

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Inebilizumab (Uplizna[®])

Amgen GmbH

Modul 4 C

*Zusatzbehandlung zur Standardtherapie von
Erwachsenen mit generalisierter Myasthenia
gravis, die AChR-Antikörper- oder MuSK-
Antikörper-positiv sind*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis.....	10
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	15
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	16
4.2 Methodik	30
4.2.1 Fragestellung	30
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	31
4.2.3 Informationsbeschaffung	33
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	33
4.2.3.2 Bibliografische Recherche	33
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken	34
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss.....	36
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	37
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	38
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	39
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	39
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	40
4.2.5.3 Metaanalysen	58
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	60
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	62
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	64
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	67
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	68
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche	70
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	72
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses.....	73
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	75
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	102
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	103
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	104

4.3.1.3.1.1	Todesfälle – RCT.....	108
4.3.1.3.1.2	Myasthenia gravis Activities of Daily Living (MG-ADL) – RCT	111
4.3.1.3.1.3	Quantitativer Myasthenia gravis (QMG) – RCT.....	117
4.3.1.3.1.4	Myasthenia gravis Composite (MGC) – RCT.....	122
4.3.1.3.1.5	Exazerbationen und myasthene Krisen – RCT.....	127
4.3.1.3.1.6	Rescue-Therapien – RCT	134
4.3.1.3.1.7	Steroid-Reduktion – RCT	139
4.3.1.3.1.8	Hospitalisierung – RCT.....	143
4.3.1.3.1.9	Patient Global Impression of Change (PGIC) – RCT	145
4.3.1.3.1.10	Neuro-QoL Fatigue – RCT.....	149
4.3.1.3.1.11	Gesundheitsbezogene Lebensqualität: MG-QoL-15r – RCT	154
4.3.1.3.1.12	Sicherheitsrelevante Endpunkte – RCT.....	158
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	170
4.3.1.3.2.1	Subgruppenanalysen Myasthenia gravis Composite (MGC) – RCT	183
4.3.1.3.2.2	Subgruppenanalysen Patient Global Impression of Change (PGIC) – RCT.....	185
4.3.1.3.2.3	Subgruppenanalysen MG-QoL-15r – RCT	186
4.3.1.3.2.4	Subgruppenanalysen Sicherheitsrelevante Endpunkte – RCT	188
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	188
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	188
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	189
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	189
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	190
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	190
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	194
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	194
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	194
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	195
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	196
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	196
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	198
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	198
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	198
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	200
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	200
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	200
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	202
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	203
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	203
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	204
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	218
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	219

4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	219
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	219
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	219
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	220
4.6	Referenzliste.....	221
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Recherche		232
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken		234
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche).....		235
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken).....		236
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		242
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		274
Anhang 4-G : Ergänzende Darstellungen zu Modul 4 C.....		298

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse zum Zusatznutzen von Inebilizumab aus der Studie MINT	18
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien, Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	32
Tabelle 4-3: Patientencharakteristika der Studie MINT	41
Tabelle 4-4: Endpunkte zum Nachweis des Zusatznutzens von Inebilizumab in der Studie MINT	44
Tabelle 4-5: Subgruppenanalysen für die Studie MINT	63
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie MINT (RCP) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Tabelle 4-14: Expositionsdauer und Adhärenz in der Studie MINT (RCP, SAS) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87
Tabelle 4-15: Protokollabweichungen in der Studie MINT (RCP, FAS) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-16: Beobachtungsdauern (in Tagen) für die Endpunkte der Studie MINT (RCP) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-17: Patientendisposition in der Studie MINT (RCP) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102
Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	104
Tabelle 4-20: Operationalisierung des Endpunkts „Todesfälle“	108

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Todesfälle“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	109
Tabelle 4-22: Ergebnisse für „Todesfälle“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	110
Tabelle 4-23: Operationalisierung des Endpunkts „MG-ADL“	111
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „MG-ADL“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	113
Tabelle 4-25: Rücklaufquoten für MG-ADL	114
Tabelle 4-26: Ergebnisse für den „Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des MG-ADL um ≥ 4 Punkte (keine Rescue-Therapie)“ sowie zugehörige Sensitivitätsanalysen	114
Tabelle 4-27: Ergebnisse für „Anteil an Patientinnen und Patienten mit minimaler Symptomausprägung im MG-ADL (MG-ADL = 0 oder 1) (keine Rescue-Therapie)“ sowie zugehörige Sensitivitätsanalysen	116
Tabelle 4-28: Operationalisierung des Endpunkts „QMG“	117
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „QMG“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	119
Tabelle 4-30: Rücklaufquoten für den QMG	119
Tabelle 4-31: Ergebnisse für „Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des QMG um ≥ 6 Punkte (keine Rescue-Therapie)“ sowie zugehörige Sensitivitätsanalysen	120
Tabelle 4-32: Operationalisierung des Endpunkts „MGC“	122
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „MGC“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	123
Tabelle 4-34: Rücklaufquoten für den MGC	124
Tabelle 4-35: Ergebnisse für den „Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung des MGC um ≥ 8 Punkte (keine Rescue-Therapie)“ sowie zugehörige Sensitivitätsanalysen	125
Tabelle 4-36: Operationalisierung des Endpunkts „Exazerbationen und myasthene Krisen“	127
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Exazerbationen und myasthene Krisen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	129
Tabelle 4-38: Ergebnisse für den „Anteil an Patientinnen und Patienten mit Exazerbationen (Treatment-policy Strategie)“	130
Tabelle 4-39: Ergebnisse für die „Zeit bis zur ersten Exazerbation (Treatment-policy Strategie)“	131
Tabelle 4-40: Ergebnisse für die „Jährliche Exazerbationsrate (Treatment-policy Strategie)“	133
Tabelle 4-41: Operationalisierung des Endpunkts „Rescue-Therapien“	134
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Rescue-Therapien“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	135

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den „Anteil an Patientinnen und Patienten mit Rescue-Therapie“	136
Tabelle 4-44: Ergebnisse für die „Zeit bis zur ersten Rescue-Therapie (Treatment-policy Strategie)“	137
Tabelle 4-45: Operationalisierung des Endpunkts „Steroid-Reduktion“	139
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Steroid-Reduktion“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	140
Tabelle 4-47: Ergebnisse für den „Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Steroid-Reduktion auf ≤ 5 mg bei einer Steroid-Dosis von > 5 mg zur Baseline“ sowie den „Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Steroid-Reduktion um ≥ 50 % bei einer Steroid-Dosis von > 5 mg zur Baseline“	141
Tabelle 4-48: Operationalisierung des Endpunkts „Hospitalisierung“	143
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Hospitalisierung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	143
Tabelle 4-50: Ergebnisse für die „Hospitalisierung (Treatment-policy Strategie)“	144
Tabelle 4-51: Operationalisierung des Endpunkts „PGIC“	145
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „PGIC“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	147
Tabelle 4-53: Rücklaufquoten für den PGIC	147
Tabelle 4-54: Ergebnisse für den „Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung im PGIC (Composite Strategie; Kategorien: sehr stark verbessert oder stark verbessert)“ sowie zugehörige Sensitivitätsanalysen	148
Tabelle 4-55: Operationalisierung des Endpunkts „Neuro-QoL Fatigue“	149
Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Neuro-QoL Fatigue“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	151
Tabelle 4-57: Rücklaufquoten für den Neuro-QoL Fatigue	151
Tabelle 4-58: Ergebnisse für den „Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung des Neuro-QoL Fatigue um ≥ 12 Punkte (keine Rescue-Therapie)“ sowie zugehörige Sensitivitätsanalyse	152
Tabelle 4-59: Operationalisierung des Endpunkts „MG-QoL-15r“	154
Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „MG-QoL-15r“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	155
Tabelle 4-61: Rücklaufquoten für den MG-QoL-15r	156
Tabelle 4-62: Ergebnisse für die „Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung des MG-QoL-15r um ≥ 5 Punkte (keine Rescue-Therapie)“ sowie zugehörige Sensitivitätsanalysen	157
Tabelle 4-63: Operationalisierung der sicherheitsrelevanten Endpunkte	158
Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die sicherheitsrelevanten Endpunkte in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	161
Tabelle 4-65: Ergebnisse für „Gesamtraten von UE“	162

Tabelle 4-66: 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“	164
Tabelle 4-67: 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“	167
Tabelle 4-68: 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“	168
Tabelle 4-69: Ergebnisse für „Therapieabbruch aufgrund von UE nach SOC/PT“	168
Tabelle 4-70: Ergebnisse für „Anti-Inebilizumab-Antikörperbildung“	169
Tabelle 4-71 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Studie MINT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	172
Tabelle 4-72: Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie MINT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	177
Tabelle 4-73: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den „Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung des MGC um ≥ 8 Punkte (keine Rescue-Therapie)“	183
Tabelle 4-74: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den „Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung im PGIC (Composite Strategie; Kategorien: sehr stark verbessert oder stark verbessert)“	185
Tabelle 4-75: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den „Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung des MG-QoL-15r um ≥ 5 Punkte (keine Rescue-Therapie)“	186
Tabelle 4-76: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den „Gesamtrate von UE“	188
Tabelle 4-77: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	190
Tabelle 4-78: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	191
Tabelle 4-79: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	191
Tabelle 4-80: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	192
Tabelle 4-81: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche	193
Tabelle 4-82: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	195
Tabelle 4-83: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	196
Tabelle 4-84: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	197
Tabelle 4-85: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	197
Tabelle 4-86: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	200
Tabelle 4-87: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	201

Tabelle 4-88: Zusammenfassung der Ergebnisse zum Zusatznutzen von Inebilizumab aus der Studie MINT	206
Tabelle 4-89: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	218
Tabelle 4-90 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MINT	243
Tabelle 4-91 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MINT	275

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Abbildung 4-2: Studiendesign der Studie MINT	94
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven für die „Zeit bis zur ersten Exazerbation (Treatment-policy Strategie)“ für die AChR-Antikörper-positive Population	132
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für die „Zeit bis zur ersten Exazerbation (Treatment-policy Strategie)“ für die MuSK-Antikörper-positive Population	132
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für die „Zeit bis zur ersten Rescue-Therapie (Treatment-policy Strategie)“ für die AChR-Antikörper-positive Population	138
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für die „Zeit bis zur ersten Rescue-Therapie (Treatment-policy Strategie)“ für die MuSK-Antikörper-positive Population	138
Abbildung 4-7: Flow-Chart der Gesamtpopulation in der Studie MINT.....	271
Abbildung 4-8: Flow-Chart der AChR-Antikörper-positiven Population in der Studie MINT.....	272
Abbildung 4-9: Flow-Chart der MuSK-Antikörper-positiven Population in der Studie MINT.....	273

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
AChE	Acetylcholinesterase
AChE-I	Acetylcholinesterase-Inhibitor
AChR	Acetylcholin-Rezeptor
ADA	Anti-Drug-Antikörper
AK+	Antikörper-positiv
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartat-Aminotransferase
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
ChE	Cholinesterase
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID-19	Coronavirus-Krankheit-2019 (coronavirus disease 2019)
CRO	Auftragsforschungsorganisation (contract research organization)
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)
DMC	Externer Datenüberwachungsausschuss (data monitoring committee)

Abkürzung	Bedeutung
DNA	Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid)
eCRF	Elektronisches Fallberichtsformular (electronic case report form)
EDC	Elektronische Datenerfassung (electronic data capture)
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
ePRO	Elektronisch erfasster patientenberichteter Endpunkt (electronic patient-reported outcomes)
EU	Europäische 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
FAS	Full Analysis Set
FSH	Follikel-stimulierendes Hormon
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)
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

Abkürzung	Bedeutung
ICC	Intraklassen-Korrelationskoeffizient (intraclass correlation coefficient)
ICF	Einwilligungserklärung (informed consent form)
Ig	Immunglobulin
IgG4-RD	IgG4-assoziierte Erkrankung (IgG4-related disease)
INR	International Normalized Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IST	Immunsuppressive Therapie
ITT	Intention-to-treat
i.v.	Intravenös
IVIG	Intravenöse Immunglobuline
IXRS	Interaktives Sprach-/Web-Antwortsystem (interactive voice/web response system)
k. A.	Keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
Max.	Maximum
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MG	Myasthenia gravis
MG-ADL	Myasthenia gravis Activities of Daily Living
MGC	Myasthenia gravis Composite
MGFA	Myasthenia gravis Foundation of America
MGFA-PIS	Myasthenia gravis Foundation of America Post-Intervention Status
MG-QoL-15	Myasthenia gravis Quality of Life-15
MG-QoL-15r	Myasthenia gravis Quality of Life-15, revised
Min.	Minimum
MMRM	Mixed model for repeated measures
MTC	Mixed treatment comparison
MuSK	Muskelspezifische Tyrosinkinase
MW	Mittelwert
n. b.	Nicht berichtet
n. d.	Nicht durchgeführt

Abkürzung	Bedeutung
NCT	National Clinical Trial
Neuro-QoL	Quality of Life in Neurological Disorders
NMOSD	Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (neuromyelitis optica spectrum disorders)
OLP	Open-label Phase (open-label period)
OR	Odds Ratio
PD	Pharmakodynamik
PGIC	Patient Global Impression of Change
PK	Pharmakokinetik
PO	Orale Gabe (per os)
PT	Bevorzugter Begriff (preferred term) nach MedDRA
QMG	Quantitativer Myasthenia gravis
QoL	Lebensqualität (quality of life)
RCP	Randomisierte kontrollierte Phase (randomized controlled period)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SAS	Safety Analysis Set
SCIG	Subkutane Immunglobuline (subcutaneous immunoglobulin)
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SFUP	Sicherheits-Follow-up-Phase (safety follow-up period)
SGB	Sozialgesetzbuch
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
$t_{1/2}$	Halbwertszeit
TB	Tuberkulose
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design

Abkürzung	Bedeutung
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (adverse event of special interest)
ULN	Obere Grenze des Normalwerts (upper limit of normal)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
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) als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie der generalisierten Myasthenia gravis (gMG) basierend auf der bestverfügbaren Evidenz aus randomisierten kontrollierten Studien (randomized controlled trial, RCT) zu bewerten?

Inebilizumab wird zusätzlich zur Standardtherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit gMG angewendet, die Anti-Acetylcholin-Rezeptor (AChR)-Antikörper- oder Anti-muskelspezifische Tyrosinkinase (MuSK)-Antikörper-positiv sind (1). Die Population, welche für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie infrage kommt, umfasst gemäß aktueller deutscher S2k-Leitlinie gMG-Patientinnen und -Patienten mit einer hohen Krankheitsaktivität bzw. Krankheitsschwere (inkl. therapierefraktärer Fälle) (2).

Es wurde folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) bestimmt:

- a) Erwachsene mit AChR-Antikörper-positiver gMG, die für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie infrage kommen
 - Efgartigimod alfa oder Ravulizumab oder Eculizumab (für refraktäre Patientinnen und Patienten) oder Zilucoplan oder Rozanolixizumab
- b) Erwachsene mit MuSK-Antikörper-positiver gMG, die für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie infrage kommen
 - Rozanolixizumab

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

Datenquellen

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

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 MINT wurde keine weitere relevante RCT in Studienregistern und mittels der bibliographische Literaturrecherche identifiziert.

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

Die Bewertung der Aussagekraft der Ergebnisse der Zulassungsstudie MINT 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 gMG ist eine chronische, potenziell lebensbedrohliche Autoimmunerkrankung, bei der Autoantikörper die neuromuskuläre Signalübertragung beeinträchtigen und so das Leitsymptom einer belastungsabhängigen Muskelschwäche hervorrufen (3, 4). In den meisten Fällen sind die Autoantikörper gegen den AChR gerichtet, seltener gegen MuSK oder andere Zielstrukturen (2, 5-13). Die Muskelschwäche kann die bulbäre Muskulatur, Kopfhalt- und Rumpfmuskulatur, die Extremitäten- sowie die Atemmuskulatur betreffen (2). Viele Patientinnen und Patienten berichten zudem von einer ausgeprägten Fatigue, die die körperliche Belastbarkeit zusätzlich einschränkt (14-16). Besonders kritisch sind Exazerbationen bzw. myasthene Krisen, die durch eine akute Ateminsuffizienz gekennzeichnet sind und eine intensivmedizinische Betreuung erfordern (2, 17, 18). Die Kombination aus chronischer Muskelschwäche, Fatigue und der Gefahr akuter Verschlechterungen führt häufig zu erheblichen Einschränkungen im Alltag und beeinträchtigt die Lebensqualität der Betroffenen (14, 16).

Eine anhaltende Krankheitskontrolle mit stabiler Remission bzw. minimaler Krankheitsaktivität, die Vermeidung von Exazerbationen bzw. myasthenen Krisen sowie der Erhalt der Lebensqualität stellen die Therapieziele der gMG dar (2). Zudem soll eine möglichst geringe Belastung durch die Therapie erreicht werden. Gemäß aktueller deutscher S2k-Leitlinie ist bei hoher Krankheitsaktivität bzw. Krankheitschwere (inkl. therapierefraktärer Fälle) eine Zusatzbehandlung durch moderne Biologika zur Standardtherapie indiziert (2). Dennoch besteht weiterhin – trotz etablierter Zusatzbehandlungen – bei einer hochaktiven gMG, insbesondere bei Patientinnen und Patienten, die auf die derzeit verfügbaren Therapien nur unzureichend ansprechen, ein ungedeckter therapeutischer Bedarf (2, 5, 6). Denn weiterhin sind wirksame

und sichere Behandlungsstrategien notwendig, um eine stabile Remission zu erreichen und die Versorgung für die Patientinnen und Patienten nachhaltig zu verbessern.

Es liegt keine direktvergleichende RCT gegenüber der ZVT vor, sodass zur Einordnung des Zusatznutzens von Inebilizumab die Zulassungsstudie herangezogen wird. Denn bei Endpunkten mit deutlichen Behandlungseffekten kann auch anhand einer placebokontrollierten Studie von einem Vorteil gegenüber dem Versorgungsstandard ausgegangen werden. Die Ausagesicherheit der Nachweise beschränkt sich hierdurch auf einen **Anhaltspunkt**. Auf Grundlage der im Vergleich zu Placebo beobachteten großen Vorteile bzw. Hinweise auf einen dramatischen Effekt wird ein Zusatznutzen von Inebilizumab gegenüber der ZVT angenommen, der als **nicht quantifizierbar** bewertet wird.

Die Ergebnisse der Studie MINT, anhand derer das Ausmaß des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Inebilizumab bei Patientinnen und Patienten mit hochaktiver gMG eingeordnet wird, sind in Tabelle 4-1 zusammengefasst. Die Dauer der randomisierten kontrollierten Phase (randomized controlled period, RCP) betrug 52 Wochen für die AChR-Antikörperpositive Population und 26 Wochen für die MuSK-Antikörper-positive Population.

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

Kategorie Endpunkte	Population	Inebilizumab vs. Placebo Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzen gegenüber Placebo
Mortalität			
Todesfälle ^a	AChR-AK+	RR: 0,50 [0,07; 3,76] 1,0000	AChR-AK+: Zusatznutzen nicht belegt
	MuSK-AK+	RR: n. b.	MuSK-AK+: Zusatznutzen nicht bewertbar
Morbidität			
Myasthenia gravis Activities of Daily Living (MG-ADL)			
Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des MG-ADL um ≥ 4 Punkte (keine Rescue-Therapie)	AChR-AK+	RR: 2,35 [1,40; 3,30] 0,0053	AChR-AK+: Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
	MuSK-AK+	RR: 1,47 [0,41; 2,54] 0,3828	
Anteil an Patientinnen und Patienten mit minimaler Symptomausprägung im MG-ADL (MG-ADL = 0 oder 1) (keine Rescue-Therapie)	AChR-AK+	RR: 5,27 [0,47; 10,07] 0,0811	MuSK-AK+: Zusatznutzen nicht belegt
	MuSK-AK+	RR: n. b. OR ^b : 1,12 [0,20; 6,27] 0,8959	

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

Kategorie Endpunkte	Population	Inebilizumab vs. Placebo Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzen gegenüber Placebo	
Quantitativer Myasthenia gravis (QMG)				
Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des QMG um ≥ 6 Punkte (keine Rescue-Therapie)	AChR-AK+	RR: 2,79 [1,38; 4,19] 0,0127	AChR-AK+: Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	
	MuSK-AK+	RR: n. b. OR ^b : 2,74 [0,66; 11,46] 0,1710	MuSK-AK+: Zusatznutzen nicht belegt	
Myasthenia gravis Composite (MGC)				
Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung des MGC um ≥ 8 Punkte (keine Rescue-Therapie)	AChR-AK+	RR: 1,91 [1,10; 2,71] 0,0269	AChR-AK+: Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen	
	MuSK-AK+	RR: 1,40 [0,58; 2,22] 0,3355	MuSK-AK+: Zusatznutzen nicht belegt	
Exazerbationen und myasthene Krisen				
Anteil an Patientinnen und Patienten mit Exazerbationen (Treatment-policy Strategie)	AChR-AK+	RR: 0,45 [0,23; 0,67] < 0,0001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	
	MuSK-AK+	RR: n. b. OR ^b : 0,15 [0,03; 0,70] 0,0128		
Zeit bis zur ersten Exazerbation (Treatment-policy Strategie)	AChR-AK+	HR: 0,40 [0,23; 0,70] 0,0011		
	MuSK-AK+	HR: 0,21 [0,06; 0,79] 0,0204		
Jährliche Exazerbationsrate (Treatment-policy Strategie)	AChR-AK+	Rate Ratio: 0,36 [0,20; 0,64] 0,0005		
	MuSK-AK+	Rate Ratio: 0,14 [0,04; 0,55] 0,0048		
Rescue-Therapien				
Anteil an Patientinnen und Patienten mit Rescue-Therapie	AChR-AK+	RR: 0,34 [0,12; 0,55] < 0,0001		AChR-AK+: Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
	MuSK-AK+	RR: n. b. OR ^b : 0,15 [0,02; 1,32] 0,0590	MuSK-AK+: Zusatznutzen nicht belegt	

Kategorie Endpunkte	Population	Inebilizumab vs. Placebo Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzen gegenüber Placebo
Zeit bis zur ersten Rescue-Therapie (Treatment-policy Strategie)	AChR-AK+	HR: 0,31 [0,16; 0,62] 0,0008	
	MuSK-AK+	HR: 0,17 [0,02; 1,45] 0,1054	
Steroid-Reduktion			
Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Steroid-Reduktion auf ≤ 5 mg bei einer Steroid- Dosis von > 5 mg zur Baseline	AChR-AK+	RR: 0,98 [0,91; 1,05] 0,5683	Zusatznutzen nicht belegt
	MuSK-AK+	RR: 1,33 [0,87; 1,78] 0,1615	
Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Steroid-Reduktion um ≥ 50 % bei einer Steroid- Dosis von > 5 mg zur Baseline	AChR-AK+	RR: 1,00 [0,68; 1,31] 0,9769	
	MuSK-AK+	RR: 0,92 [0,42; 1,42] 0,7572	
Hospitalisierung			
Hospitalisierung (Treatment-policy Strategie)	AChR-AK+	RR: 0,44 [0,19; 0,68] < 0,0001	AChR-AK+: Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
	MuSK-AK+	RR: n. b. OR ^b : 0,45 [0,10; 2,10] 0,3170	MuSK-AK+: Zusatznutzen nicht belegt
Patient Global Impression of Change (PGIC)			
Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung im PGIC (Composite Strategie; Kategorien: sehr stark verbessert oder stark verbessert)	AChR-AK+	RR: 1,90 [1,12; 2,68] 0,0245	AChR-AK+: Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
	MuSK-AK+	RR: 1,31 [0,55; 2,07] 0,4226	MuSK-AK+: Zusatznutzen nicht belegt
Neuro-QoL Fatigue			
Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung des Neuro- QoL Fatigue um ≥ 12 Punkte (keine Rescue-Therapie)	AChR-AK+	RR: 1,79 [0,88; 2,70] 0,0890	Zusatznutzen nicht belegt
	MuSK-AK+	RR: 1,27 [0,47; 2,08] 0,5069	

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

Kategorie Endpunkte	Population	Inebilizumab vs. Placebo Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzen gegenüber Placebo
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Myasthenia gravis Quality of Life-15, revised (MG-QoL-15r)			
Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung des MG-QoL-15r um ≥ 5 Punkte (keine Rescue-Therapie)	AChR-AK+	RR: 1,74 [0,98; 2,50] 0,0578	Zusatznutzen nicht belegt
	MuSK-AK+	RR: 1,29 [0,61; 1,98] 0,4028	
Sicherheit			
Gesamtraten			
UE	AChR-AK+	RR: 1,10 [0,94; 1,29] 0,2982	Kein zusätzlicher Schaden
	MuSK-AK+	RR: 1,12 [0,79; 1,62] 0,7400	
SUE	AChR-AK+	RR: 0,53 [0,24; 1,17] 0,1812	
	MuSK-AK+	RR: 2,00 [0,28; 14,76] 1,000	
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	AChR-AK+	RR: 0,91 [0,41; 2,00] 1,0000	
	MuSK-AK+	RR: 1,00 [0,19; 5,35] 1,000	
Therapieabbruch aufgrund von UE	AChR-AK+	RR: 2,00 [0,27; 15,13] 1,0000	
	MuSK-AK+	RR: 3,00 [0,26; 35,84] 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			
k. A. ^c	AChR-AK+	k. A. ^c	Kein zusätzlicher Schaden
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	MuSK-AK+	RR: 4,00 [1,10; 15,69] 0,0723	
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.			

Kategorie Endpunkte	Population	Inebilizumab vs. Placebo Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzen gegenüber Placebo
a: Alle Todesfälle traten in Indien auf. b: Da das RR nicht berechenbar war, wurde das OR zur Bewertung herangezogen. c: In der AChR-Antikörper-positiven Population zeigt sich für keine SOC und kein PT ein statistisch signifikanter Unterschied (anhand des p-Wertes oder anhand des KI) zwischen den Behandlungen. Quellen: (19, 20)			

Mortalität

Todesfälle wurden in der Studie MINT im Rahmen der sicherheitsrelevanten Endpunkte erhoben. In der AChR-Antikörper-positiven Population sind innerhalb der 52-wöchigen RCP unter der Behandlung mit Inebilizumab 1 Patientin oder Patient und im Placebo-Arm 2 Patientinnen und Patienten verstorben. Das Risiko zu Versterben war unter Inebilizumab um 50 % geringer als im Vergleichsarm (Relatives Risiko [RR]: 0,50; 95 %-Konfidenzintervall [KI] [0,07; 3,76]; p-Wert = 1,0000). In der MuSK-Antikörper-positiven Population kam es innerhalb der 26-wöchigen RCP zu keinem Todesfall, sodass das relative Risiko (RR) nicht berechenbar ist.

Zusammenfassend lässt sich ableiten, dass der Endpunkt „Todesfälle“ in der Studie MINT nicht aussagekräftig und ein Zusatznutzen in der Endpunktkategorie Mortalität nicht belegt bzw. nicht bewertbar ist.

Morbidität

Eine stabile Remission sowie die Vermeidung von Exazerbationen bzw. myasthenen Krisen sind die primären Ziele bei der Behandlung der hochaktiven gMG. Dies lässt sich nur erreichen, wenn die Krankheitsaktivität durch eine geeignete Therapie langfristig und zuverlässig kontrolliert wird. Die Morbidität wurde anhand der Endpunkte „MG-ADL“, „QMG“, „MGC“, „Exazerbationen und myasthene Krisen“, „Rescue-Therapien“, „Steroid-Reduktion“, „Hospitalisierung“, „PGIC“ und „Neuro-QoL Fatigue“ erfasst.

Myasthenia gravis Activities of Daily Living (MG-ADL)

Der MG-ADL erfasst erkrankungsbedingte, patientenrelevante funktionelle Einschränkungen wie Muskelschwäche, Müdigkeit und Beeinträchtigungen von alltäglichen Aktivitäten (21, 22). Für den „Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des MG-ADL um ≥ 4 Punkte (keine Rescue-Therapie)“ zeigte sich in der AChR-Antikörper-positiven Population unter Inebilizumab ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Placebo (RR: 2,35; 95 %-KI [1,40; 3,30]; p-Wert = 0,0053). Bei 70,9 % der Patientinnen und Patienten, die mit Inebilizumab behandelt wurden, im Vergleich zu 31,6 % im Placebo-Arm, konnte eine entsprechende Verbesserung des MG-ADL erreicht werden – es besteht damit ein erheblicher Vorteil für die Behandlung mit Inebilizumab. In der MuSK-Antikörper-positiven Population lag keine statistisch signifikante entsprechende Verbesserung des MG-ADL vor (RR: 1,47; 95 %-KI [0,41; 2,54]; p-Wert = 0,3828).

Eine minimale Symptomausprägung im MG-ADL (MG-ADL = 0 oder 1) (keine Rescue-Therapie) erreichten in der AChR-Antikörper-positiven Population 32,9 % der Patientinnen und Patienten unter Behandlung mit Inebilizumab im Vergleich zu 6,3 % im Placebo-Arm. Es zeigte sich ein deutlicher numerischer Vorteil zugunsten von Inebilizumab, der Unterschied ist allerdings statistisch nicht signifikant (RR: 5,27; 95 %-KI [0,47; 10,07]; p-Wert = 0,0811). In der MuSK-Antikörper-positiven Population ist der Behandlungsunterschied für den „Anteil an Patientinnen und Patienten mit minimaler Symptomausprägung im MG-ADL (MG-ADL = 0 oder 1) (keine Rescue-Therapie)“ nicht statistisch signifikant (Odds Ratio [OR]: 1,12; 95 %-KI [0,20; 6,27]; p-Wert = 0,8959).

Quantitativer Myasthenia gravis (QMG)

In der Studie MINT wurden die Muskelschwäche und Ermüdbarkeit verschiedener Muskelgruppen mithilfe des QMG quantifiziert und so der Schweregrad der Erkrankung anhand von Beeinträchtigungen der Körperfunktionen abgebildet (23). In der AChR-Antikörper-positiven Population zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung im „Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des QMG um ≥ 6 Punkte (keine Rescue-Therapie)“ (RR: 2,79; 95 %-KI [1,38; 4,19]; p-Wert = 0,0127) von erheblichem Ausmaß. Unter Behandlung mit Inebilizumab wiesen 55,3 % der Patientinnen und Patienten eine entsprechende Verbesserung im QMG auf, verglichen mit 19,5 % unter Placebo. In der MuSK-Antikörper-positiven Population zeigte sich für die entsprechende Verbesserung im QMG kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (OR: 2,74; 95 %-KI [0,66; 11,46]; p-Wert = 0,1710).

Myasthenia gravis Composite (MGC)

Durch den MGC werden klinische Manifestationen und funktionelle Beeinträchtigungen der Erkrankung systematisch erfasst und patientenberichtete Symptome mit von der Prüferärztin oder dem Prüferarzt dokumentierten klinischen Befunden kombiniert (24, 25). In der AChR-Antikörper-positiven Population erreichten unter Behandlung mit Inebilizumab 53,8 % der Patientinnen und Patienten eine Verbesserung des MGC um ≥ 8 Punkte im Vergleich zu 29,1 % im Placebo-Arm. Für den „Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung des MGC um ≥ 8 Punkte (keine Rescue-Therapie)“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied von geringem Ausmaß zwischen den Behandlungsgruppen (RR: 1,91; (95 %-KI [1,10; 2,71]; p-Wert = 0,0269). In der MuSK-Antikörper-positiven Population erwies sich der Behandlungseffekt als nicht statistisch signifikant (RR: 1,40; 95 %-KI [0,58; 2,22]; p-Wert = 0,3355).

Exazerbationen und myasthene Krisen

Akute Verschlechterungen der gMG können zu einer rasch fortschreitenden Schwäche der Atemmuskulatur und damit zu lebensbedrohlichen Zuständen, wie einer myasthenen Krise mit respiratorischer Insuffizienz, führen (2, 17). In der Studie MINT wurden Exazerbationen und myasthene Krisen anhand des Anteils an Patientinnen und Patienten mit Exazerbationen, der Zeit bis zur ersten Exazerbation und der jährlichen Exazerbationsrate untersucht.

In der AChR-Antikörper-positiven Population erlitten bis Woche 52 20,0 % der Patientinnen und Patienten unter Inebilizumab eine Exazerbation, im Vergleich zu 44,1 % im Placebo-Arm. Der „Anteil an Patientinnen und Patienten mit Exazerbationen (Treatment-policy Strategie)“ ist mit Inebilizumab statistisch signifikant verringert (RR: 0,45; 95 %-KI [0,23; 0,67]; p-Wert < 0,0001). Bis Woche 26 trat in der MuSK-Antikörper-positiven Population bei 12,5 % der Patientinnen und Patienten unter Behandlung mit Inebilizumab und bei 45,8 % im Placebo-Arm eine Exazerbation auf. Der Behandlungsunterschied ist ebenfalls statistisch signifikant (OR: 0,15; 95 %-KI [0,03; 0,70]; p-Wert = 0,0128). Dies verdeutlicht in beiden Populationen den erheblichen Behandlungsvorteil von Inebilizumab. Der Vorteil weist für die MuSK-Antikörper-positiven Population zudem in Richtung eines dramatischen Effekts.

Für die „Zeit bis zur ersten Exazerbation (Treatment-policy Strategie)“ konnte in der AChR-Antikörper-positiven Population ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der Behandlung mit Inebilizumab gezeigt werden – das Risiko eine Exazerbation zu erleiden wurde gegenüber Placebo um 60 % gesenkt (Hazard Ratio [HR]: 0,40; 95 %-KI [0,23; 0,70]; p-Wert = 0,0011). Es besteht damit ein erheblicher Vorteil für die Behandlung mit Inebilizumab. In der MuSK-Antikörper-positiven Population konnte für die Zeit bis zur Exazerbation ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten der Behandlung mit Inebilizumab gezeigt werden – hier wurde das Risiko eine Exazerbation zu erleiden im Vergleich zum Placebo-Arm um 79 % gesenkt (HR: 0,21; 95 %-KI [0,06; 0,79]; p-Wert = 0,0204), was einen beträchtlichen Vorteil aufzeigt.

In der AChR-Antikörper-positiven Population verringerte die Behandlung mit Inebilizumab zudem die „Jährliche Exazerbationsrate (Treatment-policy Strategie)“ statistisch signifikant (Rate Ratio: 0,36; 95 %-KI [0,20; 0,64]; p-Wert = 0,0005). Die Behandlung mit Inebilizumab verringerte auch bei MuSK-Antikörper-positiven Patientinnen und Patienten die jährliche Exazerbationsrate statistisch signifikant (Rate Ratio: 0,14; 95 %-KI [0,04; 0,55]; p-Wert = 0,0048). Insgesamt zeigt sich für beide Populationen ein erheblicher Vorteil durch die Behandlung mit Inebilizumab.

Rescue-Therapien

Eine Rescue-Therapie wird erforderlich, wenn sich der Gesundheitszustand von Patientinnen und Patienten mit gMG akut und deutlich verschlechtert (2, 17). Die Reduktion des Bedarfs an solchen Therapien ist ein wichtiges Ziel, da sie mit einer Verbesserung des klinischen Zustands einhergeht und zugleich das Risiko schwerer Komplikationen, Krankenhausaufenthalte und intensivmedizinischer Maßnahmen senkt.

Bei 11,6 % der Patientinnen und Patienten unter Inebilizumab-Behandlung bzw. 34,4 % im Placebo-Arm war eine Therapie mit intravenösen Immunglobulinen (IVIG) oder Plasmapherese bis Woche 52 erforderlich. Für den „Anteil an Patientinnen und Patienten mit Rescue-Therapie“ ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (RR: 0,34; 95 %-KI [0,12; 0,55]; p-Wert < 0,0001) und damit ein Vorteil von erheblichem Ausmaß für Inebilizumab. Bis Woche 26 erhielten 4,2 % der MuSK-Antikörper-positiven Patientinnen und Patienten unter Inebilizumab-Behandlung und 25,0 %

im Placebo-Arm eine Rescue-Therapie. Dieser deutliche numerische Vorteil ist jedoch nicht statistisch signifikant (OR: 0,15; 95 %-KI [0,02; 1,32]; p-Wert = 0,0590).

Für die „Zeit bis zur ersten Rescue-Therapie (Treatment-policy Strategie)“ zeigte sich in der AChR-Antikörper-positiven Population ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Inebilizumab – das Risiko unter Inebilizumab eine Rescue-Therapie zu benötigen war gegenüber Placebo um 69 % verringert (HR: 0,31; 95 %-KI [0,16; 0,62]; p-Wert = 0,0008) und entspricht einem erheblichen Vorteil. In der MuSK-Antikörper-positiven Population war das Risiko eine Rescue-Therapie zu benötigen unter der Behandlung mit Inebilizumab um 83 % niedriger als im Placebo-Arm. Der beobachtete deutliche numerische Vorteil zeigt keine statistische Signifikanz (HR: 0,17; 95 %-KI [0,02; 1,45]; p-Wert = 0,1054).

Steroid-Reduktion

Steroide stellen einen wesentlichen Bestandteil der Standardtherapie der gMG dar. Sie verursachen jedoch bei langfristiger Anwendung erhebliche Nebenwirkungen und erhöhen das Risiko für Begleiterkrankungen (2, 26-29). Die Reduktion der Steroid-Dosis auf Werte unterhalb der sogenannten Cushing-Schwelle ist somit ein weiteres Therapieziel.

Es ergibt sich in der AChR-Antikörper-positiven Population für den „Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Steroid-Reduktion auf ≤ 5 mg bei einer Steroid-Dosis von > 5 mg zur Baseline“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR: 0,98; 95 %-KI [0,91; 1,05]; p-Wert = 0,5683). Auch für den „Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Steroid-Reduktion um ≥ 50 % bei einer Steroid-Dosis von > 5 mg zur Baseline“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (RR: 1,00; 95 %-KI [0,68; 1,31]; p-Wert = 0,9769). Für die MuSK-Antikörper-positiven Patientinnen und Patienten ist der Behandlungseffekt sowohl für die Steroid-Reduktion auf ≤ 5 mg (RR: 1,33; 95 %-KI [0,87; 1,78]; p-Wert = 0,1615), als auch die Steroid-Reduktion um ≥ 50 % (RR: 0,92; 95 %-KI [0,42; 1,42]); p-Wert = 0,7572) statistisch nicht signifikant.

Hospitalisierung

Hospitalisierungen besitzen in der vorliegenden Indikation eine große Patientenrelevanz und wirken sich auch auf das Wohlbefinden der Betroffenen und ihren Angehörigen aus. Die Behandlung mit Inebilizumab führte in der AChR-Antikörper-positiven Population im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Reduktion der Anzahl hospitalisierter Patientinnen und Patienten um mehr als die Hälfte (15 im Vergleich zu 33 Patientinnen und Patienten; RR: 0,44; 95 %-KI [0,19; 0,68]; p-Wert $< 0,0001$) – es besteht damit ein erheblicher Vorteil für die Behandlung mit Inebilizumab. In der MuSK-Antikörper-positiven Population traten unter der Behandlung mit Inebilizumab ebenfalls nur bei halb so vielen Patientinnen und Patienten Hospitalisierungen auf wie unter Placebo (3 im Vergleich zu 6 Patientinnen und Patienten). Dieser Unterschied ist jedoch statistisch nicht signifikant (OR: 0,45; 95 %-KI [0,10; 2,10]; p-Wert = 0,3170).

Patient Global Impression of Change (PGIC)

Der PGIC liefert eine Einschätzung, wie stark die Erkrankung das individuelle Befinden und die Alltagsfähigkeiten der Betroffenen beeinflusst (30, 31). In der AChR-Antikörper-positiven Population erreichten unter Behandlung mit Inebilizumab 60,8 % der Patientinnen und Patienten bzw. mit Placebo 30,3 % eine sehr starke oder starke Verbesserung im PGIC. Der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant (RR: 1,90; 95 %-KI [1,12; 2,68]; p-Wert = 0,0245) und zeigt für den „Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung im PGIC (Composite Strategie; Kategorien: sehr stark verbessert oder stark verbessert)“ einen geringen Vorteil für Inebilizumab auf. Bei den MuSK-Antikörper-positiven Patientinnen und Patienten erwies sich der Behandlungseffekt als statistisch nicht signifikant (RR: 1,31; 95 %-KI [0,55; 2,07]; p-Wert = 0,4226).

Neuro-QoL Fatigue

Patientinnen und Patienten mit gMG leiden häufig unter ausgeprägter Fatigue, welche die funktionellen Einschränkungen durch Muskelschwäche verstärkt und die Bewältigung des Alltags erschwert (16, 32). Der „Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung des Neuro-QoL (Quality of Life in Neurological Disorders) Fatigue um ≥ 12 Punkte (keine Rescue-Therapie)“ lag in der AChR-Antikörper-positiven Population bei 39,2 % im Inebilizumab-Arm und bei 23,1 % im Placebo-Arm. Trotz des beobachteten, deutlichen numerischen Vorteils wurde keine statistische Signifikanz erreicht (RR: 1,79; 95 %-KI [0,88; 2,70]; p-Wert = 0,0890). Für Patientinnen und Patienten mit MuSK-Antikörper-positiver gMG erwies sich der Behandlungseffekt als statistisch nicht signifikant (RR: 1,27; 95 %-KI [0,47; 2,08]; p-Wert = 0,5069).

Gesamtschau zur Endpunktkategorie Morbidität

AChR-Antikörper-positiv Population

In der MINT-Studie zeigte sich bei Patientinnen und Patienten mit AChR-Antikörper-positiver gMG unter der Behandlung mit Inebilizumab über 52 Wochen gegenüber Placebo eine deutliche Verbesserung der funktionellen Einschränkungen (MG-ADL), der Muskelkraft (QMG) sowie des MGC-Scores. Die Therapie führte zu einer klinisch relevanten Symptomreduktion und deutlicher Steigerung der Alltagsfunktionen.

Darüber hinaus wurde das Risiko von Exazerbationen bzw. myasthenen Krisen um 60 % gegenüber Placebo gesenkt und Exazerbationen traten zudem wesentlich später auf. Das Risiko, eine Rescue-Therapie (IVIG oder Plasmapherese) zu erhalten, verringerte sich um 69 % gegenüber Placebo. Es konnte zudem eine deutliche Reduktion von Hospitalisierungen erreicht werden.

Auch die patientenberichteten Ergebnisse des PGIC belegten einen signifikanten Vorteil hinsichtlich des individuell empfundenen Gesundheitszustands. Insgesamt resultiert für die AChR-Antikörper-positiv Population ein erheblicher Vorteil in der Endpunktkategorie Morbidität.

MuSK-Antikörper-positive Population

In der MINT-Studie zeigten Patientinnen und Patienten mit MuSK-Antikörper-positiver gMG trotz kleiner Stichprobe und 26-wöchiger Beobachtungsdauer signifikante Behandlungseffekte hinsichtlich Exazerbationen und myasthenen Krisen. Unter Inebilizumab wurde das Risiko von Exazerbationen um 79 % gegenüber Placebo reduziert und deren Auftreten zudem deutlich verzögert. Dieser Vorteil weist in Richtung eines dramatischen Effekts.

Für den Erhalt einer Rescue-Therapie ergab sich ein deutlicher numerischer Vorteil (Risiko-reduktion um 83 % gegenüber Placebo) zugunsten von Inebilizumab. Weitere Endpunkte zeigten keine statistisch signifikanten Effekte, was auf die geringe Fallzahl und damit eingeschränkte statistische Aussagekraft zurückzuführen ist. Zusammenfassend resultiert für die MuSK-Antikörper-positive Population ein beträchtlicher Vorteil in der Endpunktkategorie Morbidität.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie MINT wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des patientenberichteten Fragebogens MG-QoL-15r zur Beurteilung des allgemeinen Gesundheitszustands sowie krankheitsspezifischer Einschränkungen bei gMG untersucht.

Myasthenia gravis Quality of Life-15, revised (MG-QoL-15r)

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des „Anteils an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung des MG-QoL-15r um ≥ 5 Punkte (keine Rescue-Therapie)“ bewertet. In der AChR-Antikörper-positiven Population konnte bei 45,6 % der Patientinnen und Patienten, die mit Inebilizumab behandelt wurden, im Vergleich zu 26,9 % im Placebo-Arm eine entsprechende Verbesserung des MG-QoL-15r erreicht werden. Dieser deutliche numerische Vorteil zugunsten von Inebilizumab ist statistisch nicht signifikant (RR: 1,74; 95 %-KI [0,98; 2,50]; p-Wert = 0,0578). In der MuSK-Antikörper-positiven Population war der Behandlungseffekt statistisch nicht signifikant (RR: 1,29; 95 %-KI [0,61; 1,98]; p-Wert = 0,4028).

