinnen und Patienten, die in Woche 52 eine schubfreie, kortikosteroidfreie Komplettremission erreichten“. Die Analysen für die „Schubfreie Komplettremission“ wurden geändert.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Ein sekundärer Hauptendpunkt (Zeit bis zur Behandlung einer neuen oder sich verschlimmernden Krankheitsaktivität durch die Prüferärztin oder den Prüferarzt, unabhängig von der AC-Bestimmung eines Krankheitsschubs) wurde zu einem nicht-zentralen sekundären Endpunkt. Ein neuer sekundärer Endpunkt (schubfreie, kortikosteroidfreie Komplettremission) wurde stattdessen zu einem wichtigen sekundären Endpunkt erklärt. <p><u>CSP Amendment 9.1 (08.08.2023)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Für den sekundären Endpunkt „Anteil der Patientinnen und Patienten, die zu Woche 52 eine schubfreie Komplettremission erreichen“ wurde der Ausdruck „behandlungsfrei“ hinzugefügt. • Ein neuer sekundärer Hauptendpunkt wurde hinzugefügt: Der „Anteil der Patientinnen und Patienten, die in Woche 52 eine schubfreie, kortikosteroidfreie Komplettremission erreichen“. • Die Analysen für die „Schubfreie Komplettremission“ wurden geändert. • Ein sekundärer Hauptendpunkt (Zeit bis zur Behandlung einer neuen oder sich verschlimmernden Krankheitsaktivität durch die Prüferärztin oder den Prüferarzt, unabhängig von der AC-Bestimmung des Krankheitsschubs) wurde zu einem nicht-zentralen sekundären Endpunkt. Ein neuer sekundärer Endpunkt (schubfreie, kortikosteroidfreie Komplettremission) wurde stattdessen zu einem wichtigen sekundären Endpunkt erklärt. <p><u>Original SAP (10.07.2020)</u></p> <p><u>SAP Amendment 1 (08.08.2023)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisiert per CSP Version 9 (08.08.2023). Die wichtigsten Aktualisierungen sind <ul style="list-style-type: none"> ○ Änderung der wichtigsten sekundären Endpunkte und der Analysen. ○ Änderung der OLP auf 3 Jahre und Hinzufügen von SFUP. <p><u>SAP Amendment 2 (18.12.2023)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gemäß den Kommentaren der Food and Drug Administration (FDA)-Überprüfung: <ul style="list-style-type: none"> ○ Aktualisierte Methode zur Anpassung der Multiplizität ○ Aktualisiertes Analysefenster <p><u>SAP Amendment 3 (15.05.2024)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Analysen wurden aus dem Abschnitt PK entfernt. Der Sponsor wird PK/Pharmakodynamik- und Expositions-Wirkungs-Analysen nach Bedarf durchführen. <p>Die Einschränkung der Daten für das „Any Inebilizumab Analysis Set“ wurde aufgehoben. Das „Any Inebilizumab Analysis Set“ wurde aktualisiert, um Daten für alle Patientinnen und Patienten zu enthalten, die eine beliebige Dosis von Inebilizumab während der Studie erhalten haben.</p>
4	Probanden / Patienten	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Männliche oder weibliche Erwachsene, die in der jeweiligen Region das Alter der Mündigkeit erreicht haben (z. B. ≥ 18 Jahre in den USA). 2. Schriftliche Einwilligung nach Aufklärung und alle örtlich erforderlichen Genehmigungen (z. B. Datenschutz), die von der Patientin oder dem Patienten vor der Durchführung protokollbezogener Verfahren, einschließlich des Screenings, eingeholt wurden. 3. Klinische Diagnose von IgG4-RD 4. Erfüllung der ACR/EULAR-Klassifizierungskriterien 2019, wie vom unabhängigen Zulassungsausschuss festgelegt, der sich aus Ärzten mit Fachkenntnissen in der Diagnose und Behandlung von Patienten mit IgG4-RD zusammensetzt. Insbesondere müssen die Patientinnen und Patienten die Eingangsvoraussetzungen der Klassifizierungskriterien erfüllen (einschließlich der Beteiligung eines der folgenden Organe: Bauchspeicheldrüse, Gallengänge/Gallenbaum, Augenhöhlen, Lungen, Nieren, Tränendrüsen, Hauptspeicheldrüsen, Retroperitoneum, Aorta, Pachymeninx oder Schilddrüse [Riedel-Thyreoiditis]), dürfen keine der Ausschlusskriterien der Klassifizierungskriterien erfüllen und müssen mindestens 20 Einschlusspunkte der Klassifizierungskriterien erreichen. 5. Auftreten (oder kürzliche Manifestation) eines IgG4-RD-Schubs, der den Beginn oder die Fortsetzung einer Glukokortikoid-Behandlung zum Zeitpunkt der Einwilligungserklärung erfordert. Dieses Kriterium kann auf 2 Arten erfüllt werden: <ul style="list-style-type: none"> • Eine Glukokortikoid-Therapie für einen kürzlich aufgetretenen IgG4-RD-Schub, der vor der Einwilligungserklärung maximal 4 Wochen lang mit einer Dosis von höchstens 60 mg/Tag Prednison oder Äquivalent und am Tag vor der Randomisierung mit 20 mg/Tag Prednison oder Äquivalent behandelt wurde, oder • aktive Erkrankung, die zum Zeitpunkt der Einwilligungserklärung nicht behandelt wird, mit geplanter Einleitung einer Behandlung des Krankheitsschubs mit Glukokortikoiden in einer Höchstdosis von 60 mg/Tag Prednison oder Äquivalent und mit einem Plan, am Tag vor der Randomisierung mit einer Dosis von 20 mg/Tag Prednison oder Äquivalent behandelt zu werden, bei einer Gesamtdauer der Glukokortikoid-Behandlung während des Screening-Zeitraums von mindestens 3 Wochen zum Zeitpunkt der Randomisierung. <p>Diese Glukokortikoid-Therapie kann entweder neu begonnen werden oder von einer Erhaltungsdosis von ≤ 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent erhöht werden. Patientinnen und Patienten, die bis zur zweiten Visite nicht auf 20 mg/Tag Prednison oder Äquivalent reduziert werden können, dürfen nicht randomisiert werden. Die Gesamtdauer der Glukokortikoid-Behandlung muss mindestens 3 Wochen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>betragen und darf 8 Wochen vor der Randomisierung nicht überschreiten.</p> <ol style="list-style-type: none"> 6. IgG4-RD, die zu irgendeinem Zeitpunkt im Verlauf mindestens 2 Organe/Körperstellen betrifft, mit entsprechender Dokumentation. Ein Organ muss die Anforderungen der ACR/EULAR-Klassifizierungskriterien (Einschlusskriterium 4) erfüllen; das zweite Organ wird von der Prüferärztin oder dem Prüferarzt definiert. 7. Bereitschaft und Fähigkeit zur Einhaltung des CSP, zur Durchführung der Studienbeurteilungen und zur Beendigung des Studienzeitraums. 8. Nicht sterilisierte männliche Patienten, die mit einer weiblichen Partnerin im gebärfähigen Alter sexuell aktiv sind, müssen vom ersten Tag bis zum Ende der Studie ein Kondom mit Spermizid verwenden (sofern ein Spermizid verfügbar ist) und sich verpflichten, diese Vorsichtsmaßnahmen noch mindestens 6 Monate nach der letzten Dosis der Prüfmedikation zu verwenden. <p>Frauen im gebärfähigen Alter müssen beim Screening einen negativen Serumschwangerschaftstest vorweisen. Frauen im gebärfähigen Alter, die mit einem nicht sterilisierten männlichen Partner sexuell aktiv sind, müssen ab Unterzeichnung der Einwilligungserklärung eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden und sich verpflichten, diese bis zum Ende der SFUP der Studie und mindestens 180 Tage nach der letzten Dosis der Prüfmedikation beizubehalten. Die Einstellung der Verhütung nach diesem Zeitpunkt sollte mit einer zuständigen Ärztin oder einem zuständigen Arzt besprochen werden. Regelmäßige Abstinenz, die Rhythmusmethode und die Entzugsmethode sind keine akzeptablen Methoden der Empfängnisverhütung. Den Partnerinnen (im gebärfähigen Alter) der männlichen Patienten wird empfohlen, eine andere hochwirksame Verhütungsmethode als eine Barrieremethode anzuwenden.