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 MINT zur Behandlung erwachsener gMG-Patientinnen und -Patienten mit Inebilizumab als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie traten keine neuen sicherheitsrelevanten Aspekte auf. Insgesamt wurden in der Studie MINT nur wenige sicherheitsrelevante Ereignisse berichtet, sodass von einem vorteilhaften Sicherheitsprofil ausgegangen werden kann.

Im Rahmen der Studie MINT sind keine statistisch signifikanten Unterschiede in der AChR-Antikörper-positiven Population bei den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse (UE)

(RR: 1,10; 95 %-KI [0,94; 1,29]; p-Wert = 0,2982), schwerwiegenden UE (SUE) (RR: 0,53; 95 %-KI [0,24; 1,17]; p-Wert = 0,1812), schweren UE mit Grad ≥ 3 gemäß allgemeiner Toxizitätskriterien für unerwünschte Ereignisse (common terminology criteria for adverse events, CTCAE) (RR: 0,91; 95 %-KI [0,41; 2,00]; p-Wert = 1,0000) und dem Therapieabbruch aufgrund von UE (RR: 2,00; 95 %-KI [0,27; 15,13]; p-Wert = 1,0000) unter Inebilizumab-Behandlung zu jenen im Vergleichsarm vorhanden. Auch in der MuSK-Antikörper-positiven Population ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Gesamtraten der UE (RR: 1,12; 95 %-KI [0,79; 1,62], p-Wert = 0,7400), SUE (RR: 2,00; 95 %-KI [0,28; 14,76]; p-Wert = 1,000), schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) (RR: 1,00; 95 %-KI [0,19; 5,35]; p-Wert = 1,000) und dem Therapieabbruch aufgrund von UE (RR: 3,00; 95 %-KI [0,26; 35,84]; p-Wert = 1,0000).

Innerhalb der UE nach Systemorganklasse (system organ class, SOC)/bevorzugter Begriff (preferred term, PT) zeigten sich für die AChR-Antikörper-positiven Population keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede. In der MuSK-Antikörper-positiven Population traten bei der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ 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 ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt auf (RR: 4,00; 95 %-KI [1,10; 15,69]; p-Wert = 0,0723). Der p-Wert ist nicht statistisch signifikant, wobei aber das KI des RR den Nulleffekt nicht enthält. Die Effektschätzer liegen jedoch sehr nahe am Nulleffekt, sodass der Behandlungseffekt als geringfügig einzustufen ist.

Insgesamt betrachtet zeigt sich kein zusätzlicher Schaden von Inebilizumab gegenüber Placebo (jeweils als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie) in der Endpunktkategorie Sicherheit.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Inebilizumab stellt im vorliegenden Anwendungsgebiet (Zusatzbehandlung zur Standardtherapie für Erwachsene mit hochaktiver gMG) eine zusätzliche Therapieoption dar. Die Behandlung trägt zur Deckung eines weiterhin bestehenden therapeutischen Bedarfs bei – insbesondere bei Patientinnen und Patienten, bei denen unter den derzeit verfügbaren Behandlungen keine ausreichende Krankheitskontrolle erreicht wird. Inebilizumab verfügt über einen zielgerichteten und krankheitsmodifizierenden Wirkmechanismus und stellt eine sichere und gut verträgliche Immuntherapie dar. Auf Grundlage der vorliegenden Daten aus der MINT-Studie zeigt sich eine anhaltende Krankheitskontrolle sowie eine Vermeidung von Exazerbationen bzw. myasthenen Krisen bei Patientinnen und Patient mit hochaktiver gMG.

Zusammenfassend zeigt Inebilizumab in der Population der AChR-Antikörper-positiven gMG nach 52 Wochen folgende Vorteile auf:

- Deutliche Reduktion der Symptomlast und Verbesserung der funktionellen Beeinträchtigungen.

- Erhebliche Senkung des Risikos für Exazerbationen bzw. myasthene Krise um 60 % bei wesentlicher Verlängerung der Zeit bis zu deren Auftreten.
- Wesentliche Risikoreduktion um 69 %, eine Rescue-Therapie (IVIG oder Plasmapherese) zu benötigen.
- Erhebliche Verringerung von Hospitalisierungen.

Für Patientinnen und Patienten mit MuSK-Antikörper-positiver gMG lassen sich für Inebilizumab nach 26 Wochen folgende Vorteile ableiten:

- Erhebliche Senkung des Risikos für Exazerbationen bzw. myasthene Krise um 79 % bei wesentlicher Verlängerung der Zeit bis zu deren Auftreten.
- Deutlicher numerischer Vorteil für die Risikoreduktion um 83 %, eine Rescue-Therapie (IVIG oder Plasmapherese) zu erhalten.

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

Mangels direktvergleichender RCT gegenüber der ZVT wird ein Zusatznutzen von Inebilizumab auf Grundlage der gegenüber Placebo beobachteten erheblichen bzw. in Richtung eines dramatischen Effekts weisenden Vorteile angenommen, jedoch als nicht quantifizierbar bewertet. Für die AChR-Antikörper-positive Population zeigen sich deutliche Verbesserungen in mehreren Endpunkten, für die MuSK-Antikörper-positive Population insbesondere bei der Vermeidung von Exazerbationen und myasthenen Krisen. Diese Behandlungseffekte lassen sich aufgrund der MINT-Studie nicht gegenüber der ZVT quantifizieren. Zusammenfassend ist der Zusatznutzen von Inebilizumab gemäß § 5 Absatz (Abs.) 7 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) unter Berücksichtigung des Schweregrads der Erkrankung, Therapieziel und Studiengröße in beiden Populationen als **nicht quantifizierbar** 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) als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie von Erwachsenen mit gMG, die AChR-Antikörper-positiv oder MuSK-Antikörper-positiv sind, basierend auf der bestverfügbaren Evidenz aus RCT (Zulassungsstudie MINT) zu bewerten?

Inebilizumab wird zusätzlich zur Standardtherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit gMG angewendet, die Anti-Acetylcholin-Rezeptor (AChR)-Antikörper- oder Anti-muskelspezifische Tyrosinkinase (MuSK)-Antikörper-positiv sind (1). Die Population, welche für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie infrage kommt, umfasst gemäß deutscher S2k-Leitlinie gMG-Patientinnen und -Patienten mit einer hohen Krankheitsaktivität bzw. Krankheitschwere (inkl. therapierefraktärer Fälle) (2).

Es wurde folgende ZVT bestimmt:

- a) Erwachsene mit AChR-Antikörper-positiver gMG, die für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie infrage kommen
 - Efgartigimod alfa oder Ravulizumab oder Eculizumab (für refraktäre Patientinnen und Patienten) oder Zilucoplan oder Rozanolixizumab
- b) Erwachsene mit MuSK-Antikörper-positiver gMG, die für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie infrage kommen
 - Rozanolixizumab

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 gMG, die AChR- oder MuSK-Antikörper-positiv sind, die für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie infrage kommen	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 als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie	A2	Abweichende Intervention oder Dosierung	Intervention und Dosierung gemäß Fachinformation (1)
Vergleichstherapie	E3	Keine Einschränkung	A3	Keine Einschränkung	Uneingeschränkte Berücksichtigung von Vergleichstherapien der ZVT
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 (33)
Studientyp	E5	RCT inkl. Meta-Analysen	A5	Nicht randomisierte, unkontrollierte Studien; nicht klinische Studien; Case Reports; Case Series	Empfehlung gemäß § 5 Abs. 3 VerfO (33)
Studiendauer	E6	≥ 24 Wochen	A6	Abweichende Studiendauer	Gemäß Akzeptanz des G-BA in Verfahren zu chronischen Erkrankungen (34-38)
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 (39). 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 Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) durchgeführt. Ziel dieser Recherche war es, Informationen zur Methodik und 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

Ergebnissen der jeweiligen Studien zu 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 MINT, die im vorliegenden Anwendungsgebiet als relevant in den Studienpool eingeschlossen wurde, wurde eine Suche mit folgenden Suchbegriffen und Synonymen zur Studienbezeichnung durchgeführt:

MINT; VIB0551.P3.S1; NCT04524273; 2020-000949-14; 2023-510006-40-00

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 definierten Selektionskriterien. 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 erfolgten im Anschluss an die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche nach weiterführenden Studieninformationen zu den zuvor identifizierten Studien. 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 MINT 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 als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit gMG, die AChR-Antikörper- oder MuSK-Antikörper-positiv sind, wurden die Ergebnisse der Studie MINT herangezogen. Die Studie MINT ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Inebilizumab gegenüber Placebo als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit gMG untersucht.

Patientencharakteristika

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

Tabelle 4-3: Patientencharakteristika der Studie MINT

Charakteristika	Ausprägungen in der Studie MINT
Demografische Charakteristika zur Baseline	
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 • Weiß • Andere • Nicht berichtet
Ethnische Herkunft	<ul style="list-style-type: none"> • Hispanisch oder lateinamerikanisch • Nicht-hispanisch oder nicht-lateinamerikanisch
Gewicht	In kg
Größe	In cm
BMI	In kg/m ²
BMI-Kategorie	<ul style="list-style-type: none"> • Normalgewicht (≤ 25 kg/m²) • Übergewicht ($> 25,0 - 30$ kg/m²) • Starkes Übergewicht ($> 30 - 35$ kg/m²) • Adipositas (> 35 kg/m²)

Charakteristika	Ausprägungen in der Studie MINT
Krankheitsspezifische Charakteristika zur Baseline	
Verwendung von Kortikosteroiden bzw. immunsuppressiver Therapie (IST)	<ul style="list-style-type: none"> • Nur Kortikosteroide • Nur nicht-steroidale IST • Kortikosteroid plus eine nicht-steroidale IST
Arten von IST	<ul style="list-style-type: none"> • Prednison (oder Äquivalent) <ul style="list-style-type: none"> ○ Tagesdosis \leq 5 mg ○ Tagesdosis $>$ 5 mg ○ Tagesdosis \leq 20 mg ○ Tagesdosis $>$ 20 mg • Azathioprin • Mycophenolat-Mofetil • Mycophenolat • Tacrolimus (nur in Japan)
Verwendung von AChE-I zur Baseline	<ul style="list-style-type: none"> • Ja
Zeit vom Beginn der IST bis zur ersten Dosis in der RCP	<ul style="list-style-type: none"> • Prednison (oder Äquivalent) • Azathioprin • Mycophenolat-Mofetil • Mycophenolat
MG-ADL-Score	In Punkten
QMG-Score	In Punkten
QMG-Score-Kategorie	<ul style="list-style-type: none"> • QMG \leq 15 • QMG \geq 16
MGC-Score	In Punkten
PGIC-Score	In Punkten
MGFA-Klassifikation	<ul style="list-style-type: none"> • II <ul style="list-style-type: none"> ○ IIa ○ IIb • III <ul style="list-style-type: none"> ○ IIIa ○ IIIb • IV <ul style="list-style-type: none"> ○ IVa ○ IVb
MG Historie	
Krankheitsdauer	In Jahren
Krankheitsdauer-Kategorie	<ul style="list-style-type: none"> • $<$ 4 Jahre • \geq 4 Jahre
Thymom	<ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nein

Charakteristika	Ausprägungen in der Studie MINT
Thymektomie	<ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nein
Patientinnen und Patienten mit myasthener Krise oder Intubation aufgrund MG (in der gesamten Vorgeschichte) Anzahl der Ereignisse unter denjenigen mit mindestens einem Ereignis	Anzahl
Patientinnen und Patienten mit Hospitalisierung aufgrund MG (in der gesamten Vorgeschichte) Anzahl der Ereignisse unter denjenigen mit mindestens einem Ereignis	Anzahl
Patientinnen und Patienten mit Hospitalisierung aufgrund MG (in den letzten 2 Jahren) Anzahl der Ereignisse unter denjenigen mit mindestens einem Ereignis	Anzahl
Langfristige IVIG-Anwendung	<ul style="list-style-type: none"> • Nein • Ja
Langfristige Plasmapherese-Anwendung	<ul style="list-style-type: none"> • Nein • Ja
Rescue-Therapie bezüglich MG (in den letzten 2 Jahren)	<ul style="list-style-type: none"> • Nein • Ja
Verwendete Rescue-Therapie (in den letzten 2 Jahren)	<ul style="list-style-type: none"> • IVIG • Plasmapherese • Hochdosierte Steroide • Andere
Schlechteste MGFA-Klassifikation (in der gesamten Vorgeschichte)	<ul style="list-style-type: none"> • II <ul style="list-style-type: none"> ○ IIa ○ IIb • III <ul style="list-style-type: none"> ○ IIIa ○ IIIb • IV <ul style="list-style-type: none"> ○ IVa ○ IVb • V
Quelle: (19)	

Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität der Endpunkte

Die Endpunkte aus der eingeschlossenen Studie MINT 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 ist in Abschnitt 4.3.1.3.1 beschrieben.

Die Analysen erfolgten auf Basis der RCP für die MuSK-Antikörper-positive Population zu Woche 26 und für die AChR-Antikörper-positive Population zu Woche 52. Die präspezierten Hauptanalysen basieren in der Regel auf der Composite Strategie bzw. „keine Rescue-Therapie“. Patientinnen und Patienten, die zwischen Tag 28 und dem Ende der RCP eine Rescue-Therapie in Anspruch nahmen oder vor dem Ende der RCP aus der Studie ausschieden, wurden hierbei als non-Responder gewertet. Weitere Analysen und entsprechende Sensitivitätsanalysen sind für die Treatment-policy Strategie bzw. „unabhängig einer Rescue-Therapie“ dargestellt. Hierfür wurden alle während der RCP erfassten Daten einbezogen, unabhängig vom Einsatz einer Rescue-Therapie.

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

Endpunktkategorie	Endpunkte der Studie MINT
Mortalität	Todesfälle
Morbidität	Myasthenia gravis Activities of Daily Living (MG-ADL) <ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des MG-ADL um ≥ 4 Punkte (keine Rescue-Therapie) <ul style="list-style-type: none"> ○ Sensitivitätsanalyse: Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des MG-ADL um ≥ 4 Punkte (unabhängig einer Rescue-Therapie) • Anteil an Patientinnen und Patienten mit minimaler Symptomausprägung im MG-ADL (MG-ADL = 0 oder 1) (keine Rescue-Therapie) <ul style="list-style-type: none"> ○ Sensitivitätsanalyse: Anteil an Patientinnen und Patienten mit minimaler Symptomausprägung des MG-ADL (MG-ADL = 0 oder 1) (unabhängig einer Rescue-Therapie)
	Quantitativer Myasthenia gravis (QMG) <ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des QMG um ≥ 6 Punkte (keine Rescue-Therapie) <ul style="list-style-type: none"> ○ Sensitivitätsanalyse: Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des QMG um ≥ 6 Punkte (unabhängig einer Rescue-Therapie)
	Myasthenia gravis Composite (MGC) <ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung des MGC um ≥ 8 Punkte (keine Rescue-Therapie) <ul style="list-style-type: none"> ○ Sensitivitätsanalyse: Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung des MGC um ≥ 8 Punkte (unabhängig einer Rescue-Therapie)
	Exazerbationen und myasthene Krisen <ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Patientinnen und Patienten mit Exazerbationen (Treatment-policy Strategie)

Endpunktkategorie	Endpunkte der Studie MINT
	<ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur ersten Exazerbation (Treatment-policy Strategie) • Jährliche Exazerbationsrate (Treatment-policy Strategie) <p>Rescue-Therapien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Patientinnen und Patienten mit Rescue-Therapie • Zeit bis zur ersten Rescue-Therapie (Treatment-policy Strategie) <p>Steroid-Reduktion</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Steroid-Reduktion auf ≤ 5 mg bei einer Steroid-Dosis von > 5 mg zur Baseline • Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Steroid-Reduktion um ≥ 50 % bei einer Steroid-Dosis von > 5 mg zur Baseline <p>Hospitalisierung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hospitalisierung (Treatment-policy Strategie) <p>Patient Global Impression of Change (PGIC)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung im PGIC (Composite Strategie; Kategorien: sehr stark verbessert oder stark verbessert) <ul style="list-style-type: none"> ○ Sensitivitätsanalyse: Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung im PGIC (Treatment-policy Strategie; Kategorien: sehr stark verbessert oder stark verbessert) <p>Neuro-QoL Fatigue</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung des Neuro-QoL Fatigue um ≥ 12 Punkte (keine Rescue-Therapie) <ul style="list-style-type: none"> ○ Sensitivitätsanalyse: Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung des Neuro-QoL Fatigue um ≥ 12 Punkte (unabhängig einer Rescue-Therapie)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	<p>Myasthenia gravis Quality of Life-15, revised (MG-QoL-15r)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung des MG-QoL-15r um ≥ 5 Punkte (keine Rescue-Therapie) <ul style="list-style-type: none"> ○ Sensitivitätsanalyse: Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung des MG-QoL-15r um ≥ 5 Punkte (unabhängig einer Rescue-Therapie)
Sicherheit	<p>Sicherheitsrelevante Endpunkte</p> <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

Endpunktkategorie	Endpunkte der Studie MINT
	Patienten insgesamt und bei $\geq 1\%$ in einem der beiden Behandlungsarmen auftraten <ul style="list-style-type: none"> • 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
	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 (40).

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 (19).

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 „MG-ADL“, „QMG“, „MGC“, „Exazerbationen und myasthene Krisen“, „Rescue-Therapien“, „Steroid-Reduktion“, „Hospitalisierung“, „PGIC“ und „Neuro-QoL Fatigue“ herangezogen. Der G-BA erachtet in der Indikation gMG u. a. insbesondere Symptome und Ereignisse wie Muskelschwäche (Parese), okulomotorische Störungen (z. B. Doppelbilder oder Ptosis), Sprechstörungen, Dyspnoe, Dysphagie sowie Exazerbationen und Hospitalisierungen als patientenrelevant (22).

Myasthenia gravis Activities of Daily Living (MG-ADL)

Patientenrelevanz

Die gMG ist eine schwerwiegende Autoimmunerkrankung, bei der Autoantikörper die neuromuskuläre Signalübertragung beeinträchtigen und so eine belastungsabhängige Muskelschwäche hervorrufen. Die teils stark ausgeprägten Symptome führen bei den Betroffenen zu vielfältigen funktionellen Beeinträchtigungen und bedeuten zumeist eine deutliche Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten (2, 14-16, 41). So wirken sich die Muskelschwäche und

Fatigue erheblich auf private und berufliche Aktivitäten aus, sodass einfache Aufgaben wie Treppensteigen oder Einkaufen schwerfallen und im schlimmsten Fall zu verminderter Arbeitsfähigkeit oder Erwerbsunfähigkeit führen. Viele Patientinnen und Patienten ziehen sich zudem aus dem sozialen Leben zurück, was Isolation verstärkt und Ängste sowie Depressionen begünstigt (14-16, 42).

Der MG-ADL-Fragebogen erfasst krankheitsspezifisch die durch gMG bedingten Symptome sowie Auswirkungen auf grundlegende Aktivitäten wie Sprechen, Kauen, Schlucken, Wahrnehmung von Doppelbildern, hängende Augenlider (Ptosis), Atmen, Haare kämmen oder Zähne putzen sowie Aufstehen von einem Stuhl (21, 22). Indem der MG-ADL diese funktionelle Einschränkungen abbildet, stellt er einen unmittelbar patientenrelevanten Endpunkt dar (33). Der MG-ADL wurde vom G-BA im Rahmen von früheren Nutzenbewertungen als patientenrelevant anerkannt und zur Bestimmung des Zusatznutzens herangezogen (43-47). Der Endpunkt „MG-ADL“ ist als schwerwiegende Morbiditätszielgröße anzusehen.

Operationalisierung

Für die Darstellung des Endpunkts wurden folgende Operationalisierungen herangezogen (19, 20):

- Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des MG-ADL um ≥ 4 Punkte (keine Rescue-Therapie)
- Anteil an Patientinnen und Patienten mit minimaler Symptomausprägung im MG-ADL (MG-ADL = 0 oder 1) (keine Rescue-Therapie)

Der patientenberichtete Fragebogen MG-ADL bildet anhand von 8 Items Beeinträchtigungen in typischen Manifestationsbereichen der gMG innerhalb der letzten 7 Tagen ab, darunter okuläre (2 Items), bulbäre (3 Items), respiratorische (1 Item) sowie motorische Einschränkungen der oberen und unteren Extremitäten (2 Items). Jedes Item wird auf einer Skala von 0 (keine Beeinträchtigung) bis 3 Punkten (schwerste Ausprägung) bewertet. Der Gesamtscore des MG-ADL reicht somit von 0 bis 24 Punkten, wobei höhere Werte auf eine stärkere Symptomlast hinweisen. Die Analyse erfolgte anhand des Full Analysis Set (FAS) (19, 20).

Der „Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des MG-ADL um ≥ 4 Punkte (keine Rescue-Therapie)“ ist definiert als der Anteil an Patientinnen und Patienten, die sich im MG-ADL um mindestens 4 Punkte gegenüber der Erhebung zur Baseline verbesserten, ohne eine Rescue-Therapie erhalten zu haben. Der für die Analyse gewählte Schwellenwert entspricht 15 % der Skalenbreite und erfüllt damit das Responsekriterium des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).

Der „Anteil an Patientinnen und Patienten mit minimaler Symptomausprägung im MG-ADL (MG-ADL = 0 oder 1) (keine Rescue-Therapie)“ ist definiert als der Anteil an Patientinnen und Patienten, die einen Score von 0 oder 1 im MG-ADL erreichten, ohne eine Rescue-Therapie erhalten zu haben. Erfasst wurden in diesem Endpunkt Patientinnen und Patienten, die nahezu keine Symptome zeigten oder nur eine minimale Beeinträchtigung im Alltag hatten: Ein Score von 0 entspricht keiner Einschränkung der Alltagsaktivitäten, ein Score von 1 nur sehr leichten

Symptomen; beide Werte gelten als mit dem normalen Alltagsleben vereinbar. Die MG-ADL-Schwelle wurde auf Basis vorheriger Remissionsdefinitionen festgelegt, um die minimale Symptomausprägung patientenberichteter Einschränkungen in den Aktivitäten des täglichen Lebens abzubilden und gilt als etablierter, patientenrelevanter Wirksamkeitsendpunkt (48).

Validität

Der MG-ADL ist ein validiertes Instrument zur Erfassung alltäglicher, krankheitsbedingter Einschränkungen und hat sich aufgrund seiner einfachen Anwendung sowohl in klinischen Studien als auch in der Routinediagnostik zur Beurteilung von Symptomen und Therapieansprechen bewährt (49). Die Validität des MG-ADL wird u. a. durch die gute Korrelation mit weiteren etablierten, erkrankungsspezifischen Messinstrumenten belegt (50, 51). Diese Zusammenhänge bestätigen die Konstruktvalidität des MG-ADL, da er sowohl die klinische Symptomatik als auch die Beeinträchtigung der Patientinnen und Patienten im Alltag zuverlässig abbildet (52). Darüber hinaus zeigte sich für den MG-ADL eine hohe Test-Retest-Reliabilität (51). Der MG-ADL ist somit ein valides Instrument zur Einschätzung der Auswirkungen der Erkrankung auf Alltagsaktivitäten bei Patientinnen und Patienten mit gMG.

Quantitativer Myasthenia gravis (QMG)

Patientenrelevanz

Der QMG ist ein krankheitsspezifisches Bewertungssystem zur ärztlichen Beurteilung des Schweregrads der Erkrankung anhand von Beeinträchtigungen der Körperfunktionen. Dieser misst die Muskelschwäche und Ermüdbarkeit verschiedener Muskelgruppen und bildet sowohl die für die Erkrankung charakteristische Symptomatik als auch deren individuelle Schwere ab (23). Anhand seiner Items erfasst der QMG Beeinträchtigungen wie Ptosis und eingeschränkte Augenbewegungen, Einschränkungen beim Sprechen und Schlucken, eine verminderte Atemfunktion sowie kraftabhängige alltägliche Bewegungen wie das Heben der Arme oder Beine. Somit spiegelt der QMG zentrale Einschränkungen im Alltag wider, die unmittelbar die Selbstständigkeit und soziale Teilhabe der Betroffenen beeinflussen (41, 53, 54). Der QMG ist ein etabliertes Messinstrument in der Versorgungsrealität und in klinischen Studien, welches zusammen mit dem MG-ADL und dem MG-QoL-15r zur Verlaufskontrolle und der Beurteilung des Therapieansprechens eingesetzt wird (22, 55, 56). Der Endpunkt „QMG“ ist als schwerwiegende Morbiditätszielgröße einzustufen.

Operationalisierung

Der QMG wird von Prüfärztinnen und Prüfärzten auf Basis klinischer Untersuchungen ausgefüllt, um die neuromuskuläre Funktion spezifischer Muskelgruppen zum Untersuchungszeitpunkt quantitativ zu erfassen und zu beurteilen. Der QMG umfasst 13 Items, darunter okuläre (2 Items), fasziale (1 Item), bulbäre (2 Items), axiale (1 Item), respiratorische (1 Item) sowie grobmotorische Funktionen der oberen und unteren Extremitäten (6 Items). Jedes einzelne Item kann mit 0 bis 3 Punkten bewertet werden. Es ergibt sich somit für den Gesamtscore des QMG eine Spanne von 0 bis 39 Punkten, wobei eine höhere Punktzahl auf einen schwereren Krankheitsverlauf und eine stärkere Muskelschwäche hinweist. Die Analyse erfolgte anhand des FAS (19, 20).

Der „Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des QMG um ≥ 6 Punkte (keine Rescue-Therapie)“ ist definiert als der Anteil an Patientinnen und Patienten, die sich im QMG um mindestens 6 Punkte gegenüber der Erhebung zur Baseline verbesserten, ohne eine Rescue-Therapie erhalten zu haben. Der für die Analyse gewählte Schwellenwert entspricht 15 % der Skalenbreite und erfüllt damit das IQWiG-Responsekriterium.

Validität

Der QMG ist ein Instrument zur objektiven Erfassung funktionsbezogener Beeinträchtigungen infolge muskelschwächebedingter Symptome. Die Konstruktvalidität des QMG sowie dessen Korrelation mit weiteren, etablierten MG-spezifischen Messinstrumenten wurden in mehreren Studien untersucht und bestätigt (57, 58). Zudem weist der QMG eine hohe Test-Retest-Reliabilität auf, die anhand eines hohen Intraklassen-Korrelationskoeffizienten (intraclass correlation coefficient, ICC) belegt ist (59). Zusammenfassend ist der QMG aufgrund seiner Validität und Reliabilität ein in der Forschung und klinischen Versorgung zuverlässiges Instrument.

Myasthenia gravis Composite (MGC)

Patientenrelevanz

Der MGC wird sowohl in klinischen Studien als auch in der Routinepraxis als Bewertungsinstrument zur Quantifizierung funktioneller Beeinträchtigungen bei MG eingesetzt (24, 25). Der MGC integriert Items des MG-ADL zur Erfassung patientenberichteter Symptome sowie Bestandteile des QMG zur Messung klinischer Befunde. Dazu zählen Items zur Bewertung von Fähigkeiten wie Sprechen, Kauen, Schlucken, Sehen und der Atemfunktion. Diese sind für die Selbstständigkeit und soziale Teilhabe der Betroffenen besonders relevant. Ergänzt werden sie durch ärztlich erhobene Befunde wie hängende Augenlider, Doppelbilder, Nackenbeweglichkeit, Schulterabduktion und Hüftbeugung. Durch diese Kombination erhebt der MGC, ebenso wie die entsprechenden Einzelinstrumente, patientenrelevante Informationen, die für die Beurteilung des Krankheitsverlaufs und therapeutischer Maßnahmen entscheidend sind. Gegenüber MG-ADL und QMG bietet der MGC einen Mehrwert, da er Symptomlast und objektive Muskelkraftbefunde in einem Score vereint. Der MGC wurde bereits in mehreren Studien eingesetzt (60). Der Endpunkt „MGC“ wird als schwerwiegende Morbiditätszielgröße eingestuft.

Operationalisierung

Der MGC ist ein in Teilen sowohl von Patientinnen und Patienten als auch von Prüferinnen und Prüfärzten erhobener, erkrankungsspezifischer Fragebogen. Jedes der 10 Items wird auf einer Skala mit 4 möglichen Kategorien bewertet. Es errechnet sich ein Gesamtscore von 0 bis 50 Punkten, wobei Beeinträchtigungen am Auge weniger stark und die Beeinträchtigung beim Atmen am stärksten gewichtet werden. Höhere Scores weisen auf schwerere Krankheitsmanifestationen hin. Die Analyse erfolgte anhand des FAS (19, 20).

Der Endpunkt „Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung des MGC um ≥ 8 Punkte (keine Rescue-Therapie)“ beschreibt den Anteil an Patientinnen und Patienten, bei denen im Vergleich zur Baseline-Erhebung eine Verbesserung im MGC um mindestens

8 Punkte erreicht wurde, ohne dass eine Rescue-Therapie eingesetzt wurde. Der für die Analyse herangezogene Schwellenwert entspricht 15 % der Skalenbreite und erfüllt damit das vom IQWiG definierte Responsekriterium.

Validität

Der MGC wurde auf Basis von etablierten und validierten MG-spezifischen Instrumenten entwickelt (24), wobei die Auswahl der Items anhand ihrer klinischen Aussagekraft in 2 RCT bei Patientinnen und Patienten mit gMG erfolgte (24, 25, 61). Die Gewichtung der einbezogenen Items wurde durch ein internationales MG-Expertengremium festgelegt und berücksichtigt Faktoren wie Lebensqualität, Gesundheitsrisiko und Krankheitsprognose (61). Der MGC zeigt eine sehr gute Test-Retest-Reliabilität mit einem hohen ICC (25, 59, 62) sowie Konstruktvalidität gegenüber etablierten Skalen (23-25). Diese Ergebnisse belegen, dass der MGC die funktionellen Einschränkungen bei den Betroffenen mit gMG valide erfasst und sich als zuverlässiges und aussagekräftiges Messinstrument eignet.

Exazerbationen und myasthene Krisen

Patientenrelevanz

Ein wichtiges Therapieziel bei gMG-Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität bzw. Krankheitsschwere ist die Reduktion von Exazerbationen. Bei der gMG können akute Verschlechterungen zu einer rasch fortschreitenden Schwäche der Atemmuskulatur und damit zu lebensbedrohlichen Zuständen, wie einer myasthenen Krise mit respiratorischer Insuffizienz, führen (2). Solche Exazerbationen sind häufig mit schweren Komplikationen sowie intensivmedizinischen Aufenthalten verbunden und gehen mit einer erhöhten Mortalität und Spätfolgen einher (17). Aus den genannten Gründen ist die Erhebung von Exazerbationen für die Patientinnen und Patienten mit gMG besonders relevant. Eine Exazerbation, sowie auch eine myasthene Krise, wurden vom G-BA im Beratungsgespräch zur vorliegenden Indikation als patientenrelevant erachtet (22). Der Endpunkt „Exazerbationen und myasthene Krisen“ ist als schwerwiegende Morbiditätszielgröße zu bewerten.

Operationalisierung

Für die Darstellung des Endpunkts wurden folgende Operationalisierungen herangezogen (19, 20):

- Anteil an Patientinnen und Patienten mit Exazerbationen (Treatment-policy Strategie)
- Zeit bis zur ersten Exazerbation (Treatment-policy Strategie)
- Jährliche Exazerbationsrate (Treatment-policy Strategie)

Eine Exazerbation der gMG wird gemäß CSP als Auftreten eines oder mehrerer der folgenden Ereignisse definiert:

- Anwendung einer im CSP festgelegten Rescue-Therapie, oder

- myasthene Krise, definiert als Verschlechterung der myasthenen Schwäche, die eine Intubation oder nicht-invasive Beatmung zur Vermeidung einer Intubation erforderlich machte, außer wenn diese Maßnahmen im Rahmen der routinemäßigen postoperativen Behandlung angewendet wurde, oder
- signifikante symptomatische Verschlechterung auf einen Wert von 3 oder eine Verschlechterung um 2 Punkte gegenüber dem Wert zur Baseline bei einem der einzelnen MG-ADL-Items, mit Ausnahme von Doppelbildern oder Ptosis.

Die Analysen erfolgten anhand des FAS (19, 20).

Der „Anteil an Patientinnen und Patienten mit Exazerbationen (Treatment-policy Strategie)“ ist definiert als der Anteil an Patientinnen und Patienten, bei denen während der RCP mindestens eine Exazerbation auftrat.

Die „Zeit bis zur ersten Exazerbation (Treatment-policy Strategie)“ ist definiert als der Zeitraum vom Tag der ersten Behandlung mit der Prüfmedikation bis zum Auftreten der ersten Exazerbation. Patientinnen und Patienten, welche keine Exazerbation erlitten, wurden zum Zeitpunkt des Abbruchs oder zum Ende der RCP zensiert, je nachdem, welcher Zeitpunkt früher lag.

Die „Jährliche Exazerbationsrate (Treatment-policy Strategie)“ ist definiert als die Gesamtanzahl der Exazerbationen, bezogen auf die Gesamtdauer der Nachbeobachtung (in Jahren) in der RCP innerhalb der jeweiligen Behandlungsgruppe.

Validität

Exazerbationen bzw. myasthene Krisen wurden anhand klar definierter, klinisch relevanter Ereignisse gemäß CSP vollumfänglich erfasst (63). Die Kombination objektiver, eskalativer Behandlungskriterien zur Notfallversorgung (Intubation, nicht-invasive Beatmung, Rescue-Therapie) mit patientenberichteten Veränderungen im MG-ADL ermöglicht eine sensitive und spezifische Erfassung von Exazerbationen. Die gewählten Schwellenwerte des MG-ADL sind in der klinischen Forschung etabliert und entsprechen den Angaben in deutschen sowie internationalen Leitlinien zur Erfassung klinisch relevanter Verschlechterungen und Exazerbationen bei MG (2, 21). Auf diese Weise werden sowohl schwere als auch moderate klinisch bedeutsame Exazerbationen zuverlässig erfasst, wodurch die Validität des Endpunkts gewährleistet ist.

Rescue-Therapien

Patientenrelevanz

Eine Rescue-Therapie wird erforderlich, wenn sich der Gesundheitszustand von Patientinnen und Patienten mit gMG akut und deutlich verschlechtert, häufig verbunden mit schwerwiegenden Symptomen wie Schluckstörungen oder Ateminsuffizienz. Diese Situationen können schlimmstenfalls zu lebensbedrohlichen myasthenen Krisen führen, die oft intensivmedizinische Maßnahmen bis hin zur mechanischen Beatmung erfordern (2, 17). Die Vermeidung solcher Notfallsituationen ist daher ein wichtiges Therapieziel, um das Risiko

gesundheitlicher Komplikationen zu senken. Des Weiteren kann durch den Einsatz einer Rescue-Therapie bei den Betroffenen Unsicherheit über den Krankheitsverlauf entstehen. Mögliche Langzeitfolgen sowie der Aufenthalt auf einer Intensivstation können zu Angst, Stress und einer deutlichen Beeinträchtigung der Lebensqualität führen (2, 64, 65). Die Vermeidung von Notfalltherapien ist unmittelbar patientenrelevant und der Endpunkt „Rescue-Therapien“ ist als schwerwiegende Morbiditätszielgröße anzusehen.

Operationalisierung

Für die Darstellung des Endpunkts „Rescue-Therapien“ wurden folgende Operationalisierungen herangezogen (19, 20):

- Anteil an Patientinnen und Patienten mit Rescue-Therapie
- Zeit bis zur ersten Rescue-Therapie (Treatment-policy Strategie)

Eine Rescue-Therapie konnte in der Studie MINT gemäß CSP unter folgenden Umständen angewendet werden:

- Der QMG-Score lag ≥ 4 Punkte über der Baseline, oder
- der QMG-Score stieg zwischen den Visiten um ≥ 4 Punkte, oder
- die Prüferärztin oder der Prüferarzt war besorgt, dass die Gesundheit der Patientin oder des Patienten gefährdet ist (z. B. durch eine signifikante Verschlechterung der bulbären Funktion).

Als Rescue-Therapien waren gemäß CSP IVIG und Plasmapherese zugelassen. Dabei sollte bevorzugt IVIG eingesetzt werden, da eine Plasmapherese zu einer Entfernung der Prüfmedikation aus dem Körper führen und damit die therapeutische Wirkung potenziell vermindern kann. Patientinnen und Patienten, die eine gemäß CSP zulässige Rescue-Therapie erhielten, konnten die Studie fortsetzen. Der Einsatz hochdosierter Kortikosteroide als Rescue-Therapie war nicht vorgesehen. Die Analyse erfolgte anhand des FAS (19, 20).

Der „Anteil an Patientinnen und Patienten mit Rescue-Therapie“ ist definiert als der Anteil an Patientinnen und Patienten, die bis zu Woche 26 (MuSK-Antikörper-positive Population) bzw. bis zu Woche 52 (AChR-Antikörper-positive Population) eine Rescue-Therapie benötigten.

Die „Zeit bis zur ersten Rescue-Therapie (Treatment-policy Strategie)“ ist definiert als der Zeitraum vom Tag der ersten Behandlung mit der Prüfmedikation bis zum Erhalt der ersten Rescue-Therapie. Patientinnen und Patienten, die keine Rescue-Therapie erhielten, wurden entweder zum Ende der RCP zensiert (falls sie nicht in die open-label Phase [open-label period, OLP] wechselten) oder zum früheren der beiden Zeitpunkte aus OLP Tag 1 bzw. Datenschnitt am 28.05.2025 (falls sie in die OLP wechselten).

Validität

Der Endpunkt „Rescue-Therapie“ ist ein objektiv messbarer und klinisch relevanter Parameter zur Beurteilung des Gesundheitszustandes der Patientinnen und Patienten mit gMG. Die Indikation für Akutinterventionen wie IVIG oder Plasmapherese war in der Studie anhand der

benannten Kriterien klar definiert und wurde vollumfänglich dokumentiert. Ein geringerer Bedarf an solchen Interventionen deutet auf eine verbesserte Krankheitskontrolle und die Vermeidung von schwerwiegenden Komplikationen hin. Der Endpunkt „Rescue-Therapie“ ist somit ein valider und patientenrelevanter Endpunkt.

Steroid-Reduktion

Patientenrelevanz

Steroide sind ein zentraler Bestandteil der Standardtherapie der gMG – ihre Einnahme ist jedoch insbesondere bei langfristiger Anwendung mit einem erhöhten Risiko für erhebliche Nebenwirkungen verbunden. Dazu zählen u. a. eine erhöhte Infektanfälligkeit, psychische Störungen, starke Gewichtszunahme, ein erhöhtes Thromboserisiko und Hyperglykämien sowie das Cushing-Syndrom (2, 26-29). In der klinischen Praxis wird angestrebt, die Steroid-Dosis bei längerer Anwendung möglichst weit zu reduzieren (2, 66). Von besonderer Bedeutung ist die dauerhafte Unterschreitung der Cushing-Schwelle von etwa 5 mg Prednison oder Äquivalent pro Tag, da unterhalb dieser Dosierung das Risiko steroidbedingter Langzeitkomplikationen deutlich abnimmt (2, 18, 66, 67). Gleichwohl können auch niedrigdosierte Steroide bei langfristiger Anwendung relevante Nebenwirkungen verursachen (67). Entsprechend empfehlen Leitlinien eine möglichst geringe Dosierung bzw. deren Absetzen, sofern dies klinisch vertretbar ist (2, 68).

Eine Reduktion der Steroid-Dosis ist daher geeignet, das Risiko steroidbedingter Morbidität zu verringern und stellt einen patientenrelevanten Endpunkt im Bereich Morbidität dar. Die Relevanz der Reduktion der Steroid- bzw. Glukokortikoid-Dosierung unter die Cushing-Schwelle wurde vom G-BA im Beratungsgespräch zur vorliegenden Indikation bestätigt (22). Darüber hinaus berücksichtigte der G-BA entsprechende Endpunkte zur Reduktion der Steroid-Therapie in Nutzenbewertungen verschiedener Indikationen (34, 69-71). Die Patientenrelevanz ergibt sich aus der potenziellen Reduktion des Auftretens von Nebenwirkungen und langfristigen Komplikationen (72).

Operationalisierung

Für die Darstellung des Endpunkts „Steroid-Reduktion“ wurden folgende Operationalisierungen herangezogen (19, 20):

- Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Steroid-Reduktion auf ≤ 5 mg bei einer Steroid-Dosis von > 5 mg zur Baseline
- Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Steroid-Reduktion um ≥ 50 % bei einer Steroid-Dosis von > 5 mg zur Baseline

Die Analysen erfolgten anhand des FAS (19, 20).

Der „Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Steroid-Reduktion auf ≤ 5 mg bei einer Steroid-Dosis von > 5 mg zur Baseline“ ist definiert als der Anteil an Patientinnen und Patienten, die zur Baseline eine Steroid-Dosis von > 5 mg/Tag einnahmen und diese auf eine Steroid-Dosis von ≤ 5 mg/Tag reduzierten.

Der „Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Steroid-Reduktion um $\geq 50\%$ bei einer Steroid-Dosis von > 5 mg zur Baseline“ ist definiert als der Anteil an Patientinnen und Patienten, die zur Baseline eine Steroid-Dosis von > 5 mg/Tag einnahmen und eine Reduktion um $\geq 50\%$ erreichten.

Validität

Der Endpunkt „Steroid-Reduktion“ ist objektiv erfassbar und von klinischer Relevanz. Die Verordnung der Steroid-Therapie erfolgte leitliniengerecht und wurde vollständig dokumentiert. Zur Sicherstellung der Vergleichbarkeit wurden unterschiedliche Präparate anhand von Prednison-Äquivalenten harmonisiert, wodurch eine konsistente Erhebung der Dosierungen ermöglicht wurde. Eine Reduktion des Steroid-Bedarfs ist Ausdruck einer verbesserten Krankheitskontrolle und mit einer Verringerung des Risikos steroidbedingter Nebenwirkungen assoziiert. Eine klinisch relevante Senkung der Steroid-Dosis, insbesondere unterhalb der Cushing-Schwelle, stellt somit einen patientenrelevanten und validen Endpunkt dar (73, 74).

Hospitalisierung

Patientenrelevanz

Hospitalisierungen stellen insbesondere bei chronischen Erkrankungen ein für Patientinnen und Patienten relevantes Ereignis dar. Bei der gMG sind Krankenhausaufenthalte häufig Ausdruck einer hohen Krankheitslast sowie akuter Krankheitsverschlechterungen oder Komplikationen (2). Ein großer Anteil der Patientinnen und Patienten ist im Krankheitsverlauf von Hospitalisierungen betroffen (75, 76). Krankenhausaufenthalte gehen regelmäßig mit physischen und psychischen Belastungen einher, darunter Angst, Stress und depressive Symptome, und stellen für Betroffene eine erhebliche Einschränkung des Alltags dar. Sie sind zudem mit einem Verlust an Selbstständigkeit sowie häufig mit vorübergehender oder langfristiger Arbeitsunfähigkeit verbunden (77-79). Eine Verringerung der Hospitalisierungen ist daher geeignet, einen klinisch bedeutsamen und patientenrelevanten Nutzen einer Therapie abzubilden.

Der G-BA stuft Hospitalisierungen als patientenrelevanten Endpunkt ein, da deren Vermeidung einen unmittelbaren Nutzen für die Betroffenen darstellt. Die Gesamthospitalisierung wurde bereits in früheren Verfahren als patientenrelevant anerkannt und zur Abbildung von Morbidität und Krankheitslast herangezogen (80, 81).

Operationalisierung

Für die Darstellung des Endpunkts „Hospitalisierung (Treatment-policy Strategie)“ (19, 20) wurden Hospitalisierungen jeglicher Ursache im Rahmen der Inanspruchnahme von Gesundheitsressourcen von den Patientinnen oder Patienten berichtet und von der behandelnden Prüfärztin bzw. dem behandelnden Prüfarzt dokumentiert, unabhängig vom Einsatz einer Rescue-Therapie. Die Analyse erfolgte anhand des FAS (19, 20).

Validität

Da Hospitalisierungen eindeutig definierte und objektiv erfassbare Ereignisse darstellen, unterliegen sie keinen subjektiven Verzerrungen, wodurch die Validität dieses Endpunkts

gewährleistet ist. Bei gMG korrelieren Hospitalisierungen zudem mit Krankheitsaktivität, myasthenen Krisen und schweren Komplikationen (75, 76).

Patient Global Impression of Change (PGIC)

Patientenrelevanz

Der PGIC ist ein patientenberichtetes, generisches 1-Item-Instrument zur Erfassung der wahrgenommenen Veränderung des Gesundheitszustandes seit Studienstart. Anhand der Frage „Wie hat sich Ihr Gesundheitszustand seit Beginn der Behandlung verändert?“ bewerten die Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer, ob und in welchem Ausmaß sich ihre Beschwerden und Krankheitslast im Zeitverlauf verbessert oder verschlechtert haben. Der PGIC bildet dabei das individuelle Empfinden der Betroffenen ab, u. a. in Bezug auf Symptomkontrolle, Alltagsbewältigung, Krankheitsmanagement und allgemeines Wohlbefinden.

Der PGIC wurde bereits in mehreren Nutzenbewertungsverfahren durch den G-BA als patientenrelevanter Endpunkt berücksichtigt (47, 82-85). Darüber hinaus wurde im Beratungsgespräch des G-BA zur vorliegenden Indikation bestätigt, dass die Selbsteinschätzung des Gesundheitszustands als patientenrelevant anzusehen und eine Erhebung mittels PGIC grundsätzlich geeignet ist (22).

Operationalisierung

Der PGIC besteht aus einem Item, dessen Ausprägungen von 1 (sehr stark verbessert) bis 7 (sehr stark verschlechtert) reichen (19). Der „Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung im PGIC (Composite Strategie; Kategorien: sehr stark verbessert oder stark verbessert)“ ist definiert als der Anteil an Patientinnen und Patienten, die sich im PGIC als „sehr stark verbessert“ oder „stark verbessert“ einschätzten, ohne eine Rescue-Therapie erhalten zu haben. Die Analyse erfolgte anhand des FAS (19, 20).

Validität

Der PGIC ist ein etabliertes und valides Instrument, das in klinischen Studien eingesetzt wird. Die Konstruktvalidität wurde durch Korrelationen zu anderen etablierten Messinstrumenten gezeigt (30, 31). Der PGIC ist somit ein zuverlässiges und valides Instrument zur Erfassung des patientenberichteten Gesundheitszustands über den zeitlichen Verlauf einer Therapie.

Neuro-QoL Fatigue

Patientenrelevanz

Mehr als die Hälfte aller Patientinnen und Patienten mit gMG leiden unter ausgeprägter Fatigue, die sich als anhaltendes Gefühl von Erschöpfung, Energiemangel und Konzentrationschwierigkeiten äußert und die nicht allein durch Ruhe oder Schlaf gelindert werden kann (16, 32, 86, 87). Die empfundene Fatigue ist von der Muskelschwäche unter Belastung abzugrenzen, kann jedoch in Kombination mit dieser die funktionellen Einschränkungen deutlich verstärken. Die Fatigue beeinflusst zahlreiche Lebensbereiche – sie erschwert die Bewältigung des Familien- und Berufsalltags, reduziert die soziale Teilhabe und führt häufig zu einem erheblichen Verlust an Lebensqualität. Darüber hinaus kann die anhaltende Erschöpfung die

psychische Belastung erhöhen und wird mit erhöhtem Stress und depressiven Symptomen in Verbindung gebracht (16, 86, 88). Die systematische Erfassung von Fatigue sowohl in der Versorgungspraxis als auch in klinischen Studien ist somit von hoher Patientenrelevanz.

Operationalisierung

Der Neuro-QoL Fatigue entspricht einer Subskala des Neuro-QoL-Fragebogens (89). Er wurde als patientenberichtetes Instrument speziell entwickelt, um die Lebensqualität und symptomatische Belastung bei Patientinnen und Patienten mit neurologischen Erkrankungen zu erfassen. Die Fatigue-Subskala besteht aus 19 Items, die gezielt unterschiedliche Aspekte von Ermüdung und Erschöpfung abbilden, darunter körperliche Erschöpfung, geistige Müdigkeit und die Auswirkungen von Fatigue auf den Alltag. Jede Frage wird auf einer 5-stufigen Likert-Skala von 0 (überhaupt nicht) bis 5 (sehr) beantwortet, und die Antworten werden zu einem Gesamtscore zusammengefasst, der Werte von 19 bis 95 Punkten annehmen kann. Höhere Punktzahlen stehen dabei für eine stärkere Ausprägung von Fatigue, während niedrigere Werte eine geringere Belastung anzeigen (89). Die Analyse erfolgte anhand des FAS (19, 20).

Der „Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung des Neuro-QoL Fatigue um ≥ 12 Punkte (keine Rescue-Therapie)“ ist definiert als der Anteil an Patientinnen und Patienten, die sich im Neuro-QoL Fatigue um mindestens 12 Punkte gegenüber der Erhebung zur Baseline verbesserten, ohne eine Rescue-Therapie erhalten zu haben. Der für die Analyse gewählte Schwellenwert entspricht 15 % der Skalenbreite und erfüllt damit das IQWiG-Responsekriterium.

Validität

Die Subskala Neuro-QoL Fatigue ist ein etabliertes, validiertes Instrument zur Erfassung von Fatigue bei neurologischen Erkrankungen, einschließlich gMG (90-93). Psychometrische Analysen bestätigen die Konstruktvalidität des Instruments sowie seine Eignung zur Erfassung von Fatigue in der vorliegenden Indikation (93-95). Dabei zeigt die Skala eine hohe interne Konsistenz sowie eine sehr gute Test-Retest-Reliabilität. Der Neuro-QoL Fatigue ist ein valides Instrument zur Erfassung krankheitsbedingter Fatigue und ihrer Auswirkungen auf den Alltag bei Patientinnen und Patienten mit gMG.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Myasthenia gravis Quality of Life 15, revised (MG-QoL-15r)

Patientenrelevanz

Die Lebensqualität der gMG-Erkrankten wird durch die Symptomatik der Krankheit und die Nebenwirkungen der notwendigen Therapien negativ beeinflusst (2, 14, 16, 96). Nach § 2 Abs. 3 AM-NutzenV ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität patientenrelevant (40, 97).

Mithilfe des etablierten, erkrankungsspezifischen und patientenberichteten Fragebogens MG-QoL-15r wurde in der Studie MINT die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Teilnehmerinnen und Teilnehmer untersucht (98). Da diese Erkrankung oft mit erheblichen

Einschränkungen im Alltag, in der körperlichen Belastbarkeit und in der sozialen Teilhabe verbunden ist, liefert der MG-QoL-15r Informationen über die Krankheitsbelastung aus Sicht der Betroffenen. Auch der G-BA stuft den MG-QoL-15r als patientenrelevantes Instrument ein und berücksichtigte diesen Endpunkt in früheren Verfahren (43, 44, 46, 47).

Operationalisierung

Der MG-QoL-15r umfasst 15 Items aus den Bereichen Mobilität (9 Items), Symptome der MG (3 Items), allgemeine Zufriedenheit (1 Item) und emotionales Wohlbefinden (2 Items). Basierend auf den Erfahrungen der Patientinnen und Patienten in den letzten Wochen wird jedes Item auf einer 3-Punkte-Skala von 0 (überhaupt nicht) bis 2 (sehr stark) bewertet. Alle Scores werden summiert, um einen Gesamtscore zwischen 0 und 30 Punkten zu erhalten, wobei höhere Werte eine schlechtere gesundheitsbezogene Lebensqualität anzeigen. Die Analyse erfolgte anhand des FAS (19, 20).

Der „Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung des MG-QoL-15r um ≥ 5 Punkte (keine Rescue-Therapie)“ ist definiert als der Anteil an Patientinnen und Patienten, die sich im MG-QoL-15r um mindestens 5 Punkte gegenüber der Erhebung zur Baseline verbesserten, ohne eine Rescue-Therapie erhalten zu haben. Der für die Analyse gewählte Schwellenwert entspricht 15 % der Skalenbreite und erfüllt damit das IQWiG-Responsekriterium.

Validität

Der Fragebogen MG-QoL-15r basiert auf dem international etablierten MG-QoL-15, der in der klinischen Routine und in multizentrischen Studien bei Patientinnen und Patienten mit MG validiert wurde. Bei der Überarbeitung zum MG-QoL-15r wurden einzelne Fragen angepasst, um die tatsächlichen Lebensumstände der Betroffenen besser abzubilden. Außerdem wurde die ursprünglich 5-stufige Bewertungsskala auf 3 Antwortmöglichkeiten reduziert, was die klinimetrischen Eigenschaften und die Interpretierbarkeit verbesserte (99). Die Validität und Reliabilität des MG-QoL-15r sind gut belegt (99). Der Fragebogen zeigt eine hohe Konstruktvalidität und korreliert signifikant mit anderen etablierten, krankheitsspezifischen Instrumenten (98, 100, 101). Zudem weist der MG-QoL-15r eine hohe interne Konsistenz und einen stabilen Test-Retest-Reliabilitätskoeffizienten über die Zeit auf (101). Insgesamt stellt der MG-QoL-15r ein zuverlässiges und valides Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten mit gMG dar.

Sicherheitsrelevante Endpunkte

Die Kategorie Sicherheit umfasst die sicherheitsrelevanten Endpunkte und zudem die „Anti-Inebilizumab-Antikörperbildung“.

Patientenrelevanz

UE haben einen unmittelbaren Einfluss auf den Gesundheitszustand der Patientinnen und Patienten und sind gemäß § 2 Abs. 3 AM-NutzenV als patientenrelevant anzusehen (33, 102).

Operationalisierung

Die Erfassung von UE und SUE begann nach der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung durch die Patientin bzw. den Patienten und dauerte bis zum Studienende 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 23.0 und die Einstufung des Schweregrads wurde anhand der CTCAE-Kriterien Version 5.0 vorgenommen (19). MG-Exazerbationen wurden in der Studie MINT als separater Endpunkt untersucht und daher nicht als sicherheitsrelevante Ereignisse erfasst (mit Ausnahme von Exazerbationen, die mit einer myasthenen Krise oder dem Tod einhergingen).

Zur Darstellung der Sicherheit in der Nutzenbewertung wurden die sicherheitsrelevanten Endpunkte aus Tabelle 4-4 der Studie MINT herangezogen. Die Analysen wurden mit den Patientinnen und Patienten des SAS durchgeführt (19, 20).

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 einen unverblindeten, unabhängigen, externen Datenüberwachungsausschuss (data monitoring committee, DMC). Dieses Komitee trug außerdem dazu bei, die Integrität und Auswertbarkeit der Studie sicherzustellen, indem es die laufende Durchführung kontinuierlich überwachte. Die Erhebung der sicherheitsrelevanten Endpunkte ist 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

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.

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 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 4.2.5.5).

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.

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.

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 MINT nachfolgende Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Diese wurden gemäß der Treatment-policy Strategie bzw. „unabhängig einer Rescue-Therapie“ durchgeführt und betreffen (mit Ausnahme der Endpunkte „minimale Symptomausprägung im MG-ADL (MG-ADL = 0 oder 1)“ und „PGIC“) die post-hoc durchgeführten Analysen zum IQWiG-Responsekriterium. Alle Sensitivitätsanalysen basieren auf dem FAS (19, 103).

Myasthenia gravis Activities of Daily Living (MG-ADL)

Für den Endpunkt „Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des MG-ADL um ≥ 4 Punkte (keine Rescue-Therapie)“ wurde folgende Sensitivitätsanalyse durchgeführt:

- Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des MG-ADL um ≥ 4 Punkte (unabhängig einer Rescue-Therapie)

Ferner wurde für den Endpunkt „Anteil an Patientinnen und Patienten mit minimaler Symptomausprägung im MG-ADL (MG-ADL = 0 oder 1) (keine Rescue-Therapie)“ folgende Sensitivitätsanalyse durchgeführt:

- Anteil an Patientinnen und Patienten mit minimaler Symptomausprägung des MG-ADL (MG-ADL = 0 oder 1) (unabhängig einer Rescue-Therapie)

Die jeweiligen Operationalisierungen sind in Tabelle 4-23 dargestellt.

Quantitativer Myasthenia gravis (QMG)

Für den Endpunkt „Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des QMG um ≥ 6 Punkte (keine Rescue-Therapie)“ wurde folgende Sensitivitätsanalyse durchgeführt:

- Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des QMG um ≥ 6 Punkte (unabhängig einer Rescue-Therapie)

Die Operationalisierung ist in Tabelle 4-28 dargestellt.

Myasthenia gravis Composite (MGC)

Für den Endpunkt „Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung des MGC um ≥ 8 Punkte (keine Rescue-Therapie)“ wurde folgende Sensitivitätsanalyse durchgeführt:

- Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung des MGC um ≥ 8 Punkte (unabhängig einer Rescue-Therapie)

Die Operationalisierung ist in Tabelle 4-32 dargestellt.

Patient Global Impression of Change (PGIC)

Für den Endpunkt „Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung im PGIC (Composite Strategie; Kategorien: sehr stark verbessert oder stark verbessert)“ wurde folgende Sensitivitätsanalyse durchgeführt:

- Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung im PGIC (Treatment-policy Strategie; Kategorien: sehr stark verbessert oder stark verbessert)

Die Operationalisierung ist in Tabelle 4-51 dargestellt.

Neuro-QoL Fatigue

Für den Endpunkt „Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung des Neuro-QoL Fatigue um ≥ 12 Punkte (keine Rescue-Therapie)“ wurde folgende Sensitivitätsanalyse durchgeführt:

- Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung des Neuro-QoL Fatigue um ≥ 12 Punkte (unabhängig einer Rescue-Therapie)

Die Operationalisierung ist in Tabelle 4-55 dargestellt.

Myasthenia gravis Quality of Life-15, revised (MG-QoL-15r)

Für den Endpunkt „Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung des MG-QoL-15r um ≥ 5 Punkte (keine Rescue-Therapie)“ wurde folgende Sensitivitätsanalyse durchgeführt:

- Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung des MG-QoL-15r um ≥ 5 Punkte (unabhängig einer Rescue-Therapie)

Die Operationalisierung ist in Tabelle 4-59 dargestellt.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen sind im Rahmen dieses Nutzendossiers ergänzend dargestellt und wurden nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

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 MINT dargestellten Subgruppenanalysen aufgeführt. Subgruppenanalysen wurden für die Gesamtpopulation der Studie MINT, bestehend aus der AChR-Antikörper-positiven und der MuSK-Antikörper-positiven Population, für den primären Endpunkt sowie die wichtigsten sekundären Endpunkte präspezifiziert.

Tabelle 4-5: Subgruppenanalysen für die Studie MINT

Subgruppenmerkmal	Ausprägungen in der Studie MINT
Alter ^a	<ul style="list-style-type: none"> • < 65 Jahre • ≥ 65 Jahre
Geschlecht ^a	<ul style="list-style-type: none"> • Weiblich • Männlich
Steroid-Behandlung zur Baseline ^a	<ul style="list-style-type: none"> • Prednison ≤ 20 mg/Tag • Prednison > 20 mg/Tag
QMG-Score zur Baseline ^a	<ul style="list-style-type: none"> • QMG ≤ 15 • QMG ≥ 16
MGFA-Klassifikation zur Baseline ^a	<ul style="list-style-type: none"> • Klasse II • Klasse III • Klasse IV
Region 1 ^a	<ul style="list-style-type: none"> • Asien • Europa (inkl. Israel) • Nordamerika • Rest der Welt
Region 3 ^a	<ul style="list-style-type: none"> • EU • Nicht-EU
Region 5 ^a	<ul style="list-style-type: none"> • Japan • Nicht-Japan
a: Präspezifizierte Subgruppe gemäß SAP der Studie MINT Quelle: (103)	

Im Rahmen dieses Nutzendossiers wurden Subgruppenanalysen für die in Tabelle 4-5 gekennzeichneten Subgruppenmerkmale herangezogen: Alter, Geschlecht, Steroid-Behandlung zur Baseline, QMG-Score zur Baseline, MGFA-Klassifikation zur Baseline, Region 1, Region 3 und Region 5. Die Subgruppe „MGFA-Klassifikation zur Baseline“ ist als Merkmal der Krankheitsschwere dargestellt, da Patientinnen und Patienten mit höherer MGFA-Klassifikation als schwerer erkrankt gelten (2).

Die Trennpunkte von quantitativen Subgruppenmerkmalen wurden entsprechend ihrer Präspezifizierung gemäß SAP gewählt. Mit den Subgruppenmerkmalen „Steroid-Behandlung zur Baseline“, „QMG-Score zur Baseline“ und „Region 5“ wurden zudem die Stratifikationsfaktoren der Studie MINT berücksichtigt.

Die Subgruppenanalysen wurden unter Verwendung desselben Modells wie für die Hauptanalysen durchgeführt, sofern nicht anders in den jeweiligen Subgruppenergebnissen vermerkt. Die Berechnung des Interaktions-p-Wertes erfolgte anhand Zelen's exaktem Test für gleiche OR. Im Zuge der Subgruppenanalysen wurden mögliche Effektmodifikationen bezüglich der Effektschätzer mithilfe 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 (97). 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 Hauptanalyse 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 dar. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache

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.

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:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und gegebenenfalls*

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.

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 gegebenenfalls Datenschnitt	Therapiearme
MINT (NCT04524273)	ja	ja	laufend	ca. 7 Jahre Beginn: 15.10.2020 1. Datenschnitt: für OLP und für RCP 28.05.2024 (09.09.2024 Data Snapshot) FDA-Datenschnitt ^a : 01.09.2024 2. Datenschnitt: für 1-jährige OLP 24.11.2025 (06.02.2026 Data Snapshot) 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 Vergleichsarm: Placebo
Pediatric gMG study (NCT06987539)	nein	ja	laufend	ca. 4 Jahre Beginn: 30.04.2026 (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
a: Es handelt sich um ein Safety Update auf Anfrage der FDA.					

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 gMG study (NCT06987539)	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.

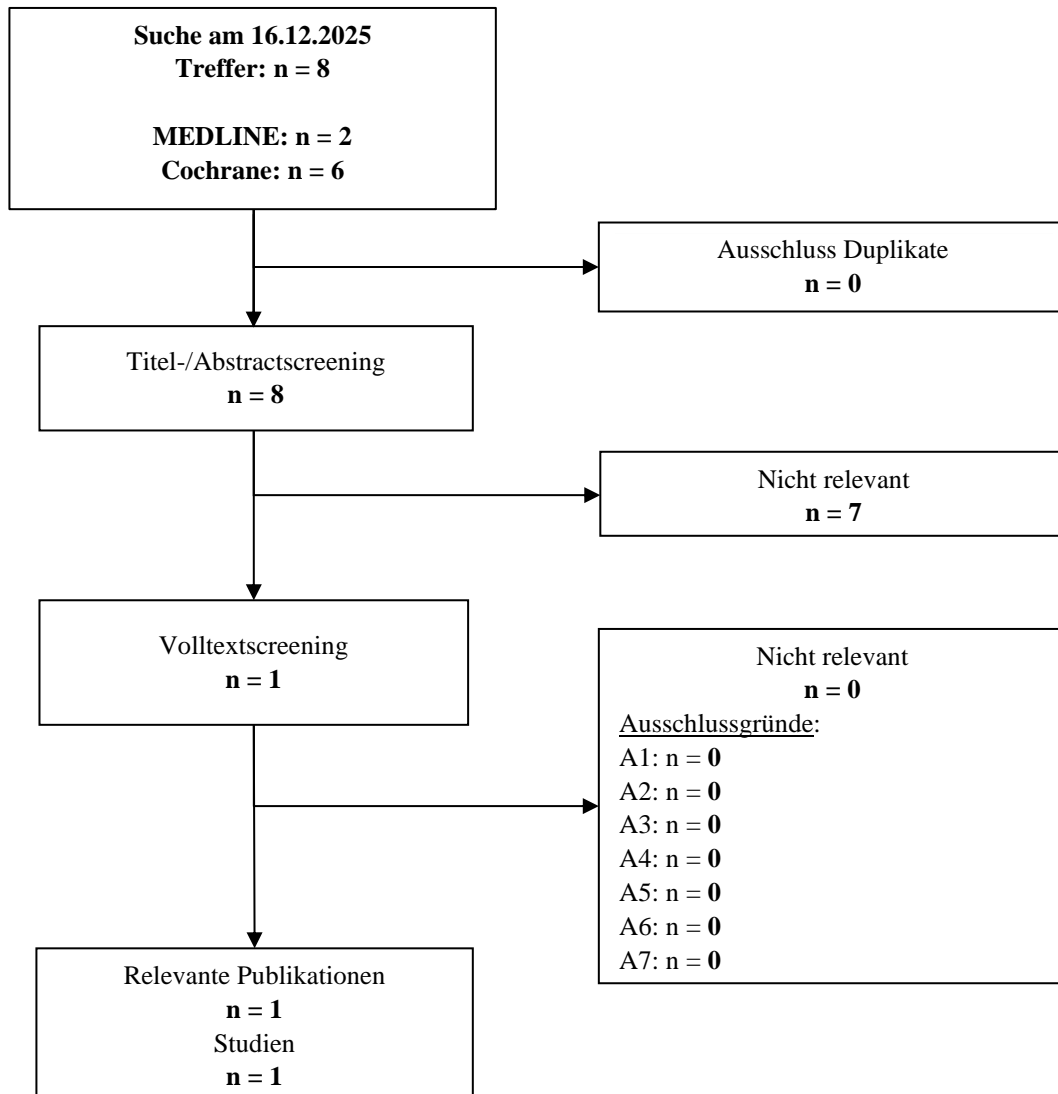


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 8 Treffer. Es waren keine Duplikate enthalten, so dass alle 8 Treffer unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien gesichtet wurden. Im Zuge des Titel- und Abstractscreenings wurden 7 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 MINT (104).

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)
MINT (NCT04524273)	ClinicalTrials.gov: NCT04524273 (105) CTIS: 2023-510006-40-00 (106) EU-CTR: 2020-000949-14 (107)	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 MINT, 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 MINT 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])
gegebenenfalls Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
MINT	ja	ja	nein	ja (19)	ja (105-107)	ja (104)
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend.						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (zum Beispiel 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 Gemeinsamen Bundesausschusses.						

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 <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over et cetera>	Population <relevante Charakteristika, zum Beispiel Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <gegebenenfalls Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
MINT	RCT, doppelblind, multizentrisch, placebokontrolliert, Phase-III	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit gMG, die AChR- oder MuSK-Antikörper- positiv sind	<p><u>Gesamtpopulation:</u> N = 238, davon Inebilizumab: n = 119 Placebo: n = 119</p> <p><u>AChR-Antikörper- positiv:</u> Inebilizumab (n = 95) Placebo (n = 95)</p> <p><u>MuSK-Antikörper- positiv:</u> Inebilizumab (n = 24) Placebo (n = 24)</p>	Screeningphase (bis zu 28 Tage), RCP (26 Wochen für MuSK-Antikörper- positive Population bzw. 52 Wochen für AChR-Antikörper- positive Population), anschließend optionale OLP (3 Jahre) oder SFUP (2 Jahre)	<p>Argentinien, Belarus, Brasilien, Kanada, China, Dänemark, Frankreich, Deutschland, Indien, Israel, Italien, Japan, Polen, Russland, Südkorea, Spanien, Taiwan, Türkei, Ukraine, USA</p> <p>10/2020 – Studie derzeit noch laufend</p> <p>Datenschnitt für OLP und für RCP 28.05.2024 (09.09.2024 Data Snapshot)</p> <p>FDA-Datenschnitt^a: 01.09.2024</p> <p>2. Datenschnitt: für 1-jährige OLP 24.11.2025</p>	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung gegenüber Baseline im MG-ADL zu Woche 26 in der Gesamtpopulation <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verbesserung des MG-ADL • Minimal Symptomausprägung im MG-ADL • QMG <p><u>Ausgewählte zusätzliche sekundäre Endpunkte^b:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • MGC • Exazerbationen und myasthene Krisen • Rescue-Therapien • Steroid-Reduktion • PGIC • Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand MG-QoL-15r • Sicherheitsrelevante Endpunkte • Anti-Inebilizumab- Antikörperbildung

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
	<RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over et cetera>	<relevante Charakteristika, zum Beispiel Schweregrad>		<gegebenenfalls Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
					(06.02.2026 Data Snapshot)	<u>Ausgewählte explorative Endpunkte^a:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Fatigue anhand Neuro-QoL Fatigue • MGFA-PIS Hospitalisierung
<p>a: Es handelt sich um ein Safety Update auf Anfrage der FDA.</p> <p>b: Eine vollständige Auflistung der sekundären bzw. explorativen Endpunkte ist in Anhang 4-E zu finden. Hier aufgelistet sind die sekundären und explorativen Endpunkte, die in diesem Nutzendossier dargestellt werden.</p> <p>Quellen: (19, 63)</p>						

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

Studie	Inebilizumab	Placebo	<i>gegebenenfalls weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika zum Beispiel Vorbehandlung, Behandlung in der Run- in-Phase et cetera</i>
MINT	<p>RCP Inebilizumab i.v. 300 mg AChR-Antikörper-positiv: zu Tag 1, Tag 15 und in Woche 26 der 52-wöchigen RCP</p> <p>MuSK-Antikörper-positiv: zu Tag 1 und Tag 15 der 26-wöchigen RCP</p> <p>OLP 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 Placebo i.v. AChR-Antikörper-positiv: zu Tag 1, Tag 15 und in Woche 26 der 52-wöchigen RCP</p> <p>MuSK-Antikörper-positiv: zu Tag 1 und Tag 15 der 26-wöchigen RCP</p> <p>OLP 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>Standardtherapie Die Patientinnen und Patienten mussten zu Beginn und während der Studie eine Standardtherapie aus Kortikosteroiden, einem zugelassenen nicht-steroidalen IST oder der Kombination aus Kortikosteroiden und einem zugelassenen nicht-steroidalen IST erhalten. Zulässige IST waren Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil und Mycophenolat. In Japan durften die Patientinnen und Patienten auch Tacrolimus während der Studie erhalten. Stabile Dosen an AChE-I waren ebenfalls erlaubt.</p> <p>Kortikosteroid-Reduktionsphase Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt der Randomisierung Kortikosteroide (Prednison oder Äquivalent) erhielten, durften diese weiterhin einnehmen. Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt der Randomisierung kein Kortikosteroid erhielten, durften keine Kortikosteroid-Behandlung beginnen. Die maximal zulässige Prednison-Dosis zum Zeitpunkt der Randomisierung betrug 40 mg/Tag oder alle 2 Tage 80 mg. Die Kortikosteroid-Dosis durfte in den 4 Wochen vor der Randomisierung nicht erhöht worden sein; Dosisreduktionen während der Screeningphase waren erlaubt. Gemäß dem im CSP definierten Reduktionsschema wurde abhängig von der initialen Dosierung zwischen Woche 4 und bis maximal Woche 24 der RCP eine Kortikosteroid-Reduktionsphase durchgeführt. Die Dosis wurde reduziert, bis die Patientin oder der Patient 5 mg/Tag Prednison erhielt. Diese Dosis wurde dann für die restliche Dauer der RCP beibehalten. Anstelle von 5 mg/Tag Prednison konnte alle 2 Tage 10 mg Prednison angewendet werden. Wenn eine Patientin oder ein Patient die Studie mit einer Prednison-Dosis von ≤ 5 mg/Tag, aber > 0 mg/Tag begann, sollte diese Dosis ohne Reduzierung während der RCP beibehalten werden.</p> <p>Nicht-steroidale IST Patientinnen und Patienten, die mit einer erlaubten nicht-steroidalen IST in die Studie eintraten, mussten dieses Arzneimittel seit mindestens 6 Monaten kontinuierlich erhalten haben, ohne Dosissteigerung in den 4 Monaten vor der Randomisierung. Während der gesamten RCP musste die gleiche Dosis der nicht-steroidalen IST beibehalten werden, es sei denn, eine Dosisreduktion war aus Sicherheitsgründen erforderlich.</p>

Studie	Inebilizumab	Placebo	<i>gegebenenfalls weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika zum Beispiel Vorbehandlung, Behandlung in der Run- in-Phase et cetera</i>
			<p>Rescue-Therapie</p> <p>Eine Rescue-Therapie konnte unter folgenden Umständen angewendet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der QMG-Score lag ≥ 4 Punkte über der Baseline, oder • der QMG-Score stieg zwischen den Visiten um ≥ 4 Punkte, oder • die Prüferärztin oder der Prüferarzt war besorgt, dass die Gesundheit der Patientin oder des Patienten gefährdet ist (z. B. durch eine signifikante Verschlechterung der bulbären Funktion). <p>Zu den im CSP zugelassenen Rescue-Therapien gehörten IVIG oder Plasmapherese. IVIG war gegenüber Plasmapherese empfohlen, da dies die Prüfmedikation Inebilizumab aus dem Körper entfernen und dadurch dessen therapeutische Wirkung potenziell verringern kann. Patientinnen und Patienten, die mit einer im CSP zugelassenen Rescue-Therapie behandelt wurden, konnten die Studie fortsetzen. Hochdosierte Kortikosteroide waren keine im CSP zugelassene Form der Rescue-Therapie.</p> <p>Prämedikation</p> <p>Während der RCP wurden alle Patientinnen und Patienten etwa 30 – 60 Minuten vor der Gabe der Prüfmedikation 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. Acetaminophen 500 – 650 mg) <p>prophylaktisch behandelt, um das Risiko von infusionsbedingten Reaktionen zu verringern.</p> <p>Erlaubte Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Patientinnen und Patienten erhielten alle Arzneimittel, die von ihrer Prüferärztin bzw. ihrem Prüferarzt als notwendig für ihre Gesundheit und ihr Wohlbefinden erachtet wurden. • Patientinnen und Patienten, die eine stabile Dosis AChE-I (Pyridostigmin-Dosis ≤ 480 mg/Tag) erhielten, durften an der Studie teilnehmen. Die Dosis des AChE-I musste mindestens in den 2 Wochen vor der Randomisierung stabil gewesen sein. Diese Dosis musste während der gesamten RCP beibehalten werden, es sei denn, eine Reduktion war aus Sicherheitsgründen erforderlich. Eine Erhöhung der Dosis von AChE-I war in der Studie nicht erlaubt. AChE-I mussten 6 Stunden vor jeder Studienvisite

Studie	Inebilizumab	Placebo	<i>gegebenenfalls weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika zum Beispiel Vorbehandlung, Behandlung in der Run- in-Phase et cetera</i>
			<p>ausgesetzt werden, damit objektive Tests ohne den verfälschenden Einfluss des Arzneimittels durchgeführt werden konnten.</p> <p>Verbotene Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhalt der folgenden Arzneimittel oder Behandlungen zu irgendeinem Zeitpunkt vor der Randomisierung: <ul style="list-style-type: none"> ○ Alemtuzumab ○ Totale lymphatische Bestrahlung ○ Knochenmarktransplantation ○ T-Zell-Impftherapie ○ Natalizumab • Erhalt von Rituximab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Obinutuzumab, Inebilizumab oder einer anderen experimentellen B-Zell-depletierenden Therapie innerhalb der letzten 6 Monate vor Tag 1, es sei denn, die Patientin oder der Patient wies gemäß dem zentralen Labor beim Screening eine Cluster of differentiation 19 (CD19)-positive B-Zellzahl von ≥ 40 Zellen/μl auf. • Erhalt von Leflunomid innerhalb eines Jahres vor Tag 1. • Erhalt der folgenden Arzneimittel innerhalb der letzten 3 Monate vor Tag 1: <ul style="list-style-type: none"> ○ Tocilizumab ○ Belimumab ○ Eculizumab ○ Cyclophosphamid ○ Ravulizumab ○ Neonatale Fc-Rezeptorblocker (Efgartigimod alfa) ○ Abatacept ○ Etanercept ○ Mitoxantron ○ Sirolimus • Erhalt der folgenden Arzneimittel innerhalb der letzten 4 Wochen vor Tag 1: <ul style="list-style-type: none"> ○ Cyclosporin (außer Augentropfen) ○ Tacrolimus (außer topisch) (Tacrolimus 3 mg/Tag ist nur in Japan zulässig; siehe Einschlusskriterium 7c) ○ Methotrexat ○ IVIG oder SCIG ○ Plasmapherese-Behandlung ○ Thalidomid ○ Tofacitinib • Aktuelle Anwendung von: <ul style="list-style-type: none"> ○ Kortikosteroiden (Prednison oder Äquivalent > 40 mg/Tag oder > 80 mg alle 2 Tage) ○ AChE-I (Pyridostigmin > 480 mg/Tag) oder

Studie	Inebilizumab	Placebo	<i>gegebenenfalls weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika zum Beispiel Vorbehandlung, Behandlung in der Run- in-Phase et cetera</i>
			<p>einer instabilen Dosis in den 2 Wochen vor Tag 1</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Azathioprin > 3 mg/kg/Tag ○ Mycophenolat-Mofetil > 3 g/Tag oder Mycophenolat > 1.440 mg/Tag ○ Jede IST, allein oder in Kombination mit Kortikosteroiden, mit Ausnahme von Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil und Mycophenolat <p>Weitere immunsuppressive Arzneimittel, die nicht bereits aufgeführt sind, es sei denn, ihre Anwendung wurde nach Rücksprache mit dem medizinischen Monitor des Sponsors genehmigt.</p>
Quellen: (19, 63)			

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie MINT (RCP) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Charakteristika	AChR-Antikörper-positive Population		MuSK-Antikörper-positive Population	
	Inebilizumab (N = 95)	Placebo (N = 93)	Inebilizumab (N = 24)	Placebo (N = 24)
Demografische Charakteristika zur Baseline				
Alter (Jahre)				
MW	46,9	48,9	47,5	43,9
SD	16,3	15,4	13,3	12,8
Median	46,0	51,0	47,0	44,0
Min; Max	18; 82	18; 80	21; 73	25; 73
< 65 (%)	76 (80,0)	79 (84,9)	21 (87,5)	22 (91,7)
≥ 65 (%)	19 (20,0)	14 (15,1)	3 (12,5)	2 (8,3)
Geschlecht n (%)				
Weiblich	60 (63,2)	48 (51,6)	19 (79,2)	17 (70,8)
Männlich	35 (36,8)	45 (48,4)	5 (20,8)	7 (29,2)
Ethnie n (%)				
Amerikanisch-indianisch oder Ureinwohner Alaskas	0	1 (1,1)	0	0
Asiatisch	31 (32,6)	39 (41,9)	15 (62,5)	15 (62,5)
Schwarz oder Afroamerikaner	2 (2,1)	2 (2,2)	0	1 (4,2)
Weiß	60 (63,2)	48 (51,6)	9 (37,5)	8 (33,3)
Andere	1 (1,1)	1 (1,1)	0	0
Nicht berichtet	1 (1,1)	2 (2,2)	0	0

Charakteristika	AChR-Antikörper-positive Population		MuSK-Antikörper-positive Population	
	Inebilizumab (N = 95)	Placebo (N = 93)	Inebilizumab (N = 24)	Placebo (N = 24)
Ethnische Herkunft n (%)				
n	94	93	24	24
Hispanisch oder latein-amerikanisch	8 (8,5)	5 (5,4)	1 (4,2)	3 (12,5)
Nicht-hispanisch oder nicht-latein-amerikanisch	86 (91,5)	88 (94,6)	23 (95,8)	21 (87,5)
Region 1 n (%)				
Asien	30 (31,6)	39 (41,9)	14 (58,3)	15 (62,5)
Europa (inkl. Israel)	37 (38,9)	39 (41,9)	7 (29,2)	2 (8,3)
Nordamerika	19 (20,0)	12 (12,9)	2 (8,3)	2 (8,3)
Rest der Welt	9 (9,5)	3 (3,2)	1 (4,2)	5 (20,8)
Region 3 n (%)				
EU	37 (38,9)	39 (41,9)	7 (29,2)	2 (8,3)
Nicht-EU	58 (61,1)	54 (58,1)	17 (70,8)	22 (91,7)
Region 5 n (%)				
Japan	1 (1,1)	1 (1,1)	2 (8,3)	2 (8,3)
Nicht-Japan	94 (98,9)	92 (98,9)	22 (91,7)	22 (91,7)
Gewicht (kg)				
MW	77,91	79,81	64,95	70,93
SD	20,50	29,18	12,61	26,52
Median	74,00	73,40	65,25	64,05
Min.; Max.	36,0; 154,4	37,6; 191,4	45,7; 95,9	32,6; 147,0
Größe (cm)				
MW	167,77	167,13	160,93	164,67
SD	9,29	9,42	6,39	8,69
Median	168,00	166,00	160,00	163,50
Min.; Max.	149,9; 191,0	147,0; 184,0	148,0; 178,0	152,3; 192,0
BMI (kg/m ²)				
MW	27,60	28,29	25,08	25,74
SD	6,50	8,95	4,68	7,86
Median	26,17	26,26	24,96	23,97
Min.; Max.	15,4; 47,7	15,5; 59,5	17,3; 36,2	13,6; 49,7
BMI-Kategorie n (%)				
Normalgewicht (≤ 25 kg/m ²)	38 (40,0)	40 (43,0)	12 (50,0)	13 (54,2)
Übergewicht (> 25,0 bis 30 kg/m ²)	28 (29,5)	23 (24,7)	9 (37,5)	5 (20,8)
Starkes Übergewicht (> 30 bis 35 kg/m ²)	16 (16,8)	13 (14,0)	2 (8,3)	4 (16,7)
Adipositas (> 35 kg/m ²)	13 (13,7)	17 (18,3)	1 (4,2)	2 (8,3)

Charakteristika	AChR-Antikörper-positive Population		MuSK-Antikörper-positive Population	
	Inebilizumab (N = 95)	Placebo (N = 93)	Inebilizumab (N = 24)	Placebo (N = 24)
Krankheitsspezifische Charakteristika zur Baseline				
Verwendung von Kortikosteroiden bzw. IST n (%)				
Nur Kortikosteroide	69 (72,6)	56 (60,2)	13 (54,2)	12 (50,0)
Nur nicht-steroidale IST	5 (5,3)	8 (8,6)	3 (12,5)	1 (4,2)
Kortikosteroid plus eine nicht-steroidale IST	21 (22,1)	28 (30,1)	8 (33,3)	11 (45,8)
Arten von IST				
Prednison (oder Äquivalent) (%)	90 (94,7)	84 (90,3)	21 (87,5)	23 (95,8)
Tagesdosis ≤ 5 mg (%)	9 (9,5)	7 (7,5)	4 (16,7)	4 (16,7)
Tagesdosis > 5 mg (%)	81 (85,3)	77 (82,8)	17 (70,8)	19 (79,2)
Tagesdosis ≤ 20 mg (%)	63 (66,3)	54 (58,1)	19 (79,2)	13 (54,2)
Tagesdosis > 20 mg (%)	27 (28,4)	30 (32,3)	2 (8,3)	10 (41,7)
Azathioprin (%)	20 (21,1)	22 (23,7)	8 (33,3)	7 (29,2)
Mycophenolat-Mofetil (%)	5 (5,3)	13 (14,0)	2 (8,3)	3 (12,5)
Mycophenolat (%)	1 (1,1)	0	0 (0,0)	0 (0,0)
Tacrolimus (nur in Japan) (%)	0	1 (1,1)	1 (4,2)	2 (8,3)
Verwendung von AChE-I				
Ja (%)	84 (88,4)	80 (86,0)	10 (41,7)	13 (54,2)
Zeit vom Beginn der IST bis zur ersten Dosis in der RCP (in Jahren ^a)				
Prednison (oder Äquivalent)				
n	90	84	21	23
MW	0,77	1,50	1,05	0,78
SD	2,24	4,40	1,66	1,27
Median	0,13	0,19	0,21	0,08
Min.; Max.	0,0; 15,7	0,0; 31,9	0,0; 5,0	0,0; 4,7
Azathioprin				
n	20	22	8	7
MW	1,71	1,46	2,37	1,71
SD	1,56	1,44	3,60	0,76
Median	1,27	0,90	1,11	1,87
Min.; Max.	0,1; 5,1	0,2; 6,7	0,2; 11,0	0,6; 2,6
Mycophenolat-Mofetil				
n	5	13	2	3
MW	3,49	1,82	0,59	2,00
SD	4,13	2,74	0,07	2,39
Median	0,87	0,88	0,59	0,90
Min.; Max.	0,5; 9,8	0,3; 10,4	0,5; 0,6	0,3; 4,7

Charakteristika	AChR-Antikörper-positive Population		MuSK-Antikörper-positive Population	
	Inebilizumab (N = 95)	Placebo (N = 93)	Inebilizumab (N = 24)	Placebo (N = 24)
Mycophenolat				
n	1	0	0	0
MW	3,28			
SD	n. b.			
Median	3,28			
Min.; Max.	3,3; 3,3			
MG-ADL-Score				
MW	9,1	9,3	8,8	8,3
SD	2,7	2,8	3,1	2,5
Median	9,0	9,0	8,0	8,5
Min.; Max.	1; 15	6; 17	6; 17	2; 14
QMG-Score				
n	93	91	22	24
MW	16,9	17,4	16,1	17,2
SD	4,1	4,3	4,8	3,9
Median	16,0	17,0	14,0	17,5
Min.; Max.	11; 35	11; 31	11; 27	10; 25
QMG-Score-Kategorie				
n	93	91	22	24
QMG ≤ 15 (%)	38 (40,9)	39 (42,9)	13 (59,1)	9 (37,5)
QMG ≥ 16 (%)	55 (59,1)	52 (57,1)	9 (40,9)	15 (62,5)
MGC-Score				
n	94	91	23	24
MW	18,0	19,6	18,7	19,5
SD	6,0	6,5	7,7	5,7
Median	17,0	18,0	17,0	19,5
Min.; Max.	0; 34	5; 35	11; 38	10; 32
PGIC-Score				
n	89	89	23	23
MW	3,9	4,0	3,9	4,0
SD	0,6	0,8	0,5	0,5
Median	4,0	4,0	4,0	4,0
Min.; Max.	2; 6	1; 7	3; 5	3; 5
MGFA-Klassifikation				
n	95	92	23	24
II (%)	43 (45,3)	36 (39,1)	13 (56,5)	12 (50,0)
IIa (%)	26 (27,4)	14 (15,2)	4 (17,4)	5 (20,8)
IIb (%)	17 (17,9)	22 (23,9)	9 (39,1)	7 (29,2)
III (%)	49 (51,6)	49 (53,3)	9 (39,1)	12 (50,0)
IIIa (%)	36 (37,9)	24 (26,1)	4 (17,4)	1 (4,2)

Charakteristika	AChR-Antikörper-positive Population		MuSK-Antikörper-positive Population	
	Inebilizumab (N = 95)	Placebo (N = 93)	Inebilizumab (N = 24)	Placebo (N = 24)
IIIb (%)	13 (13,7)	25 (27,2)	5 (21,7)	11 (45,8)
IV (%)	3 (3,2)	7 (7,6)	1 (4,3)	0 (0,0)
IVa (%)	3 (3,2)	4 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
IVb (%)	0 (0,0)	3 (3,3)	1 (4,3)	0 (0,0)
MG Historie				
Krankheitsdauer ^b (in Jahren)				
MW	6,11	7,17	5,27	5,05
SD	7,27	7,62	5,61	5,59
Median	3,59	4,52	3,67	3,47
Min.; Max.	0,1; 30,6	0,1; 33,1	0,1; 24,9	0,2; 21,0
< 4 Jahre (%)	49 (51,6)	43 (46,2)	14 (58,3)	13 (54,2)
≥ 4 Jahre (%)	46 (48,4)	50 (53,8)	10 (41,7)	11 (45,8)
Thymom				
Ja (%)	16 (16,8)	12 (12,9)	2 (8,3)	2 (8,3)
Nein (%)	79 (83,2)	81 (87,1)	22 (91,7)	22 (91,7)
Thymektomie				
Ja (%)	26 (27,4)	28 (30,1)	3 (12,5)	4 (16,7)
Nein (%)	69 (72,6)	65 (69,9)	21 (87,5)	20 (83,3)
Patientinnen und Patienten mit myasthener Krise oder Intubation aufgrund MG (in der gesamten Vorgeschichte)				
n (%)	20 (21,1)	18 (19,4)	6 (25,0)	10 (41,7)
Anzahl der Ereignisse unter denjenigen mit mindestens einem Ereignis				
MW	2,0	3,8	2,3	1,7
SD	1,5	10,3	2,3	1,1
Median	1,5	1,0	1,5	1,0
Min.; Max.	1; 6	1; 45	1; 7	1; 4
Patientinnen und Patienten mit Hospitalisierung aufgrund MG (in der gesamten Vorgeschichte)				
n (%)	63 (66,3)	74 (79,6)	16 (66,7)	20 (83,3)
Anzahl der Ereignisse unter denjenigen mit mindestens einem Ereignis				
MW	3,4	4,1	2,9	3,9
SD	3,7	7,0	4,0	4,3
Median	2,0	2,0	1,5	2,0
Min.; Max.	1; 25	1; 45	1; 16	1; 15

Charakteristika	AChR-Antikörper-positive Population		MuSK-Antikörper-positive Population	
	Inebilizumab (N = 95)	Placebo (N = 93)	Inebilizumab (N = 24)	Placebo (N = 24)
Patientinnen und Patienten mit Hospitalisierung aufgrund MG (in den letzten 2 Jahren)				
n (%)	49 (51,6)	50 (53,8)	10 (41,7)	13 (54,2)
Anzahl der Ereignisse unter denjenigen mit mindestens einem Ereignis				
MW	1,6	1,7	1,2	1,5
SD	0,9	1,2	0,4	0,5
Median	1,0	1,0	1,0	2,0
Min.; Max.	1; 5	1; 8	1; 2	1; 2
Langfristige IVIG-Anwendung				
Nein (%)	82 (86,3)	82 (88,2)	23 (95,8)	20 (83,3)
Ja (%)	13 (13,7)	11 (11,8)	1 (4,2)	4 (16,7)
Langfristige Plasmapherese-Anwendung				
Nein (%)	86 (90,5)	79 (84,9)	22 (91,7)	19 (79,2)
Ja (%)	9 (9,5)	14 (15,1)	2 (8,3)	5 (20,8)
Rescue-Therapie im Zusammenhang mit MG (in den letzten 2 Jahren)				
Nein (%)	65 (68,4)	59 (63,4)	18 (75,0)	20 (83,3)
Ja (%)	30 (31,6)	34 (36,6)	6 (25,0)	4 (16,7)
Verwendete Rescue-Therapie (in den letzten 2 Jahren)				
IVIG (%)	20 (21,1)	18 (19,4)	3 (12,5)	3 (12,5)
Plasmapherese (%)	13 (13,7)	15 (16,1)	2 (8,3)	2 (8,3)
Hochdosierte Steroide (%)	4 (4,2)	5 (5,4)	1 (4,2)	1 (4,2)
Andere (%)	0 (0,0)	2 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schlechteste MGFA-Klassifikation (in der gesamten Vorgeschichte)				
n	94	93	24	24
II (%)	28 (29,8)	18 (19,4)	8 (33,3)	5 (20,8)
IIa (%)	17 (18,1)	5 (5,4)	2 (8,3)	4 (16,7)
IIb (%)	11 (11,7)	13 (14,0)	6 (25,0)	1 (4,2)
III (%)	36 (38,3)	44 (47,3)	8 (33,3)	9 (37,5)
IIIa (%)	20 (21,3)	24 (25,8)	1 (4,2)	0 (0,0)
IIIb (%)	16 (17,0)	20 (21,5)	7 (29,2)	9 (37,5)
IV (%)	18 (19,1)	19 (20,4)	4 (16,7)	3 (12,5)
IVa (%)	9 (9,6)	9 (9,7)	1 (4,2)	1 (4,2)
IVb (%)	9 (9,6)	10 (10,8)	3 (12,5)	2 (8,3)
V (%)	12 (12,8)	12 (12,9)	4 (16,7)	7 (29,2)

Charakteristika	AChR-Antikörper-positive Population		MuSK-Antikörper-positive Population	
	Inebilizumab (N = 95)	Placebo (N = 93)	Inebilizumab (N = 24)	Placebo (N = 24)
a: Die Zeit vom Beginn der IST bis zur ersten Dosis in der RCP (Jahre) ist definiert als: (Datum der ersten Dosis in der RCP – Startdatum der IST)/365,25.				
b: Die Dauer der MG ist definiert als: (Datum der ersten Dosis in der RCP – Datum der Diagnose der MG)/365,25.				
Datenschnitt: 28.05.2024				
Quellen: (19, 20)				

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

Endpunkt Parameter	AChR-Antikörper-positive Population		MuSK-Antikörper-positive Population	
	Inebilizumab (N = 95)	Placebo (N = 95)	Inebilizumab (N = 24)	Placebo (N = 24)
Anzahl an erhaltenen Dosen, n (%)				
1	1 (1,1)	2 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
2	6 (6,3)	7 (7,4)	24 (100)	24 (100)
3	88 (92,6)	86 (90,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Expositionsdauer (in Tagen)^a				
MW	264,3	257,8	104,5	104,1
SD	43,2	53,1	1,6	1,1
Median	272,0	272,0	104,0	104,0
Min; Max	90; 369	90; 406	102; 110	102; 106
Adhärenz (%)^b				
MW	97,2	96,1	100,0	100,0
SD	10,5	12,7	0,0	0,0
Median	100,0	100,0	100,0	100,0
Min; Max	33,3; 100	33,3; 100	100; 100	100; 100
Für die MuSK-Antikörper-positive Population betrug die Dauer der RCP 26 Wochen, für die AChR-Antikörper-positive Population betrug die RCP 52 Wochen. Zum Zeitpunkt der Primäranalyse war die RCP für die MuSK-Antikörper-positive Population abgeschlossen, für die AChR-Antikörper-positive Population war sie für einen Teil der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer noch laufend.				
a: Die Expositionsdauer für Inebilizumab ist definiert als: Datum der letzten Dosis in der RCP – Datum der ersten Dosis in der RCP + 90 Tage.				
b: Die Adhärenz einer Patientin oder eines Patienten ist definiert als: Anzahl der erhaltenen Dosen/Anzahl der im CSP geplanten Dosen x 100.				
Datenschnitt: 28.05.2024				
Quelle: (19)				

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

Endpunkt Parameter	AChR-Antikörper-positive Population		MuSK-Antikörper-positive Population	
	Inebilizumab (N = 95) n (%)	Placebo (N = 93) n (%)	Inebilizumab (N = 24) n (%)	Placebo (N = 24) n (%)
Patientinnen und Patienten mit jeglichen kritischen und/oder erheblichen Protokollabweichungen	47 (49,5)	40 (43,0)	10 (41,7)	13 (54,2)
Patientinnen und Patienten mit jeglichen kritischen Protokollabweichungen	3 (3,2)	4 (4,3)	1 (4,2)	2 (8,3)
SUE, Schwangerschaft und UESI Berichterstattung	3 (3,2)	4 (4,3)	1 (4,2)	2 (8,3)
Patientinnen und Patienten mit jeglichen erheblichen Protokollabweichungen	47 (49,5)	40 (43,0)	9 (37,5)	13 (54,2)
Einschlusskriterien nicht erfüllt	9 (9,5)	6 (6,5)	1 (4,2)	2 (8,3)
Verbotene Medikation erhalten	4 (4,2)	7 (7,5)	1 (4,2)	2 (8,3)
Einwilligungserklärung	10 (10,5)	13 (14,0)	2 (8,3)	2 (8,3)
Prüfpräparat	13 (13,7)	5 (5,4)	1 (4,2)	3 (12,5)
Steroid-Reduktion ^a	16 (16,8)	12 (12,9)	2 (8,3)	7 (29,2)
Studienverfahren	19 (20,0)	15 (16,1)	7 (29,2)	4 (16,7)

Für die MuSK-Antikörper-positive Population betrug die Dauer der RCP 26 Wochen, für die AChR-Antikörper-positive Population betrug die RCP 52 Wochen. Zum Zeitpunkt der Primäranalyse war die RCP für die MuSK-Antikörper-positive Population abgeschlossen, für die AChR-Antikörper-positive Population war sie für einen Teil der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer noch laufend.