</p> <p>Frauen im gebärfähigen Alter sind definiert als diejenigen, die nicht chirurgisch steril sind (d. h. eine chirurgische Sterilisation umfasst eine bilaterale Tubenligatur, eine bilaterale Oophorektomie oder eine Hysterektomie) oder die nicht postmenopausal sind (definiert als 12 Monate ohne Menstruation ohne alternative medizinische Ursache und ein Follikel-stimulierendes Hormon innerhalb des postmenopausalen Bereichs, wie vom klinischen Labor festgestellt).</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Schwere kardiovaskuläre, respiratorische, endokrine, gastrointestinale, hämatologische, neurologische, psychiatrische oder systemische Erkrankungen oder sonstige Erkrankungen, die nach Ansicht der Prüferärztin oder des Prüferarztes ein inakzeptables Komplikationsrisiko für die Patientin oder den Patienten darstellen, die Auswertung der Prüfmedikation beeinträchtigen oder die Interpretation der Patientensicherheit oder der Studienergebnisse erschweren würden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> 2. Transplantation eines festen Organs oder einer zellbasierten Transplantation in der Vorgeschichte. 3. Bekannte Immunschwächekrankheit. 4. Aktive bösartige Erkrankungen oder bösartige Erkrankung in der Vorgeschichte, die innerhalb der letzten 10 Jahre aktiv war, mit folgenden Ausnahmen: <ul style="list-style-type: none"> • In-situ-Karzinom des Gebärmutterhalses nach scheinbar kurativer Therapie > 12 Monate vor dem Screening, • Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom der Haut nach scheinbar kurativer Therapie, • Prostatakarzinom, das mit radikaler Prostatektomie oder Strahlentherapie in kurativer Absicht behandelt wurde, > 3 Jahre vor dem Screening und ohne bekanntes Rezidiv oder laufende Behandlung, oder • Schilddrüsenkarzinom, das operiert wurde und bei dem es keine Anzeichen für eine aktive Erkrankung gibt. 5. Erhalt einer biologischen B-Zell-depletierenden Therapie (z. B. Rituximab, Ocrelizumab, Obinutuzumab, Ofatumumab, Inebilizumab) in den letzten 6 Monaten vor dem Screening. 6. Erhalt einer nicht depletierenden B-Zell-gerichteten Therapie (z. B. Belimumab), Abatacept oder eines anderen biologischen Immunmodulators innerhalb der letzten 6 Monate vor dem Screening. 7. Erhalt von nicht biologischen DMARD oder anderen Immunsuppressiva als Glukokortikoide (z. B. Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil, Methotrexat, andere) innerhalb von 4 Wochen vor dem Screening. 8. Einnahme eines Prüfpräparats < 12 Wochen oder < 5 Halbwertszeiten des Arzneimittels (je nachdem, welcher Zeitraum länger ist) vor dem Screening. 9. Unfähigkeit, die Glukokortikoid-Therapie bis 8 Wochen nach der Randomisierung abzusetzen (außer ≤ 2,5 mg/Tag Prednison oder Äquivalent zur Behandlung von Nebenniereninsuffizienz oder Unverträglichkeit des Ausschleichens) nach Ansicht der Prüffärztin oder des Prüfarztes. 10. Erhalt eines Lebendimpfstoffs oder eines lebenden therapeutischen Infektionserregers innerhalb der letzten 2 Wochen vor dem Screening. 11. Schwangerschaft, Stillzeit oder die Absicht, schwanger zu werden, innerhalb von 6 Monaten nach der letzten Dosis der Prüfmedikation. 12. Positiver Test auf eine Hepatitis-B- oder Humanes Immundefizienzvirus (HIV)-Infektion oder vorherige Behandlung dieser Infektionen. Ein positiver Test auf Hepatitis B ist der Nachweis entweder (1) des Hepatitis-B-Oberflächenantigens (hepatitis-B-surface-antigen, HBsAg) oder (2) des Hepatitis-B-Core-Antikörpers (hepatitis-B-core-antibody, HBcAb); und nur in Japan (3) des Hepatitis-B-Oberflächenantikörpers (hepatitis-B-surface-antibody, HBsAb). 13. Anamnese einer unbehandelten Hepatitis-C-Infektion oder positiver Antikörpertest auf das Hepatitis-C-Virus (HCV), es sei denn, die Patientin oder der Patient gilt nach einer antiviralen Therapie als geheilt und hat mindestens 24 Wochen nach Abschluss der Behandlung eine HCV-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze im Studienzentrum oder im Zentrallabor.</p> <p>14. Nachweis einer aktiven Tuberkulose (TB) oder eines hohen TB-Risikos aufgrund von:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktive TB oder unbehandelte/unvollständig behandelte latente TB in der Vorgeschichte. Patientinnen und Patienten mit aktiver oder latenter Tuberkulose in der Vorgeschichte, bei denen der Abschluss der Behandlung gemäß den örtlichen Richtlinien dokumentiert ist, können aufgenommen werden. • Kurz zurückliegender (≤ 12 Wochen vor dem Screening) enger Kontakt mit einer Person mit aktiver TB (enger Kontakt ist definiert als ≥ 4 Stunden/Woche oder Leben im selben Haushalt oder in einem Haus, in dem eine Person mit aktiver TB häufig zu Besuch ist). • Anzeichen oder Symptome, die bei der Anamnese oder körperlichen Untersuchung auf aktive TB hindeuten könnten. • Positives, unbestimmtes oder ungültiges Testergebnis des Interferon-Gamma-Freisetzungstests beim Screening, es sei denn, es wurde zuvor gegen TB behandelt. Patientinnen und Patienten mit einem unbestimmten Testergebnis können den Test einmal wiederholen, aber wenn auch der Wiederholungstest unbestimmt ist, wird die Patientin oder der Patient ausgeschlossen. • Röntgenaufnahme des Brustkorbs, Computertomografie oder Kernspintomografie der Brust, die eine mögliche Diagnose einer TB nahelegen oder darauf hindeuten, dass eine Abklärung auf TB in Betracht gezogen werden sollte; alle Patientinnen und Patienten müssen innerhalb von 6 Monaten vor der Einwilligung oder während des Screenings eine Lungenbildgebung mit akzeptablem Ergebnis erhalten haben. <p>15. Vorgeschichte von mehr als einer Episode von Herpes zoster (jeglicher Grad) und/oder einer anderen definitiven oder wahrscheinlichen opportunistischen Infektion in den 12 Monaten vor dem Screening.</p> <p>16. Bekannte Allergie oder Reaktion auf einen Bestandteil der Inebilizumab-Formulierung oder Anaphylaxie auf eine humane Gammaglobulin-Therapie in der Vorgeschichte.</p> <p>17. Allergie gegen oder Unverträglichkeit von im CSP vorgeschriebenen Behandlungen, einschließlich Arzneimittel zur Prophylaxe von Infusionsreaktionen (fiebersenkende Mittel wie Paracetamol/Acetaminophen oder Äquivalent, Diphenhydramin oder Äquivalent und Methylprednisolon oder Äquivalent).</p> <p>18. eGFR < 30 ml/min/1,73 m² nach der MDRD-Gleichung.</p> <p>19. Bluttests beim Screening, die eines der folgenden Kriterien erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hämoglobin $< 7,5$ g/dl • Neutrophile Granulozyten $< 1.200/\text{mm}^3$ • Thrombozyten $< 110 \times 10^9/\text{l}$ • Eosinophilenzahl $> 3.000/\text{mm}^3$ • Prothrombinzeit $> 1,2 \times \text{ULN}$; Patientinnen und Patienten, die aufgrund von Vorhofflimmern antikoaguliert sind und