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.

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.

a: Abweichung vom CSP zur Steroid-Reduktion: Die Patientin oder der Patient erreichte in Woche 20 keine Steroid-Dosis von $\leq 7,5$ mg.

Datenschnitt: 28.05.2024

Quelle: (19)

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

Endpunkt Parameter	AChR-Antikörper-positive Population		MuSK-Antikörper-positive Population	
	Inebilizumab	Placebo	Inebilizumab	Placebo
Todesfälle				
n	95	95	24	24
MW	351,4	345,1	190,0	188,5
Median	365,0	366,0	184,5	183,0
Min.; Max.	17; 428	34; 467	176; 239	176; 264
Myasthenia gravis Activities of Daily Living (MG-ADL)				
n	95	93	24	24
MW	351,4	348,1	190,0	188,5
Median	365,0	366,0	184,5	183,0
Min.; Max.	17; 428	88; 467	176; 239	176; 264
Quantitativer Myasthenia gravis (QMG)				
n	93	91	23	24
MW	351,1	347,7	190,0	188,5
Median	365	366,0	184,0	183,0
Min.; Max.	17; 428	88; 467	176; 239	176; 264
Myasthenia gravis Composite (MGC)				
n	95	93	24	24
MW	351,4	348,1	190,0	188,5
Median	365,0	366,0	184,5	183,0
Min.; Max.	17; 428	88; 467	176; 239	176; 264
Exazerbationen und myasthene Krisen				
n	95	93	24	24
MW	351,4	348,1	190,0	188,5
Median	365,0	366,0	184,5	183,0
Min.; Max.	17; 428	88; 467	176; 239	176; 264
Rescue-Therapien				
n	95	93	24	24
MW	351,4	348,1	190,0	188,5
Median	365,0	366,0	184,5	183,0
Min.; Max.	17; 428	88; 467	176; 239	176; 264
Steroid-Reduktion				
n	95	93	24	24
MW	351,4	348,1	190,0	188,5
Median	365,0	366,0	184,5	183,0
Min.; Max.	17; 428	88; 467	176; 239	176; 264

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

Endpunkt Parameter	AChR-Antikörper-positive Population		MuSK-Antikörper-positive Population	
	Inebilizumab	Placebo	Inebilizumab	Placebo
Hospitalisierung				
n	95	93	24	24
MW	351,4	348,1	190,0	188,5
Median	365,0	366,0	184,5	183,0
Min.; Max.	17; 428	88; 467	176; 239	176; 264
Patient Global Impression of Change (PGIC)				
n	95	93	24	24
MW	351,4	348,1	190,0	188,5
Median	365,0	366,0	184,5	183,0
Min.; Max.	17; 428	88; 467	176; 239	176; 264
Neuro-QoL Fatigue				
n	95	93	24	24
MW	351,4	348,1	190,0	188,5
Median	365,0	366,0	184,5	183,0
Min.; Max.	17; 428	88; 467	176; 239	176; 264
Myasthenia gravis Quality of Life-15, revised (MG-QoL-15r)				
n	95	93	24	24
MW	351,4	348,1	190,0	188,5
Median	365,0	366,0	184,5	183,0
Min.; Max.	17; 428	88; 467	176; 239	176; 264
Sicherheitsrelevante Endpunkte				
n	95	95	24	24
MW	351,4	345,1	190,0	188,5
Median	365,0	366,0	184,5	183,0
Min.; Max.	17; 428	34; 467	176; 239	176; 264
<p>Für die MuSK-Antikörper-positive Population betrug die Dauer der RCP 26 Wochen, für die AChR-Antikörper-positive Population betrug die RCP 52 Wochen. Zum Zeitpunkt der Primäranalyse war die RCP für die MuSK-Antikörper-positive Population abgeschlossen, für die AChR-Antikörper-positive Population war sie für einen Teil der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer noch laufend.</p> <p>Die Beobachtungsdauer (in Tagen) ist definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und dem Datum der letzten Beurteilung während der RCP für die MuSK-Antikörper-positive Population bis Woche 26 und für die AChR-Antikörper-positive Population bis Woche 52.</p> <p>Datenschnitt: 28.05.2024</p> <p>Quelle: (20)</p>				

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

Patientendisposition	AChR-Antikörper-positive Population		MuSK-Antikörper-positive Population	
	Inebilizumab (N = 95) n (%)	Placebo (N = 95) n (%)	Inebilizumab (N = 24) n (%)	Placebo (N = 24) n (%)
Gescreente Patientinnen und Patienten	485			
Ausschluss nach dem Screening, nach Gründen	247			
UE	3			
Randomisierungskriterien nicht erfüllt	239			
Entscheidung der Prüferärztin oder des Prüferarztes	1			
Andere Gründe	4			
Randomisierte Patientinnen und Patienten	95 (100)	95 (100)	24 (100)	24 (100)
Randomisierte und nicht behandelte Patientinnen und Patienten	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Randomisierte und behandelte Patientinnen und Patienten n (%)	95 (100)	95 (100)	24 (100)	24 (100)
RCP				
Patientinnen und Patienten beendeten die RCP	75 (78,9)	68 (71,6)	24 (100)	23 (95,8)
Patientinnen und Patienten beendeten die RCP nicht, nach Gründen	5 (5,3)	13 (13,7)	0 (0,0)	1 (4,2)
UE	1 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tod	1 (1,1)	2 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Mangelnde Wirksamkeit	0 (0,0)	1 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Lost to Follow-up	1 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Progression	0 (0,0)	2 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Protokollabweichung	0 (0,0)	1 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Patientenentscheidung	2 (2,1)	6 (6,3)	0 (0,0)	1 (4,2)
Andere Gründe	0 (0,0)	1 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
RCP-Therapie				
Patientinnen und Patienten beendeten die Therapie in der RCP	88 (92,6)	86 (90,5)	24 (100)	24 (100)
Patientinnen und Patienten brachen die Therapie in der RCP ab	7 (7,4)	9 (9,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Patientinnen und Patienten brachen die Therapie in der RCP ab und beendeten die RCP, nach Gründen	3 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schwangerschaft	1 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Andere Gründe	2 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Patientendisposition	AChR-Antikörper-positive Population		MuSK-Antikörper-positive Population	
	Inebilizumab (N = 95) n (%)	Placebo (N = 95) n (%)	Inebilizumab (N = 24) n (%)	Placebo (N = 24) n (%)
Patientinnen und Patienten brachen die Therapie in der RCP ab und beendeten die RCP nicht	4 (4,2)	9 (9,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tod	1 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Mangelnde Wirksamkeit	0 (0,0)	2 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Lost to Follow-up	1 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Progression	0 (0,0)	1 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Protokollverletzung	0 (0,0)	1 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Beendigung auf Patientenwunsch	2 (2,1)	4 (4,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Andere Gründe	0 (0,0)	1 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Für die MuSK-Antikörper-positive Population betrug die Dauer der RCP 26 Wochen, für die AChR-Antikörper-positive Population betrug die RCP 52 Wochen. Zum Zeitpunkt der Primäranalyse war die RCP für die MuSK-Antikörper-positive Population abgeschlossen, für die AChR-Antikörper-positive Population war sie für einen Teil der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer noch laufend. Datenschnitt: 28.05.2024 Quelle: (19)				

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 als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit gMG, die AChR-Antikörper- oder MuSK-Antikörper-positiv sind, wurden die Ergebnisse der Studie MINT herangezogen.

Studiendesign

Die Studie MINT ist eine laufende, internationale (20 Länder), multizentrische (126 Studienzentren), randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie und untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Inebilizumab im Vergleich zu Placebo (jeweils als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit gMG. Die Studie umfasst eine Screeningphase (bis zu 28 Tage), gefolgt von einer 52-wöchigen RCP für die AChR-Antikörper-positive Population und einer 26-wöchigen RCP für die MuSK-Antikörper-positive Population. Die Primäranalyse der RCP nach 26 Wochen wird basierend auf Erfahrungen mit CD19-vermittelter B-Zell-Depletion als angemessen erachtet und wurde vorab mit den Zulassungsbehörden abgestimmt. Für die AChR-Antikörper-positive Population wurde die RCP auf 52 Wochen verlängert, um zusätzliche, verblindet erhobene Daten zu Sicherheit und Wirksamkeit zu generieren.

Auf die RCP folgt eine optionale 3-jährige OLP, bei der alle Patientinnen und Patienten Inebilizumab erhalten. 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 Anwendung der Prüfmedikation beginnt. Eine schematische Darstellung des Studiendesigns ist in Abbildung 4-2 gegeben.

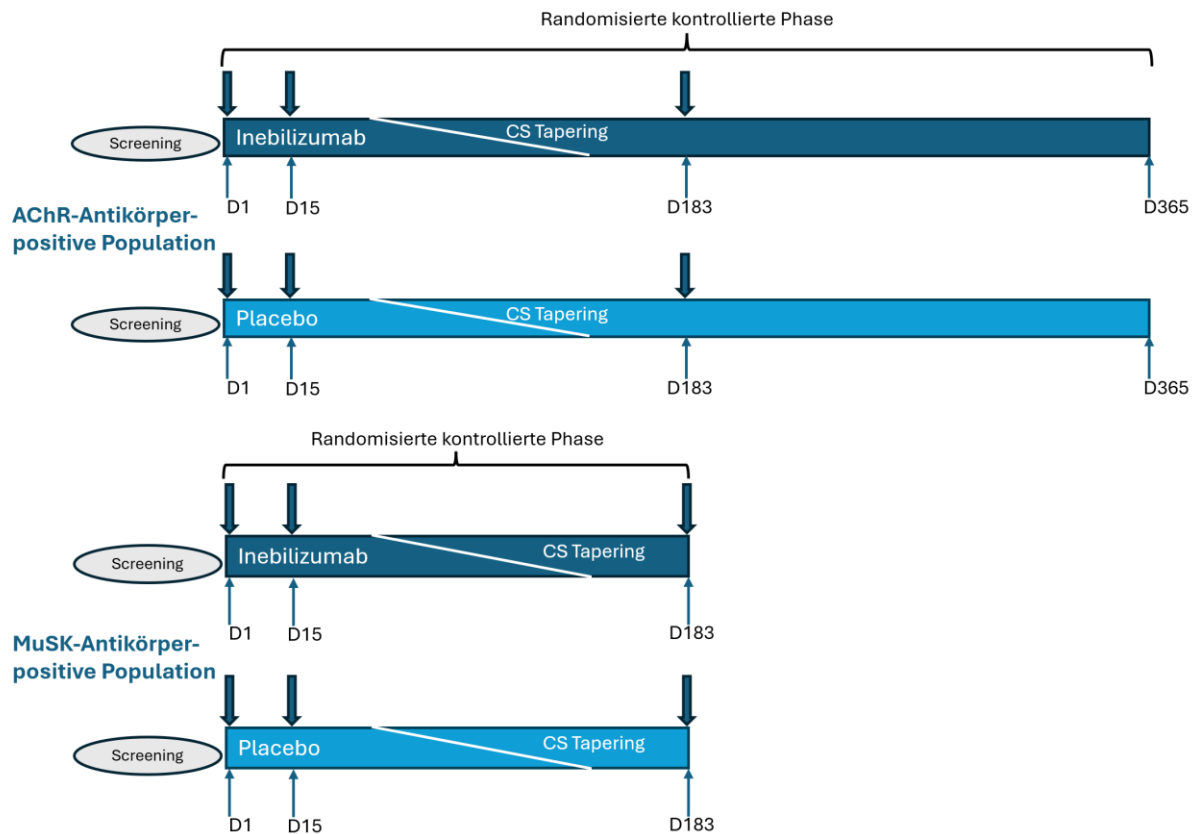


Abbildung 4-2: Studiendesign der Studie MINT

Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an (104)

Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf die Studienarme Inebilizumab und Placebo randomisiert. Dabei wurden die Patientinnen und Patienten zuerst nach der Region (Japan vs. nicht-Japan) stratifiziert. Innerhalb der Gruppe „nicht-Japan“ wurden die Patientinnen und Patienten zudem nach dem QMG-Score zur Baseline ($QMG \leq 15$ vs. $QMG \geq 16$) sowie nach der Steroid-Behandlung zur Baseline (Tagesdosis ≤ 5 mg vs. > 5 mg) stratifiziert. Patientinnen und Patienten des Inebilizumab-Arms wurden mit 300 mg Inebilizumab intravenös (i.v.) behandelt, Patientinnen und Patienten des Placebo-Arms erhielten Placebo i.v. Die Gabe erfolgte jeweils zu Tag 1, Tag 15 sowie bei AChR-Antikörper-positiven Patientinnen und Patienten zusätzlich zu Woche 26 innerhalb der RCP (Tabelle 4-12).

Patientinnen und Patienten, welche die RCP abgeschlossen haben, hatten die Option an der 3-jährigen OLP teilzunehmen. Dabei wurden alle Patientinnen und Patienten, die während der RCP dem Placebo-Arm 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. behandelt und erhielten an Tag 15 der OLP Placebo i.v. 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 MINT wurden Frauen und Männer im Alter von mindestens 18 Jahren eingeschlossen, bei denen MG durch einen positiven serologischen Nachweis von Antikörpern gegen AChR oder MuSK bestätigt war. Darüber hinaus mussten die Patientinnen und Patienten mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen:

- Dokumentierte pathologische Befunde in Untersuchungen der neuromuskulären Übertragung,
- Vorgeschichte mit positivem Anti-Cholinesterase (ChE)-Test,
- klinisch relevante Besserung der MG-Symptome unter Therapie mit oralen Acetylcholinesterase-Inhibitoren (AChE-I) oder
- klinisches Syndrom, das mit einer Diagnose der MG vereinbar ist und nicht durch eine andere Erkrankung erklärt werden kann.

Zu den Einschlusskriterien zum Zeitpunkt des Screenings und der Randomisierung gehörten zudem eine klinische MGFA-Klassifikation II, III oder IV, ein MG-ADL-Score zwischen 6 und 10, wobei > 50 % dieses Scores auf nicht-okulären Items basierten, oder ein MG-ADL-Score von ≥ 11 . Darüber hinaus musste der QMG-Score ≥ 11 betragen. Die Patientinnen und Patienten erhielten entweder Kortikosteroide oder eine nicht-steroidale immunsuppressive Therapie (IST) oder eine Kombination aus beidem. Die gewählten Schwellenwerte des MG-ADL und QMG definieren eine Population von gMG-Patientinnen und -Patienten mit unzureichend kontrollierter, ausgeprägter Krankheitsaktivität bzw. Krankheitschwere, die somit für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie infrage kommen (2, 19, 52, 56).

Patientinnen und Patienten wurden u. a. ausgeschlossen, wenn sie innerhalb von 12 Monaten vor Studienbeginn eine Thyrektomie erhalten hatten oder diese innerhalb der RCP planten oder eine Vorgeschichte bestimmter Krebserkrankungen aufwiesen. Zudem wurden Teilnehmerinnen und Teilnehmer mit verschiedenen, gemäß CSP definierten Therapien (jemals oder in einem bestimmten Zeitraum vor Studienbeginn) ausgeschlossen.

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

Vorbehandlungen, Begleitbehandlungen sowie Folgetherapien

Die Vorbehandlungen sowie Begleitbehandlungen während der Studie sind in Tabelle 4-12 dargestellt.

Die Patientinnen und Patienten erhielten zu Beginn und während der Studie eine Standardtherapie aus Kortikosteroiden, einem zugelassenen nicht-steroidalen IST oder der Kombination aus Kortikosteroiden und einem zugelassenen nicht-steroidalen IST. Zulässige IST waren Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil und Mycophenolat. In Japan durften die Patientinnen und

Patienten auch Tacrolimus während der Studie erhalten. Stabile Dosen an AChE-I (Pyridostigmin-Dosis ≤ 480 mg/Tag) waren ebenfalls erlaubt.

Patientinnen und Patienten, die Pyridostigmin in einer Dosierung von mehr als 480 mg/Tag erhielten oder deren Dosis in den 2 Wochen vor Studienbeginn nicht stabil war, wurden aus der Studie ausgeschlossen, um eine möglichst homogene und klinisch stabile Studienpopulation zu gewährleisten. Hohe oder kurz zuvor veränderte Pyridostigmin-Dosierungen können myasthene Symptome teilweise überdecken oder verstärken und zugleich dosisabhängige Nebenwirkungen verursachen, sodass sich Krankheitsaktivität und therapiebedingte Effekte nicht mehr zuverlässig voneinander trennen lassen (2, 108).

Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt der Randomisierung Kortikosteroide erhielten, durften diese weiterhin einnehmen. Gemäß dem im CSP definierten Reduktionsschema wurde abhängig von der initialen Dosierung zwischen Woche 4 und bis maximal Woche 24 eine Kortikosteroid-Reduktionsphase durchgeführt, sodass die Patientin oder der Patient 5 mg/Tag Prednison (oder Äquivalent) erreichte. Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt der Randomisierung kein Kortikosteroid erhielten, durften keine Kortikosteroid-Behandlung beginnen.

Eine Rescue-Therapie konnte unter folgenden Umständen angewendet werden:

- Der QMG-Score lag ≥ 4 Punkte über der Baseline, oder
- der QMG-Score stieg zwischen den Visiten um ≥ 4 Punkte, oder
- die Prüffärztin oder der Prüffarzt waren besorgt, dass die Gesundheit gefährdet ist (z. B. durch eine signifikante Verschlechterung der bulbären Funktion).

Zu den im CSP zugelassenen Rescue-Therapien gehörten IVIG oder Plasmapherese. IVIG war gegenüber Plasmapherese empfohlen, da dies die Prüfmedikation Inebilizumab aus dem Körper entfernen und dadurch dessen therapeutische Wirkung potenziell verringern kann. Patientinnen und Patienten, die mit einer im CSP zugelassenen Rescue-Therapie behandelt wurden, konnten die Studie fortsetzen. Hinsichtlich der erlaubten Begleitmedikation erhielten die Patientinnen und Patienten alle Arzneimittel, die von ihrer Prüffärztin bzw. ihrem Prüffarzt als notwendig für ihre Gesundheit und ihr Wohlbefinden erachtet wurden. Die Einnahme verbotener Begleitmedikation hatte das Absetzen des Prüfpräparats zur Folge.

Die Folgetherapien nach Abbruch der Prüfmedikation wurden nicht explizit im elektronischen Fallberichtsformular (electronic case report form, eCRF) erfasst. Eine Annäherung an die Folgetherapien mittels der Begleitmedikation, die nach Abbruch der Prüfmedikation initiiert wurden, ist aus methodischen Gründen nicht möglich. Es liegt keine differenzierte Angabe der Prüffärztinnen und Prüffärzte vor, welche Begleitmedikation für die Behandlung der gMG angewendet wurde.

Datenschnitt und relevante Studienphase

Für die Studie MINT 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 nach Woche 26 abgeschlossen oder vorzeitig beendet hatte. Die finale Analyse wird durchgeführt, wenn alle Teilnehmerinnen und Teilnehmer die Studie (inkl. OLP oder SFUP) abgeschlossen oder vorzeitig abgebrochen haben. Für die MuSK-Antikörper-positive Population ist die RCP mit der Primäranalyse somit abgeschlossen – in der AChR-Antikörper-positiven Population beträgt die Dauer der RCP 52 Wochen, sodass sie zum Zeitpunkt der Primäranalyse für einen Teil der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer noch laufend war (Tabelle 4-17).

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. Für das Nutzendossier wird die Primäranalyse mit dem Datenschnitt vom 28.05.2024 verwendet.

Analysepopulationen und Endpunkte

Die Primäranalyse der vorliegenden Endpunkte basiert auf dem FAS bzw. SAS mit insgesamt 236 bzw. 238 Patientinnen und Patienten. Das FAS umfasst alle randomisierten Patientinnen und Patienten, die während der RCP eine beliebige Dosis der Prüfmedikation erhalten haben, eine MG-ADL-Erhebung zur Baseline und mindestens eine Erhebung des MG-ADL nach Baseline aufweisen. Für die Analyse des FAS wurden die Patientinnen und Patienten entsprechend ihrer Behandlungszuweisung analysiert. Das FAS wird für die Wirksamkeitsanalysen verwendet. Das SAS umfasst alle Patientinnen und Patienten, die während der RCP eine beliebige Dosis der Prüfmedikation erhalten haben, und wird für Sicherheits- und Anti-Drug-Antikörper (ADA)-Analysen verwendet. Für die Analyse des SAS in der RCP werden die Patientinnen und Patienten entsprechend der Behandlung analysiert, die sie tatsächlich erhalten haben. Alle Patientinnen und Patienten des FAS sind im SAS der Studie MINT enthalten. Keine Studienteilnehmerin bzw. kein Studienteilnehmer hatte eine im Sinne der Zuweisung „falsche Behandlung“ erhalten.

Die in der Studie MINT 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 „Änderung gegenüber der Baseline im MG-ADL zu Woche 26“ in der Gesamtpopulation (d. h. der AChR-Antikörper-positiven und der MuSK-Antikörper-positiven Population) 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 MINT ist in Tabelle 4-17 zu finden. Der entsprechende Patientenfluss ist in Anhang 4-E mittels CONSORT-Flow-Chart dargestellt.

AChR-Antikörper-positive Population

In der Studie MINT wurden insgesamt 485 Patientinnen und Patienten gescreent, wovon 190 Patientinnen und Patienten der AChR-Antikörper-positiven Population auf die beiden Studienarme randomisiert wurden (95 Patientinnen und Patienten je Studienarm). Alle randomisierten Teilnehmerinnen und Teilnehmer wurden mit mindestens einer Dosis der Prüfmedikation behandelt.

Für die AChR-Antikörper-positive Population beträgt die Dauer der RCP 52 Wochen, sodass sie zum Zeitpunkt der Primäranalyse für einen Teil der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer noch laufend war. Im Inebilizumab-Arm haben 3,2 % der Patientinnen und Patienten die Therapie in der RCP abgebrochen, jedoch die RCP beendet. Die Studie wurde in der RCP im Inebilizumab-Arm von 5,3 % der Patientinnen und Patienten abgebrochen. Im Placebo-Arm hat keine Patientin und kein Patient die Therapie in der RCP abgebrochen. Die Studie wurde während der RCP im Placebo-Arm von 13,7 % der Patientinnen und Patienten abgebrochen. Die jeweiligen Gründe sind der Tabelle 4-17 zu entnehmen. Es hatten zum Zeitpunkt der Primäranalyse bereits 143 Patientinnen und Patienten (Inebilizumab-Arm: 78,9 %; Placebo-Arm: 71,6 %) die RCP abgeschlossen.

MuSK-Antikörper-positive Population

Die MuSK-Antikörper-positiven Population wurden ebenfalls in die beiden Studienarme randomisiert (N = 48, 24 Patientinnen und Patienten je Studienarm). Alle randomisierten Teilnehmerinnen und Teilnehmer wurden mit mindestens einer Dosis der Prüfmedikation behandelt.

Im Inebilizumab-Arm haben alle Patientinnen und Patienten die Therapie in der RCP beendet. Die Studie wurde in der RCP im Inebilizumab-Arm von keiner Patientin und keinem Patienten abgebrochen. Auch im Placebo-Arm haben alle Patientinnen und Patienten die Therapie in der RCP beendet. Die Studie wurde während der RCP im Placebo-Arm von 1 Patientin oder Patienten (4,2 %) abgebrochen. Insgesamt schlossen 47 Patientinnen und Patienten (Inebilizumab-Arm: 100 %; Placebo-Arm: 95,8 %) die RCP ab.

Expositionsdauer, Adhärenz, Protokollabweichungen und Beobachtungsdauern

Die Expositionsdauer sowie Angaben zur Adhärenz in der Studie MINT sind in Tabelle 4-14 aufgeführt. Während der RCP erhielten in der AChR-Antikörper-positiven Population 92,6 % der Patientinnen und Patienten im Inebilizumab-Arm 3 Infusionen (maximale Anzahl in der 52-wöchigen RCP), gleichzeitig erhielten im Placebo-Arm 90,5 % Patientinnen und Patienten 3 Infusionen. Die Adhärenz der Patientinnen und Patienten im Inebilizumab-Arm betrug im Mittel 97,2 % bzw. im Placebo-Arm 96,1 %. In der MuSK-Antikörper-positiven Population erhielten alle Patientinnen und Patienten jeweils 2 Infusionen (maximale Anzahl in der

26-wöchigen RCP). Die Adhärenz der Patientinnen und Patienten im Inebilizumab-Arm und im Placebo-Arm betrug 100 %.

Kritische und erhebliche Protokollabweichungen sind einschließlich der Angabe von Gründen in Tabelle 4-15 dargestellt. In der AChR-Antikörper-positiven Population wiesen insgesamt 47 Patientinnen und Patienten (49,5 %) aus dem Inebilizumab-Arm und 40 Patientinnen und Patienten (43,0 %) aus dem Placebo-Arm jegliche kritische und/oder erhebliche Protokollabweichung auf. Insgesamt 7 Patientinnen und Patienten (3,7 %) 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 (19). In der MuSK-Antikörper-positiven Population wiesen insgesamt 10 Patientinnen und Patienten (41,7 %) aus dem Inebilizumab-Arm und 13 Patientinnen und Patienten (54,2 %) aus dem Placebo-Arm jegliche kritische und/oder erhebliche Protokollabweichung auf. Insgesamt 3 Patientinnen und Patienten (6,3 %) wiesen eine entsprechende kritische Protokollabweichung auf.

Die Beobachtungsdauern der Endpunkte der Studie MINT 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 MINT zur Baseline gezeigt. Die beiden Behandlungsgruppen des Inebilizumab-Arms bzw. des Placebo-Arms sind sowohl für die AChR-Antikörper-positiv als auch die MuSK-Antikörper-positiv Population weitestgehend vergleichbar. Für die MuSK-Antikörper-positiv Population kommt es aufgrund der geringen Populationsgröße für manche Charakteristika zu Unregelmäßigkeiten zwischen die Studienarmen.

AChR-Antikörper-positiv Population

Das mittlere Lebensalter betrug 46,9 Jahre im Inebilizumab-Arm und 48,9 Jahre im Placebo-Arm. Des Weiteren waren 20,0 % der Patientinnen und Patienten im Inebilizumab-Arm 65 Jahre oder älter bzw. 15,1 % im Placebo-Arm. Im Inebilizumab-Arm wurden 63,2 % weibliche und 36,8 % männliche Patienten eingeschlossen. Im Placebo-Arm waren es 51,6 % weibliche und 48,4 % männliche Patienten. Hinsichtlich des Körpergewichts und der Körpergröße der Teilnehmerinnen und Teilnehmer waren die Studienarme ebenfalls vergleichbar.

Sowohl im Inebilizumab-Arm als auch im Placebo-Arm waren mehr als die Hälfte der Patientinnen und Patienten weißer Ethnie (Inebilizumab: 63,2 %; Placebo: 51,6 %). Im Inebilizumab-Arm waren 32,6 % der Patientinnen und Patienten asiatischer Ethnie, im Placebo-Arm waren es 41,9 %. Die Mehrheit der Patientinnen und Patienten in beiden Armen war nicht-hispanisch oder nicht-lateinamerikanischer Herkunft (Inebilizumab-Arm: 91,5 %; Placebo-Arm: 94,6 %). In der Region Europa lebten 40,4 % der Patientinnen und Patienten (Inebilizumab-Arm: 38,9 %; Placebo-Arm: 41,9 %) und 36,7 % in der Region Asien (Inebilizumab-Arm: 31,6 %; Placebo-Arm: 41,9 %).

72,6 % der Teilnehmerinnen und Teilnehmer im Inebilizumab-Arm bzw. 60,2 % im Placebo-Arm wurden zur Baseline ausschließlich mit Kortikosteroiden behandelt. Nur nicht-steroidale IST erhielten 5,3 % der Patientinnen und Patienten im Inebilizumab-Arm bzw. 8,6 % im Placebo-Arm. Ein Kortikosteroid plus eine nicht-steroidale IST erhielten 22,1 % der Patientinnen und Patienten im Inebilizumab-Arm bzw. 30,1 % im Placebo-Arm.

Bei 59,1 % der Patientinnen und Patienten im Inebilizumab-Arm bzw. 57,1 % im Placebo-Arm lag der QMG-Score bei ≥ 16 . Im Inebilizumab-Arm wiesen zur Baseline 45,3 % der Teilnehmerinnen und Teilnehmer eine MGFA-Klassifikation von II auf, 51,6 % eine MGFA-Klassifikation von III und 3,2 % eine MGFA-Klassifikation von IV. Im Placebo-Arm hatten zur Baseline 39,1 % der Patientinnen und Patienten eine MGFA-Klassifikation von II, 53,3 % eine MGFA-Klassifikation von III und 7,6 % eine MGFA-Klassifikation von IV.

Die mittlere Krankheitsdauer betrug im Inebilizumab-Arm 6,1 Jahre und 7,2 Jahre im Placebo-Arm. Etwa ein Drittel der Patientinnen und Patienten erhielt in den letzten 2 Jahren eine Rescue-Therapie aufgrund von MG (Inebilizumab-Arm: 31,6 %; Placebo-Arm: 36,6 %). Ein Fünftel der Patientinnen und Patienten wies in der Vorgeschichte eine myasthene Krise oder eine Intubation aufgrund von MG auf (Inebilizumab-Arm: 21,1 %; Placebo-Arm: 19,4 %).

MuSK-Antikörper-positive Population

Das mittlere Lebensalter betrug 47,5 Jahre im Inebilizumab-Arm und 43,9 Jahre im Placebo-Arm. Des Weiteren waren 12,5 % der Patientinnen und Patienten im Inebilizumab-Arm 65 Jahre oder älter bzw. 8,3 % im Placebo-Arm. Im Inebilizumab-Arm wurden 79,2 % weibliche und 20,8 % männliche Patienten eingeschlossen. Im Placebo-Arm waren es 70,8 % weibliche und 29,2 % männliche Patienten.

In beiden Studienarmen betrug der Anteil an Patientinnen und Patienten asiatischer Ethnie 62,5 %. Im Inebilizumab-Arm waren 37,5 % der Patientinnen und Patienten weißer Ethnie, im Placebo-Arm waren es 33,3 %. Der überwiegende Teil der Patientinnen und Patienten in beiden Armen war nicht-hispanischer oder nicht-lateinamerikanischer Herkunft (Inebilizumab-Arm: 95,8 %; Placebo-Arm: 87,5 %). Bezogen auf die geographische Verteilung lebten 18,8 % der Patientinnen und Patienten in der Region Europa (Inebilizumab-Arm: 29,2 %; Placebo-Arm: 8,3 %) und 60,4 % der Patientinnen und Patienten in der Region Asien (Inebilizumab-Arm: 58,3 %; Placebo-Arm: 62,5 %).

54,2 % der Teilnehmerinnen und Teilnehmer im Inebilizumab-Arm bzw. 50,0 % im Placebo-Arm verwendeten zur Baseline ausschließlich Kortikosteroide. Nur nicht-steroidale IST erhielten 12,5 % der Patientinnen und Patienten im Inebilizumab-Arm bzw. 4,2 % im Placebo-Arm. Ein Kortikosteroid plus eine nicht-steroidale IST erhielten 33,3 % der Patientinnen und Patienten im Inebilizumab-Arm bzw. 45,8 % im Placebo-Arm.

Bei 40,9 % der Patientinnen und Patienten im Inebilizumab-Arm bzw. 62,5 % der Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm lag der QMG-Score bei ≥ 16 . Im Inebilizumab-Arm wiesen zur Baseline 56,5 % der Teilnehmerinnen und Teilnehmer eine MGFA-Klassifikation von II auf, 39,1 % eine MGFA-Klassifikation von III und 4,3 % eine MGFA-Klassifikation von IV. Im

Placebo-Arm wiesen zur Baseline 50,0 % der Patientinnen und Patienten eine MGFA-Klassifikation von II auf und 50,0 % eine MGFA-Klassifikation von III.

Die mittlere Krankheitsdauer betrug im Inebilizumab-Arm 5,3 Jahre und 5,1 Jahre im Placebo-Arm. In den letzten 2 Jahren erhielten 25,0 % der Patientinnen und Patienten im Inebilizumab-Arm und 16,7 % im Placebo-Arm eine Rescue-Therapie aufgrund von MG. 25,0 % der Patientinnen und Patienten im Inebilizumab-Arm bzw. 41,7 % im Placebo-Arm wiesen zudem in der Vorgeschichte eine myasthene Krise oder eine Intubation aufgrund von MG auf.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die gMG ist eine seltene, immunvermittelte neuromuskuläre Erkrankung mit charakteristischer belastungsabhängiger Muskelschwäche (3, 109). Die Zulassungsstudie MINT wurde weltweit an 126 Zentren in Nord- und Südamerika, der Europäischen Union (EU), Osteuropa und Asien durchgeführt. Patientinnen und Patienten aus Europa stellten mit 36,0 % die zweitgrößte Gruppe dar, weitere 12,2 % kamen aus den Vereinigten Staaten von Amerika (United States of America, USA). Somit wurde etwa die Hälfte der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer aus westlichen Gesundheitssystemen rekrutiert. In Deutschland wurde 1 Patientin oder Patient in die Studie eingeschlossen (19).

Etwa die Hälfte der MINT-Studienpopulation war weißer Ethnie (53,0 %) und das mittlere Alter betrug in der Gesamtpopulation 47,5 Jahre (19). Damit liegt die Studienpopulation unter dem in der Literatur publizierten Durchschnittsalter von MG-Patientinnen und Patienten von etwa 61 Jahren bis 67 Jahren (110, 111). Während die Erkrankung bei Männern häufiger ab einem Alter von über 50 Jahren beginnt, können Frauen den Beginn der Erkrankung bereits vor dem 40. Lebensjahr erleiden (2, 8). Durch den höheren Anteil an weiblichen Studienteilnehmern verschiebt sich das mittlere Alter der Studienpopulation. In Übereinstimmung mit der bekannten Epidemiologie waren in die Studie MINT deutlich mehr Patientinnen und Patienten mit AChR-Antikörper-positiver gMG eingeschlossen als mit MuSK-Antikörper-positiver gMG (2, 5, 6).

Die in der MINT-Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wiesen insgesamt eine hohe Krankheitsaktivität und Krankheitsschwere auf (19). Die Verteilung der MGFA-Klassen entspricht dabei europäischen Kohorten (5, 112). Die Teilnehmerinnen und Teilnehmer mussten zudem als Einschlusskriterien mit einer ausgeprägten Krankheitsschwere assoziierte Scores für MG-ADL und QMG aufweisen und eine Behandlung mit Kortikosteroiden und/oder nicht-steroidalen IST erhalten haben. Diese Kriterien kennzeichnen eine Population mit deutlicher Alltagsbeeinträchtigung und ausgeprägter Muskelschwäche (2, 19, 52, 56). Somit deckt die Studienpopulation in Übereinstimmung mit der aktuellen deutschen S2k-Leitlinie die Zielpopulation von Patientinnen und Patienten mit hochaktiver gMG ab, die unter Standardtherapie unzureichend kontrolliert ist und für eine Zusatzbehandlung infrage kommt (2).

Die in der Studie angewendeten Standardtherapien sowie Begleitbehandlungen wurden gemäß den Vorgaben der S2k-Leitlinie eingesetzt (2, 19). Azathioprin wurde als primäres Immun-

suppressivum bevorzugt verwendet, während andere nicht-steroidale IST nur ergänzend verschrieben wurden, was der Versorgungssituation in Deutschland entspricht. Die weiteren in der Studie erlaubten IST spiegeln ebenfalls die in Deutschland verfügbaren Therapieoptionen wider und sind als Mittel der 2. Wahl im off-label Gebrauch erstattungsfähig, insbesondere bei Unwirksamkeit oder fehlender Verträglichkeit von Azathioprin. Die Patientinnen und Patienten setzten ihre etablierte Standardtherapie während der Studie unverändert fort (19). Zu Studienbeginn von MINT standen keine etablierten und zugelassenen Zusatzbehandlungen zur Verfügung. Patientinnen und Patienten mit deutlicher Krankheitsprogression oder akuter Exazerbation erhielten zusätzlich eine Rescue-Therapie mit IVIG oder Plasmapherese, wie in der S2k-Leitlinie empfohlen (2, 19).

Die Studienpopulation der MINT spiegelt sowohl die in der Literatur beschriebenen Patientenmerkmale als auch eine Einbindung westlicher Gesundheitssysteme wider. Somit kann bzgl. der Studienpopulation von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden. Zudem kommt die Studienpopulation für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie infrage. Zusammenfassend gewährleistet die Studie MINT durch ihr Design, insbesondere bzgl. der Kriterien für die Studienpopulation und dem Therapie-regime, eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext.

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 4-18: 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			
MINT	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 MINT 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 gMG. Die Randomisierung sowie die Zuteilung erfolgte für die AChR-Antikörper-positive Population und die MuSK-Antikörper-positive Population adäquat im Verhältnis 1:1 unter Verwendung eines interaktiven Sprach-/Web-Antwortsystems (interactive voice/web response system, IXRS). Dabei wurden die Patientinnen und Patienten zuerst nach der Region (Japan vs. nicht-Japan) stratifiziert. Innerhalb der Gruppe „nicht-Japan“ wurden die Patientinnen und Patienten nach dem QMG-Score zur Baseline (QMG \leq 15 vs. QMG \geq 16) sowie der Steroid-Behandlung zur Baseline (Tagesdosis \leq 5 mg vs. $>$ 5 mg) stratifiziert. Die Gruppe „Japan“ wurde aufgrund der niedrigen Patientenzahl nicht weiter 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. 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 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunktkategorie	Endpunkt	Studie MINT
Mortalität	Todesfälle	ja
Morbidität	Myasthenia gravis Activities of Daily Living (MG-ADL)	ja
	Quantitativer Myasthenia gravis (QMG)	ja
	Myasthenia gravis Composite (MGC)	ja
	Exazerbationen und myasthene Krisen	ja
	Rescue-Therapien	ja
	Steroid-Reduktion	ja
	Hospitalisierung	ja
	Patient Global Impression of Change (PGIC)	ja
	Neuro-QoL Fatigue	ja
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Myasthenia gravis Quality of Life-15, revised (MG-QoL-15r)	ja
Sicherheit	Sicherheitsrelevante Endpunkte	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 Verlaufs-beobachtungen 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 Todesfälle – RCT

Tabelle 4-20: Operationalisierung des Endpunkts „Todesfälle“

Studie	Operationalisierung
MINT	<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 4.3.1.3.1.12 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 zu Woche 26 (MuSK-Antikörper-positive Population) bzw. bis zu Woche 52 (AChR-Antikörper-positive Population) an und erfolgte zu den Visiten zu Tag 1, Woche 2, 4, 8, 12, 18, 26, 32, 38, 44 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, unabhängig von der Verwendung von Rescue-Therapien. 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: (19, 20, 63)	

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 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „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
MINT	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 MINT 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 MINT 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 4-22: Ergebnisse für „Todesfälle“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Population	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]	RD [95 %-KI]
Todesfälle							
AChR-AK+ zu Woche 52	95	1 (1,1) ^b	95	2 (2,1) ^b	0,50 [0,07; 3,76] 1,0000	0,49 [0,06; 3,86]	-1,05 [-6,42; 3,82]
MuSK-AK+ zu Woche 26	24	0 (0,0)	24	0 (0,0)	n. b. [n. b.; n. b.] n. b.	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.]
a: 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. b: Alle Todesfälle traten in Indien auf. Studie MINT, RCP, SAS, Datenschnitt: 28.05.2024 Quelle: (20)							

Innerhalb der 52-wöchigen RCP sind unter der Behandlung mit Inebilizumab in der AChR-Antikörper-positiven Population 1 der 95 Patientinnen und Patienten (1,1 %) und 2 der 95 Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm (2,1 %) verstorben. Das RR für die Todesfälle beträgt 0,50 (95 %-KI [0,07; 3,76]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist nicht statistisch signifikant (p-Wert = 1,0000). In der MuSK-Antikörper-positiven Population sind innerhalb der 26-wöchigen RCP keine Todesfälle aufgetreten.