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>AST- und ALT-Werte $\leq 2 \times$ ULN haben, sind jedoch nicht ausgeschlossen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtimmunoglobuline < 600 mg/dl • CD19-positive B-Zellen beim Screening < 40 Zellen/μl; ein ausschließender Wert kann wiederholt werden. <p>20. Patientinnen und Patienten mit den folgenden abnormen Leberfunktionstests ohne hepatobiliäre IgG4-RD-Aktivität:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AST $> 2 \times$ ULN • ALT $> 2 \times$ ULN • Gesamtbilirubin (TBL) $> 2 \times$ ULN, es sei denn, AST, ALT und Hämoglobin liegen im Normalbereich des Zentrallabors und die Patientin oder der Patient hat eine bekannte Vorgeschichte des Gilbert-Syndroms. <p>oder</p> <p>Patientinnen und Patienten mit den folgenden abnormen Leberfunktionstests bei Vorliegen einer hepatobiliären IgG4-RD-Aktivität:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AST $> 10 \times$ ULN • ALT $> 10 \times$ ULN • TBL $> 5 \times$ ULN • Screening Leberfunktionstests können vor der Randomisierung wiederholt werden, damit anormale Werte aufgrund hepatobiliärer IgG4-RD-Aktivität auf die Behandlung mit Glukokortikoiden ansprechen können. <p>21. Bekannte positive ANCA, die gegen Proteinase 3 oder Myeloperoxidase gerichtet sind, basierend auf den Unterlagen der Patientin oder des Patienten.</p> <p>22. Alkohol- oder Drogenmissbrauch in der Vorgeschichte, der nach Ansicht der Prüferin oder des Prüfers die Sicherheit der Patientin oder des Patienten oder die Einhaltung der Visiten beeinträchtigen oder die Sicherheits- oder andere Studienbeurteilungen beeinträchtigen könnte.</p> <p>23. Aktive, klinisch signifikante Infektion zum Zeitpunkt der Randomisierung (die Gabe der Prüfmedikation kann bis zur Genesung aufgeschoben werden, wenn sie innerhalb des Screening-Fensters liegt, andernfalls kann die Patientin oder der Patient erneut untersucht werden).</p> <p>24. Teilnahme an einer klinischen Studie, die einen pharmakologischen Eingriff beinhaltet.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde in 46 Zentren in den folgenden 16 Ländern durchgeführt: Argentinien, Australien, China, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Japan, Kanada, Mexiko, Niederlande, Polen, Spanien, Türkei, USA und UK.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Behandlung während der RCP:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inebilizumab-Arm: Die Patientinnen und Patienten erhalten eine Infusion von Inebilizumab 300 mg i.v. an Tag 1, Tag 15 und in Woche 26 • Kontrollarm: Die Patientinnen und Patienten erhalten eine Infusion mit Placebo an Tag 1, Tag 15 und in Woche 26. <p>Behandlung während der OLP:</p> <p>Patientinnen und Patienten, die die RCP abschlossen, erhielten die Möglichkeit, an einer 3-jährigen OLP teilzunehmen.</p> <p>Die Patientinnen und Patienten, die zuvor in den Inebilizumab-Arm randomisiert wurden, erhielten an OLP-Tag 1 Inebilizumab und an</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>OLP-Tag 15 Placebo, danach Inebilizumab alle 6 Monate bis zum Ende der OLP.</p> <p>Die Patientinnen und Patienten, die zuvor in den Kontrollarm randomisiert wurden, erhielten an OLP-Tag 1 und an OLP-Tag 15 Inebilizumab; danach Inebilizumab alle 6 Monate bis zum Ende der OLP.</p>
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p><u>Primärer Endpunkt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum ersten behandelten und durch ein AC bestimmten IgG4-RD-Schub innerhalb der 52-wöchigen RCP <p><u>Sekundäre Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Jährliche Schubrate für behandelte und durch ein AC bestimmte IgG4-RD-Schübe • Anteil der Patientinnen und Patienten, die zu Woche 52 eine schubfreie und behandlungsfreie Komplettremission erreichten • Anteil der Patientinnen und Patienten, die zu Woche 52 eine schubfreie und kortikosteroidfreie Komplettremission erreichten • Zeit bis zum Beginn der ersten Behandlung bei neuer oder sich verschlimmernder Krankheitsaktivität innerhalb der RCP, unabhängig von der Bestimmung eines Krankheitsschubs durch ein AC • Jährliche Schubrate für durch ein AC bestimmte IgG4-RD-Schübe, unabhängig ihrer Behandlung • Behandlung mit Glukokortikoiden bei IgG4-RD-Schüben oder zur Erhaltung (Gesamtdosierung) • Häufigkeit von UE, SUE und UE von besonderem Interesse während der 52-wöchigen RCP und während der OLP • Anti-Inebilizumab-Antikörperbildung <p><u>Explorative Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Serumkonzentration von Inebilizumab und nicht-kompartimentelle PK-Parameter • Veränderungen der peripheren B-Zellzahlen gegenüber dem Ausgangswert, einschließlich der Gesamtzahl der B-Zellen und der B-Zell-Untergruppen • Veränderung der allgemeinen Krankheitsaktivität gemäß PhGA VAS im Vergleich zur Baseline • Veränderungen der Funktionsfähigkeit und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patientinnen und Patienten, gemessen anhand der Veränderungen im Vergleich zur Baseline in den folgenden Bereichen: <ul style="list-style-type: none"> ○ SF-36 ○ FACIT-Fatigue ○ Krankheitsempfinden gemäß PGA VAS • Jährliche Schubrate für behandelte und durch ein AC bestimmte IgG4-RD-Schübe während der