Alle Todesfälle traten in Indien auf. Zur Baseline wiesen alle verstorbenen Patientinnen und Patienten eine schwere MG mit einem QMG-Score > 18 auf. Die Gründe für die Todesfälle waren akutes Atemnotsyndrom, septischer Schock und Pneumonitis bzw. tödlicher Herz-Kreislauf-Stillstand und tödliche Atemnot. 2 der 3 Patientinnen und Patienten wurden zuvor im Krankenhaus aufgrund einer MG-Krise oder Exazerbation behandelt, eine der Patientinnen oder Patienten verstarb am Tag der Krankenhausaufnahme (19).

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 Myasthenia gravis Activities of Daily Living (MG-ADL) – RCT

Tabelle 4-23: Operationalisierung des Endpunkts „MG-ADL“

Studie	Operationalisierung
MINT	<p>Allgemeine Beschreibung</p> <p>Der patientenberichtete Fragebogen MG-ADL bildet anhand von 8 Items Beeinträchtigungen in typischen Manifestationsbereichen der gMG innerhalb der letzten 7 Tagen ab, darunter okuläre (2 Items), bulbäre (3 Items), respiratorische (1 Item) sowie motorische Einschränkungen der oberen und unteren Extremitäten (2 Items). Jedes Item wird auf einer Skala von 0 (keine Beeinträchtigung) bis 3 Punkten (schwerste Ausprägung) bewertet. Der Gesamtscore des MG-ADL reicht somit von 0 bis 24 Punkten, wobei höhere Werte auf eine stärkere Symptomlast hinweisen.</p> <p>Der MG-ADL wurde von einer unabhängigen Person auf Grundlage der von Patientinnen und Patienten gegebenen Antworten aufgezeichnet. Der MG-ADL benötigt keine Hilfsmittel und kann innerhalb von 10 Minuten ausgefüllt werden.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Die Erhebung des MG-ADL fand über den gesamten Studienzeitraum bis zu Woche 26 (MuSK-Antikörper-positive Population) bzw. bis zu Woche 52 (AChR-Antikörper-positive Population) statt. Die Dokumentation erfolgte bei den Visiten zum Screening (Tag -28 bis Tag -1) und zu Tag 1, Woche 2, 4, 8, 12, 18, 26, 32, 38, 44 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. Das RR und RD basieren auf logistischer Regression mit den Kovariaten Behandlungsgruppe (Inebilizumab oder Placebo), Steroid-Behandlung zu Studienbeginn (Tagesdosis ≤ 5 mg vs. > 5 mg), QMG-Score zu Studienbeginn (QMG ≤ 15 vs. QMG ≥ 16) und MG-ADL-Score zu Studienbeginn. Das OR basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test unter Berücksichtigung der Kovariaten Steroid-Behandlung zu Studienbeginn (Tagesdosis ≤ 5 mg vs. > 5 mg) und QMG-Score zu Studienbeginn (QMG ≤ 15 vs. QMG ≥ 16). Für die Schätzer sind die dazugehörigen 95 %-KI sowie die p-Werte dargestellt.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Die Analyse erfolgte zu Woche 26 (MuSK-Antikörper-positive Population) bzw. zu Woche 52 (AChR-Antikörper-positive Population) anhand der FAS-Population.</p> <p>Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des MG-ADL um ≥ 4 Punkte (keine Rescue-Therapie)</p> <p><i>Beschreibung</i></p> <p>Der „Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des MG-ADL um ≥ 4 Punkte (keine Rescue-Therapie)“ ist definiert als der Anteil an Patientinnen und Patienten, die sich im MG-ADL um mindestens 4 Punkte gegenüber der Erhebung zur Baseline verbesserten, ohne eine Rescue-Therapie erhalten zu haben. Die letzte nicht fehlende, gültige Bewertung vor oder am Tag der ersten Dosis wurde als Baseline herangezogen. Patientinnen und Patienten, die vor dem Ende der RCP aus der Studie ausschieden, oder zwischen Tag 28 und dem Ende der RCP eine Rescue-Therapie in Anspruch nahmen, wurden als non-Responder gewertet. Der für die Analyse gewählte Schwellenwert entspricht 15 % der Skalenbreite und erfüllt damit das IQWiG-Responsekriterium.</p> <p>Sensitivitätsanalyse: Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des MG-ADL um ≥ 4 Punkte (unabhängig einer Rescue-Therapie)</p> <p><i>Beschreibung</i></p> <p>Der „Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des MG-ADL um ≥ 4 Punkte (unabhängig einer Rescue-Therapie)“ ist definiert als der Anteil an Patientinnen und Patienten, die sich im MG-ADL um mindestens 4 Punkte gegenüber der Erhebung zur Baseline verbesserten, unabhängig vom Erhalt einer Rescue-Therapie. Die letzte nicht fehlende, gültige Bewertung vor oder am Tag der ersten Dosis wurde als Baseline herangezogen. Patientinnen und Patienten, die vor dem Ende der RCP aus der Studie ausschieden, wurden als non-Responder gewertet. Die Inanspruchnahme einer Rescue-Therapie zwischen Tag 28 und dem Ende der RCP führte in dieser Sensitivitätsanalyse nicht zu einer Wertung als non-Responder. Der für die Analyse gewählte Schwellenwert entspricht 15 % der Skalenbreite und erfüllt damit das IQWiG-Responsekriterium.</p> <p>Anteil an Patientinnen und Patienten mit minimaler Symptomausprägung im MG-ADL (MG-ADL = 0 oder 1) (keine Rescue-Therapie)</p> <p><i>Beschreibung</i></p> <p>Der „Anteil an Patientinnen und Patienten mit minimaler Symptomausprägung im MG-ADL (MG-ADL = 0 oder 1) (keine Rescue-Therapie)“ ist definiert als der Anteil an Patientinnen und Patienten, die einen Score von 0 oder 1 im MG-ADL erreichten, ohne eine Rescue-Therapie erhalten zu haben. Patientinnen und Patienten, die vor dem Ende der RCP aus der Studie ausschieden, oder zwischen Tag 28 und dem Ende der RCP eine Rescue-Therapie in Anspruch nahmen, wurden als non-Responder gewertet.</p> <p>Sensitivitätsanalyse: Anteil an Patientinnen und Patienten mit minimaler Symptomausprägung des MG-ADL (MG-ADL = 0 oder 1) (unabhängig einer Rescue-Therapie)</p> <p><i>Beschreibung</i></p> <p>Der „Anteil an Patientinnen und Patienten mit minimaler Symptomausprägung des MG-ADL (MG-ADL = 0 oder 1) (unabhängig einer Rescue-Therapie)“ ist definiert als der Anteil an Patientinnen und Patienten, die einen Score von 0 oder 1 im MG-ADL erreichten, unabhängig vom Erhalt einer Rescue-Therapie. Patientinnen und Patienten, die vor dem Ende der RCP aus der Studie ausschieden, wurden als non-Responder gewertet. Die Inanspruchnahme einer Rescue-Therapie zwischen Tag 28 und dem Ende der RCP führte in dieser Sensitivitätsanalyse nicht zu einer Wertung als non-Responder.</p>
Quellen: (19, 20, 63)	

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

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

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „MG-ADL“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie MINT wurde doppelblind durchgeführt. Somit waren sowohl die Patientinnen und Patienten als auch die Endpunkterheberinnen und -erheber über die gesamte Dauer der Studie verblindet. Der MG-ADL ist ein etabliertes und validiertes Instrument und wurde durch eine unabhängige, verblindete Person auf Grundlage der von Patientinnen und Patienten gegebenen Antworten erhoben. Aufgrund der Verblindung ist ein Einfluss der Patientinnen und Patienten sowie der Endpunkterheberinnen und -erheber als unwahrscheinlich einzustufen.

Die Analyse basiert auf jenen Patientinnen und Patienten des FAS, die an der jeweiligen Visite hätten teilnehmen können. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquoten für den MG-ADL lagen zu allen Zeitpunkten bei mindestens 92,9 % für die AChR-Antikörper-positive Population und bei 91,7 % für die MuSK-Antikörper-positive Population (Tabelle 4-25). Zwischen den Behandlungsarmen zeigten sich keine relevanten Unterschiede hinsichtlich der Rücklaufquoten. Es ergeben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den „MG-ADL“ in der Studie MINT als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-25: Rücklaufquoten für MG-ADL

Zeitpunkt	AChR-Antikörper-positive Population		MuSK-Antikörper-positive Population	
	Inebilizumab Rücklaufquote n / N (%)	Placebo Rücklaufquote n / N (%)	Inebilizumab Rücklaufquote n / N (%)	Placebo Rücklaufquote n / N (%)
Baseline	95 / 95 (100)	93 / 93 (100)	24 / 24 (100)	24 / 24 (100)
Woche 2	93 / 95 (97,9)	90 / 93 (96,8)	24 / 24 (100)	24 / 24 (100)
Woche 4	91 / 94 (96,8)	91 / 93 (97,8)	24 / 24 (100)	23 / 24 (95,8)
Woche 8	89 / 93 (95,7)	91 / 93 (97,8)	22 / 24 (91,7)	23 / 24 (95,8)
Woche 12	90 / 92 (97,8)	89 / 93 (95,7)	23 / 24 (95,8)	23 / 24 (95,8)
Woche 18	89 / 92 (96,7)	87 / 91 (95,6)	24 / 24 (100)	24 / 24 (100)
Woche 26	87 / 92 (94,6)	82 / 86 (95,3)	23 / 24 (95,8)	23 / 24 (95,8)
Woche 32	79 / 85 (92,9)	81 / 81 (100)	–	–
Woche 38	75 / 79 (94,4)	72 / 74 (97,3)	–	–
Woche 44	73 / 76 (96,1)	68 / 70 (97,1)	–	–
Woche 52	74 / 75 (98,7)	68 / 69 (98,6)	–	–

N: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die an der jeweiligen Visite hätten teilnehmen können (vorzeitige Beendigung und Tod ausgeschlossen).
Studie MINT, RCP, FAS, Datenschnitt: 28.05.2024
Quelle: (20)

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

Tabelle 4-26: Ergebnisse für den „Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des MG-ADL um ≥ 4 Punkte (keine Rescue-Therapie)“ sowie zugehörige Sensitivitätsanalysen

Population	Inebilizumab		Placebo		Inebilizumab vs. Placebo		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR ^a [95 %-KI] p-Wert	OR ^b [95 %-KI] p-Wert	RD ^a [95 %-KI] p-Wert
Verbesserung des MG-ADL um ≥ 4 Punkte (keine Rescue-Therapie)							
AChR-AK+ zu Woche 52	79	56 (70,9)	79	25 (31,6)	2,35 [1,40; 3,30] 0,0053	5,21 [2,65; 10,25] < 0,0001	38,35 [23,88; 52,81] < 0,0001
MuSK-AK+ zu Woche 26	24	13 (54,2)	24	9 (37,5)	1,47 [0,41; 2,54] 0,3828	2,16 [0,66; 7,06] 0,2106	15,81 [-12,43; 44,05] 0,2725

Population	Inebilizumab		Placebo		Inebilizumab vs. Placebo		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR ^a [95 %-KI] p-Wert	OR ^b [95 %-KI] p-Wert	RD ^a [95 %-KI] p-Wert
Sensitivitätsanalyse: Verbesserung des MG-ADL um ≥ 4 Punkte (unabhängig einer Rescue-Therapie)							
AChR-AK+ zu Woche 52	79	58 (73,4)	79	33 (41,8)	1,91 [1,23; 2,60] 0,0089	3,96 [2,01; 7,80] < 0,0001	32,42 [17,21; 47,63] < 0,0001
MuSK-AK+ zu Woche 26	24	13 (54,2)	24	11 (45,8)	1,23 [0,40; 2,06] 0,5890	1,59 [0,49; 5,20] 0,4507	9,06 [-20,18; 38,29] 0,5437
<p>Die letzte nicht fehlende, gültige Bewertung vor oder am Tag der ersten Dosis wurde als Baseline herangezogen. In der Analyse „keine Rescue-Therapie“ wurden Patientinnen und Patienten, die vor dem Ende der RCP aus der Studie ausschieden, oder zwischen Tag 28 und dem Ende der RCP eine Rescue-Therapie in Anspruch nahmen, als non-Responder gewertet.</p> <p>In der Analyse „unabhängig einer Rescue-Therapie“ wurden Patientinnen und Patienten, die vor dem Ende der RCP aus der Studie ausschieden, als non-Responder gewertet. Die Inanspruchnahme einer Rescue-Therapie zwischen Tag 28 und dem Ende der RCP führte nicht zu einer Wertung als non-Responder.</p> <p>a: Basiert auf logistischer Regression mit den Kovariaten Behandlungsgruppe (Inebilizumab oder Placebo), Steroid-Behandlung zu Studienbeginn (Tagesdosis ≤ 5 mg vs. > 5 mg), QMG-Score zu Studienbeginn (QMG ≤ 15 vs. QMG ≥ 16) und MG-ADL-Score zu Studienbeginn.</p> <p>b: Basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test unter Berücksichtigung der Kovariaten Steroid-Behandlung zu Studienbeginn (Tagesdosis ≤ 5 mg vs. > 5 mg) und QMG-Score zu Studienbeginn (QMG ≤ 15 vs. QMG ≥ 16).</p> <p>Studie MINT, RCP, FAS, Datenschnitt: 28.05.2024 Quelle: (20)</p>							

Bei der AChR-Antikörper-positiven Population zeigte sich bei 56 der 79 Patientinnen und Patienten (70,9 %), die mit Inebilizumab behandelt wurden, und bei 25 der 79 Patientinnen und Patienten (31,6 %) im Placebo-Arm eine Verbesserung des MG-ADL um ≥ 4 Punkte, ohne Rescue-Therapie. Dabei beträgt das RR für den „Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des MG-ADL um ≥ 4 Punkte (keine Rescue-Therapie)“ 2,35 (95 %-KI [1,40; 3,30]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist zugunsten von Inebilizumab statistisch signifikant (p-Wert = 0,0053).

In der MuSK-Antikörper-positiven Population wiesen 13 der 24 Patientinnen und Patienten (54,2 %), die mit Inebilizumab behandelt wurden, und 9 der 24 Patientinnen und Patienten (37,5 %) im Placebo-Arm eine Verbesserung des MG-ADL um ≥ 4 Punkte auf, ohne Rescue-Therapie. Das RR für den „Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des MG-ADL um ≥ 4 Punkte (keine Rescue-Therapie)“ beträgt 1,47 (95 %-KI [0,41; 2,54]) zugunsten von Inebilizumab. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist nicht statistisch signifikant (p-Wert = 0,3828).

Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen die Hauptanalysen für die AChR-Antikörper-positive und die MuSK-Antikörper-positive Population.

Tabelle 4-27: Ergebnisse für „Anteil an Patientinnen und Patienten mit minimaler Symptomausprägung im MG-ADL (MG-ADL = 0 oder 1) (keine Rescue-Therapie)“ sowie zugehörige Sensitivitätsanalysen

Population	Inebilizumab		Placebo		Inebilizumab vs. Placebo		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR ^a [95 %-KI] p-Wert	OR ^b [95 %-KI] p-Wert	RD ^a [95 %-KI] p-Wert
Minimale Symptomausprägung im MG-ADL (MG-ADL = 0 oder 1) (keine Rescue-Therapie)							
AChR-AK+ zu Woche 52	79	26 (32,9)	79	5 (6,3)	5,27 [0,47; 10,07] 0,0811	7,32 [2,62; 20,42] < 0,0001	23,64 [11,00; 36,28] 0,0002
MuSK-AK+ zu Woche 26	24	3 (12,5)	24	3 (12,5)	n. b. [n. b.; n. b.] n. b.	1,12 [0,20; 6,27] 0,8959	1,69 [-12,11; 15,50] 0,8099
Sensitivitätsanalyse: Minimale Symptomausprägung im MG-ADL (MG-ADL = 0 oder 1) (unabhängig einer Rescue-Therapie)							
AChR-AK+ zu Woche 52	79	27 (34,2)	79	7 (8,9)	3,86 [0,83; 6,89] 0,0642	5,31 [2,15; 13,11] 0,0001	23,32 [10,56; 36,08] 0,0003
MuSK-AK+ zu Woche 26	24	3 (12,5)	24	3 (12,5)	n. b. [n. b.; n. b.] n. b.	1,12 [0,20; 6,27] 0,8959	1,69 [-12,11; 15,50] 0,8099
<p>In der Analyse „keine Rescue-Therapie“ wurden Patientinnen und Patienten, die vor dem Ende der RCP aus der Studie ausschieden, oder zwischen Tag 28 und dem Ende der RCP eine Rescue-Therapie in Anspruch nahmen, als non-Responder gewertet.</p> <p>In der Analyse „unabhängig einer Rescue-Therapie“ wurden Patientinnen und Patienten, die vor dem Ende der RCP aus der Studie ausschieden, als non-Responder gewertet. Die Inanspruchnahme einer Rescue-Therapie zwischen Tag 28 und dem Ende der RCP führte nicht zu einer Wertung als non-Responder.</p> <p>a: Basiert auf logistischer Regression mit den Kovariaten Behandlungsgruppe (Inebilizumab oder Placebo), Steroid-Behandlung zu Studienbeginn (Tagesdosis ≤ 5 mg vs. > 5 mg), QMG-Score zu Studienbeginn (QMG ≤ 15 vs. QMG ≥ 16) und MG-ADL-Score zu Studienbeginn.</p> <p>b: Basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test unter Berücksichtigung der Kovariaten Steroid-Behandlung zu Studienbeginn (Tagesdosis ≤ 5 mg vs. > 5 mg) und QMG-Score zu Studienbeginn (QMG ≤ 15 vs. QMG ≥ 16).</p> <p>Studie MINT, RCP, FAS, Datenschnitt: 28.05.2024</p> <p>Quelle: (20)</p>							

Bei der AChR-Antikörper-positiven Population zeigte sich bei 26 der 79 Patientinnen und Patienten (32,9 %), die mit Inebilizumab behandelt wurden, und bei 5 der 79 Patientinnen und Patienten (6,3 %) im Placebo-Arm eine minimale Symptomausprägung im MG-ADL ohne Rescue-Therapie. Dabei beträgt das RR für den „Anteil an Patientinnen und Patienten mit minimaler Symptomausprägung im MG-ADL (MG-ADL = 0 oder 1) (keine Rescue-Therapie)“

5,27 (95 %-KI [0,47; 10,07]). Es zeigt sich ein deutlicher numerischer Vorteil zugunsten von Inebilizumab, der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, basierend auf dem RR, ist allerdings nicht statistisch signifikant (p-Wert = 0,0811).

Für die MuSK-Antikörper-positive Population zeigte sich bei 3 der 24 Patientinnen und Patienten (12,5 %), die mit Inebilizumab behandelt wurden, und bei 3 der 24 Patientinnen und Patienten (12,5 %) im Placebo-Arm eine minimale Symptomausprägung im MG-ADL ohne Rescue-Therapie. Das OR für den „Anteil an Patientinnen und Patienten mit minimaler Symptomausprägung im MG-ADL (MG-ADL = 0 oder 1) (keine Rescue-Therapie)“ beträgt 1,12 (95 %-KI [0,20; 6,27]), das RR war nicht berechenbar. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, basierend auf dem OR, ist nicht statistisch signifikant (p-Wert = 0,8959).

Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse bestätigt die Hauptanalysen für die AChR-Antikörper-positive und die MuSK-Antikörper-positive Population.

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 Quantitativer Myasthenia gravis (QMG) – RCT

Tabelle 4-28: Operationalisierung des Endpunkts „QMG“

Studie	Operationalisierung
MINT	<p>Allgemeine Beschreibung</p> <p>Der QMG wird von Prüferärztinnen und Prüferärzten auf Basis klinischer Untersuchungen ausgefüllt, um die neuromuskuläre Funktion spezifischer Muskelgruppen zum Untersuchungszeitpunkt quantitativ zu erfassen bzw. zu beurteilen. Der QMG umfasst 13 Items, darunter okuläre (2 Items), fasziale (1 Item), bulbäre (2 Items), axiale (1 Item), respiratorische (1 Item) sowie grobmotorische Funktionen der oberen und unteren Extremitäten (6 Items). Jedes einzelne Item kann mit 0 bis 3 Punkten bewertet werden. Es ergibt sich somit für den Gesamtscore des QMG eine Spanne von 0 bis 39 Punkten, wobei eine höhere Punktzahl auf einen schwereren Krankheitsverlauf und eine stärkere Muskelschwäche hinweist.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Die Erhebung des QMG fand über den gesamten Studienzeitraum bis zu Woche 26 (MuSK-Antikörper-positive Population) bzw. bis zu Woche 52 (AChR-Antikörper-positive Population) statt. Die Dokumentation erfolgte bei den Visiten zu Screening (Tag -28 bis Tag -1) und zu Tag 1, Woche 4, 8, 12, 18, 26, 32, 38, 44 und 52 in der RCP bzw. zur Visite bei vorzeitigem Abbruch.</p>

Studie	Operationalisierung
	<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. Das RR und RD basieren auf logistischer Regression mit den Kovariaten Behandlungsgruppe (Inebilizumab oder Placebo), Steroid-Behandlung zu Studienbeginn (Tagesdosis ≤ 5 mg vs. > 5 mg), QMG-Score zu Studienbeginn (QMG ≤ 15 vs. QMG ≥ 16) und MG-ADL-Score zu Studienbeginn. Das OR basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test unter Berücksichtigung der Kovariaten Steroid-Behandlung zu Studienbeginn (Tagesdosis ≤ 5 mg vs. > 5 mg) und QMG-Score zu Studienbeginn (QMG ≤ 15 vs. QMG ≥ 16). Zu den Schätzern sind die dazugehörigen 95 %-KI sowie die p-Werte dargestellt.</p> <p>Die Analyse erfolgte zu Woche 26 (MuSK-Antikörper-positive Population) bzw. zu Woche 52 (AChR-Antikörper-positive Population) anhand der FAS-Population.</p> <hr/> <p>Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des QMG um ≥ 6 Punkte (keine Rescue-Therapie)</p> <p>Beschreibung</p> <p>Der „Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des QMG um ≥ 6 Punkte (keine Rescue-Therapie)“ ist definiert als der Anteil an Patientinnen und Patienten, die sich im QMG um mindestens 6 Punkte gegenüber der Erhebung zur Baseline verbesserten, ohne eine Rescue-Therapie erhalten zu haben. Die letzte nicht fehlende, gültige Bewertung vor oder am Tag der ersten Dosis wurde als Baseline herangezogen. Patientinnen und Patienten, die vor dem Ende der RCP aus der Studie ausschieden, oder zwischen Tag 28 und dem Ende der RCP eine Rescue-Therapie in Anspruch nahmen, wurden als non-Responder gewertet. Der für die Analyse gewählte Schwellenwert entspricht 15 % der Skalenbreite und erfüllt damit das IQWiG-Responsekriterium.</p> <hr/> <p>Sensitivitätsanalyse: Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des QMG um ≥ 6 Punkte (unabhängig einer Rescue-Therapie)</p> <p>Beschreibung</p> <p>Der „Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des QMG um ≥ 6 Punkte (unabhängig einer Rescue-Therapie)“ ist definiert als der Anteil an Patientinnen und Patienten, die sich im QMG um mindestens 6 Punkte gegenüber der Erhebung zur Baseline verbesserten, unabhängig vom Erhalt einer Rescue-Therapie. Die letzte nicht fehlende, gültige Bewertung vor oder am Tag der ersten Dosis wurde als Baseline herangezogen. Patientinnen und Patienten, die vor dem Ende der RCP aus der Studie ausschieden, wurden als non-Responder gewertet. Die Inanspruchnahme einer Rescue-Therapie zwischen Tag 28 und dem Ende der RCP führte in dieser Sensitivitätsanalyse nicht zu einer Wertung als non-Responder. Der für die Analyse gewählte Schwellenwert entspricht 15 % der Skalenbreite und erfüllt damit das IQWiG-Responsekriterium.</p>
Quellen: (19, 20, 63)	

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

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

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „QMG“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie MINT wurde doppelblind durchgeführt. Somit waren sowohl die Patientinnen und Patienten als auch die Endpunkterheberinnen und -erheber über die gesamte Studiendauer verblindet. Zudem ist das etablierte und validierte QMG-Instrument objektiv zu erheben, u. a. basierend auf den Untersuchungen mit Spirometer, Dynamometer und Goniometer. Aufgrund der Verblindung ist ein Einfluss der Patientinnen und Patienten sowie der Endpunkterheberinnen und -erheber als unwahrscheinlich einzustufen.

Die Analyse basiert auf jenen Patientinnen und Patienten des FAS, die an der jeweiligen Visite hätten teilnehmen können. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquoten für den QMG lagen zu allen Zeitpunkten bei mindestens 90,6 % für die AChR-Antikörper-positive und 79,2 % für die MuSK-Antikörper-positive Population (Tabelle 4-30). Zwischen den Behandlungsarmen zeigten sich für die AChR-Antikörper-positive Population keine relevanten Unterschiede hinsichtlich der Rücklaufquoten. Für die MuSK-Antikörper-positive Population zeigte sich lediglich zu einem Zeitpunkt (Woche 8) ein Unterschied hinsichtlich der Rücklaufquoten zwischen den Studienarmen (79,2 % vs. 95,8 %). Es ergeben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den „QMG“ in der Studie MINT als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-30: Rücklaufquoten für den QMG

Zeitpunkt	AChR-Antikörper-positive Population		MuSK-Antikörper-positive Population	
	Inebilizumab Rücklaufquote n / N (%)	Placebo Rücklaufquote n / N (%)	Inebilizumab Rücklaufquote n / N (%)	Placebo Rücklaufquote n / N (%)
Baseline	93 / 95 (97,9)	91 / 93 (97,8)	22 / 24 (91,7)	24 / 24 (100)
Woche 4	87 / 95 (91,6)	87 / 93 (93,5)	22 / 24 (91,7)	23 / 24 (95,8)
Woche 8	86 / 93 (92,5)	88 / 93 (94,6)	19 / 24 (79,2)	23 / 24 (95,8)
Woche 12	86 / 92 (93,5)	85 / 93 (91,4)	22 / 24 (91,7)	23 / 24 (95,8)

Zeitpunkt	AChR-Antikörper-positive Population		MuSK-Antikörper-positive Population	
	Inebilizumab Rücklaufquote n / N (%)	Placebo Rücklaufquote n / N (%)	Inebilizumab Rücklaufquote n / N (%)	Placebo Rücklaufquote n / N (%)
Woche 18	86 / 92 (93,5)	84 / 91 (92,3)	23 / 24 (95,8)	22 / 24 (91,7)
Woche 26	85 / 92 (92,4)	80 / 86 (93,0)	23 / 24 (95,8)	23 / 24 (95,8)
Woche 32	77 / 85 (90,6)	77 / 81 (95,1)	–	–
Woche 38	73 / 79 (92,4)	69 / 74 (93,2)	–	–
Woche 44	70 / 76 (92,1)	66 / 70 (94,3)	–	–
Woche 52	71 / 75 (94,7)	66 / 69 (95,7)	–	–

N: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die an der jeweiligen Visite hätten teilnehmen können (vorzeitige Beendigung und Tod ausgeschlossen).
Studie MINT, RCP, FAS, Datenschnitt: 28.05.2024
Quelle: (20)

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

Tabelle 4-31: Ergebnisse für „Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des QMG um ≥ 6 Punkte (keine Rescue-Therapie)“ sowie zugehörige Sensitivitätsanalysen

Population	Inebilizumab		Placebo		Inebilizumab vs. Placebo		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR ^a [95 %-KI] p-Wert	OR ^b [95 %-KI] p-Wert	RD ^a [95 %-KI] p-Wert
Verbesserung des QMG um ≥ 6 Punkte (keine Rescue-Therapie)							
AChR-AK+ zu Woche 52	76	42 (55,3)	77	15 (19,5)	2,79 [1,38; 4,19] 0,0127	5,14 [2,46; 10,77] < 0,0001	37,07 [22,12; 52,03] < 0,0001
MuSK-AK+ zu Woche 26	23	10 (43,5)	24	6 (25,0)	n. b. [n. b.; n. b.] n. b.	2,74 [0,66; 11,46] 0,1710	35,01 [0,37; 69,64] 0,0476
Sensitivitätsanalyse: Verbesserung des QMG um ≥ 6 Punkte (unabhängig einer Rescue-Therapie)							
AChR-AK+ zu Woche 52	76	44 (57,9)	77	19 (24,7)	2,34 [1,30; 3,37] 0,0117	4,30 [2,12; 8,74] < 0,0001	34,40 [19,19; 49,60] < 0,0001
MuSK-AK+ zu Woche 26	23	10 (43,5)	24	6 (25,0)	n. b. [n. b.; n. b.] n. b.	2,74 [0,66; 11,46] 0,1710	35,01 [0,37; 69,64] 0,0476

Population	Inebilizumab		Placebo		Inebilizumab vs. Placebo		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR ^a [95 %-KI] p-Wert	OR ^b [95 %-KI] p-Wert	RD ^a [95 %-KI] p-Wert
<p>Die letzte nicht fehlende, gültige Bewertung vor oder am Tag der ersten Dosis wurde als Baseline herangezogen. In der Analyse „keine Rescue-Therapie“ wurden Patientinnen und Patienten, die vor dem Ende der RCP aus der Studie ausschieden, oder zwischen Tag 28 und dem Ende der RCP eine Rescue-Therapie in Anspruch nahmen, als non-Responder gewertet.</p> <p>In der Analyse „unabhängig einer Rescue-Therapie“ wurden Patientinnen und Patienten, die vor dem Ende der RCP aus der Studie ausschieden, als non-Responder gewertet. Die Inanspruchnahme einer Rescue-Therapie zwischen Tag 28 und dem Ende der RCP führte nicht zu einer Wertung als non-Responder.</p> <p>a: Basiert auf logistischer Regression mit den Kovariaten Behandlungsgruppe (Inebilizumab oder Placebo), Steroid-Behandlung zu Studienbeginn (Tagesdosis ≤ 5 mg vs. > 5 mg), QMG-Score zu Studienbeginn (QMG ≤ 15 vs. QMG ≥ 16) und MG-ADL-Score zu Studienbeginn.</p> <p>b: Basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test unter Berücksichtigung der Kovariaten Steroid-Behandlung zu Studienbeginn (Tagesdosis ≤ 5 mg vs. > 5 mg) und QMG-Score zu Studienbeginn (QMG ≤ 15 vs. QMG ≥ 16).</p> <p>Studie MINT, RCP, FAS, Datenschnitt: 28.05.2024</p> <p>Quelle: (20)</p>							

Bei der AChR-Antikörper-positiven Population zeigte sich bei 42 der 76 Patientinnen und Patienten (55,3 %), die mit Inebilizumab behandelt wurden, und bei 15 der 77 Patientinnen und Patienten (19,5 %) im Placebo-Arm eine Verbesserung des QMG um ≥ 6 Punkte ohne Rescue-Therapie. Dabei beträgt das RR für den „Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des QMG um ≥ 6 Punkte (keine Rescue-Therapie)“ 2,79 (95 %-KI [1,38; 4,19]) zugunsten von Inebilizumab. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant (p-Wert = 0,0127).

Für die MuSK-Antikörper-positive Population zeigte sich bei 10 der 23 Patientinnen und Patienten (43,5 %), die mit Inebilizumab behandelt wurden, und bei 6 der 24 Patientinnen und Patienten (25,0 %) im Placebo-Arm eine Verbesserung des QMG um ≥ 6 Punkte ohne Rescue-Therapie. Das OR für den „Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des QMG um ≥ 6 Punkte (keine Rescue-Therapie)“ beträgt 2,74 (95 %-KI [0,66; 11,46]), das RR war nicht berechenbar. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist nicht statistisch signifikant (p-Wert = 0,1710).

Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen die Hauptanalysen für die AChR-Antikörper-positive und die MuSK-Antikörper-positive Population.

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 Myasthenia gravis Composite (MGC) – RCT

Tabelle 4-32: Operationalisierung des Endpunkts „MGC“

Studie	Operationalisierung
MINT	<p>Allgemeine Beschreibung</p> <p>Der MGC ist ein in Teilen sowohl von Patientinnen und Patienten als auch von Prüferinnen und Prüfern erhobener sowie von unabhängigen Personen beurteilter, erkrankungsspezifischer Fragebogen. Jedes der 10 Items wird auf einer Skala mit 4 möglichen Kategorien bewertet. Es errechnet sich ein Gesamtscore von 0 bis 50 Punkten, wobei Beeinträchtigungen am Auge weniger stark und die Beeinträchtigung beim Atmen am stärksten gewichtet werden. Höhere Scores weisen auf schwerere Krankheitsmanifestationen hin.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Die Erhebung des MGC fand über den gesamten Studienzeitraum bis zu Woche 26 (MuSK-Antikörper-positive Population) bzw. bis zu Woche 52 (AChR-Antikörper-positive Population) statt. Die Dokumentation erfolgte bei den Visiten zu Tag 1, Woche 4, 8, 12, 18, 26, 32, 38, 44 und 52 in der RCP bzw. zur Visite bei vorzeitigem Abbruch.</p> <p>Die letzte nicht fehlende, gültige Bewertung vor oder am Tag der ersten Dosis wurde als Baseline herangezogen.</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. Das RR und RD basieren auf logistischer Regression mit den Kovariaten Behandlungsgruppe (Inebilizumab oder Placebo), Steroid-Behandlung zu Studienbeginn (Tagesdosis ≤ 5 mg vs. > 5 mg), QMG-Score zu Studienbeginn (QMG ≤ 15 vs. QMG ≥ 16), MG-ADL-Score zu Studienbeginn und MGC-Score zu Studienbeginn. Das OR basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test unter Berücksichtigung der Kovariaten Steroid-Behandlung zu Studienbeginn (Tagesdosis ≤ 5 mg vs. > 5 mg) und QMG-Score zu Studienbeginn (QMG ≤ 15 vs. QMG ≥ 16). Zu den Schätzern sind die dazugehörigen 95 %-KI sowie die p-Werte dargestellt.</p> <p>Die Analyse erfolgte zu Woche 26 (MuSK-Antikörper-positive Population) bzw. zu Woche 52 (AChR-Antikörper-positive Population) anhand der FAS-Population.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung des MGC um ≥ 8 Punkte (keine Rescue-Therapie)</p> <p>Beschreibung</p> <p>Der „Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung des MGC um ≥ 8 Punkte (keine Rescue-Therapie) ist definiert als der Anteil an Patientinnen und Patienten, die sich im MGC um mindestens 8 Punkte gegenüber der Erhebung zur Baseline verbesserten, ohne eine Rescue-Therapie erhalten zu haben. Patientinnen und Patienten, die vor dem Ende der RCP aus der Studie ausschieden, oder zwischen Tag 28 und dem Ende der RCP eine Rescue-Therapie in Anspruch nahmen, wurden als non-Responder gewertet. Der für die Analyse gewählte Schwellenwert entspricht 15 % der Skalenbreite und erfüllt damit das IQWiG-Responsekriterium.</p>
	<p>Sensitivitätsanalyse: Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung des MGC um ≥ 8 Punkte (unabhängig einer Rescue-Therapie)</p> <p>Beschreibung</p> <p>Der „Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung des MGC um ≥ 8 Punkte (unabhängig einer Rescue-Therapie)“ ist definiert als der Anteil an Patientinnen und Patienten, die sich im MGC um mindestens 8 Punkte gegenüber der Erhebung zur Baseline verbesserten, unabhängig vom Erhalt einer Rescue-Therapie. Patientinnen und Patienten, die vor dem Ende der RCP aus der Studie ausschieden, wurden als non-Responder gewertet. Die Inanspruchnahme einer Rescue-Therapie zwischen Tag 28 und dem Ende der RCP führte in dieser Sensitivitätsanalyse nicht zu einer Wertung als non-Responder. Der für die Analyse gewählte Schwellenwert entspricht 15 % der Skalenbreite und erfüllt damit das IQWiG-Responsekriterium.</p>
Quellen: (19, 20, 63)	

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

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

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „MGC“ 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
MINT	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie MINT wurde doppelblind durchgeführt. Somit waren sowohl die Patientinnen und Patienten als auch die Endpunkterheberinnen und -erheber über die gesamte Dauer der Studie verblindet. Der MGC wurde auf Basis von etablierten und validierten MG-spezifischen Instrumenten entwickelt und wird sowohl von Patientinnen und Patienten als auch von Prüferinnen und Prüfern erhoben. Aufgrund der Verblindung ist ein Einfluss der Patientinnen und Patienten sowie der Endpunkterheberinnen und -erheber als unwahrscheinlich einzustufen.

Die Analyse basiert auf jenen Patientinnen und Patienten des FAS, die an der jeweiligen Visite hätten teilnehmen können. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquoten für den MGC lagen zu allen Zeitpunkten bei mindestens 91,8 % für die AChR-Antikörper-positive Population und 83,3 % für die MuSK-Antikörper-positive Population (Tabelle 4-34). Zwischen den Behandlungsarmen zeigten sich keine relevanten Unterschiede hinsichtlich der Rücklaufquoten. Es ergeben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den „MGC“ in der Studie MINT als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-34: Rücklaufquoten für den MGC

Zeitpunkt	AChR-Antikörper-positive Population		MuSK-Antikörper-positive Population	
	Inebilizumab Rücklaufquote n / N (%)	Placebo Rücklaufquote n / N (%)	Inebilizumab Rücklaufquote n / N (%)	Placebo Rücklaufquote n / N (%)
Baseline	94 / 95 (98,9)	91 / 93 (97,8)	23 / 24 (95,8)	24 / 24 (100)
Woche 4	90 / 95 (94,7)	90 / 93 (96,8)	23 / 24 (95,8)	23 / 24 (95,8)
Woche 8	89 / 93 (95,7)	91 / 93 (97,8)	20 / 24 (83,3)	23 / 24 (95,8)
Woche 12	89 / 92 (96,7)	89 / 93 (95,7)	22 / 24 (91,7)	23 / 24 (95,8)
Woche 18	88 / 92 (95,7)	86 / 91 (94,5)	24 / 24 (100)	22 / 24 (91,7)
Woche 26	87 / 92 (94,6)	82 / 86 (95,3)	24 / 24 (100)	23 / 24 (95,8)
Woche 32	78 / 85 (91,8)	78 / 81 (96,3)	–	–
Woche 38	75 / 79 (94,9)	71 / 74 (95,9)	–	–
Woche 44	72 / 76 (94,7)	68 / 70 (97,1)	–	–
Woche 52	73 / 75 (97,3)	68 / 69 (98,6)	–	–

N: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die an der jeweiligen Visite hätten teilnehmen können (vorzeitige Beendigung und Tod ausgeschlossen).
Studie MINT, RCP, FAS, Datenschnitt: 28.05.2024
Quelle: (20)

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

Tabelle 4-35: Ergebnisse für den „Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung des MGC um ≥ 8 Punkte (keine Rescue-Therapie)“ sowie zugehörige Sensitivitätsanalysen

Population	Inebilizumab		Placebo		Inebilizumab vs. Placebo		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR ^a [95 %-KI] p-Wert	OR ^b [95 %-KI] p-Wert	RD ^a [95 %-KI] p-Wert
Verbesserung des MGC um ≥ 8 Punkte (keine Rescue-Therapie)							
AChR-AK+ zu Woche 52	78	42 (53,8)	79	23 (29,1)	1,91 [1,10; 2,71] 0,0269	2,79 [1,45; 5,38] 0,0018	26,29 [10,72; 41,85] 0,0009
MuSK-AK+ zu Woche 26	24	14 (58,3)	24	11 (45,8)	1,40 [0,58; 2,22] 0,3355	1,61 [0,50; 5,16] 0,4324	18,85 [-11,97; 49,68] 0,2307
Sensitivitätsanalyse: Verbesserung des MGC um ≥ 8 Punkte (unabhängig einer Rescue-Therapie)							
AChR-AK+ zu Woche 52	78	44 (56,4)	79	30 (38,0)	1,54 [0,97; 2,11] 0,0615	2,11 [1,12; 3,99] 0,0210	19,69 [3,86; 35,53] 0,0148
MuSK-AK+ zu Woche 26	24	14 (58,3)	24	14 (58,3)	1,11 [0,55; 1,66] 0,7048	0,99 [0,31; 3,17] 0,9835	6,19 [-24,01; 36,39] 0,6879
<p>Die letzte nicht fehlende, gültige Bewertung vor oder am Tag der ersten Dosis wurde als Baseline herangezogen. In der Analyse „keine Rescue-Therapie“ wurden Patientinnen und Patienten, die vor dem Ende der RCP aus der Studie ausschieden, oder zwischen Tag 28 und dem Ende der RCP eine Rescue-Therapie in Anspruch nahmen, als non-Responder gewertet.</p> <p>In der Analyse „unabhängig einer Rescue-Therapie“ wurden Patientinnen und Patienten, die vor dem Ende der RCP aus der Studie ausschieden, als non-Responder gewertet. Die Inanspruchnahme einer Rescue-Therapie zwischen Tag 28 und dem Ende der RCP führte nicht zu einer Wertung als non-Responder.</p> <p>a: Basiert auf logistischer Regression mit den Kovariaten Behandlungsgruppe (Inebilizumab oder Placebo), Steroid-Behandlung zu Studienbeginn (Tagesdosis ≤ 5 mg vs. > 5 mg), QMG-Score zu Studienbeginn (QMG ≤ 15 vs. QMG ≥ 16), MG-ADL-Score zu Studienbeginn und MGC-Score zu Studienbeginn.</p> <p>b: Basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test unter Berücksichtigung der Kovariaten Steroid-Behandlung zu Studienbeginn (Tagesdosis ≤ 5 mg vs. > 5 mg) und QMG-Score zu Studienbeginn (QMG ≤ 15 vs. QMG ≥ 16).</p> <p>Studie MINT, RCP, FAS, Datenschnitt: 28.05.2024</p> <p>Quelle: (20)</p>							

Bei der AChR-Antikörper-positiven Population zeigte sich bei 42 der 78 Patientinnen und Patienten (53,8 %), die mit Inebilizumab behandelt wurden, und bei 23 der 79 Patientinnen und Patienten (29,1 %) im Placebo-Arm eine Verbesserung des MGC um ≥ 8 Punkte ohne Rescue-Therapie. Dabei beträgt das RR für den „Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung

des MGC um ≥ 8 Punkte (keine Rescue-Therapie)“ 1,91 (95 %-KI [1,10; 2,71]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant zugunsten von Inebilizumab (p-Wert = 0,0269).

Für die MuSK-Antikörper-positive Population wurde bei 14 der 24 Patientinnen und Patienten (58,3 %), die mit Inebilizumab behandelt wurden, und bei 11 der 24 Patientinnen und Patienten (45,8 %) im Placebo-Arm eine Verbesserung des MGC um ≥ 8 Punkte ohne Rescue-Therapie erreicht. Das RR für den „Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung des MGC um ≥ 8 Punkte (keine Rescue-Therapie)“ beträgt 1,40 (95 %-KI [0,58; 2,22]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist nicht statistisch signifikant (p-Wert = 0,3355).

Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen zeigen gleichgerichtete Ergebnisse zu den Hauptanalysen in der AChR-Antikörper-positive und der MuSK-Antikörper-positive Population.

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 Exazerbationen und myasthene Krisen – RCT

Tabelle 4-36: Operationalisierung des Endpunkts „Exazerbationen und myasthene Krisen“

Studie	Operationalisierung
MINT	<p data-bbox="392 383 679 416">Allgemeine Beschreibung</p> <p data-bbox="392 421 1399 483">Eine Exazerbation der gMG wird gemäß CSP als Auftreten eines oder mehrerer der folgenden Ereignisse definiert:</p> <ul data-bbox="392 495 1399 757" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="392 495 1110 528">• Anwendung einer im CSP festgelegten Rescue-Therapie, oder <li data-bbox="392 533 1399 656">• myasthene Krise, definiert als Verschlechterung der myasthenen Schwäche, die eine Intubation oder nicht-invasive Beatmung zur Vermeidung einer Intubation erforderlich macht, außer wenn diese Maßnahmen im Rahmen der routinemäßigen postoperativen Behandlung angewendet werden, oder <li data-bbox="392 660 1399 757">• signifikante symptomatische Verschlechterung auf einen Wert von 3 oder eine Verschlechterung um 2 Punkte gegenüber dem Wert zur Baseline bei einem der einzelnen MG-ADL-Items, mit Ausnahme von Doppelbildern oder Ptosis. <p data-bbox="392 768 1399 824">Mehrere Exazerbationen, die innerhalb von 21 Tagen auftraten, wurden als ein Ereignis gezählt.</p> <p data-bbox="392 835 1399 987">Die Analysen basieren auf der Treatment-policy Strategie, bei der alle Daten, die während der RCP bis zu Woche 26 (MuSK-Antikörper-positive Population) bzw. bis zu Woche 52 (AChR-Antikörper-positive Population) erfasst wurden, für die Analyse verwendet wurden, unabhängig vom Einsatz einer Rescue-Therapie. Die Analyse erfolgte anhand der FAS-Population.</p> <p data-bbox="392 999 632 1032">Erhebungszeitpunkte</p> <p data-bbox="392 1037 1399 1126">Die Erhebung von Exazerbationen und myasthenen Krisen fand über den gesamten Studienzeitraum bis zu Woche 26 (MuSK-Antikörper-positive Population) bzw. bis zu Woche 52 (AChR-Antikörper-positive Population) statt.</p> <hr/> <p data-bbox="392 1144 1382 1178">Anteil an Patientinnen und Patienten mit Exazerbationen (Treatment-policy Strategie)</p> <p data-bbox="392 1189 547 1223">Beschreibung</p> <p data-bbox="392 1227 1399 1317">Der „Anteil an Patientinnen und Patienten mit Exazerbationen (Treatment-policy Strategie)“ ist definiert als der Anteil an Patientinnen und Patienten, bei denen während der RCP mindestens eine Exazerbation auftrat.</p> <p data-bbox="392 1328 616 1361">Statistische Analyse</p> <p data-bbox="392 1366 1399 1615">Für jeden Studienarm sind die Gesamtanzahl der Patientinnen und Patienten (N), die Anzahl an Ereignis (n) sowie der prozentuale Anteil dargestellt. Das RR und RD basieren auf logistischer Regression mit den Kovariaten Behandlungsgruppe (Inebilizumab oder Placebo), Steroid-Behandlung zu Studienbeginn (Tagesdosis ≤ 5 mg vs. > 5 mg), QMG-Score zu Studienbeginn (QMG ≤ 15 vs. QMG ≥ 16) und MG-ADL-Score zu Studienbeginn. Das OR basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test unter Berücksichtigung der Kovariaten Steroid-Behandlung zu Studienbeginn (Tagesdosis ≤ 5 mg vs. > 5 mg) und QMG-Score zu Studienbeginn (QMG ≤ 15 vs. QMG ≥ 16). Für die Schätzer sind die dazugehörigen 95 %-KI sowie die p-Werte dargestellt.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Zeit bis zur ersten Exazerbation (Treatment-policy Strategie)</p> <p>Beschreibung</p> <p>Die „Zeit bis zur ersten Exazerbation (Treatment-policy Strategie)“ ist definiert als der Zeitraum vom Tag der ersten Behandlung mit der Prüfmedikation bis zum Auftreten der ersten Exazerbation. Patientinnen und Patienten, welche keine Exazerbation erlitten, wurden zum Zeitpunkt des Abbruchs oder zum Ende der RCP zensiert, je nachdem, welcher Zeitpunkt früher lag.</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. Zusätzlich ist die mediane Zeit bis zum Ereignis inkl. 95 %-KI dargestellt unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>Mithilfe des HR wurde der Behandlungseffekt zwischen Inebilizumab-Arm und Placebo-Arm unter Verwendung des Cox-Proportional-Hazards-Modells verglichen, unter Berücksichtigung der Kovariaten Behandlungsgruppe (Inebilizumab oder Placebo), Steroid-Behandlung zu Studienbeginn (Tagesdosis ≤ 5 mg vs. > 5 mg), QMG-Score zu Studienbeginn (QMG ≤ 15 vs. QMG ≥ 16) und MG-ADL-Score zu Studienbeginn. Der 2-seitige p-Wert für den Behandlungseffekt wurde anhand des Cox-Proportional-Hazards-Modells ermittelt.</p> <p>Die grafische Darstellung erfolgte anhand einer Kaplan-Meier-Kurve. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten unter Risiko ist im Zeitverlauf in der Kaplan-Meier-Kurve dargestellt.</p>
	<p>Jährliche Exazerbationsrate (Treatment-policy Strategie)</p> <p>Beschreibung</p> <p>Die „Jährliche Exazerbationsrate (Treatment-policy Strategie)“ ist definiert als Gesamtanzahl der Exazerbationen, bezogen auf die Gesamtdauer der Nachbeobachtung (in Jahren) in der RCP innerhalb der jeweiligen Behandlungsgruppe, unabhängig vom Einsatz einer Rescue-Therapie.</p> <p>Statistische Analyse</p> <p>Für jeden Studienarm sind die Gesamtanzahl der Patientinnen und Patienten in der Analyse (N) sowie die Anzahl an Ereignissen dargestellt. Die Analyse erfolgte mithilfe eines negativen Binomialmodells. Das Modell enthält die Kovariaten Behandlungsgruppe (Inebilizumab oder Placebo), die Steroid-Behandlung zu Studienbeginn (Tagesdosis ≤ 5 mg vs. > 5 mg), den QMG-Score zu Studienbeginn (QMG ≤ 15 vs. QMG ≥ 16) und den MG-ADL-Score zu Studienbeginn. Der Logarithmus des Follow-up der Patientinnen und Patienten wurde als offset-Variable in dem Modell verwendet, um die unterschiedlichen Expositionszeiten der Patientinnen und Patienten, in denen die Ereignisse auftreten, zu bereinigen. Der geschätzte Behandlungseffekt (d. h. das Ratenverhältnis von Inebilizumab im Vergleich zu Placebo), das entsprechende 95 %-KI und der 2-seitige p-Wert für das Ratenverhältnis sind dargestellt. Darüber hinaus ist die jährliche Exazerbationsrate jedes Behandlungsarms angegeben.</p>
Quellen: (19, 20, 63)	

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

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

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Exazerbationen und myasthene Krisen“ 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
MINT	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie MINT wurde doppelblind durchgeführt. Somit waren sowohl die Patientinnen und Patienten als auch die Endpunkterheberinnen und -erheber über die gesamte Dauer der Studie verblindet. Exazerbationen und myasthene Krisen wurde vollständig dokumentiert. Aufgrund der objektiven Kriterien zur Erhebung (Erhalt einer Rescue-Therapie, myasthene Krise oder signifikante symptomatische Verschlechterung bei einem der MG-ADL-Items) ist ein Einfluss der Patientinnen und Patienten sowie der Endpunkterheberinnen und -erheber als unwahrscheinlich einzustufen.

Die Analyse basiert auf dem FAS. Damit wurde das ITT-Prinzip 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 „Exazerbationen und myasthene Krisen“ in der Studie MINT als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den „Anteil an Patientinnen und Patienten mit Exazerbationen (Treatment-policy Strategie)“

Population	Inebilizumab		Placebo		Inebilizumab vs. Placebo		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR ^a [95 %-KI] p-Wert	OR ^b [95 %-KI] p-Wert	RD ^a [95 %-KI] p-Wert
Exazerbationen (Treatment-policy Strategie)							
AChR-AK+ bis Woche 52	95	19 (20,0)	93	41 (44,1)	0,45 [0,23; 0,67] < 0,0001	0,32 [0,16; 0,61] 0,0004	-22,09 [-34,64; -9,55] 0,0006
MuSK-AK+ bis Woche 26	24	3 (12,5)	24	11 (45,8)	n. b. [n. b.; n. b.] n. b.	0,15 [0,03; 0,70] 0,0128	-28,48 [-53,04; -3,93] 0,0230
Die Analyse basiert auf der Treatment-policy Strategie, bei der alle Daten, die während der RCP erfasst wurden, für die Analyse verwendet wurden, unabhängig vom Einsatz einer Rescue-Therapie.							
a: Basiert auf logistischer Regression mit den Kovariaten Behandlungsgruppe (Inebilizumab oder Placebo), Steroid-Behandlung zu Studienbeginn (Tagesdosis ≤ 5 mg vs. > 5 mg), QMG-Score zu Studienbeginn (QMG ≤ 15 vs. QMG ≥ 16), MG-ADL-Score zu Studienbeginn zu Studienbeginn.							
b: Basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test unter Berücksichtigung der Kovariaten Steroid-Behandlung zu Studienbeginn (Tagesdosis ≤ 5 mg vs. > 5 mg) und QMG-Score zu Studienbeginn (QMG ≤ 15 vs. QMG ≥ 16).							
Studie MINT, RCP, FAS, Datenschnitt: 28.05.2024							
Quelle: (20)							

Eine Exazerbation trat in der AChR-Antikörper-positiven Population bei 19 der 95 Patientinnen und Patienten (20,0 %), die mit Inebilizumab behandelt wurden, bzw. 41 der 93 Patientinnen und Patienten (44,1 %) im Placebo-Arm auf, unabhängig einer Rescue-Therapie.

Exazerbationen traten aus folgenden Gründen auf: Im Inebilizumab-Arm wurden 11 Patientinnen und Patienten mit einer Rescue-Therapie behandelt, 2 Patientinnen und Patienten wiesen eine myasthene Krise auf und 10 Patientinnen und Patienten zeigten eine signifikante symptomatische Verschlechterung auf. Im Placebo-Arm wurden 32 Patientinnen oder Patienten mit einer Rescue-Therapie behandelt, 2 Patientinnen und Patienten wiesen eine myasthene Krise auf und 22 Patientinnen und Patienten zeigten eine signifikante symptomatische Verschlechterung auf (20). Das RR für den „Anteil an Patientinnen und Patienten mit Exazerbationen (Treatment-policy Strategie)“ beträgt 0,45 (95 %-KI [0,23; 0,67]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist zugunsten von Inebilizumab statistisch signifikant (p-Wert < 0,0001).

Bei der MuSK-Antikörper-positiven Population hatten 3 der 24 Patientinnen und Patienten (12,5 %), die mit Inebilizumab behandelt wurden, und 11 der 24 Patientinnen und Patienten (45,8 %) im Placebo-Arm eine Exazerbation unabhängig einer Rescue-Therapie. Im Inebilizumab-Arm wurde 1 Patientin oder Patient mit einer Rescue-Therapie behandelt, 2 Patientinnen und Patienten wiesen eine signifikante symptomatische Verschlechterung auf. Im Placebo-Arm wurden 6 Patientinnen oder Patienten mit einer Rescue-Therapie behandelt und 7 Patientinnen und Patienten wiesen eine signifikante symptomatische Verschlechterung auf. Myasthene Krisen traten weder im Inebilizumab-Arm noch im Placebo-Arm auf (20). Das OR für den „Anteil an Patientinnen und Patienten mit Exazerbationen (Treatment-policy Strategie)“ beträgt 0,15 (95 %-KI [0,03; 0,70]), das RR war nicht berechenbar. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, basierend auf dem OR, ist zugunsten von Inebilizumab statistisch signifikant (p-Wert = 0,0128).

Tabelle 4-39: Ergebnisse für die „Zeit bis zur ersten Exazerbation (Treatment-policy Strategie)“

Population	Inebilizumab		Placebo		Inebilizumab vs. Placebo
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n / N (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n / N (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a	HR ^b [95 %-KI] p-Wert
Zeit bis zur ersten Exazerbation (Treatment-policy Strategie)					
AChR-AK+ bis Woche 52	19 / 95 (20,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	41 / 93 (44,1)	n. b. [8,77; n. b.]	0,40 [0,23; 0,70] 0,0011
MuSK-AK+ bis Woche 26	3 / 24 (12,5)	n. b. [6,44; n. b.]	11 / 24 (45,8)	n. b. [2,79; n. b.]	0,21 [0,06; 0,79] 0,0204
Die Analyse basiert auf der Treatment-policy Strategie, bei der alle Daten, die während der RCP erfasst wurden, für die Analyse verwendet wurden, unabhängig vom Einsatz einer Rescue-Therapie.					
a: Basiert auf Kaplan-Meier-Methode					
b: Basiert auf dem Cox-Proportional-Hazards-Modell unter Berücksichtigung der Kovariaten Behandlungsgruppe (Inebilizumab oder Placebo), Steroid-Behandlung zu Studienbeginn (Tagesdosis ≤ 5 mg vs. > 5 mg), QMG-Score zu Studienbeginn (QMG ≤ 15 vs. QMG ≥ 16) und MG-ADL-Score zu Studienbeginn.					
Studie MINT, RCP, FAS, Datenschnitt: 28.05.2024					
Quelle: (20)					

Für die AChR-Antikörper-positiv Population wurde sowohl im Inebilizumab-Arm als auch im Placebo-Arm die mediane Zeit bis zum Ereignis nicht erreicht. Das HR für die „Zeit bis zur ersten Exazerbation (Treatment-policy Strategie)“ beträgt 0,40 (95 %-KI [0,23; 0,70]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist zugunsten von Inebilizumab statistisch signifikant (p-Wert = 0,0011).

Für die MuSK-Antikörper-positive Population wurde ebenfalls sowohl im Inebilizumab-Arm als auch im Placebo-Arm die mediane Zeit bis zum Ereignis nicht erreicht. Das HR für die „Zeit bis zur ersten Exazerbation (Treatment-policy Strategie)“ beträgt 0,21 (95 %-KI [0,06; 0,79]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist zugunsten von Inebilizumab statistisch signifikant (p-Wert = 0,0204).

In Abbildung 4-3 und Abbildung 4-4 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die „Zeit bis zur ersten Exazerbation (Treatment-policy Strategie)“ für die beiden Populationen dargestellt.

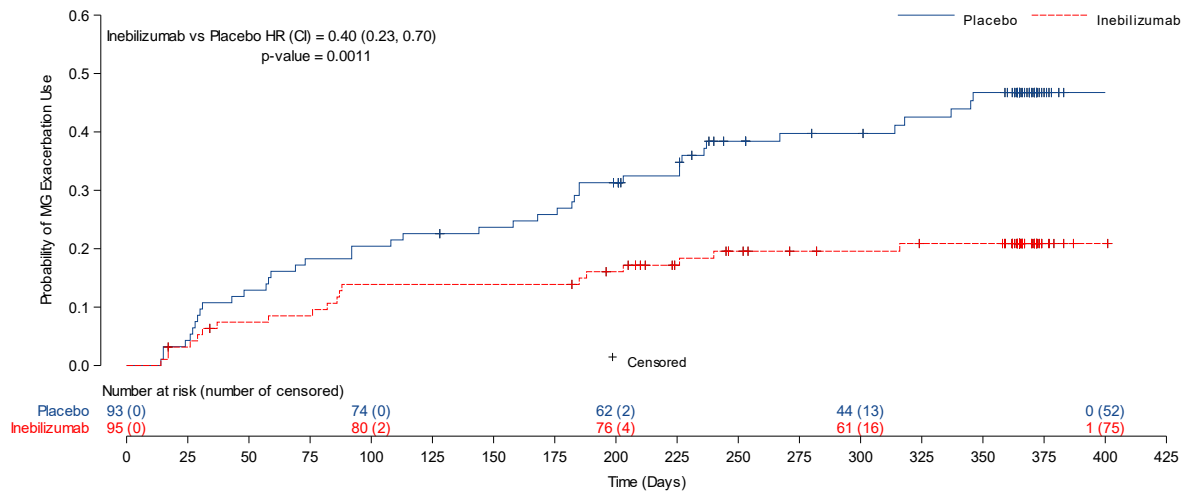


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven für die „Zeit bis zur ersten Exazerbation (Treatment-policy Strategie)“ für die AChR-Antikörper-positive Population
Quelle: (20)

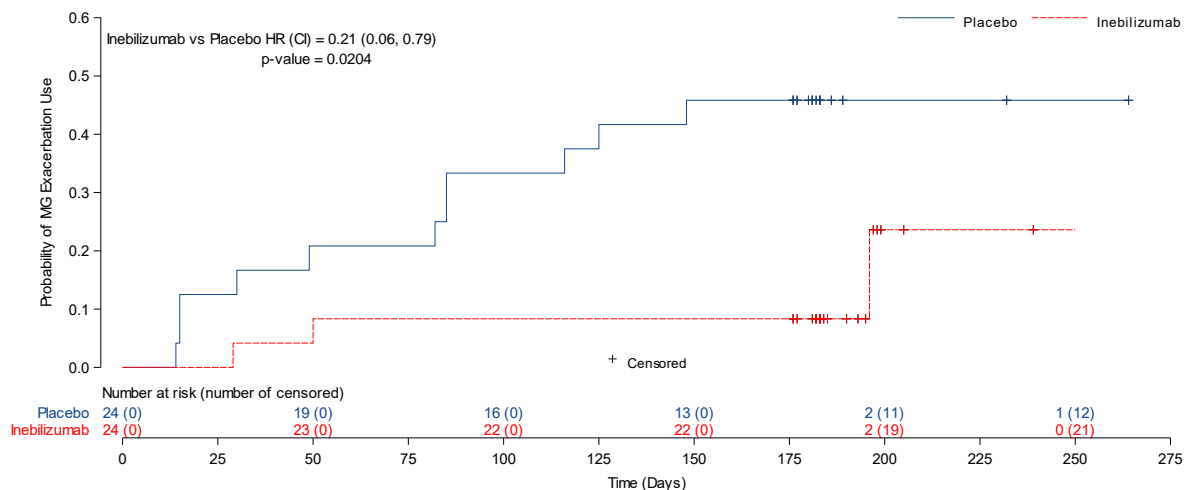


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für die „Zeit bis zur ersten Exazerbation (Treatment-policy Strategie)“ für die MuSK-Antikörper-positive Population
Quelle: (20)

Tabelle 4-40: Ergebnisse für die „Jährliche Exazerbationsrate (Treatment-policy Strategie)“

Population	Inebilizumab		Placebo		Inebilizumab vs. Placebo
	Anzahl an Ereignissen / N	Jährliche Exazerbationsrate ^a	Anzahl an Ereignissen / N	Jährliche Exazerbationsrate ^a	Rate Ratio ^a [95 %-KI] p-Wert
Jährliche Exazerbationsrate (Treatment-policy Strategie)					
AChR-AK+ bis Woche 52	33 / 95	0,34	85 / 93	0,95	0,36 [0,20; 0,64] 0,0005
MuSK-AK+ bis Woche 26	3 / 24	0,17	22 / 24	1,20	0,14 [0,04; 0,55] 0,0048
<p>Die Analyse basiert auf der Treatment-policy Strategie, bei der alle Daten, die während der RCP erfasst wurden, für die Analyse verwendet wurden, unabhängig vom Einsatz einer Rescue-Therapie.</p> <p>a: Basiert auf einem negativen Binomialmodell unter Berücksichtigung der Kovariaten Behandlungsgruppe (Inebilizumab oder Placebo), Steroid-Behandlung zu Studienbeginn (Tagesdosis ≤ 5 mg vs. > 5 mg), QMG-Score zu Studienbeginn (QMG ≤ 15 vs. QMG ≥ 16) und MG-ADL-Score zu Studienbeginn. Der Logarithmus des Follow-up der Patientinnen und Patienten wurde als offset-Variable in dem Modell verwendet, um die unterschiedlichen Expositionszeiten der Patientinnen und Patienten, in denen die Ereignisse auftreten, zu bereinigen.</p> <p>Studie MINT, RCP, FAS, Datenschnitt: 28.05.2024</p> <p>Quelle: (19)</p>					

In der AChR-Antikörper-positiven Population gab es unter der Behandlung mit Inebilizumab 33 Exazerbationen bei 95 Patientinnen und Patienten mit einer jährlichen Exazerbationsrate von 0,34. Im Placebo-Arm ereigneten sich 85 Exazerbationen bei 93 Patientinnen und Patienten mit einer jährlichen Exazerbationsrate von 0,95. Das Rate Ratio für die „Jährliche Exazerbationsrate (Treatment-policy Strategie)“ beträgt 0,36 (95 %-KI [0,20; 0,64]). Die Behandlung mit Inebilizumab verringert die Rate an Exazerbationen statistisch signifikant (p-Wert = 0,0005).

Bei der MuSK-Antikörper-positiven Population gab es unter der Behandlung mit Inebilizumab 3 Exazerbationen bei 24 Patientinnen und Patienten mit einer jährlichen Exazerbationsrate von 0,17. Im Placebo-Arm ereigneten sich 22 Exazerbationen bei 24 Patientinnen und Patienten mit einer jährlichen Exazerbationsrate von 1,20. Das Rate Ratio für die „Jährliche Exazerbationsrate (Treatment-policy Strategie)“ beträgt 0,14 (95 %-KI [0,04; 0,55]). Die Behandlung mit Inebilizumab verringert die Rate an Exazerbationen statistisch signifikant (p-Wert = 0,0048).

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 Rescue-Therapien – RCT

Tabelle 4-41: Operationalisierung des Endpunkts „Rescue-Therapien“

Studie	Operationalisierung
MINT	<p>Allgemeine Beschreibung</p> <p>Eine Rescue-Therapie konnte in der Studie MINT gemäß CSP unter folgenden Umständen angewendet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der QMG-Score lag ≥ 4 Punkte über der Baseline, oder • der QMG-Score stieg zwischen den Visiten um ≥ 4 Punkte, oder • die Prüferin oder der Prüfer war besorgt, dass die Gesundheit der Patientin oder des Patienten gefährdet ist (z. B. durch eine signifikante Verschlechterung der bulbären Funktion). <p>Als Rescue-Therapien waren gemäß CSP IVIG und Plasmapherese zugelassen. Dabei sollte bevorzugt IVIG eingesetzt werden, da eine Plasmapherese zu einer Entfernung der Prüfmedikation aus dem Körper führen und damit die therapeutische Wirkung potenziell vermindern kann. Patientinnen und Patienten, die eine gemäß CSP zulässige Rescue-Therapie erhielten, konnten die Studie fortsetzen. Der Einsatz hochdosierter Kortikosteroide als Rescue-Therapie war nicht vorgesehen. Die Analyse erfolgte anhand der FAS-Population.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Die Erhebung der Rescue-Therapie fand über den gesamten Studienzeitraum bis zu Woche 26 (MuSK-Antikörper-positive Population) bzw. bis zu Woche 52 (AChR-Antikörper-positive Population) statt.</p> <hr/> <p>Anteil an Patientinnen und Patienten mit Rescue-Therapie</p> <p>Beschreibung</p> <p>Der „Anteil an Patientinnen und Patienten mit Rescue-Therapie“ ist definiert als der Anteil an Patientinnen und Patienten, die bis zu Woche 26 (MuSK-Antikörper-positive Population) bzw. bis zu Woche 52 (AChR-Antikörper-positive Population) eine Rescue-Therapie benötigten.</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. Das RR und RD basieren auf logistischer Regression mit den Kovariaten Behandlungsgruppe (Inebilizumab oder Placebo), Steroid-Behandlung zu Studienbeginn (Tagesdosis ≤ 5 mg vs. > 5 mg), QMG-Score zu Studienbeginn (QMG ≤ 15 vs. QMG ≥ 16) und MG-ADL-Score zu Studienbeginn. Das OR basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test unter Berücksichtigung der Kovariaten Steroid-Behandlung zu Studienbeginn (Tagesdosis ≤ 5 mg vs. > 5 mg) und QMG-Score zu Studienbeginn (QMG ≤ 15 vs. QMG ≥ 16). Zu den Schätzern sind die dazugehörigen 95 %-KI sowie die p-Werte dargestellt.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Zeit bis zur ersten Rescue-Therapie (Treatment-policy Strategie)</p> <p>Beschreibung</p> <p>Die „Zeit bis zur ersten Rescue-Therapie (Treatment-policy Strategie)“ ist definiert als der Zeitraum vom Tag der ersten Behandlung mit der Prüfmedikation bis zum Erhalt der ersten Rescue-Therapie. Patientinnen und Patienten, die keine Rescue-Therapie erhielten, wurden entweder zum Ende der RCP zensiert (falls sie nicht in die OLP wechselten) oder zum früheren der beiden Zeitpunkte aus OLP Tag 1 und Datenschnitt am 28.05.2025 (falls sie in die OLP wechselten).</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. Zusätzlich ist die mediane Zeit bis zum Ereignis inkl. 95 %-KI (in Monaten) dargestellt unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>Mithilfe des HR wurde der Behandlungseffekt zwischen Inebilizumab-Arm und Placebo-Arm unter Verwendung des Cox-Proportional-Hazards-Modells verglichen, unter Berücksichtigung der Kovariaten Behandlungsgruppe (Inebilizumab oder Placebo), Steroid-Behandlung zu Studienbeginn (Tagesdosis ≤ 5 mg vs. > 5 mg), QMG-Score zu Studienbeginn (QMG ≤ 15 vs. QMG ≥ 16) und MG-ADL-Score zu Studienbeginn. Der 2-seitige p-Wert für den Behandlungseffekt wurde anhand des Cox-Proportional-Hazards-Modells ermittelt.</p> <p>Die grafische Darstellung erfolgte anhand einer Kaplan-Meier-Kurve. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten unter Risiko ist im Zeitverlauf in der Kaplan-Meier-Kurve dargestellt.</p>
Quellen: (19, 20, 63)	

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

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

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Rescue-Therapien“ 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
MINT	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie MINT wurde doppelblind durchgeführt. Somit waren sowohl die Patientinnen und Patienten als auch die Endpunkterheberinnen und -erheber über die gesamte Dauer der Studie verblindet. Die Notwendigkeit einer Rescue-Therapie ist objektiv und vollständig zu erheben, sowie durch klare Kriterien definiert (starke Verschlechterung des QMG-Scores oder signifikante Gefährdung der Gesundheit der Patientin oder des Patienten) – ein Einfluss der Patientinnen und Patienten bzw. der Endpunkterheberinnen und -erheber ist als unwahrscheinlich einzustufen.

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

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die „Rescue-Therapien“ in der Studie MINT als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den „Anteil an Patientinnen und Patienten mit Rescue-Therapie“

Population	Inebilizumab		Placebo		Inebilizumab vs. Placebo		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR ^a [95 %-KI] p-Wert	OR ^b [95 %-KI] p-Wert	RD ^a [95 %-KI] p-Wert
Rescue-Therapie							
AChR-AK+ bis Woche 52	95	11 (11,6)	93	32 (34,4)	0,34 [0,12; 0,55] < 0,0001	0,25 [0,11; 0,53] 0,0002	-20,12 [-31,43; -8,81] 0,0005
MuSK-AK+ bis Woche 26	24	1 (4,2)	24	6 (25,0)	n. b. [n. b.; n. b.] n. b.	0,15 [0,02; 1,32] 0,0590	-12,64 [-31,57; 6,29] 0,1908
<p>a: Basiert auf logistischer Regression mit den Kovariaten Behandlungsgruppe (Inebilizumab oder Placebo), Steroid-Behandlung zu Studienbeginn (Tagesdosis ≤ 5 mg vs. > 5 mg), QMG-Score zu Studienbeginn (QMG ≤ 15 vs. QMG ≥ 16) und MG-ADL-Score zu Studienbeginn.</p> <p>b: Basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test unter Berücksichtigung der Kovariaten Steroid-Behandlung zu Studienbeginn (Tagesdosis ≤ 5 mg vs. > 5 mg) und QMG-Score zu Studienbeginn (QMG ≤ 15 vs. QMG ≥ 16).</p> <p>Studie MINT, RCP, FAS, Datenschnitt: 28.05.2024</p> <p>Quelle: (20)</p>							

In der AChR-Antikörper-positiven Population erhielten 11 der 95 Patientinnen und Patienten (11,6 %), die mit Inebilizumab behandelt wurden, bzw. 32 der 93 Patientinnen und Patienten

(34,4 %) im Placebo-Arm eine Rescue-Therapie. Dabei beträgt das RR für den „Anteil an Patientinnen und Patienten mit Rescue-Therapie“ 0,34 (95 %-KI [0,12; 0,55]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist zugunsten von Inebilizumab statistisch signifikant (p-Wert < 0,0001).

In der MuSK-Antikörper-positiven Population benötigte 1 der 24 Patientinnen und Patienten (4,2 %), die mit Inebilizumab behandelt wurden, und 6 der 24 Patientinnen und Patienten (25,0 %) im Placebo-Arm eine Rescue-Therapie. Das OR für den „Anteil an Patientinnen und Patienten mit Rescue-Therapie“ beträgt 0,15 (95 %-KI [0,02; 1,32]), das RR war nicht berechenbar. Es zeigt sich ein deutlicher numerischer Vorteil zugunsten von Inebilizumab, der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, basierend auf dem OR, ist allerdings nicht statistisch signifikant (p-Wert = 0,0590).

Tabelle 4-44: Ergebnisse für die „Zeit bis zur ersten Rescue-Therapie (Treatment-policy Strategie)“

Population	Inebilizumab		Placebo		Inebilizumab vs. Placebo
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n / N (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n / N (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^a	HR ^b [95 %-KI] p-Wert
Zeit bis zur ersten Rescue-Therapie (Treatment-policy Strategie)					
AChR-AK+ bis Woche 52	11 / 95 (11,6)	n. b. [n. b.; n. b.]	32 / 93 (34,4)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,31 [0,16; 0,62] 0,0008
MuSK-AK+ bis Woche 26	1 / 24 (4,2)	n. b. [n. b.; n. b.]	6 / 24 (25,0)	n. b. [n. b.; n. b.]	0,17 [0,02; 1,45] 0,1054
Die Analyse basiert auf der Treatment-policy Strategie, bei der alle Daten, die während der RCP erfasst wurden, für die Analyse verwendet wurden, unabhängig vom Einsatz einer Rescue-Therapie.					
a: Basiert auf Kaplan-Meier-Methode					
b: Basiert auf dem Cox-Proportional-Hazards-Modell unter Berücksichtigung der Kovariaten Behandlungsgruppe (Inebilizumab oder Placebo), Steroid-Behandlung zu Studienbeginn (Tagesdosis ≤ 5 mg vs. > 5 mg), QMG-Score zu Studienbeginn (QMG ≤ 15 vs. QMG ≥ 16) und MG-ADL-Score zu Studienbeginn.					
Studie MINT, RCP, FAS, Datenschnitt: 28.05.2024					
Quelle: (20)					

In der AChR-Antikörper-positiven Population wurde sowohl im Inebilizumab-Arm als auch im Placebo-Arm die mediane Zeit bis zum Ereignis nicht erreicht. Das HR für die „Zeit bis zur ersten Rescue-Therapie (Treatment-policy Strategie)“ beträgt 0,31 (95 %-KI [0,16; 0,62]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist zugunsten von Inebilizumab statistisch signifikant (p-Wert = 0,0008).

In der MuSK-Antikörper-positiven Population wurde ebenfalls sowohl im Inebilizumab-Arm als auch im Placebo-Arm die mediane Zeit bis zum Ereignis nicht erreicht. Das HR für die „Zeit bis zur ersten Rescue-Therapie (Treatment-policy Strategie)“ beträgt 0,17 (95 %-KI [0,02; 1,45]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist nicht statistisch signifikant (p-Wert = 0,1054), jedoch zeigt sich ein deutlicher numerischer Vorteil.

In Abbildung 4-5 und Abbildung 4-6 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die „Zeit bis zur ersten Rescue-Therapie (Treatment-policy Strategie)“ für die beiden Populationen dargestellt.

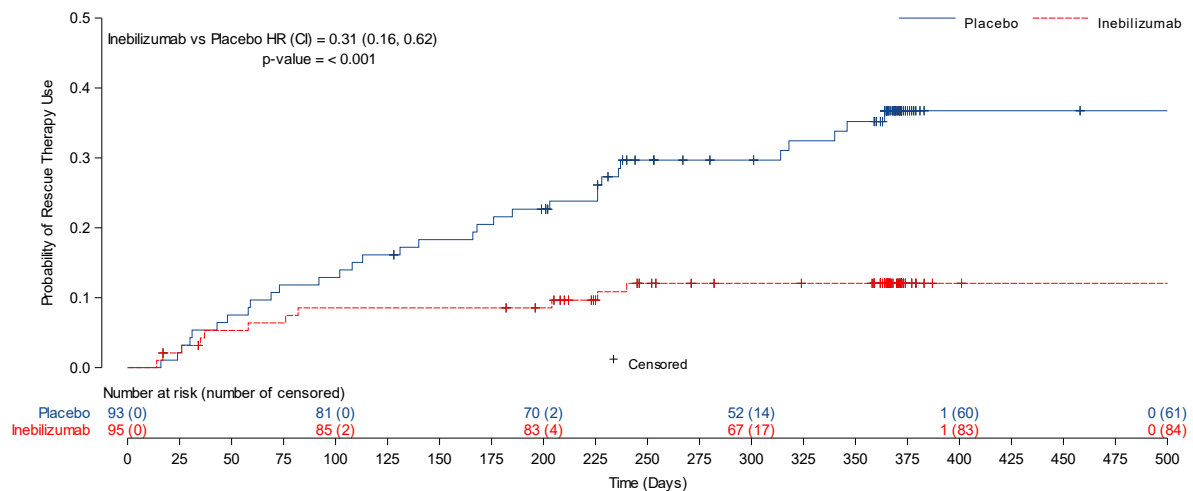


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für die „Zeit bis zur ersten Rescue-Therapie (Treatment-policy Strategie)“ für die AChR-Antikörper-positiven Population

Quelle: (20)

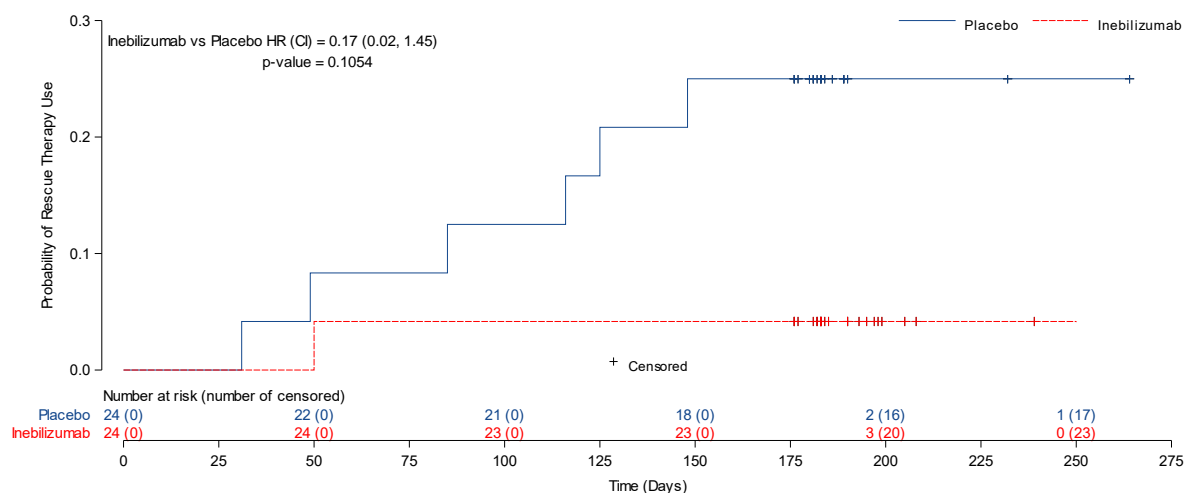


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für die „Zeit bis zur ersten Rescue-Therapie (Treatment-policy Strategie)“ für die MuSK-Antikörper-positiven Population

Quelle: (20)

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 Steroid-Reduktion – RCT

Tabelle 4-45: Operationalisierung des Endpunkts „Steroid-Reduktion“

Studie	Operationalisierung
MINT	<p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Die Erhebung der Steroid-Behandlung fand über den gesamten Studienzeitraum bis zu Woche 26 (MuSK-Antikörper-positive Population) bzw. bis zu Woche 52 (AChR-Antikörper-positive Population) statt. Die Dokumentation erfolgte bei den Visiten zu Tag 1, Woche 2, 4, 8, 12, 18, 26, 32, 38, 44 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. Das RR und RD basieren auf logistischer Regression mit den Kovariaten Behandlungsgruppe (Inebilizumab oder Placebo), Steroid-Behandlung zu Studienbeginn (Tagesdosis ≤ 5 mg vs. > 5 mg), QMG-Score zu Studienbeginn (QMG ≤ 15 vs. QMG ≥ 16) und MG-ADL-Score zu Studienbeginn. Das OR basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test unter Berücksichtigung der Kovariaten Steroid-Behandlung zu Studienbeginn (Tagesdosis ≤ 5 mg vs. > 5 mg) und QMG-Score zu Studienbeginn (QMG ≤ 15 vs. QMG ≥ 16). Zu den Schätzern sind die dazugehörigen 95 %-KI sowie die p-Werte dargestellt.</p> <p>Die Analysen erfolgten zu Woche 26 (MuSK-Antikörper-positive Population) bzw. zu Woche 52 (AChR-Antikörper-positive Population) anhand der FAS-Population.</p> <hr/> <p>Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Steroid-Reduktion auf ≤ 5 mg bei einer Steroid-Dosis von > 5 mg zur Baseline</p> <p>Beschreibung</p> <p>Der „Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Steroid-Reduktion auf ≤ 5 mg bei einer Steroid-Dosis von > 5 mg zur Baseline“ ist definiert als der Anteil an Patientinnen und Patienten, die zur Baseline eine Steroid-Dosis von > 5 mg/Tag einnahmen und diese auf eine Steroid-Dosis von ≤ 5 mg/Tag reduzierten.</p> <hr/> <p>Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Steroid-Reduktion um ≥ 50 % bei einer Steroid-Dosis von > 5 mg zur Baseline</p> <p>Beschreibung</p> <p>Der „Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Steroid-Reduktion um ≥ 50 % bei einer Steroid-Dosis von > 5 mg zur Baseline“ ist definiert als der Anteil an Patientinnen und Patienten, die zur Baseline eine Steroid-Dosis von > 5 mg/Tag einnahmen und eine Reduktion um ≥ 50 % erreichten.</p>
Quellen: (19, 20, 63)	

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

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

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Steroid-Reduktion“ 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
MINT	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie MINT wurde doppelblind durchgeführt. Somit waren sowohl die Patientinnen und Patienten als auch die Endpunkterheberinnen und -erheber über die gesamte Dauer der Studie verblindet. Die Verordnung der Steroid-Therapie erfolgte leitliniengerecht und wurde vollständig dokumentiert. Zur Sicherstellung der Vergleichbarkeit wurden unterschiedliche Präparate anhand von Prednison-Äquivalenten harmonisiert, wodurch eine konsistente Erhebung der Dosierungen ermöglicht wurde. Aufgrund der systematischen Erfassung und der guten Quantifizierbarkeit anhand von Prednison-Äquivalenten ist von einer objektiven Erhebung auszugehen und aufgrund der Verblindung ein Einfluss der Patientinnen und Patienten bzw. der Endpunkterheberinnen und -erheber als unwahrscheinlich einzustufen.

Die Analyse basiert auf einer Teilpopulation des FAS, welche alle Patientinnen und Patienten mit einer Steroid-Dosis von > 5 mg zur Baseline umfasst, die zu der jeweiligen Visite unter Beobachtung standen. Damit wurde das ITT-Prinzip im Sinne eines modifizierten ITT-Analysesets 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 „Steroid-Reduktion“ in der Studie MINT als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den „Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Steroid-Reduktion auf ≤ 5 mg bei einer Steroid-Dosis von > 5 mg zur Baseline“ sowie den „Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Steroid-Reduktion um ≥ 50 % bei einer Steroid-Dosis von > 5 mg zur Baseline“

Population	Inebilizumab		Placebo		Inebilizumab vs. Placebo		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR ^a [95 %-KI] p-Wert	OR ^b [95 %-KI] p-Wert	RD ^a [95 %-KI] p-Wert
Steroid-Reduktion auf ≤ 5 mg bei Steroid-Dosis von > 5 mg zur Baseline							
AChR-AK+ zu Woche 52	66	60 (90,9)	60	56 (93,3)	0,98 [0,91; 1,05] 0,5683	0,67 [0,18; 2,52] 0,5552	-1,86 [-8,28; 4,55] 0,5688
MuSK-AK+ zu Woche 26	17	16 (94,1)	19	13 (68,4)	1,33 [0,87; 1,78] 0,1615	6,75 [0,76; 60,25] 0,0590	22,35 [-2,76; 47,46] 0,0811
Steroid-Reduktion um ≥ 50 % bei Steroid-Dosis von > 5 mg zur Baseline							
AChR-AK+ zu Woche 52	66	42 (63,6)	60	39 (65,0)	1,00 [0,68; 1,31] 0,9769	1,06 [0,50; 2,23] 0,8750	-0,27 [-18,48; 17,94] 0,9769
MuSK-AK+ zu Woche 26	17	10 (58,8)	19	12 (63,2)	0,92 [0,42; 1,42] 0,7572	0,83 [0,22; 3,17] 0,7897	-4,91 [-37,20; 27,38] 0,7656
<p>3 doppelte Steroid-Datensätze wurden aus der Berechnung der Dosis zur Baseline ausgeschlossen, um Datenfehler im EDC zu korrigieren, die zu überlappenden Start- und Endzeiten geführt hatten. Die Fehler wurden nach dem Datenbankschluss identifiziert und im Daten-Errata-Protokoll dokumentiert.</p> <p>Die letzte nicht fehlende, gültige Bewertung vor oder am Tag der ersten Dosis wurde als Baseline herangezogen.</p> <p>N: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die eine Steroid-Dosis > 5 mg/Tag zu Studienbeginn erhielten und die zum Analysezeitpunkt unter Beobachtung standen.</p> <p>a: Basiert auf logistischer Regression mit den Kovariaten Behandlungsgruppe (Inebilizumab oder Placebo), Steroid-Behandlung zu Studienbeginn (Tagesdosis ≤ 5 mg vs. > 5 mg), QMG-Score zu Studienbeginn (QMG ≤ 15 vs. QMG ≥ 16) und MG-ADL-Score zu Studienbeginn.</p> <p>b: Basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test unter Berücksichtigung der Kovariaten Steroid-Behandlung zu Studienbeginn (Tagesdosis ≤ 5 mg vs. > 5 mg) und QMG-Score zu Studienbeginn (QMG ≤ 15 vs. QMG ≥ 16).</p> <p>Studie MINT, RCP, FAS, Datenschnitt: 28.05.2024</p> <p>Quelle: (20)</p>							

In der AChR-Antikörper-positiven Population erreichten 60 der 66 Patientinnen und Patienten (90,9 %), die mit Inebilizumab behandelt wurden, und 56 der 60 Patientinnen und Patienten (93,3 %) im Placebo-Arm eine Steroid-Reduktion auf ≤ 5 mg zu Woche 52. Das RR für den „Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Steroid-Reduktion auf ≤ 5 mg bei einer Steroid-Dosis von > 5 mg zur Baseline“ beträgt 0,98 (95 %-KI [0,91; 1,05]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist nicht statistisch signifikant (p-Wert = 0,5683).

In der MuSK-Antikörper-positiven Population erreichten 16 der 17 Patientinnen und Patienten (94,1 %), die mit Inebilizumab behandelt wurden, und 13 der 19 Patientinnen und Patienten (68,4 %) im Placebo-Arm eine Steroid-Reduktion auf ≤ 5 mg zu Woche 26. Das RR für den „Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Steroid-Reduktion auf ≤ 5 mg bei einer Steroid-Dosis von > 5 mg zur Baseline“ beträgt 1,33 (95 %-KI [0,87; 1,78]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist nicht statistisch signifikant (p-Wert = 0,1615).