OLP • Nutzung von Gesundheitsressourcen: Die Anzahl der Hospitalisierungen, der Tage im Krankenhaus, der Tage auf der Intensivstation, der Notaufnahmen, der nicht-studienbezogenen Arztbesuche, der Hausbesuche (Ärztin/Arzt)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>oder Pflegepersonal), der krankheitsbezogenen bildgebenden Verfahren und der krankheitsbezogenen Eingriffe/Operationen (Stenting, Sonstiges)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der Immunglobulinspiegel (IgG, IgG-Subklassen einschließlich IgG4, IgM, IgA, IgE und Gesamt-Immunglobuline) gegenüber Baseline • Veränderungen der Serumspiegel der Komplementkomponenten C3 und C4 sowie des ELF-Scores gegenüber Baseline • Veränderungen gegenüber Baseline in: <ul style="list-style-type: none"> ○ Blutgenexpressionsprofilen ○ Serum-Biomarkerexpression (z. B. entzündungsbezogene Zytokine/Chemokine) • Analyse genetischer Veränderungen im Zusammenhang mit der Krankheitsaktivität und dem Ansprechen auf die Behandlung
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe 3b
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Insgesamt waren 39 Krankheitsschübe erforderlich, um eine relative Risikoreduktion von 65 % für den Zeitraum Tag 1 (Dosierung) bis zum Auftreten eines Krankheitsschubs während der RCP mit einer Power von mindestens 90 %, 2-seitigem $\alpha = 0,05$ und einem Randomisierungsverhältnis von 1:1 auf der Grundlage eines Log-Rank-Tests festzustellen.</p> <p>Unter der Annahme, dass die Wahrscheinlichkeit für einen behandelten und durch ein AC bestimmten Schub während der RCP in der Placebo-Gruppe 0,35 beträgt, wurde erwartet, dass insgesamt 160 Patientinnen und Patienten (80 Patientinnen und Patienten pro Behandlungsgruppe) randomisiert und dosiert werden.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Es waren 2 Auswertungen für die Studie geplant. Die Primäranalyse wurde durchgeführt, nachdem die letzte Patientin oder der letzte Patient, die oder der in die Studie aufgenommen wurde, die RCP abgeschlossen oder vorzeitig abgebrochen hatte. Alle Daten, die bis zum Datum der letzten Visite während der RCP (oder innerhalb von 5 Werktagen nach dem geplanten Zeitfenster für die letzte Visite, falls nach der letzten geplanten Visite noch Daten erhoben wurden, z. B. Bilddaten usw.) erhoben wurden, wurden in die Primäranalyse einbezogen.</p> <p>Die Studie ist derzeit noch laufend und befindet sich in der OLP. Die finale Analyse wird durchgeführt, nachdem alle Teilnehmer die Studie abgeschlossen oder vorzeitig abgebrochen haben.</p> <p>Ein externes, unabhängiges AC zur Überwachung der Sicherheitsdaten wird während der gesamten Studie in regelmäßigen Abständen die Sicherheitsdaten auswerten, um dem Sponsor bei Bedarf Empfehlungen auszusprechen.</p> <p>Das AC wird keine Interimanalyse oder Futility-Analyse durchführen oder eine vorzeitige Beendigung der Studie aus Gründen der Wirksamkeit in Betracht ziehen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung sowie die Zuteilung erfolgte zentral unter Verwendung eines zentralisierten IXRS.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach IgG4-RD-Manifestation (neu diagnostiziert vs. rezidivierend) im Verhältnis 1:1.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgt zentral mittels eines IXRS.
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?	Ein IXRS wurde für die Randomisierung in eine Behandlungsgruppe und die Zuweisung von Prüfmedikation (investigational product, IP)-Kit-Nummern verwendet. Eine Patientin oder ein Patient galt als in die Studie randomisiert, wenn die Prüffärztin oder der Prüfarzt dem IXRS mitteilte, dass die Patientin oder der Patient die Zulassungskriterien erfüllt, und das IXRS die Zuweisung zur Behandlungsgruppe vornahm.
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) ja b) ja c) ja Die Verblindung wurde durch ein identisches Aussehen von Inebilizumab und Placebo realisiert (siehe Item 11b).
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Es handelt sich um eine doppelblinde Studie, in der das Aussehen von Inebilizumab und Placebo identisch ist. Der Sponsor bleibt bis nach der Schließung der Datenbank für die primäre Wirksamkeitsanalyse verblindet, welche erfolgt, nachdem alle Patientinnen und Patienten die Visite zu Tag 365 (Visite 15) abgeschlossen oder die RCP vorzeitig abgebrochen haben.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Patientinnen und Patienten, Standortpersonal und Mitarbeiter der Auftragsforschungsorganisation bleiben bis zur endgültigen Schließung der Datenbank am Ende der Studie verblindet hinsichtlich der individuellen Behandlungszuweisung der Patientinnen und Patienten.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Wirksamkeitsanalysen</u></p> <p>Die Wirksamkeitsanalysen basieren auf dem FAS, das alle Patientinnen und Patienten umfasst, die während der RCP eine beliebige Dosis des Prüfpräparats erhalten haben. Die Patientinnen und Patienten wurden entsprechend ihrer Behandlungszuweisung analysiert.</p> <p><u>Primäre Wirksamkeitsanalyse</u></p> <p>Das HR für den Vergleich von Inebilizumab mit Placebo wurde unter Verwendung des Cox-Proportional-Hazards-Modells, adjustiert nach Behandlung (Inebilizumab oder Placebo) und Stratifikationsfaktor, berechnet.</p> <p>Patientinnen und Patienten, die vorzeitig aus der RCP ausschieden und während der RCP keinen behandelten und durch ein AC bestimmten Schub hatten, wurden in diesem Modell zum Zeitpunkt des Abbruchs zensiert.</p> <p>Zusätzliche Analysen (Sensitivitätsanalysen) des primären Endpunkts wurden durchgeführt, um die Robustheit der Ergebnisse zu bewerten.</p> <p><u>Sekundäre Haupt-Wirksamkeitsanalysen</u></p> <p>Für die Analyse der jährlichen Schubrate wurde die Anzahl der behandelten und durch ein AC bestimmten IgG4-RD-Schübe zwischen der Inebilizumab-Gruppe und der Placebo-Gruppe unter Verwendung eines negativen Binomialmodells, adjustiert nach Behandlungsgruppe (Inebilizumab oder Placebo) und Stratifikationsfaktor, verglichen.</p> <p>Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die zu Woche 52 eine schubfreie, behandlungsfreie Komplettremission erreichten, und der Anteil der Patientinnen und Patienten, die zu Woche 52 eine schubfreie, kortikosteroidfreie Komplettremission erreichten, wurden mittels logistischer Regression, adjustiert nach Behandlungsgruppe und Stratifikationsfaktor, analysiert.</p> <p><u>Pharmakokinetische Analysen</u></p> <p>Die pharmakokinetischen Parameter von Inebilizumab, einschließlich der maximalen beobachteten Wirkstoffkonzentration während eines Dosierungsintervalls (C_{max}), der Zeit bis zum Erreichen der C_{max} (t_{max}) und der Fläche unter der Wirkstoffkonzentrations-Zeit-Kurve während des Dosierungsintervalls, wurden pro Dosierungstag zusammengefasst. Zusätzlich wurden die kumulative Fläche unter der Wirkstoffkonzentrations-Zeit-Kurve (area under the curve, AUC) vom Zeitpunkt Null der ersten Dosis bis zum letzten quantifizierbaren Zeitpunkt nach der letzten Dosis (AUC_{cum}), die Clearance (CL) und die Halbwertszeit ($t_{1/2}$) unabhängig von den</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Dosistagen nach Zeitpunkt zusammengefasst. Der Einfluss der Anti-Inebilizumab-Antikörperbildung (ADA) auf die PK wurde untersucht.</p> <p><u>Immunogenität</u> Die Anti-Inebilizumab-Antikörperbildung wurde deskriptiv zusammengefasst.</p> <p><u>Sicherheitsanalysen</u> Die sicherheitsrelevanten Endpunkte wurden separat für die RCP, die OLP und die Kombination aus RCP und OLP zusammengefasst.</p> <p>Die Sicherheitsanalysen für die RCP basierten auf dem SAS, das alle Patientinnen und Patienten umfasste, die während der RCP eine beliebige Dosis des Prüfpräparats erhalten hatten. Die Patientinnen und Patienten wurden entsprechend der Behandlung, die sie erhalten hatten, analysiert.</p> <p>Die Sicherheitsanalysen für die OLP basierten auf dem open-label Analysis Set, das alle Patientinnen und Patienten umfasst, die während der OLP eine beliebige Dosis von Inebilizumab erhalten hatten.</p> <p>Die Sicherheitsanalysen für die kombinierte RCP und OLP basierten auf dem Any Inebilizumab Analysis Set, das alle Patientinnen und Patienten umfasst, die während der Studie eine beliebige Dosis von Inebilizumab erhalten hatten.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Die Konsistenz der Behandlungswirkung wurde für den primären und die 3 wichtigsten sekundären Endpunkte in den folgenden Subgruppen untersucht (Präspezifizierung gemäß SAP):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre) • Geschlecht (männlich vs. weiblich) • Region (USA vs. nicht-USA; EU vs. nicht-EU; und Asien vs. nicht-Asien) • IgG4-Konzentrationen im Serum zu Studienbeginn (< Median vs. ≥ Median) • ELF-Score zu Studienbeginn (< Median vs. ≥ Median) • IgG4-RD-Manifestation (neu diagnostiziert vs. rezidivierend) • ADA-Status zu einem beliebigen Zeitpunkt während der RCP einschließlich Studienbeginn (positiv vs. negativ), sofern die Daten dies zu lassen • Ethnische Subgruppen, die für nationale/regionale Zulassungsanträge erforderlich sind
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung	<p><u>Placebo</u></p> <p>a) 67</p> <p>b) 67</p> <p>c) 67</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<u>Inebilizumab</u> a) 68 b) 68 c) 68
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Einschluss der ersten Patientin oder des ersten Patienten erfolgte am 04.12.2020. Der Datenschnitt für die RCP erfolgte am 09.04.2024 Darüber hinaus liegen Sicherheitsdaten und begrenzte Wirksamkeitsdaten aus der OLP bis zum Stichtag 09.02.2024 für 90 Patientinnen und Patienten vor.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Es waren 2 Auswertungen für die Studie geplant. Die Primäranalyse wurde durchgeführt, nachdem der letzte Patient oder die letzte Patientin, der oder die in die Studie aufgenommen wurde, die RCP abgeschlossen oder vorzeitig abgebrochen hatte. Alle Daten, die bis zum Datum der letzten Visite während der RCP (oder innerhalb von 5 Werktagen nach dem geplanten Zeitfenster für die letzte Visite, falls nach der letzten geplanten Visite noch Daten erhoben werden, z. B. Bilddaten usw.) erhoben wurden, wurden in die Primäranalyse einbezogen. Die Studie ist derzeit noch laufend und befindet sich in der OLP. Die finale Analyse wird durchgeführt, nachdem alle Teilnehmer die Studie abgeschlossen oder vorzeitig abgebrochen haben.
a: nach CONSORT 2010.		