In der AChR-Antikörper-positiven Population erreichten 42 der 66 Patientinnen und Patienten (63,6 %), die mit Inebilizumab behandelt wurden, und 39 der 60 Patientinnen und Patienten (65,0 %) im Placebo-Arm eine Steroid-Reduktion um ≥ 50 % zu Woche 52. Das RR für den „Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Steroid-Reduktion um ≥ 50 % bei einer Steroid-Dosis von > 5 mg zur Baseline“ beträgt 1,00 (95 %-KI [0,68; 1,31]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist nicht statistisch signifikant (p-Wert = 0,9769).

In der MuSK-Antikörper-positiven Population erreichten 10 der 17 Patientinnen und Patienten (58,8 %), die mit Inebilizumab behandelt wurden, und 12 der 19 Patientinnen und Patienten (63,2 %) im Placebo-Arm eine Steroid-Reduktion um ≥ 50 % zu Woche 26. Das RR für den „Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Steroid-Reduktion um ≥ 50 % bei einer Steroid-Dosis von > 5 mg zur Baseline“ beträgt 0,92 (95 %-KI [0,42; 1,42]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist nicht statistisch signifikant (p-Wert = 0,7572).

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 Hospitalisierung – RCT

Tabelle 4-48: Operationalisierung des Endpunkts „Hospitalisierung“

Studie	Operationalisierung
MINT	<p>Hospitalisierung (Treatment-policy Strategie)</p> <p>Beschreibung</p> <p>Hospitalisierungen jeglicher Ursache wurden im Rahmen der Inanspruchnahme von Gesundheitsressourcen von den Patientinnen oder Patienten berichtet und von der behandelnden Prüferin bzw. dem Prüfer dokumentiert. Die Analyse umfasst alle Daten, die bis Woche 26 (MuSK-Antikörper-positive Population) bzw. Woche 52 (AChR-Antikörper-positive Population) erhoben wurden, unabhängig vom Einsatz einer Rescue-Therapie.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Die Erhebung der Hospitalisierungen fand über den gesamten Studienzeitraum bis zu Woche 26 (MuSK-Antikörper-positive Population) bzw. bis zu Woche 52 (AChR-Antikörper-positive Population) statt. Die Dokumentation erfolgte bei den Visiten zu Woche 2, 4, 8, 12, 18, 26, 32, 38, 44 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. Das RR und RD basieren auf logistischer Regression mit den Kovariaten Behandlungsgruppe (Inebilizumab oder Placebo), Steroid-Behandlung zu Studienbeginn (Tagesdosis ≤ 5 mg vs. > 5 mg), QMG-Score zu Studienbeginn (QMG ≤ 15 vs. QMG ≥ 16) und MG-ADL-Score zu Studienbeginn. Das OR basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test unter Berücksichtigung der Kovariaten Steroid-Behandlung zu Studienbeginn (Tagesdosis ≤ 5 mg vs. > 5 mg) und QMG-Score zu Studienbeginn (QMG ≤ 15 vs. QMG ≥ 16). Zu den Schätzern sind die dazugehörigen 95 %-KI sowie die p-Werte dargestellt.</p> <p>Die Analyse erfolgte anhand der FAS-Population.</p>
Quellen: (19, 20, 63)	

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

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

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „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
MINT	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie MINT wurde doppelblind durchgeführt. Somit waren sowohl die Patientinnen und Patienten als auch die Endpunkterheberinnen und -erheber über die gesamte Dauer der Studie verblindet. Die Hospitalisierung ist ein eindeutig definiertes, objektiv zu bestimmendes Ereignis und unterliegt keiner subjektiven Verzerrung. Ein Einfluss der Patientinnen und Patienten sowie der Endpunkterheberinnen und -erheber ist als unwahrscheinlich anzusehen.

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

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die „Hospitalisierung“ in der Studie MINT 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 4-50: Ergebnisse für die „Hospitalisierung (Treatment-policy Strategie)“

Population	Inebilizumab		Placebo		Inebilizumab vs. Placebo		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR ^a [95 %-KI] p-Wert	OR ^b [95 %-KI] p-Wert	RD ^a [95 %-KI] p-Wert
Hospitalisierung (Treatment-policy Strategie)							
AChR-AK+ bis Woche 52	95	15 (15,8)	93	33 (35,5)	0,44 [0,19; 0,68] < 0,0001	0,34 [0,17; 0,68] 0,0021	-17,03 [-28,40; -5,66] 0,0033
MuSK-AK+ bis Woche 26	24	3 (12,5)	24	6 (25,0)	n. b. [n. b.; n. b.] n. b.	0,45 [0,10; 2,10] 0,3170	-9,32 [-30,37; 11,73] 0,3854
<p>Die Analyse basiert auf der Treatment-policy Strategie, bei der alle Daten, die während der RCP erfasst wurden, für die Analyse verwendet wurden, unabhängig vom Einsatz einer Rescue-Therapie.</p> <p>a: Basiert auf logistischer Regression mit den Kovariaten Behandlungsgruppe (Inebilizumab oder Placebo), Steroid-Behandlung zu Studienbeginn (Tagesdosis ≤ 5 mg vs. > 5 mg), QMG-Score zu Studienbeginn (QMG ≤ 15 vs. QMG ≥ 16) und MG-ADL-Score zu Studienbeginn.</p> <p>b: Basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test unter Berücksichtigung der Kovariaten Steroid-Behandlung zu Studienbeginn (Tagesdosis ≤ 5 mg vs. > 5 mg) und QMG-Score zu Studienbeginn (QMG ≤ 15 vs. QMG ≥ 16).</p> <p>Studie MINT, RCP, FAS, Datenschnitt: 28.05.2024</p> <p>Quelle: (20)</p>							

In der AChR-Antikörper-positiven Population wurden 15 der 95 Patientinnen und Patienten (15,8 %), die mit Inebilizumab behandelt wurden, bzw. 33 der 93 Patientinnen und Patienten (35,5 %) im Placebo-Arm hospitalisiert. Dabei beträgt das RR für die „Hospitalisierung (Treatment-policy Strategie)“ 0,44 (95 %-KI [0,19; 0,68]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist zugunsten von Inebilizumab statistisch signifikant (p-Wert < 0,0001).

In der MuSK-Antikörper-positiven Population wurden 3 der 24 Patientinnen und Patienten (12,5 %), die mit Inebilizumab behandelt wurden, und 6 der 24 Patientinnen und Patienten (25,0 %) im Placebo-Arm hospitalisiert. Das OR für die „Hospitalisierung (Treatment-policy Strategie)“ beträgt 0,45 (95 %-KI [0,10; 2,10]), das RR war nicht berechenbar. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, basierend auf dem OR, ist nicht statistisch signifikant (p-Wert = 0,3170).

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.9 Patient Global Impression of Change (PGIC) – RCT

Tabelle 4-51: Operationalisierung des Endpunkts „PGIC“

Studie	Operationalisierung
MINT	<p>Allgemeine Beschreibung</p> <p>Der patientenberichtete PGIC besteht aus einem Item, dessen Ausprägungen von 1 (sehr stark verbessert) bis 7 (sehr stark verschlechtert) reichen. Anhand der Frage „Wie hat sich Ihr Gesundheitszustand seit Beginn der Behandlung verändert?“ bewerten die Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer, ob und in welchem Ausmaß sich die Beschwerden und die Krankheitslast im Vergleich zum Studienstart verbessert oder verschlechtert haben.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Die Erhebung des PGIC fand über den gesamten Studienzeitraum bis zu Woche 26 (MuSK-Antikörper-positiv Population) bzw. bis zu Woche 52 (AChR-Antikörper-positiv Population) statt. Die Dokumentation erfolgte bei den Visiten zu Tag 1 und Woche 4, 8, 12, 18, 26, 32, 38, 44 und 52 in der RCP bzw. zur Visite bei vorzeitigem Abbruch.</p> <p>Die letzte nicht fehlende, gültige Bewertung vor oder am Tag der ersten Dosis wurde als Baseline herangezogen.</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. Das RR und RD basieren auf logistischer Regression mit den Kovariaten Behandlungsgruppe (Inebilizumab oder Placebo),</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Steroid-Behandlung zu Studienbeginn (Tagesdosis ≤ 5 mg vs. > 5 mg), QMG-Score zu Studienbeginn (QMG ≤ 15 vs. QMG ≥ 16) und MG-ADL-Score zu Studienbeginn. Das OR basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test unter Berücksichtigung der Kovariaten Steroid-Behandlung zu Studienbeginn (Tagesdosis ≤ 5 mg vs. > 5 mg) und QMG-Score zu Studienbeginn (QMG ≤ 15 vs. QMG ≥ 16). Zu den Schätzern sind die dazugehörigen 95 %-KI sowie die p-Werte dargestellt.</p> <p>Die Analyse erfolgte zu Woche 26 (MuSK-Antikörper-positive Population) bzw. zu Woche 52 (AChR-Antikörper-positive Population) anhand der FAS-Population.</p> <hr/> <p>Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung im PGIC (Composite Strategie; Kategorien: sehr stark verbessert oder stark verbessert)</p> <p>Beschreibung</p> <p>Der „Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung im PGIC (Composite Strategie; Kategorien: sehr stark verbessert oder stark verbessert)“ ist definiert als der Anteil an Patientinnen und Patienten, die sich im PGIC als „sehr stark verbessert“ oder „stark verbessert“ einschätzten, ohne eine Rescue-Therapie erhalten zu haben. Bei Patientinnen und Patienten, die zwischen Tag 28 und dem Ende der RCP eine Rescue-Therapie in Anspruch nahmen, wurden die am oder nach dem Beginn der Rescue-Therapie erhobenen Daten anhand der schlechtesten Beobachtung der Patientin oder des Patienten imputiert.</p> <hr/> <p>Sensitivitätsanalyse: Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung im PGIC (Treatment-policy Strategie; Kategorien: sehr stark verbessert oder stark verbessert)</p> <p>Beschreibung</p> <p>Der „Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung im PGIC (Treatment-policy Strategie; Kategorien: sehr stark verbessert oder stark verbessert)“ ist definiert als der Anteil an Patientinnen und Patienten, die sich im PGIC als „sehr stark verbessert“ oder „stark verbessert“ einschätzten, unabhängig vom Erhalt einer Rescue-Therapie. Die Inanspruchnahme einer Rescue-Therapie zwischen Tag 28 und dem Ende der RCP führte in dieser Sensitivitätsanalyse nicht zu einer Imputation der PGIC-Werte mit der schlechtesten Beobachtung der Patientin oder des Patienten.</p>
Quellen: (19, 20, 63)	

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 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „PGIC“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie MINT wurde doppelblind durchgeführt. Somit waren sowohl die Patientinnen und Patienten als auch die Endpunkterheberinnen und -erheber über die gesamte Dauer der Studie verblindet. Bei dem PGIC handelt es sich um ein etabliertes und validiertes generisches Messinstrument. Die Erhebung erfolgte objektiv und ein Einfluss der Patientinnen und Patienten bzw. der Endpunkterheberinnen und -erheber ist als unwahrscheinlich einzustufen.

Die Analyse basiert auf jenen Patientinnen und Patienten des FAS, die an der jeweiligen Visite hätten teilnehmen können. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquoten für den PGIC lagen zu allen dokumentierten Zeitpunkten bei mindestens 94,2 % für die AChR-Antikörper-positive Population und 87,5 % für die MuSK-Antikörper-positive Population (Tabelle 4-53). Zwischen den Behandlungsarmen zeigten sich keine relevanten Unterschiede hinsichtlich der Rücklaufquoten. Es ergeben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den „PGIC“ in der Studie MINT als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-53: Rücklaufquoten für den PGIC

Zeitpunkt	AChR-Antikörper-positive Population		MuSK-Antikörper-positive Population	
	Inebilizumab Rücklaufquote n / N (%)	Placebo Rücklaufquote n / N (%)	Inebilizumab Rücklaufquote n / N (%)	Placebo Rücklaufquote n / N (%)
Woche 26	87 / 92 (94,6)	81 / 86 (94,2)	24 / 24 (100)	21 / 24 (87,5)
Woche 52	74 / 75 (98,7)	66 / 68 (97,1)	–	–

N: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die an der jeweiligen Visite hätten teilnehmen können (vorzeitige Beendigung und Tod ausgeschlossen).
Studie MINT, RCP, FAS, Datenschnitt: 28.05.2024
Quelle: (20)

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

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

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den „Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung im PGIC (Composite Strategie; Kategorien: sehr stark verbessert oder stark verbessert)“ sowie zugehörige Sensitivitätsanalysen

Population	Inebilizumab		Placebo		Inebilizumab vs. Placebo		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR ^a [95 %-KI] p-Wert	OR ^b [95 %-KI] p-Wert	RD ^a [95 %-KI] p-Wert
Verbesserung im PGIC (Composite Strategie; Kategorien: sehr stark verbessert oder stark verbessert)							
AChR-AK+ zu Woche 52	74	45 (60,8)	66	20 (30,3)	1,90 [1,12; 2,68] 0,0245	3,53 [1,75; 7,16] 0,0004	29,19 [13,15; 45,24] 0,0004
MuSK-AK+ zu Woche 26	24	15 (62,5)	21	10 (47,6)	1,31 [0,55; 2,07] 0,4226	1,97 [0,58; 6,76] 0,2930	14,50 [-15,23; 44,22] 0,3391
Sensitivitätsanalyse: Verbesserung im PGIC (Treatment-policy Strategie; Kategorien: sehr stark verbessert oder stark verbessert)							
AChR-AK+ zu Woche 52	74	47 (63,5)	67	22 (32,8)	1,88 [1,13; 2,62] 0,0210	3,53 [1,76; 7,07] 0,0003	29,47 [13,54; 45,41] 0,0003
MuSK-AK+ zu Woche 26	24	15 (62,5)	21	10 (47,6)	1,31 [0,55; 2,07] 0,4226	1,97 [0,58; 6,76] 0,2930	14,50 [-15,23; 44,22] 0,3391
<p>Die letzte nicht fehlende, gültige Bewertung vor oder am Tag der ersten Dosis wurde als Baseline herangezogen. Für Patientinnen und Patienten, die zwischen Tag 28 und dem Ende der RCP eine Rescue-Therapie in Anspruch nahmen, wurden für die Analyse anhand der „Composite Strategie“ die am oder nach dem Beginn der Rescue-Therapie erhobenen Daten anhand der schlechtesten Beobachtung der Patientin oder des Patienten imputiert.</p> <p>Für die Analyse, die auf der Treatment-policy Strategie basiert, wurden alle Daten, die während der RCP erfasst wurden, für die Analyse verwendet, unabhängig vom Einsatz einer Rescue-Therapie.</p> <p>a: Basiert auf logistischer Regression mit den Kovariaten Behandlungsgruppe (Inebilizumab oder Placebo), Steroid-Behandlung zu Studienbeginn (Tagesdosis ≤ 5 mg vs. > 5 mg), QMG-Score zu Studienbeginn (QMG ≤ 15 vs. QMG ≥ 16) und MG-ADL-Score zu Studienbeginn.</p> <p>b: Basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test unter Berücksichtigung der Kovariaten Steroid-Behandlung zu Studienbeginn (Tagesdosis ≤ 5 mg vs. > 5 mg) und QMG-Score zu Studienbeginn (QMG ≤ 15 vs. QMG ≥ 16).</p> <p>Studie MINT, RCP, FAS, Datenschnitt: 28.05.2024</p> <p>Quelle: (20)</p>							

Bei der AChR-Antikörper-positiven Population zeigte sich bei 45 der 74 Patientinnen und Patienten (60,8 %), die mit Inebilizumab behandelt wurden, bzw. bei 20 der 66 Patientinnen und Patienten (30,3 %) im Placebo-Arm eine sehr starke oder starke Verbesserung im PGIC.

Dabei beträgt das RR für den „Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung im PGIC (Composite Strategie; Kategorien: sehr stark verbessert oder stark verbessert)“ 1,90 (95 %-KI [1,12; 2,68]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist zugunsten von Inebilizumab statistisch signifikant (p-Wert = 0,0245).

Für die MuSK-Antikörper-positive Population berichteten 15 der 24 Patientinnen und Patienten (62,5 %), die mit Inebilizumab behandelt wurden, und 10 der 21 Patientinnen und Patienten (47,6 %) im Placebo-Arm eine sehr starke oder starke Verbesserung im PGIC. Das RR für den „Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung im PGIC (Composite Strategie; Kategorien: sehr stark verbessert oder stark verbessert)“ beträgt 1,31 (95 %-KI [0,55; 2,07]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist nicht statistisch signifikant (p-Wert = 0,4226).

Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen die Hauptanalysen für die AChR-Antikörper-positive und die MuSK-Antikörper-positive Population.

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.10 Neuro-QoL Fatigue – RCT

Tabelle 4-55: Operationalisierung des Endpunkts „Neuro-QoL Fatigue“

Studie	Operationalisierung
MINT	<p>Allgemeine Beschreibung</p> <p>Der Neuro-QoL Fatigue wurde als patientenberichtetes Instrument speziell entwickelt, um die Lebensqualität und symptomatische Belastung bei Patientinnen und Patienten mit neurologischen Erkrankungen innerhalb der letzten 7 Tage zu erfassen. Die Fatigue-Subskala besteht aus 19 Items, die gezielt unterschiedliche Aspekte von Ermüdung und Erschöpfung abbilden, darunter körperliche Erschöpfung, geistige Müdigkeit und die Auswirkungen von Fatigue auf den Alltag. Jede Frage wird auf einer 5-stufigen Likert-Skala von 0 (überhaupt nicht) bis 5 (sehr) beantwortet, und die Antworten werden zu einem Gesamtscore zusammengefasst, der Werte von 19 bis 95 Punkten annehmen kann. Höhere Punktzahlen stehen dabei für eine stärkere Ausprägung von Fatigue, während niedrigere Werte eine geringere Belastung anzeigen.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Die Erhebung des Neuro-QoL Fatigue fand über den gesamten Studienzeitraum bis zu Woche 26 (MuSK-Antikörper-positive Population) bzw. bis zu Woche 52 (AChR-Antikörper-</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>positive Population) statt. Die Dokumentation erfolgte bei den Visiten zu Tag 1 und Woche 4, 8, 12, 18, 26, 32, 38, 44 und 52 in der RCP bzw. zur Visite bei vorzeitigem Abbruch.</p> <p>Die letzte nicht fehlende, gültige Bewertung vor oder am Tag der ersten Dosis wurde als Baseline herangezogen.</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. Das RR und RD basieren auf logistischer Regression mit den Kovariaten Behandlungsgruppe (Inebilizumab oder Placebo), Steroid-Behandlung zu Studienbeginn (Tagesdosis ≤ 5 mg vs. > 5 mg), QMG-Score zu Studienbeginn (QMG ≤ 15 vs. QMG ≥ 16), MG-ADL-Score zu Studienbeginn und Neuro-QoL Fatigue-Score zu Studienbeginn. Das OR basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test unter Berücksichtigung der Kovariaten Steroid-Behandlung zu Studienbeginn (Tagesdosis ≤ 5 mg vs. > 5 mg) und QMG-Score zu Studienbeginn (QMG ≤ 15 vs. QMG ≥ 16). Zu den Schätzern sind die dazugehörigen 95 %-KI sowie die p-Werte dargestellt.</p> <p>Die Analyse erfolgte zu Woche 26 (MuSK-Antikörper-positive Population) bzw. zu Woche 52 (AChR-Antikörper-positive Population) anhand der FAS-Population.</p> <hr/> <p>Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung des Neuro-QoL Fatigue um ≥ 12 Punkte (keine Rescue-Therapie)</p> <p>Beschreibung</p> <p>Der „Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung des Neuro-QoL Fatigue um ≥ 12 Punkte (keine Rescue-Therapie)“ ist definiert als der Anteil an Patientinnen und Patienten, die sich im Neuro-QoL Fatigue um mindestens 12 Punkte gegenüber der Erhebung zur Baseline verbesserten, ohne eine Rescue-Therapie erhalten zu haben. Patientinnen und Patienten, die vor dem Ende der RCP aus der Studie ausschieden, oder zwischen Tag 28 und dem Ende der RCP eine Rescue-Therapie in Anspruch nahmen, wurden als non-Responder gewertet. Der für die Analyse gewählte Schwellenwert entspricht 15 % der Skalenbreite und erfüllt damit das IQWiG-Responsekriterium.</p> <hr/> <p>Sensitivitätsanalyse: Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung des Neuro-QoL Fatigue um ≥ 12 Punkte (unabhängig einer Rescue-Therapie)</p> <p>Beschreibung</p> <p>Der „Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung des Neuro-QoL Fatigue um ≥ 12 Punkte (unabhängig einer Rescue-Therapie)“ ist definiert als der Anteil an Patientinnen und Patienten, die sich im Neuro-QoL Fatigue um mindestens 12 Punkte gegenüber der Erhebung zur Baseline verbesserten, unabhängig vom Erhalt einer Rescue-Therapie. Patientinnen und Patienten, die vor dem Ende der RCP aus der Studie ausschieden, wurden als non-Responder gewertet. Die Inanspruchnahme einer Rescue-Therapie zwischen Tag 28 und dem Ende der RCP führte in dieser Sensitivitätsanalyse nicht zu einer Wertung als non-Responder. Der für die Analyse gewählte Schwellenwert entspricht 15 % der Skalenbreite und erfüllt damit das IQWiG-Responsekriterium.</p>
Quellen: (19, 20, 63)	

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

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

Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Neuro-QoL Fatigue“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Die Analyse basiert auf jenen Patientinnen und Patienten, die an der jeweiligen Visite hätten teilnehmen können. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquoten für den Neuro-QoL Fatigue lagen zu allen Zeitpunkten bei mindestens 92,9 % für die AChR-Antikörper-positive Population und 87,5 % für die MuSK-Antikörper-positive Population (Tabelle 4-57). Zwischen den Behandlungsarmen zeigten sich zudem keine relevanten Unterschiede hinsichtlich der Rücklaufquoten. Es ergeben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den „Neuro-QoL Fatigue“ in der Studie MINT als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-57: Rücklaufquoten für den Neuro-QoL Fatigue

Zeitpunkt	AChR-Antikörper-positive Population		MuSK-Antikörper-positive Population	
	Inebilizumab Rücklaufquote n / N (%)	Placebo Rücklaufquote n / N (%)	Inebilizumab Rücklaufquote n / N (%)	Placebo Rücklaufquote n / N (%)
Baseline	89 / 95 (93,7)	89 / 93 (95,7)	23 / 24 (95,8)	23 / 24 (95,8)
Woche 4	88 / 94 (93,6)	88 / 93 (94,6)	24 / 24 (100)	24 / 24 (100)
Woche 8	87 / 93 (93,5)	90 / 93 (96,8)	23 / 24 (95,8)	23 / 24 (95,8)
Woche 12	89 / 92 (96,7)	89 / 93 (95,7)	23 / 24 (95,8)	24 / 24 (100)
Woche 18	89 / 92 (96,7)	89 / 91 (97,8)	24 / 24 (100)	22 / 24 (91,7)
Woche 26	87 / 92 (94,6)	81 / 86 (94,2)	24 / 24 (100)	21 / 24 (87,5)

Zeitpunkt	AChR-Antikörper-positive Population		MuSK-Antikörper-positive Population	
	Inebilizumab Rücklaufquote n / N (%)	Placebo Rücklaufquote n / N (%)	Inebilizumab Rücklaufquote n / N (%)	Placebo Rücklaufquote n / N (%)
Woche 32	79 / 85 (92,9)	80 / 81 (98,8)	–	–
Woche 38	75 / 79 (94,4)	73 / 74 (98,6)	–	–
Woche 44	74 / 76 (97,4)	68 / 70 (97,1)	–	–
Woche 52	74 / 75 (98,7)	67 / 69 (97,1)	–	–

N: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die an der jeweiligen Visite hätten teilnehmen können (vorzeitige Beendigung und Tod ausgeschlossen).
Studie MINT, RCP, FAS, Datenschnitt: 28.05.2024
Quelle: (20)

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

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den „Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung des Neuro-QoL Fatigue um ≥ 12 Punkte (keine Rescue-Therapie)“ sowie zugehörige Sensitivitätsanalyse

Population	Inebilizumab		Placebo		Inebilizumab vs. Placebo		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR ^a [95 %-KI] p-Wert	OR ^b [95 %-KI] p-Wert	RD ^a [95 %-KI] p-Wert
Verbesserung des Neuro-QoL Fatigue um ≥ 12 Punkte (keine Rescue-Therapie)							
AChR-AK+ zu Woche 52	79	31 (39,2)	78	18 (23,1)	1,79 [0,88; 2,70] 0,0890	2,09 [1,06; 4,13] 0,0311	18,20 [3,14; 33,26] 0,0178
MuSK-AK+ zu Woche 26	24	13 (54,2)	22	8 (36,4)	1,27 [0,47; 2,08] 0,5069	1,95 [0,59; 6,51] 0,2843	12,30 [-18,89; 43,48] 0,4396
Sensitivitätsanalyse: Verbesserung des Neuro-QoL Fatigue um ≥ 12 Punkte (unabhängig einer Rescue-Therapie)							
AChR-AK+ zu Woche 52	79	34 (43,0)	78	25 (32,1)	1,45 [0,80; 2,09] 0,1778	1,58 [0,83; 3,00] 0,1569	13,10 [-2,38; 28,58] 0,0971
MuSK-AK+ zu Woche 26	24	13 (54,2)	22	11 (50,0)	0,99 [0,43; 1,55] 0,9728	1,14 [0,35; 3,66] 0,8322	-0,54 [-32,02; 30,93] 0,9730

Population	Inebilizumab		Placebo		Inebilizumab vs. Placebo		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR ^a [95 %-KI] p-Wert	OR ^b [95 %-KI] p-Wert	RD ^a [95 %-KI] p-Wert
<p>Die letzte nicht fehlende, gültige Bewertung vor oder am Tag der ersten Dosis wurde als Baseline herangezogen. In der Analyse „keine Rescue-Therapie“ wurden Patientinnen und Patienten, die vor dem Ende der RCP aus der Studie ausschieden, oder zwischen Tag 28 und dem Ende der RCP eine Rescue-Therapie in Anspruch nahmen, als non-Responder gewertet.</p> <p>In der Analyse „unabhängig einer Rescue-Therapie“ wurden Patientinnen und Patienten, die vor dem Ende der RCP aus der Studie ausschieden, als non-Responder gewertet. Die Inanspruchnahme einer Rescue-Therapie zwischen Tag 28 und dem Ende der RCP führte nicht zu einer Wertung als non-Responder.</p> <p>a: Basiert auf logistischer Regression mit den Kovariaten Behandlungsgruppe (Inebilizumab oder Placebo), Steroid-Behandlung zu Studienbeginn (Tagesdosis ≤ 5 mg vs. > 5 mg), QMG-Score zu Studienbeginn (QMG ≤ 15 vs. QMG ≥ 16), MG-ADL-Score zu Studienbeginn und Neuro-QoL Fatigue-Score zu Studienbeginn.</p> <p>b: Basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test unter Berücksichtigung der Kovariaten Steroid-Behandlung zu Studienbeginn (Tagesdosis ≤ 5 mg vs. > 5 mg) und QMG-Score zu Studienbeginn (QMG ≤ 15 vs. QMG ≥ 16).</p> <p>Studie MINT, RCP, FAS, Datenschnitt: 28.05.2024</p> <p>Quelle: (20)</p>							

Bei der AChR-Antikörper-positiven Population zeigte sich bei 31 der 79 Patientinnen und Patienten (39,2 %), die mit Inebilizumab behandelt wurden, und bei 18 der 78 Patientinnen und Patienten (23,1 %) im Placebo-Arm eine Verbesserung des Neuro-QoL Fatigue um ≥ 12 Punkte ohne Rescue-Therapie zwischen Tag 28 und Woche 52. Dabei beträgt das RR für den „Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung des Neuro-QoL Fatigue um ≥ 12 Punkte (keine Rescue-Therapie)“ 1,79 (95 %-KI [0,88; 2,70]). Es zeigt sich ein deutlicher numerischer Vorteil zugunsten von Inebilizumab, der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist allerdings nicht statistisch signifikant (p-Wert = 0,0890).

Für die MuSK-Antikörper-positiv Population verbesserte sich bei 13 der 24 Patientinnen und Patienten (54,2 %), die mit Inebilizumab behandelt wurden, und bei 8 der 22 Patientinnen und Patienten (36,4 %) im Placebo-Arm der Neuro-QoL Fatigue um ≥ 12 Punkte ohne Rescue-Therapie zwischen Tag 28 und Woche 26. Das RR für den „Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung des Neuro-QoL Fatigue um ≥ 12 Punkte (keine Rescue-Therapie)“ beträgt 1,27 (95 %-KI [0,47; 2,08]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist nicht statistisch signifikant (p-Wert = 0,5069).

Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen die Hauptanalysen für die AChR-Antikörper-positiv und die MuSK-Antikörper-positiv Population.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ

zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.11 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: MG-QoL-15r – RCT

Tabelle 4-59: Operationalisierung des Endpunkts „MG-QoL-15r“

Studie	Operationalisierung
MINT	<p>Allgemeine Beschreibung</p> <p>Der MG-QoL-15r umfasst 15 Items aus den Bereichen Mobilität (9 Items), Symptome der MG (3 Items), allgemeine Zufriedenheit (1 Item) und emotionales Wohlbefinden (2 Items). Basierend auf den Erfahrungen der Patientinnen und Patienten in den letzten Wochen wird jedes Item auf einer 3-Punkte-Skala von 0 (überhaupt nicht) bis 2 (sehr stark) bewertet. Alle Scores werden summiert, um einen Gesamtscore zwischen 0 und 30 Punkten zu erhalten, wobei höhere Werte eine schlechtere gesundheitsbezogene Lebensqualität anzeigen.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Die Erhebung des MG-QoL-15r fand über den gesamten Studienzeitraum bis zu Woche 26 (MuSK-Antikörper-positive Population) bzw. bis zu Woche 52 (AChR-Antikörper-positive Population) statt. Die Dokumentation erfolgte bei den Visiten zu Tag 1 und Woche 4, 8, 12, 18, 26, 32, 38, 44 und 52 in der RCP bzw. zur Visite bei vorzeitigem Abbruch.</p> <p>Die letzte nicht fehlende, gültige Bewertung vor oder am Tag der ersten Dosis wurde als Baseline herangezogen.</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. Das RR und RD basieren auf logistischer Regression mit den Kovariaten Behandlungsgruppe (Inebilizumab oder Placebo), Steroid-Behandlung zu Studienbeginn (Tagesdosis ≤ 5 mg vs. > 5 mg), QMG-Score zu Studienbeginn (QMG ≤ 15 vs. QMG ≥ 16), MG-ADL-Score zu Studienbeginn und MG-QoL-15r-Score zu Studienbeginn. Das OR basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test unter Berücksichtigung der Kovariaten Steroid-Behandlung zu Studienbeginn (Tagesdosis ≤ 5 mg vs. > 5 mg) und QMG-Score zu Studienbeginn (QMG ≤ 15 vs. QMG ≥ 16). Zu den Schätzern sind die dazugehörigen 95 %-KI sowie die p-Werte dargestellt.</p> <p>Die Analyse erfolgte zu Woche 26 (MuSK-Antikörper-positive Population) bzw. zu Woche 52 (AChR-Antikörper-positive Population) anhand der FAS-Population.</p> <hr/> <p>Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung des MG-QoL-15r um ≥ 5 Punkte (keine Rescue-Therapie)</p> <p>Beschreibung</p> <p>Der „Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung des MG-QoL-15r um ≥ 5 Punkte (keine Rescue-Therapie)“ ist definiert als der Anteil an Patientinnen und Patienten, die sich im MG-QoL-15r um mindestens 5 Punkte gegenüber der Erhebung zur Baseline verbesserten, ohne eine Rescue-Therapie erhalten zu haben. Patientinnen und Patienten, die vor dem Ende der RCP aus der Studie ausschieden, oder zwischen Tag 28 und dem Ende der RCP eine Rescue-Therapie in Anspruch nahmen, wurden als non-Responder gewertet. Der für die Analyse gewählte Schwellenwert entspricht 15 % der Skalenbreite und erfüllt damit das IQWiG-Responsekriterium.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Sensitivitätsanalyse: Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung des MG-QoL-15r um ≥ 5 Punkte (unabhängig einer Rescue-Therapie)</p> <p>Beschreibung</p> <p>Der „Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung des MG-QoL-15r um ≥ 5 Punkte (unabhängig einer Rescue-Therapie)“ ist definiert als der Anteil an Patientinnen und Patienten, die sich im MG-QoL-15r um mindestens 5 Punkte gegenüber der Erhebung zur Baseline verbesserten, unabhängig vom Erhalt einer Rescue-Therapie. Patientinnen und Patienten, die vor dem Ende der RCP aus der Studie ausschieden, wurden als non-Responder gewertet. Die Inanspruchnahme einer Rescue-Therapie zwischen Tag 28 und dem Ende der RCP führte in dieser Sensitivitätsanalyse nicht zu einer Wertung als non-Responder. Der für die Analyse gewählte Schwellenwert entspricht 15 % der Skalenbreite und erfüllt damit das IQWiG-Responsekriterium.</p>
	Quellen: (19, 20, 63)

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

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

Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „MG-QoL-15r“ 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
MINT	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie MINT wurde doppelblind durchgeführt. Somit waren sowohl die Patientinnen und Patienten als auch die Endpunkterheberinnen und -erheber über die gesamte Dauer der Studie verblindet. Der MG-QoL-15r ist ein etablierter und validierter, patientenberichteter Fragebogen. Aufgrund der Verblindung ist ein Einfluss der Patientinnen und Patienten sowie der Endpunkterheberinnen und -erheber ist als unwahrscheinlich einzustufen.

Die Analyse basiert auf jenen Patientinnen und Patienten des FAS, die an der jeweiligen Visite hätten teilnehmen können. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquoten des MG-QoL-15r lagen zu allen Zeitpunkten bei mindestens 92,9 % für die AChR-Antikörperpositive Population und 87,5 % für die MuSK-Antikörperpositive Population (Tabelle 4-61).

Zwischen den Behandlungsarmen zeigten sich keine relevanten Unterschiede hinsichtlich der Rücklaufquoten. Es ergeben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den „MG-QoL-15r“ in der Studie MINT als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-61: Rücklaufquoten für den MG-QoL-15r

Zeitpunkt	AChR-Antikörper-positive Population		MuSK-Antikörper-positive Population	
	Inebilizumab Rücklaufquote n / N (%)	Placebo Rücklaufquote n / N (%)	Inebilizumab Rücklaufquote n / N (%)	Placebo Rücklaufquote n / N (%)
Baseline	90 / 95 (94,7)	89 / 93 (95,7)	24 / 24 (100)	23 / 24 (95,8)
Woche 4	88 / 94 (93,6)	88 / 93 (94,6)	24 / 24 (100)	24 / 24 (100)
Woche 8	87 / 93 (93,5)	90 / 93 (96,8)	23 / 24 (95,8)	23 / 24 (95,8)
Woche 12	89 / 92 (96,7)	89 / 93 (95,7)	23 / 24 (95,8)	24 / 24 (100)
Woche 18	89 / 92 (96,7)	90 / 91 (98,9)	24 / 24 (100)	22 / 24 (91,7)
Woche 26	87 / 92 (94,6)	81 / 86 (94,2)	24 / 24 (100)	21 / 24 (87,5)
Woche 32	79 / 85 (92,9)	80 / 81 (98,8)	–	–
Woche 38	75 / 79 (94,4)	73 / 74 (98,6)	–	–
Woche 44	74 / 76 (97,4)	68 / 70 (97,1)	–	–
Woche 52	74 / 75 (98,7)	67 / 69 (97,1)	–	–

N: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die an der jeweiligen Visite hätten teilnehmen können (vorzeitige Beendigung und Tod ausgeschlossen).
Studie MINT, RCP, FAS, Datenschnitt: 28.05.2024
Quelle: (20)

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „MG-QoL-15r“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-62: Ergebnisse für die „Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung des MG-QoL-15r um ≥ 5 Punkte (keine Rescue-Therapie)“ sowie zugehörige Sensitivitätsanalysen

Population	Inebilizumab		Placebo		Inebilizumab vs. Placebo		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR ^a [95 %-KI] p-Wert	OR ^b [95 %-KI] p-Wert	RD ^a [95 %-KI] p-Wert
Verbesserung des MG-QoL-15r um ≥ 5 Punkte (keine Rescue-Therapie)							
AChR-AK+ zu Woche 52	79	36 (45,6)	78	21 (26,9)	1,74 [0,98; 2,50] 0,0578	2,25 [1,16; 4,39] 0,0170	21,49 [5,58; 37,39] 0,0081
MuSK-AK+ zu Woche 26	24	15 (62,5)	22	9 (40,9)	1,29 [0,61; 1,98] 0,4028	2,32 [0,65; 8,30] 0,2071	15,66 [-14,84; 46,15] 0,3143
Sensitivitätsanalyse: Verbesserung des MG-QoL-15r um ≥ 5 Punkte (unabhängig einer Rescue-Therapie)							
AChR-AK+ zu Woche 52	79	41 (51,9)	78	27 (34,6)	1,65 [0,99; 2,31] 0,0534	2,03 [1,07; 3,86] 0,0310	21,94 [5,67; 38,21] 0,0082
MuSK-AK+ zu Woche 26	24	15 (62,5)	22	11 (50,0)	1,10 [0,59; 1,62] 0,6881	1,53 [0,44; 5,31] 0,5124	6,41 [-22,95; 35,78] 0,6686
<p>Die letzte nicht fehlende, gültige Bewertung vor oder am Tag der ersten Dosis wurde als Baseline herangezogen.</p> <p>In der Analyse „keine Rescue-Therapie“ wurden Patientinnen und Patienten, die vor dem Ende der RCP aus der Studie ausschieden, oder zwischen Tag 28 und dem Ende der RCP eine Rescue-Therapie in Anspruch nahmen, als non-Responder gewertet.</p> <p>In der Analyse „unabhängig einer Rescue-Therapie“ wurden Patientinnen und Patienten, die vor dem Ende der RCP aus der Studie ausschieden, als non-Responder gewertet. Die Inanspruchnahme einer Rescue-Therapie zwischen Tag 28 und dem Ende der RCP führte nicht zu einer Wertung als non-Responder.</p> <p>a: Basiert auf logistischer Regression mit den Kovariaten Behandlungsgruppe (Inebilizumab oder Placebo), Steroid-Behandlung zu Studienbeginn (Tagesdosis ≤ 5 mg vs. > 5 mg), QMG-Score zu Studienbeginn (QMG ≤ 15 vs. QMG ≥ 16), MG-ADL-Score zu Studienbeginn und MG-QoL-15r-Score zu Studienbeginn.</p> <p>b: Basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test unter Berücksichtigung der Kovariaten Steroid-Behandlung zu Studienbeginn (Tagesdosis ≤ 5 mg vs. > 5 mg) und QMG-Score zu Studienbeginn (QMG ≤ 15 vs. QMG ≥ 16).</p> <p>Studie MINT, RCP, FAS, Datenschnitt: 28.05.2024</p> <p>Quelle: (20)</p>							

In der AChR-Antikörper-positiven Population zeigte sich bei 36 der 79 Patientinnen und Patienten (45,6 %), die mit Inebilizumab behandelt wurden, und bei 21 der 78 Patientinnen und Patienten (26,9 %) im Placebo-Arm eine Verbesserung des MG-QoL-15r um ≥ 5 Punkte ohne Rescue-Therapie. Somit beträgt das RR für den „Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung des MG-QoL-15r um ≥ 5 Punkte (keine Rescue-Therapie)“ 1,74 (95 %-KI [0,98; 2,50]). Es zeigt sich ein deutlicher numerischer Vorteil zugunsten von Inebilizumab, der

Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist allerdings nicht statistisch signifikant (p-Wert = 0,0578).

In der MuSK-Antikörper-positiven Population erreichten 15 der 24 Patientinnen und Patienten (62,5 %), die mit Inebilizumab behandelt wurden, und 9 der 22 Patientinnen und Patienten (40,9 %) im Placebo-Arm eine Verbesserung des MG-QoL-15r um ≥ 5 Punkte ohne Rescue-Therapie. Das RR für den „Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung des MG-QoL-15r um ≥ 5 Punkte (keine Rescue-Therapie)“ beträgt 1,29 (95 %-KI [0,61; 1,98]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist nicht statistisch signifikant (p-Wert = 0,4028).

Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen die Hauptanalysen für die AChR-Antikörper-positive und die MuSK-Antikörper-positive Population.

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.12 Sicherheitsrelevante Endpunkte – RCT

Tabelle 4-63: Operationalisierung der sicherheitsrelevanten Endpunkte

Studie	Operationalisierung
MINT	<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. MG-Exazerbationen wurden in der Studie MINT als separater Endpunkt untersucht und wurden daher nicht als sicherheitsrelevante Ereignisse erfasst (mit Ausnahme von Exazerbationen, die mit einer myasthenen Krise oder dem Tod einhergingen).</p> <p>Ein UE gilt als „schwerwiegend“ (SUE), wenn es nach Ansicht der Prüferin oder des Prüfers 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 Prüferin bzw. des Prüfers oder Sponsors die Patientin oder 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.

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Stationäre Aufnahme ins Krankenhaus oder Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts. • Anhaltende oder erhebliche Beeinträchtigung bzw. eine wesentliche Störung der Fähigkeit, normalen Alltagsaktivitäten nachzugehen. • Angeborene Anomalie/ein Geburtsfehler. • Medizinisch bedeutsame Ereignisse, die weder zum Tod führen, lebensbedrohlich sind noch eine Krankenhauseinweisung erfordern, die jedoch die Patientin oder den Patienten gefährden und einen medizinischen oder chirurgischen Eingriff notwendig machen, um ein schwerwiegendes Ereignis zu verhindern. <p>Eine Hospitalisierung zur elektiven oder vorab geplanten Behandlung einer bereits bestehenden Erkrankung, die sich gegenüber Baseline nicht verschlechtert hat, wird nicht als SUE betrachtet.</p> <p>UE wurden nach SOC/PT unter Verwendung von MedDRA Version 23.0 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 Prüferin bzw. dem Prüfer auf Grundlage des medizinischen Urteils und der folgenden definierten Schweregradkategorien von Grad 1 bis Grad 5 vorgenommen werden:</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 Interventionen 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 23.0 zugeordnet. Dies erlaubt die Darstellung von:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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

Studie	Operationalisierung
	<p>und Patienten insgesamt und bei $\geq 1\%$ in einem der beiden Behandlungsarmen auftraten.</p> <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 zu Woche 26 (MuSK-Antikörper-positive Population) bzw. bis zu Woche 52 (AChR-Antikörper-positive Population) an. Sie erfolgte zu den Visiten zu Tag 1, Woche 2, 4, 8, 12, 18, 26, 32, 38, 44 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, unabhängig von der Verwendung von Rescue-Therapien. 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 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 auf dem exakten Test nach Fisher. 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>
	<p>Anti-Inebilizumab-Antikörperbildung</p> <p>Beschreibung</p> <p>Die „Anti-Inebilizumab-Antikörperbildung“ ist definiert als der Anteil an Patientinnen und Patienten, bei denen während der RCP (26 Wochen für die MuSK-Antikörper-positive Population und 52 Wochen für die AChR-Antikörper-positive Population) 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 ADA begann nach der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung durch die Patientinnen und Patienten und dauerte bis zu Woche 26 (MuSK-Antikörper-positive Population) bzw. bis zu Woche 52 (AChR-Antikörper-positive Population) an und erfolgte zu den Visiten zu Tag 1, Woche 4, 12, 26, 38 und 52 in der RCP bzw. zur Visite bei vorzeitigem Abbruch.</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 an 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 Baseline für China bzw. das 9-fache gegenüber Baseline für nicht-China).</p> <p>Quellen: (19, 20, 63)</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 4-64: 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
MINT	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie MINT 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. Zudem erfolgte eine Überprüfung der Sicherheitsdaten durch ein unverblindetes, unabhängiges, externes DMC. Hieraus lässt sich der Einfluss der Endpunkterheberinnen und -erheber als unwahrscheinlich einstufen.