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

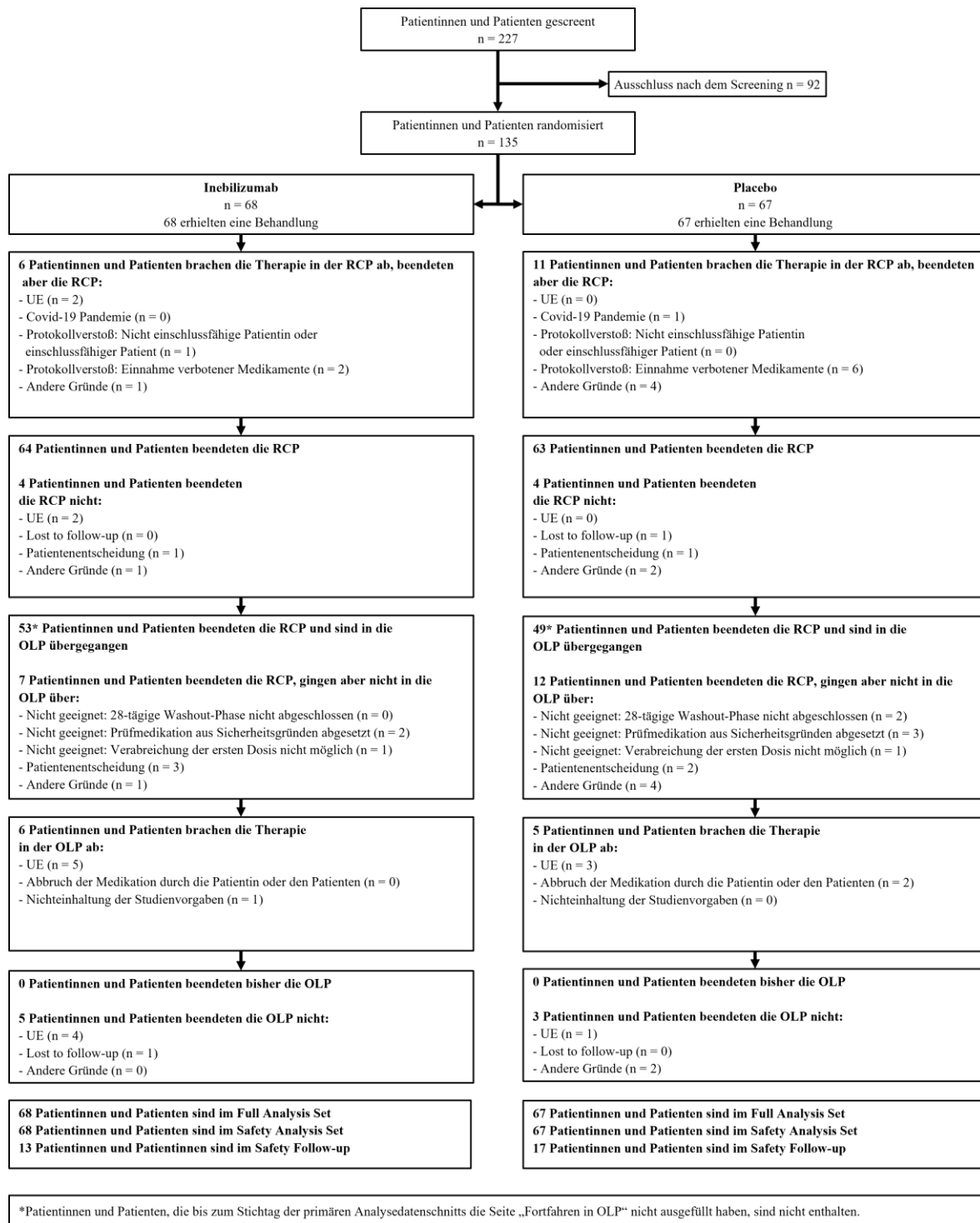


Abbildung 4-14: Flow-Chart der Patientinnen und Patienten in der Studie MITIGATE

Quelle: (26)

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 gegebenenfalls, 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 (zum Beispiel A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-80 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MITIGATE

Studie: MITIGATE

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Klinischer Studienbericht	CSR
Klinisches Studienprotokoll	CSP
Statistischer Analyseplan	SAP

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **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:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Alle Patientinnen und Patienten waren hinsichtlich der Behandlungszuweisung verblindet (CSP, SAP, CSR).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Alle Prüfärztinnen, Prüfärzte, Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des Sponsors waren hinsichtlich der Behandlungszuweisung verblindet (CSP, SAP, CSR).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie MITIGATE handelt es sich um eine laufende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Inebilizumab bei Patientinnen und Patienten mit IgG4-RD. Die Randomisierung sowie die Zuteilung erfolgte adäquat im Verhältnis 1:1 unter Verwendung eines zentralisierten IXRS. Die Patientinnen und Patienten wurden dabei hinsichtlich ihrer IgG4-RD-Manifestation (neu diagnostiziert vs. rezidivierend) stratifiziert.

Alle Patientinnen, Patienten, Prüfärztinnen, Prüfärzte sowie Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des Sponsors waren hinsichtlich der Behandlungszuweisung verblindet. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung waren alle Infusionen im Aussehen identisch und wurden mit gleicher Frequenz und Häufigkeit angewendet. Dies stellte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung sicher, da die Verblindung auch über die RCP hinaus bis zum Abschluss der primären Analyse sowie der Schließung der Datenbank bestehen blieb. Die Bestimmung eines Schubs erfolgte durch ein unabhängiges und verblindetes AC, bestehend aus Expertinnen bzw. Experten auf diesem Therapiegebiet, welches nur die relevanten Daten zur Beurteilung eines Schubs erhielt, die zuvor für Prüfärztinnen und Prüfärzte als Entscheidungsgrundlage dienten. In den Studienunterlagen (CSR, CSP, SAP) gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert. Folglich wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Todesfälle

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie MITIGATE wurde doppelblind durchgeführt. Somit waren die Endpunkterheberinnen und -erheber über die gesamte Dauer der Studie verblindet (CSP, SAP, CSR).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie MITIGATE wurde doppelblind durchgeführt. Somit waren sowohl die Patientinnen und Patienten als auch die Endpunkterheberinnen und -erheber über die gesamte Dauer der Studie verblindet. Zudem sind Todesfälle jeglicher Ursache objektiv und vollständig zu erheben – ein Einfluss der Endpunkterheberinnen und -erheber ist als sehr unwahrscheinlich einzustufen.

Die Analyse basiert im Rahmen der sicherheitsrelevanten Endpunkte auf dem SAS. Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Es ergeben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die „Todesfälle“ in der Studie MITIGATE als niedrig eingestuft.

Endpunkt: IgG4-RD-Krankheitsschübe**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie MITIGATE wurde doppelblind durchgeführt. Somit waren die Endpunkterheberinnen und -erheber über die gesamte Dauer der Studie verblindet (CSP, SAP, CSR).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie MITIGATE wurde doppelblind durchgeführt. Somit waren sowohl die Patientinnen und Patienten als auch die Endpunkterheberinnen und -erheber über die gesamte Dauer der Studie verblindet. IgG4-RD-Krankheitsschübe wurden durch ein unabhängiges, verblindetes AC bestimmt (per Definition nicht anwendbar für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn der ersten Behandlung bei neuer oder sich verschlimmernder Krankheitsaktivität innerhalb der RCP, unabhängig von der Bestimmung eines Krankheitsschubs durch ein AC“). Sowohl die Prüferinnen und Prüfer als auch das AC führten die Bestimmung von Schüben anhand festgelegter, ausführlicher organspezifischer Kriterien durch. Die Schubbehandlung war gemäß den Therapieempfehlungen notwendig und wurde objektiv protokolliert (per Definition nicht anwendbar für den Endpunkt „Jährliche Schubrate für durch ein AC bestimmte IgG4-RD-Schübe, unabhängig ihrer Behandlung“). Zudem wurde der IgG4-RD RI-Score als valides Instrument zur Bestimmung der Komplettremission herangezogen. Somit war ein hohes Maß an Objektivität in Verbindung mit einer validen Erhebung der IgG4-RD-Krankheitsschübe gegeben. Ein Einfluss der Patientinnen und Patienten bzw. der Endpunkterheberinnen und -erheber ist als unwahrscheinlich einzustufen.

Die Analyse basiert auf dem FAS. Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Es ergeben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert (CSP, SAP, CSR). Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die „IgG4-RD-Krankheitsschübe“ in der Studie MITIGATE als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Glukokortikoid-Behandlung**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie MITIGATE wurde doppelblind durchgeführt. Somit waren die Endpunkterheberinnen und -erheber über die gesamte Dauer der Studie verblindet (CSP, SAP, CSR).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie MITIGATE wurde doppelblind durchgeführt. Somit waren sowohl die Patientinnen und Patienten als auch die Endpunkterheberinnen und -erheber über die gesamte Dauer der Studie verblindet. Über die gesamte RCP hinweg wurden Menge und Dauer der Glukokortikoid-Behandlung anhand von Prednison-Äquivalenten vereinheitlicht dokumentiert. Aufgrund der systematischen Erfassung, der guten Quantifizierbarkeit und der ausführlichen Dokumentation ist von einer hohen Objektivität auszugehen und aufgrund der Verblindung ein Einfluss der Endpunkterheberinnen und -erheber als unwahrscheinlich einzustufen.

Die Analyse basiert auf dem FAS. Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Es ergeben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert (CSP, SAP, CSR). Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die „Glukokortikoid-Behandlung“ in der Studie MITIGATE als niedrig eingestuft.

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

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie MITIGATE wurde doppelblind durchgeführt. Somit waren die Endpunkterheberinnen und -erheber über die gesamte Dauer der Studie verblindet (CSP, SAP, CSR).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie MITIGATE wurde doppelblind durchgeführt. Somit waren sowohl die Patientinnen und Patienten als auch die Endpunkterheberinnen und -erheber über die gesamte Dauer der Studie verblindet. Eine Hospitalisierung ist ein eindeutig definiertes, objektiv zu bestimmendes Ereignis und unterliegt keiner subjektiven Verzerrungen. In die Analyse wurden nur Ereignisse einbezogen, die einen Bezug zur IgG4-RD hatten. Somit ist eine Beeinflussung von der Endpunkterheberinnen und -erheber als unwahrscheinlich einzustufen.

Die Analyse basiert auf dem FAS. Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert (CSP, SAP, CSR). Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die „Hospitalisierung“ in der Studie MITIGATE als niedrig eingestuft.

Endpunkt: IgG4-RD-Krankheitsaktivität

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie MITIGATE wurde doppelblind durchgeführt. Somit waren die Endpunkterheberinnen und -erheber über die gesamte Dauer der Studie verblindet (CSP, SAP, CSR).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Begründung für die Einstufung:

Die Studie MITIGATE wurde doppelblind durchgeführt. Somit waren sowohl die Patientinnen und Patienten als auch die Endpunkterheberinnen und -erheber über die gesamte Dauer der Studie verblindet. Die PhGA VAS ist ein etabliertes und valides Instrument, welches von Prüferärztinnen und Prüferärzten ausgefüllt wird. Die PGA VAS ist ebenfalls etabliert und valide und wird von der Patientin oder dem Patienten selbst ausgefüllt. Aufgrund der Verblindung ist der Einfluss der Prüferärztinnen und Prüferärzte sowie Patientinnen und Patienten als unwahrscheinlich einzustufen.

Die Analyse basiert auf dem FAS. Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Es ergeben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Rücklaufquoten der Fragebögen PhGA VAS und PGA VAS lagen zu allen Zeitpunkten bei mindestens 86,8 % (Tabelle 4-39 und Tabelle 4-40). Zwischen den Behandlungsarmen zeigten sich zudem keine relevanten Unterschiede hinsichtlich der Rücklaufquoten. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert (CSP, SAP, CSR). Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die „IgG4-RD-Krankheitsaktivität“ in der Studie MITIGATE als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Fatigue**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie MITIGATE wurde doppelblind durchgeführt. Somit waren die Endpunkterheberinnen und -erheber über die gesamte Dauer der Studie verblindet (CSP, SAP, CSR).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie MITIGATE wurde doppelblind durchgeführt. Somit waren sowohl die Patientinnen und Patienten als auch die Endpunkterheberinnen und -erheber über die gesamte Dauer der Studie verblindet. Der Fragebogen FACIT-Fatigue ist ein etabliertes und validiertes, patientenberichtetes Instrument. Aufgrund der Verblindung ist der Einfluss der Endpunkterheberinnen und -erheber sowie der Patientinnen und Patienten als unwahrscheinlich einzustufen.

Die Analyse basiert auf dem FAS. Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Es ergeben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Rücklaufquoten des FACIT-Fatigue lagen zu allen Zeitpunkten bei mindestens 83,6 % (Tabelle 4-44). Zwischen den Behandlungsarmen zeigten sich zudem keine relevanten Unterschiede hinsichtlich der Rücklaufquoten. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert (CSP, SAP, CSR). Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die „Fatigue“ in der Studie MITIGATE als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität: SF-36

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie MITIGATE wurde doppelblind durchgeführt. Somit waren die Endpunkterheberinnen und -erheber über die gesamte Dauer der Studie verblindet (CSP, SAP, CSR).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie MITIGATE wurde doppelblind durchgeführt. Somit waren sowohl die Patientinnen und Patienten als auch die Endpunkterheberinnen und -erheber über die gesamte Dauer der Studie verblindet. Der SF-36 ist ein etablierter und validierter, patientenberichteter Fragebogen. Aufgrund der Verblindung ist der Einfluss der Endpunkterheberinnen und -erheber sowie der Patientinnen und Patienten als unwahrscheinlich einzustufen.

Die Analyse basiert auf dem FAS. Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Es ergeben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Rücklaufquoten für den Fragebogen SF-36 lagen zu allen Zeitpunkten bei mindestens 85,3 % (Tabelle 4-48). Zwischen den Behandlungsarmen zeigten sich zudem keine relevanten Unterschiede hinsichtlich der Rücklaufquoten. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert (CSP, SAP, CSR). Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die „Gesundheitsbezogene Lebensqualität: SF-36“ in der Studie MITIGATE als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Sicherheitsrelevante Endpunkte**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie MITIGATE wurde doppelblind durchgeführt. Somit waren die Endpunkterheberinnen und -erheber über die gesamte Dauer der Studie verblindet (CSP, SAP, CSR).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Begründung für die Einstufung:

Die Studie MITIGATE wurde doppelblind durchgeführt. Somit waren sowohl die Patientinnen und Patienten als auch die Endpunkterheberinnen und -erheber über die gesamte Dauer der Studie verblindet. UE und SUE wurden klar definiert sowie standardisiert anhand etablierter Systematiken (u. a. MedDRA, CTCAE) erhoben und wurden über die gesamte Dauer der RCP dokumentiert. Zudem erfolgte eine Überprüfung der Sicherheitsdaten durch ein unabhängiges, externes AC. Hieraus lässt sich der Einfluss der Endpunkterheberinnen und -erheber als unwahrscheinlich einstufen. Die Analyse basiert im Rahmen der sicherheitsrelevanten Endpunkte auf dem SAS. Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Es ergeben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert (CSP, SAP, CSR). Insgesamt

wird das Verzerrungspotenzial für die sicherheitsrelevanten Endpunkte in der Studie MITIGATE als niedrig eingestuft.

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: endpunkübergreifend; 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 (zum Beispiel 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 (zum Beispiel 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 (zum Beispiel 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 beziehungsweise adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bezüglich der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (zum Beispiel durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise 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 beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bezüglich der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (zum Beispiel Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (zum Beispiel 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:

5. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (das heißt 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 (zum Beispiel Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (zum Beispiel 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, zum Beispiel 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.*

- Gegebenenfalls. 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 gegebenenfalls 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

zum Beispiel

- 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 (zum Beispiel. 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 (gegebenenfalls lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, zum Beispiel Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bezüglich der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (zum Beispiel 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 (in der Regel ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (gegebenenfalls 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 (zum Beispiel Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %)

aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (zum Beispiel 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 (unter anderem 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

Zum Beispiel

- *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 in der Regel 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: Ergänzende Darstellungen zu Modul 4 B

Der Anhang 4-G zu Modul 4 B findet sich in einem separaten Dokument.