Die Analyse basiert 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 MINT 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 4-65: Ergebnisse für „Gesamtraten von UE“

Kategorie	Inebilizumab		Placebo		Inebilizumab vs. Placebo			p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	
UE								
AChR-AK+ zu Woche 52	95	77 (81,1)	95	70 (73,7)	1,10 [0,94; 1,29]	1,53 [0,77; 3,02]	7,37 [-4,59; 19,26]	0,2982
MuSK-AK+ zu Woche 26	24	19 (79,2)	24	17 (70,8)	1,12 [0,79; 1,62]	1,56 [0,43; 5,60]	8,33 [-16,47; 32,43]	0,7400
SUE								
AChR-AK+ zu Woche 52	95	8 (8,4)	95	15 (15,8)	0,53 [0,24; 1,17]	0,49 [0,20; 1,19]	-7,37 [-17,12; 2,01]	0,1812
MuSK-AK+ zu Woche 26	24	2 (8,3)	24	1 (4,2)	2,00 [0,28; 14,76]	2,09 [0,25; 16,95]	4,17 [-13,14; 22,39]	1,0000
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)								
AChR-AK+ zu Woche 52	95	10 (10,5)	95	11 (11,6)	0,91 [0,41; 2,00]	0,90 [0,37; 2,18]	-1,05 [-10,41; 8,25]	1,0000
MuSK-AK+ zu Woche 26	24	2 (8,3)	24	2 (8,3)	1,00 [0,19; 5,35]	1,00 [0,16; 6,22]	0,00 [-18,94; 18,94]	1,0000
Therapieabbruch aufgrund von UE								
AChR-AK+ zu Woche 52	95	2 (2,1)	95	1 (1,1)	2,00 [0,27; 15,13]	2,02 [0,26; 15,65]	1,05 [-3,82; 6,42]	1,0000
MuSK-AK+ zu Woche 26	24	1 (4,2)	24	0 (0,0)	3,00 [0,26; 35,84]	3,13 [0,24; 39,34]	4,00 [-11,30; 20,64]	1,0000
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. 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 MINT, RCP, SAS, Datenschnitt: 28.05.2024								
Quellen: (19, 20)								

Bei der AChR-Antikörper-positiven Population sind UE unter der Behandlung mit Inebilizumab bei 77 der 95 Patientinnen und Patienten (81,1 %) aufgetreten, im Placebo-Arm bei 70 der 95 Patientinnen und Patienten (73,7 %). Hierbei zeigt sich im RR mit 1,10 (95 %-KI [0,94; 1,29]) für den Behandlungseffekt kein statistisch signifikanter Unterschied (p -Wert = 0,2982). SUE wurden bei 8 der 95 Patientinnen und Patienten im Inebilizumab-Arm berichtet, im Placebo-Arm waren es 15 der 95 Patientinnen und Patienten (15,8 %). So ergibt sich auch hier mit einem RR von 0,53 (95 %-KI [0,24; 1,17]) kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (p -Wert = 0,1812). Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) wurden im Inebilizumab-Arm bei 10 der 95 Patientinnen und Patienten (10,5 %) beobachtet, im Placebo-Arm waren es 11 der 95 Patientinnen und Patienten (11,6 %). Das RR mit 0,91 (95 %-KI [0,41; 2,00]) zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen (p -Wert = 1,0000). Einen Therapieabbruch aufgrund von UE gab es bei 2 der 95 Patientinnen und Patienten unter der Behandlung mit Inebilizumab und bei 1 der 95 Patientinnen und Patienten (1,1 %) im Placebo-Arm. Somit liegt auch hier für den Behandlungseffekt kein statistisch signifikanter Unterschied vor (RR [95 %-KI]: 2,00 [0,27; 15,13]; p -Wert = 1,000).

Bei der MuSK-Antikörper-positiven Population sind UE unter der Behandlung mit Inebilizumab bei 19 der 24 Patientinnen und Patienten (79,2 %) aufgetreten, im Placebo-Arm bei 17 der 24 Patientinnen und Patienten (70,8 %). Hierbei zeigt sich im RR mit 1,12 (95 %-KI [0,79; 1,62]) für den Behandlungseffekt kein statistisch signifikanter Unterschied (p -Wert = 0,7400). SUE wurden bei 2 der 24 Patientinnen und Patienten (8,3 %) im Inebilizumab-Arm berichtet, im Placebo-Arm war es 1 der 24 Patientinnen und Patienten (4,2 %). So ergibt sich auch hier mit einem RR von 2,00 (95 %-KI [0,28; 14,76]) kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (p -Wert = 1,0000). Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) wurden im Inebilizumab-Arm bei 2 der 24 Patientinnen und Patienten beobachtet, im Placebo-Arm waren es ebenfalls 2 der 24 Patientinnen und Patienten (jeweils 8,3 %). Das RR mit 1,00 (95 %-KI [0,19; 5,35]) zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (p -Wert = 1,0000). Ein Therapieabbruch aufgrund von UE lag bei 1 der 24 Patientinnen und Patienten (4,2 %) unter der Behandlung mit Inebilizumab vor, im Placebo-Arm gab es hier kein Ereignis. Es zeigt sich für den Behandlungseffekt kein statistisch signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 3,00 [0,26; 35,84]; p -Wert = 1,000).

Tabelle 4-66: 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		Placebo		Inebilizumab vs. Placebo			p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	
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								
AChR-Antikörper-positive Population zu Woche 52								
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	95	4 (4,2)	95	6 (6,3)	0,67 [0,21; 2,13]	0,65 [0,19; 2,23]	-2,11 [-9,46; 4,87]	0,7472
SOC: Herzerkrankungen	95	5 (5,3)	95	7 (7,4)	0,71 [0,25; 2,06]	0,70 [0,23; 2,17]	-2,11 [-9,89; 5,37]	0,7670
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	95	13 (13,7)	95	15 (15,8)	0,87 [0,44; 1,70]	0,85 [0,38; 1,86]	-2,11 [-12,48; 8,21]	0,8382
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	95	15 (15,8)	95	9 (9,5)	1,67 [0,78; 3,57]	1,79 [0,76; 4,24]	6,32 [-3,28; 16,19]	0,2747
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	95	43 (45,3)	95	35 (36,8)	1,23 [0,87; 1,74]	1,42 [0,80; 2,53]	8,42 [-5,55; 22,08]	0,3019
PT: COVID-19	95	11 (11,6)	95	9 (9,5)	1,22 [0,54; 2,76]	1,25 [0,50; 3,10]	2,11 [-6,99; 11,34]	0,8138
PT: Nasopharyngitis	95	8 (8,4)	95	2 (2,1)	4,00 [0,99; 16,39]	4,28 [0,99; 18,23]	6,32 [-0,04; 13,93]	0,1001
PT: Harnwegsinfektion	95	8 (8,4)	95	2 (2,1)	4,00 [0,99; 16,39]	4,28 [0,99; 18,23]	6,32 [-0,04; 13,93]	0,1001
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	95	11 (11,6)	95	11 (11,6)	1,00 [0,46; 2,15]	1,00 [0,42; 2,38]	0,00 [-9,49; 9,49]	1,0000
SOC: Untersuchungen	95	8 (8,4)	95	8 (8,4)	1,00 [0,40; 2,48]	1,00 [0,37; 2,70]	0,00 [-8,46; 8,46]	1,0000

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

SOC, PT	Inebilizumab		Placebo		Inebilizumab vs. Placebo			
	N	Patient- innen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patient- innen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %- KI]	OR [95 %- KI]	RD [95 %- KI]	p-Wert
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	95	13 (13,7)	95	11 (11,6)	1,18 [0,57; 2,47]	1,21 [0,52; 2,81]	2,11 [-7,64; 11,94]	0,8276
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	95	10 (10,5)	95	17 (17,9)	0,59 [0,29; 1,19]	0,54 [0,24; 1,23]	-7,37 [-17,63; 2,66]	0,2120
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	95	17 (17,9)	95	17 (17,9)	1,00 [0,55; 1,82]	1,00 [0,48; 2,08]	0,00 [-11,08; 11,08]	1,0000
PT: Kopfschmerz	95	11 (11,6)	95	6 (6,3)	1,83 [0,73; 4,63]	1,94 [0,71; 5,29]	5,26 [-3,08; 14,09]	0,3094
SOC: Psychiatrische Erkrankungen	95	7 (7,4)	95	10 (10,5)	0,70 [0,29; 1,71]	0,68 [0,25; 1,80]	-3,16 [-11,92; 5,33]	0,6124
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	95	11 (11,6)	95	7 (7,4)	1,57 [0,66; 3,79]	1,65 [0,63; 4,31]	4,21 [-4,41; 13,17]	0,4583
PT: Husten	95	6 (6,3)	95	4 (4,2)	1,50 [0,47; 4,83]	1,53 [0,45; 5,23]	2,11 [-4,87; 9,46]	0,7472
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	95	4 (4,2)	95	6 (6,3)	0,67 [0,21; 2,13]	0,65 [0,19; 2,23]	-2,11 [-9,46; 4,87]	0,7472
SOC: Gefäßerkrankungen	95	6 (6,3)	95	11 (11,6)	0,55 [0,22; 1,36]	0,51 [0,19; 1,41]	-5,26 [-14,09; 3,08]	0,3094
MuSK-Antikörper-positive Population zu Woche 26								
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	24	1 (4,2)	24	5 (20,8)	0,20 [0,03; 1,17]	0,17 [0,02; 1,20]	-16,67 [-37,15; 2,52]	0,1882
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	24	3 (12,5)	24	8 (33,3)	0,38 [0,12; 1,13]	0,29 [0,07; 1,18]	-20,83 [-43,46; 3,13]	0,1681
PT: Diarrhoe	24	0 (0,0)	24	4 (16,7)	0,11 [0,01; 1,06]	0,09 [0,01; 1,07]	-16,00 [-35,31; 0,86]	0,1092
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	24	8 (33,3)	24	8 (33,3)	1,00 [0,45; 2,21]	1,00 [0,31; 3,24]	0,00 [-26,07; 26,07]	1,0000

SOC, PT	Inebilizumab		Placebo		Inebilizumab vs. Placebo			
	N	Patient- innen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patient- innen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %- KI]	OR [95 %- KI]	RD [95 %- KI]	p-Wert
PT: COVID-19	24	2 (8,3)	24	3 (12,5)	0,67 [0,14; 3,09]	0,64 [0,12; 3,57]	-4,17 [-24,20; 15,47]	1,0000
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	24	0 (0,0)	24	3 (12,5)	0,14 [0,01; 1,41]	0,13 [0,01; 1,47]	-12,00 [-30,71; 4,32]	0,2340
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	24	4 (16,7)	24	3 (12,5)	1,33 [0,37; 4,92]	1,40 [0,31; 6,34]	4,17 [-17,31; 25,71]	1,0000
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	24	8 (33,3)	24	2 (8,3)	4,00 [1,10; 15,69]	5,50 [1,13; 25,76]	25,00 [2,22; 46,78]	0,0723
PT: Kopfschmerz	24	7 (29,2)	24	2 (8,3)	3,50 [0,94; 13,97]	4,53 [0,92; 21,49]	20,83 [-1,39; 42,60]	0,1365
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Media- stinums	24	2 (8,3)	24	3 (12,5)	0,67 [0,14; 3,09]	0,64 [0,12; 3,57]	-4,17 [-24,20; 15,47]	1,0000
MedDRA Version 23.0 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. 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 MINT, RCP, SAS, Datenschnitt: 28.05.2024 Quelle: (20)								

Bei der AChR-Antikörper-positiven Population zeigten sich bei differenzierter Betrachtung der UE auf Basis der SOC/PT bei keiner SOC und bei keinem PT statistisch signifikante Behandlungsunterschiede.

Unter Definition der statistischen Signifikanz anhand des p-Wertes zeigten sich bei der MuSK-Antikörper-positiven Population entsprechend bei keiner SOC und bei keinem PT statistisch signifikante Unterschiede. Jedoch enthielt das KI des RR für eine SOC den Nulleffekt nicht. Für die SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ lag im Inebilizumab-Arm bei 8 der 24 Patientinnen und Patienten (33,3 %) und im Placebo-Arm bei 2 der 24 Patientinnen und Patienten (8,3 %) mindestens ein Ereignis vor. Es zeigte sich anhand des RR ein Unterschied zuungunsten von Inebilizumab mit 4,00 (95 %-KI [1,10; 15,69]). Der p-Wert ist nicht statistisch

signifikant (p-Wert = 0,0723). Alle aufgetretenen Ereignisse waren hinsichtlich des Schweregrades ausschließlich mild und moderat (vom maximalen CTCAE Grad 1 bis 2) und nicht schwerwiegend (19).

Tabelle 4-67: 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		Placebo		Inebilizumab vs. Placebo			
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert
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								
AChR-Antikörper-positive Population zu Woche 52								
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	95	5 (5,3)	95	4 (4,2)	1,25 [0,37; 4,19]	1,26 [0,35; 4,49]	1,05 [-5,77; 8,09]	1,0000
MuSK-Antikörper-positive Population zu Woche 26								
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	24	2 (8,3)	24	1 (4,2)	2,00 [0,28; 14,76]	2,09 [0,25; 16,95]	4,17 [-13,14; 22,39]	1,0000
MedDRA Version 23.0 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 MINT, RCP, SAS, Datenschnitt: 28.05.2024 Quelle: (20)								

Bei differenzierter Betrachtung der SUE auf Basis der SOC/PT zeigten sich sowohl für die AChR-Antikörper-positive als auch die MuSK-Antikörper-positive Population für die Behandlungseffekte keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Tabelle 4-68: 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		Placebo		Inebilizumab vs. Placebo			
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	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								
AChR-Antikörper-positive Population zu Woche 52								
Keine SOC und kein PT erfüllten die Häufigkeitskriterien für die Berichterstattung.								
MuSK-Antikörper-positive Population zu Woche 26								
Keine SOC und kein PT erfüllten die Häufigkeitskriterien für die Berichterstattung.								
Studie MINT, RCP, SAS, Datenschnitt: 28.05.2024								
Quelle: (20)								

Sowohl für die AChR-Antikörper-positive als auch die MuSK-Antikörper-positive Population traten keine SOC oder PT auf, die die entsprechenden Häufigkeitskriterien für schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) erfüllten.

Tabelle 4-69: Ergebnisse für „Therapieabbruch aufgrund von UE nach SOC/PT“

SOC, PT	Inebilizumab		Placebo	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Therapieabbruch aufgrund von UE nach SOC/PT				
AChR-Antikörper-positive Population zu Woche 52				
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	95	1 (1,1)	95	0 (0,0)
PT: Disseminierte Herpes zoster-Infektion	95	1 (1,1)	95	0 (0,0)
SOC: Skelett-muskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	95	1 (1,1)	95	0 (0,0)
PT: Bandscheibenprotrusion	95	1 (1,1)	95	0 (0,0)
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	95	0 (0,0)	95	1 (1,1)
PT: Myasthenische Krise	95	0 (0,0)	95	1 (1,1)

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

SOC, PT	Inebilizumab		Placebo	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
MuSK-Antikörper-positive Population zu Woche 26				
SOC: Endocrine disorders	24	1 (1,1)	24	0 (0,0)
PT: Raumforderung der Schilddrüse	24	1 (1,1)	24	0 (0,0)
MedDRA Version 23.0 Die Patientinnen und Patienten wurden unabhängig von der Anzahl an Ereignissen einmal für jede SOC und für jeden PT gezählt. Studie MINT, RCP, SAS, Datenschnitt: 28.05.2024 Quelle: (20)				

In Tabelle 4-69 sind alle UE auf Ebene der SOC/PT, die zum Abbruch der Prüfmedikation geführt haben, deskriptiv gelistet. Die Darstellung erfolgt separat für AChR-Antikörper-positive bzw. MuSK-Antikörper-positive Patientinnen und Patienten.

Tabelle 4-70: Ergebnisse für „Anti-Inebilizumab-Antikörperbildung“

Beschreibung	Inebilizumab		Placebo	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)
ADA-Kategorien während der RCP				
AChR-Antikörper-positive Population zu Woche 52				
Während der Studie nicht nachgewiesen (negativ)	95	91 (95,8)	95	93 (97,9)
Während der Studie nachgewiesen (positiv)	95	4 (4,2)	95	2 (2,1)
ADA-Inzidenz ^a	95	1 (1,1)	95	1 (1,1)
MuSK-Antikörper-positive Population zu Woche 26				
Während der Studie nicht nachgewiesen (negativ)	24	24 (100)	24	22 (91,7)
Während der Studie nachgewiesen (positiv)	24	0 (0,0)	24	2 (8,3)
ADA-Inzidenz ^a	24	0 (0,0)	24	1 (4,2)
a: Anteil an 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 für China bzw. das 9-fache gegenüber der Baseline für nicht-China). Studie MINT, RCP, SAS, Datenschnitt: 28.05.2024 Quelle: (19)				

Bei der AChR-Antikörper-positiven Population wurden bei 91 der 95 Patientinnen und Patienten (95,8 %) im Inebilizumab-Arm während der RCP keine ADA nachgewiesen. Im

Placebo-Arm wurden entsprechend bei 93 der 95 Patientinnen und Patienten (97,9 %) keine ADA nachgewiesen. Die ADA-Inzidenz, d. h. der Anteil an 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 für China bzw. das 9-fache gegenüber der Baseline für nicht-China angestiegen sind, beträgt jeweils 1,1 % im Inebilizumab-Arm und im Placebo-Arm.

Bei der MuSK-Antikörper-positiven Population wurden bei allen Patientinnen und Patienten im Inebilizumab-Arm während der RCP keine ADA nachgewiesen. Kein Nachweis von ADA lag im Placebo-Arm bei 22 der 24 Patientinnen und Patienten (91,7 %) vor. Die ADA-Inzidenz, d. h. der Anteil an Patientinnen und Patienten, die nur nach Baseline ADA-positiv waren oder deren bereits vorhandene ADA-Werte während des Studienzeitraums per Definition angestiegen sind, beträgt 0 % im Inebilizumab-Arm und 4,2 % im Placebo-Arm.

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.2 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:

- 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.

¹⁶ unbesetzt

- 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 4-71 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Studie MINT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe \ Endpunkt	Alter	Geschlecht	Steroid-behandlung zur Baseline	QMG-Score zur Baseline	MGFA-Klassifikation zur Baseline	Region 1	Region 3	Region 5
Mortalität: Todesfälle								
AChR-AK+ zu Woche 52	○	○	○	○	○	○	○	○
MuSK-AK+ zu Woche 26	○	○	○	○	○	○	○	○
Morbidität								
Myasthenia gravis Activities of Daily Living (MG-ADL)								
Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des MG-ADL um ≥ 4 Punkte (keine Rescue-Therapie)								
AChR-AK+ zu Woche 52	○	○	○	○	○	○	○	○
MuSK-AK+ zu Woche 26	○	○	○	○	○	○	○	○
Anteil an Patientinnen und Patienten mit minimaler Symptomausprägung im MG-ADL (MG-ADL = 0 oder 1) (keine Rescue-Therapie)								
AChR-AK+ zu Woche 52	○	○	○	○	○	○	○	○
MuSK-AK+ zu Woche 26	○	○	○	○	○	○	○	○
Quantitativer Myasthenia gravis (QMG)								
Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des QMG um ≥ 6 Punkte (keine Rescue-Therapie)								
AChR-AK+ zu Woche 52	○	○	○	○	○	○	○	○
MuSK-AK+ zu Woche 26	○	○	○	○	○	○	○	○
Myasthenia gravis Composite (MGC)								
Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung des MGC um ≥ 8 Punkte (keine Rescue-Therapie)								
AChR-AK+ zu Woche 52	○	○	○	○	○	○	○	○
MuSK-AK+ zu Woche 26	○	○	○	○	○	○	○	○

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

Subgruppe	Alter	Geschlecht	Steroid- behandlung zur Baseline	QMG-Score zur Baseline	MGFA- Klassifikation zur Baseline	Region 1	Region 3	Region 5
Endpunkt								
Exazerbationen und myasthene Krisen								
Anteil an Patientinnen und Patienten mit Exazerbationen (Treatment-policy Strategie)								
AChR-AK+ zu Woche 52	○	○	○	○	○	○	○	○
MuSK-AK+ zu Woche 26	○	○	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zur ersten Exazerbation (Treatment-policy Strategie)								
AChR-AK+ zu Woche 52	○	○	○	○	○	○	○	○
MuSK-AK+ zu Woche 26	○	○	○	○	○	○	○	○
Jährliche Exazerbationsrate (Treatment-policy Strategie)								
AChR-AK+ zu Woche 52	○	○	○	○	○	○	○	○
MuSK-AK+ zu Woche 26	○	○	○	○	○	○	○	○
Rescue-Therapien								
Anteil an Patientinnen und Patienten Rescue-Therapie								
AChR-AK+ zu Woche 52	○	○	○	○	○	○	○	○
MuSK-AK+ zu Woche 26	○	○	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zur ersten Rescue-Therapie (Treatment-policy Strategie)								
AChR-AK+ zu Woche 52	○	○	○	○	○	○	○	○
MuSK-AK+ zu Woche 26	○	○	○	○	○	○	○	○

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

Subgruppe	Alter	Geschlecht	Steroid- behandlung zur Baseline	QMG-Score zur Baseline	MGFA- Klassifikation zur Baseline	Region 1	Region 3	Region 5
Endpunkt								
Steroid-Reduktion								
Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Steroid-Reduktion auf ≤ 5 mg bei einer Steroid-Dosis von > 5 mg zur Baseline								
AChR-AK+ zu Woche 52	○	○	○	○	○	○	○	○
MuSK-AK+ zu Woche 26	○	○	○	○	○	○	○	○
Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Steroid-Reduktion um ≥ 50 % bei einer Steroid-Dosis von > 5 mg zur Baseline								
AChR-AK+ zu Woche 52	○	○	○	○	○	○	○	○
MuSK-AK+ zu Woche 26	○	○	○	○	○	○	○	○
Hospitalisierung								
Hospitalisierung (Treatment-policy Strategie)								
AChR-AK+ zu Woche 52	○	○	○	○	○	○	○	○
MuSK-AK+ zu Woche 26	○	○	○	○	○	○	○	○
Patient Global Impression of Change (PGIC)								
Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung im PGIC (Composite Strategie; Kategorien: sehr stark verbessert oder stark verbessert)								
AChR-AK+ zu Woche 52	○	○	○	○	○	○	○	○
MuSK-AK+ zu Woche 26	○	○	○	○	○	○	○	○
Neuro-QoL Fatigue								
Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung des Neuro-QoL Fatigue um ≥ 12 Punkte (keine Rescue-Therapie)								
AChR-AK+ zu Woche 52	○	○	○	○	○	○	○	○
MuSK-AK+ zu Woche 26	○	○	○	○	○	○	○	○

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

Subgruppe Endpunkt	Alter	Geschlecht	Steroid- behandlung zur Baseline	QMG-Score zur Baseline	MGFA- Klassifikation zur Baseline	Region 1	Region 3	Region 5
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Myasthenia gravis Quality of Life-15, revised (MG-QoL-15r)								
Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung des MG-QoL-15r um ≥ 5 Punkte (keine Rescue-Therapie)								
AChR-AK+ zu Woche 52	○	○	○	○	○	○	○	○
MuSK-AK+ zu Woche 26	○	○	○	○	○	○	○	○
Sicherheit								
Gesamtrate: UE								
AChR-AK+ zu Woche 52	○	○	○	○	○	○	○	○
MuSK-AK+ zu Woche 26	○	○	○	○	○	○	○	○
Gesamtrate: SUE								
AChR-AK+ zu Woche 52	○	○	○	○	○	○	○	○
MuSK-AK+ zu Woche 26	○	○	○	○	○	○	○	○
Gesamtrate: Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)								
AChR-AK+ zu Woche 52	○	○	○	○	○	○	○	○
MuSK-AK+ zu Woche 26	○	○	○	○	○	○	○	○
Gesamtrate: Therapieabbruch aufgrund von UE								
AChR-AK+ zu Woche 52	○	○	○	○	○	○	○	○
MuSK-AK+ zu Woche 26	○	○	○	○	○	○	○	○

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

Subgruppe	Alter	Geschlecht	Steroid-behandlung zur Baseline	QMG-Score zur Baseline	MGFA-Klassifikation zur Baseline	Region 1	Region 3	Region 5
Endpunkt								
UE nach SOC/PT ^a , 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								
AChR-AK+ zu Woche 52	○	○	○	○	○	○	○	○
MuSK-AK+ zu Woche 26	○	○	○	○	○	○	○	○
SUE nach SOC/PT ^a , 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								
AChR-AK+ zu Woche 52	○	○	○	○	○	○	○	○
MuSK-AK+ zu Woche 26	○	○	○	○	○	○	○	○
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC/PT ^a , 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								
AChR-AK+ zu Woche 52	○	○	○	○	○	○	○	○
MuSK-AK+ zu Woche 26	○	○	○	○	○	○	○	○
a: 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. ●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n. d. Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. Quellen: (20, 103)								

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-72 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.

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

Tabelle 4-72: Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie MINT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe / Endpunkt	Alter	Geschlecht	Steroid-behandlung zur Baseline	QMG-Score zur Baseline	MGFA-Klassifikation zur Baseline	Region 1	Region 3	Region 5
Mortalität: Todesfälle								
AChR-AK+ zu Woche 52	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
MuSK-AK+ zu Woche 26	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Morbidität								
Myasthenia gravis Activities of Daily Living (MG-ADL)								
Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des MG-ADL um ≥ 4 Punkte (keine Rescue-Therapie)								
AChR-AK+ zu Woche 52	0,6164	0,7211	0,7057	0,2926	0,3482	0,1490	0,0764	n. b.
MuSK-AK+ zu Woche 26	n. b.	0,2433	0,8704	1,0000	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Anteil an Patientinnen und Patienten mit minimaler Symptomausprägung im MG-ADL (MG-ADL = 0 oder 1) (keine Rescue-Therapie)								
AChR-AK+ zu Woche 52	0,4143	0,6278	0,6173	1,0000	0,7211	0,3028	0,2235	n. b.
MuSK-AK+ zu Woche 26	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Quantitativer Myasthenia gravis (QMG)								
Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des QMG um ≥ 6 Punkte (keine Rescue-Therapie)								
AChR-AK+ zu Woche 52	0,3050	1,0000	0,6992	1,0000	n. b.	0,6805	0,4407	n. b.
MuSK-AK+ zu Woche 26	n. b.	0,4970	0,1522	0,9184	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.

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

Subgruppe	Alter	Geschlecht	Steroid- behandlung zur Baseline	QMG-Score zur Baseline	MGFA- Klassifikation zur Baseline	Region 1	Region 3	Region 5
Endpunkt								
Myasthenia gravis Composite (MGC)								
Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung des MGC um ≥ 8 Punkte (keine Rescue-Therapie)								
AChR-AK+ zu Woche 52	1,0000	0,0179	1,0000	0,2981	n. b.	0,0029	0,0046	n. b.
MuSK-AK+ zu Woche 26	n. b.	0,4937	1,0000	1,0000	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Exazerbationen und myasthene Krisen								
Anteil an Patientinnen und Patienten mit Exazerbationen (Treatment-policy Strategie)								
AChR-AK+ zu Woche 52	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	0,3263	0,5605	0,3334	n. b.
MuSK-AK+ zu Woche 26	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Zeit bis zur ersten Exazerbation (Treatment-policy Strategie)								
AChR-AK+ zu Woche 52	0,9244	0,8159	0,6323	0,8812	0,5669	0,8544	0,3118	n. b.
MuSK-AK+ zu Woche 26	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Jährliche Exazerbationsrate (Treatment-policy Strategie)								
AChR-AK+ zu Woche 52	0,1970	0,8305	0,9817	0,7909	0,5369	0,6580	0,2096	n. b.
MuSK-AK+ zu Woche 26	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Rescue-Therapien								
Anteil an Patientinnen und Patienten Rescue-Therapie								
AChR-AK+ zu Woche 52	1,0000	1,0000	1,0000	0,6732	0,3995	0,2154	0,2524	n. b.
MuSK-AK+ zu Woche 26	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

Subgruppe	Alter	Geschlecht	Steroid- behandlung zur Baseline	QMG-Score zur Baseline	MGFA- Klassifikation zur Baseline	Region 1	Region 3	Region 5
Endpunkt								
Zeit bis zur ersten Rescue-Therapie (Treatment-policy Strategie)								
AChR-AK+ zu Woche 52	0,9472	0,9852	0,8012	0,5255	0,6778	0,3766	0,2110	n. b.
MuSK-AK+ zu Woche 26	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Steroid-Reduktion								
Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Steroid-Reduktion auf ≤ 5 mg bei einer Steroid-Dosis von > 5 mg zur Baseline								
AChR-AK+ zu Woche 52	0,4721	1,0000	0,5165	n. b.	n. b.	n. b.	1,0000	n. b.
MuSK-AK+ zu Woche 26	n. b.	0,9138	0,9454	0,9203	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Steroid-Reduktion um ≥ 50 % bei einer Steroid-Dosis von > 5 mg zur Baseline								
AChR-AK+ zu Woche 52	1,0000	0,4494	0,5791	1,0000	n. b.	n. b.	0,7121	n. b.
MuSK-AK+ zu Woche 26	n. b.	1,0000	0,6136	1,0000	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Hospitalisierung								
Hospitalisierung (Treatment-policy Strategie)								
AChR-AK+ zu Woche 52	1,0000	0,7204	0,4448	0,7087	0,8449	0,3482	0,1510	n. b.
MuSK-AK+ zu Woche 26	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Patient Global Impression of Change (PGIC)								
Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung im PGIC (Composite Strategie; Kategorien: sehr stark verbessert oder stark verbessert)								
AChR-AK+ zu Woche 52	0,2743	0,2710	0,1087	1,0000	n. b.	n. b.	0,0109	n. b.
MuSK-AK+ zu Woche 26	n. b.	1,0000	1,0000	0,5363	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.

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

Subgruppe	Alter	Geschlecht	Steroid- behandlung zur Baseline	QMG-Score zur Baseline	MGFA- Klassifikation zur Baseline	Region 1	Region 3	Region 5
Endpunkt								
Neuro-QoL Fatigue								
Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung des Neuro-QoL Fatigue um ≥ 12 Punkte (keine Rescue-Therapie)								
AChR-AK+ zu Woche 52	1,000	0,4693	1,0000	1,0000	0,4995	0,2824	0,1302	n. b.
MuSK-AK+ zu Woche 26	n. b.	0,0608	0,2032	0,2537	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Myasthenia gravis Quality of Life-15, revised (MG-QoL-15r)								
Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung des MG-QoL-15r um ≥ 5 Punkte (keine Rescue-Therapie)								
AChR-AK+ zu Woche 52	1,0000	0,0349	0,2648	0,4821	0,2962	0,1914	0,1417	n. b.
MuSK-AK+ zu Woche 26	n. b.	0,0480	1,0000	1,0000	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Sicherheit								
Gesamtrate: UE								
AChR-AK+ zu Woche 52	0,3772	0,4807	1,0000	0,4767	1,0000	0,1429	0,0314	n. b.
MuSK-AK+ zu Woche 26	n. b.	0,1345	0,5563	1,0000	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Gesamtrate: SUE								
AChR-AK+ zu Woche 52	1,0000	0,6236	0,6525	0,6470	n. b.	0,6314	0,5639	n. b.
MuSK-AK+ zu Woche 26	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Gesamtrate: Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)								
AChR-AK+ zu Woche 52	1,0000	1,0000	0,6501	1,0000	0,5026	0,2712	0,2820	n. b.
MuSK-AK+ zu Woche 26	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

Subgruppe	Alter	Geschlecht	Steroid- behandlung zur Baseline	QMG-Score zur Baseline	MGFA- Klassifikation zur Baseline	Region 1	Region 3	Region 5
Endpunkt								
Gesamtrate: Therapieabbruch aufgrund von UE								
AChR-AK+ zu Woche 52	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
MuSK-AK+ zu Woche 26	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
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								
AChR-AK+ zu Woche 52	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
MuSK-AK+ zu Woche 26 SOC: Erkrankungen des Nervensystems	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
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.								
AChR-AK+ zu Woche 52	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
MuSK-AK+ zu Woche 26	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.								
AChR-AK+ zu Woche 52	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
MuSK-AK+ zu Woche 26	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
n.b.: Nicht durchgeführt bzw. nicht berechenbar aufgrund zu geringer Ereigniszahl bzw. Patientenzahl in der Analyse. 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. Statistisch signifikante Interaktionsterme (p-Wert $< 0,05$) sind in Fettdruck markiert. Datenschnitt: 28.05.2024 Quelle: (20)								

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 4-71 zeigt die Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Studie MINT. In Tabelle 4-72 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 von 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 (113, 114). Es wurden insgesamt 143 Subgruppenanalysen durchgeführt. Bei dem gewählten Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ ist daher mit ca. 7,2 falsch-positiven Interaktionstests (Fehler 1. Art) zu rechnen. Insgesamt sind bei 7 Subgruppenanalysen die Interaktionstests als statistisch signifikant berichtet.

4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen Myasthenia gravis Composite (MGC) – RCT

Tabelle 4-73: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den „Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung des MGC um ≥ 8 Punkte (keine Rescue-Therapie)“

Subgruppe	Inebilizumab		Placebo		Inebilizumab vs. Placebo		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR ^a [95 %-KI] p-Wert	OR ^b [95 %-KI] p-Wert	RD ^b [95 %-KI] p-Wert
Verbesserung des MGC um ≥ 8 Punkte (keine Rescue-Therapie), AChR-Antikörper-positive Population zu Woche 52							
Subgruppe: Geschlecht (männlich vs. weiblich) – Interaktions-p-Wert: 0,0179^c							
Männlich	27	12 (44,4)	39	16 (41,0)	1,08 [0,60; 1,88] 0,8051	0,91 [0,31; 2,67] 0,8612	-2,35 [-28,62; 23,92] 0,8609
Weiblich	51	30 (58,8)	40	7 (17,5)	3,36 [1,74; 6,94] < 0,0001	9,15 [3,00; 27,90] < 0,0001	46,82 [27,35; 66,29] < 0,0001
Subgruppe: Region 1 (Asien vs. Europa (inkl. Israel) vs. Nordamerika vs. Rest der Welt) – Interaktions-p-Wert: 0,0029^c							
Asien	25	13 (52,0)	32	14 (43,8)	1,19 [0,68; 2,05] 0,5994	1,23 [0,42; 3,60] 0,7030	5,19 [-21,46; 31,84] 0,7029
Europa (inkl. Israel)	32	19 (59,4)	33	3 (9,1)	6,53 [2,39; 19,47] < 0,0001	14,52 [3,44; 61,23] 0,0003	54,04 [29,16; 78,92] < 0,0001
Nordamerika	14	5 (35,7)	11	6 (54,5)	0,65 [0,27; 1,58] 0,4347	0,72 [0,11; 4,93] 0,7388	-8,13 [-55,75; 39,48] 0,7378
Rest der Welt	7	5 (71,4)	3	0 (0,0)	5,50 [0,93; 53,27] 0,1667	n. b. [n. b.; n. b.] n. b.	n. b. [n. b.; n. b.] n. b.
Subgruppe: Region 3 (EU vs. nicht-EU) – Interaktions-p-Wert: 0,0046^c							
EU	32	19 (59,4)	33	3 (9,1)	6,53 [2,39; 19,47] < 0,0001	14,52 [3,44; 61,23] 0,0003	54,04 [29,16; 78,92] < 0,0001
Nicht-EU	46	23 (50,0)	46	20 (43,5)	1,15 [0,74; 1,80] 0,6763	1,42 [0,60; 3,39] 0,4257	8,78 [-12,71; 30,28] 0,4233

Subgruppe	Inebilizumab		Placebo		Inebilizumab vs. Placebo		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR ^a [95 %-KI] p-Wert	OR ^b [95 %-KI] p-Wert	RD ^b [95 %-KI] p-Wert
<p>Die letzte nicht fehlende, gültige Bewertung vor oder am Tag der ersten Dosis wurde als Baseline herangezogen. In der Analyse „keine Rescue-Therapie“ wurden Patientinnen und Patienten, die vor dem Ende der RCP aus der Studie ausschieden, oder zwischen Tag 28 und dem Ende der RCP eine Rescue-Therapie in Anspruch nahmen, als non-Responder gewertet.</p> <p>a: Das 95 %-KI für das RR basiert auf den KI-Grenzen nach Miettinen-Nurminen ohne Standard-Bias-Korrekturfaktor; der p-Wert basiert auf dem exakten Test nach Fisher. Wenn die Nullzellenkorrektur angewendet wird, basiert das jeweilige 95 %-KI für RR 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>b: Basierend auf einer logistischen Regression mit den Kovariaten Behandlung (Inebilizumab oder Placebo), Steroid-Gebrauch zu Studienbeginn (tägliche Dosis ≤ 5 mg vs. > 5 mg), QMG-Score zu Studienbeginn (QMG ≤ 15 vs. QMG ≥ 16), MG-ADL-Score zu Studienbeginn und MGC-Score zu Studienbeginn.</p> <p>c: Der Interaktions-p-Wert basiert auf dem exakten Zelen-Test für das OR. Wenn die Nullzellenkorrektur angewendet wird, basiert der Interaktions-p-Wert auf dem Breslow-Day-Test für Homogenität für das OR nach der Nullzellenkorrektur.</p> <p>Studie MINT, RCP, FAS, Datenschnitt: 28.05.2024</p> <p>Quelle: (20)</p>							

Für die Subgruppen Geschlecht (männlich vs. weiblich), Region 1 (Asien vs. Europa [inkl. Israel] vs. Nordamerika vs. Rest der Welt) und Region 3 (EU vs. nicht-EU) zeigten sich statistisch signifikante Interaktions-p-Werte (Geschlecht: p-Wert = 0,0179; Region 1: p-Wert = 0,0029; Region 3: p-Wert = 0,0046) für die Analyse des „Anteils an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung des MGC um ≥ 8 Punkte (keine Rescue-Therapie)“ in der AChR-Antikörper-positiven Population.

Der Effekt für weibliche Patienten ist statistisch signifikant (p-Wert $< 0,0001$); für männliche Patienten zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (p-Wert = 0,8051) zwischen den Behandlungen. Die Effekte in beiden Subgruppen sind gleichgerichtet zur Hauptanalyse, sodass von einer nicht fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Der Effekt für die Patientinnen und Patienten aus der Region „Europa (inkl. Israel)“ ist statistisch signifikant (p-Wert $< 0,0001$) und gleichgerichtet zur Hauptanalyse; für die Patientinnen und Patienten aus den Regionen „Asien“, „Nordamerika“ und „Rest der Welt“ zeigten sich keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede (Asien: p-Wert = 0,5994; Nordamerika: p-Wert = 0,4347; Rest der Welt: p-Wert = 0,1667). Da die Effekte für Patientinnen und Patienten aus den Regionen „Asien“, „Nordamerika“ und „Rest der Welt“ nicht statistisch signifikant sind, wird von einer nicht fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Der Effekt für Patientinnen und Patienten aus der Region „EU“ ist statistisch signifikant (p-Wert $< 0,0001$); für Patientinnen und Patienten aus der Region „nicht-EU“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (p-Wert = 0,6763) zwischen den Behandlungen. Die

Effekte sind in beiden Subgruppen gleichgerichtet zur Hauptanalyse, sodass von einer nicht fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen Patient Global Impression of Change (PGIC) – RCT

Tabelle 4-74: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den „Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung im PGIC (Composite Strategie; Kategorien: sehr stark verbessert oder stark verbessert)“

Subgruppe	Inebilizumab		Placebo		Inebilizumab vs. Placebo		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR ^a [95 %-KI] p-Wert	OR ^b [95 %-KI] p-Wert	RD ^b [95 %-KI] p-Wert
Verbesserung im PGIC (Composite Strategie; Kategorien: sehr stark verbessert oder stark verbessert), AChR-Antikörper-positive Population zu Woche 52							
Subgruppe: Region 3 (EU vs. nicht-EU) – Interaktions-p-Wert: 0,0109^c							
EU	31	18 (58,1)	29	2 (6,9)	8,42 [2,52; 31,14] < 0,0001	16,55 [3,34; 81,98] 0,0006	52,70 [26,39; 79,01] < 0,0001
Nicht-EU	43	27 (62,8)	37	18 (48,6)	1,29 [0,87; 1,98] 0,2600	1,65 [0,67; 4,09] 0,2759	12,41 [-9,75; 34,58] 0,2724
<p>Die letzte nicht fehlende, gültige Bewertung vor oder am Tag der ersten Dosis wurde als Baseline herangezogen. Für Patientinnen und Patienten, die zwischen Tag 28 und dem Ende der RCP eine Rescue-Therapie in Anspruch nahmen, wurden für die Analyse anhand der „Composite Strategie“ die am oder nach dem Beginn der Rescue-Therapie erhobenen Daten anhand der schlechtesten Beobachtung der Patientin oder des Patienten imputiert.</p> <p>a: Das 95 %-KI für das RR basiert auf den KI-Grenzen nach Miettinen-Nurminen ohne Standard-Bias-Korrekturfaktor; der p-Wert basiert auf dem exakten Test nach Fisher. Wenn die Nullzellenkorrektur angewendet wird, basiert das jeweilige 95 %-KI für RR 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>b: Basierend auf einer logistischen Regression mit den Kovariaten Behandlung (Inebilizumab oder Placebo), Steroid-Gebrauch zu Studienbeginn (tägliche Dosis ≤ 5 mg vs. > 5 mg), QMG-Score zu Studienbeginn (QMG ≤ 15 vs. QMG ≥ 16), MG-ADL-Score zu Studienbeginn zu Studienbeginn.</p> <p>c: Der Interaktions-p-Wert basiert auf dem exakten Zelen-Test für das OR. Wenn die Nullzellenkorrektur angewendet wird, basiert der Interaktions-p-Wert auf dem Breslow-Day-Test für Homogenität für das OR nach der Nullzellenkorrektur.</p> <p>Studie MINT, RCP, FAS, Datenschnitt: 28.05.2024</p> <p>Quelle: (20)</p>							

Für die Subgruppe Region 3 (EU vs. nicht-EU) zeigte sich ein statistisch signifikanter Interaktions-p-Wert von 0,0109 für die Analyse des „Anteils an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung im PGIC (Composite Strategie; Kategorien: sehr stark verbessert oder stark verbessert)“ in der AChR-Antikörper-positiven Population. Der Effekt für Patientinnen und Patienten aus der Region „EU“ ist statistisch signifikant (p-Wert < 0,0001); für Patientinnen und Patienten aus der Region „nicht-EU“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied

(p-Wert = 0,2600) zwischen den Behandlungen. Die Effekte in beiden Subgruppen sind gleichgerichtet zur Hauptanalyse, sodass von einer nicht fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen MG-QoL-15r – RCT

Tabelle 4-75: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den „Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung des MG-QoL-15r um ≥ 5 Punkte (keine Rescue-Therapie)“

Subgruppe	Inebilizumab		Placebo		Inebilizumab vs. Placebo		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR ^a [95 %-KI] p-Wert	OR ^b [95 %-KI] p-Wert	RD ^b [95 %-KI] p-Wert
Verbesserung des MG-QoL-15r um ≥ 5 Punkte (keine Rescue-Therapie), AChR-Antikörper-positive Population zu Woche 52							
Subgruppe: Geschlecht (männlich vs. weiblich) – Interaktions-p-Wert: 0,0349^c							
Männlich	27	9 (33,3)	39	14 (35,9)	0,93 [0,46; 1,78] 1,0000	1,06 [0,34; 3,24] 0,9226	1,27 [-24,48; 27,03] 0,9227
Weiblich	52	27 (51,9)	39	7 (17,9)	2,89 [1,48; 6,02] 0,0010	4,90 [1,79; 13,41] 0,0020	35,37 [15,76; 54,99] 0,0004
Verbesserung des MG-QoL-15r um ≥ 5 Punkte (keine Rescue-Therapie), MuSK-Antikörper-positive Population zu Woche 26							
Subgruppe: Geschlecht (männlich vs. weiblich) – Interaktions-p-Wert: 0,0480^c							
Männlich	5	1 (20,0)	7	4 (57,1)	0,35 [0,06; 1,56] 0,2929	n. b. [n. b.; n. b.] n. b.	n. b. [n. b.; n. b.] n. b.
Weiblich	19	14 (73,7)	15	5 (33,3)	2,21 [1,13; 5,02] 0,0359	3,87 [0,79; 19,10] 0,0963	31,51 [-4,13; 67,15] 0,0831

Subgruppe	Inebilizumab		Placebo		Inebilizumab vs. Placebo		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR ^a [95 %-KI] p-Wert	OR ^b [95 %-KI] p-Wert	RD ^b [95 %-KI] p-Wert
<p>Die letzte nicht fehlende, gültige Bewertung vor oder am Tag der ersten Dosis wurde als Baseline herangezogen. In der Analyse „keine Rescue-Therapie“ wurden Patientinnen und Patienten, die vor dem Ende der RCP aus der Studie ausschieden, oder zwischen Tag 28 und dem Ende der RCP eine Rescue-Therapie in Anspruch nahmen, als non-Responder gewertet.</p> <p>a: Das 95 %-KI für das RR basiert auf den KI-Grenzen nach Miettinen-Nurminen ohne Standard-Bias-Korrekturfaktor; der p-Wert basiert auf dem exakten Test nach Fisher. Wenn die Nullzellenkorrektur angewendet wird, basiert das jeweilige 95 %-KI für RR 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>b: Basierend auf einer logistischen Regression mit den Kovariaten Behandlung (Inebilizumab oder Placebo), Steroid-Gebrauch zu Studienbeginn (tägliche Dosis ≤ 5 mg vs. > 5 mg), QMG-Score zu Studienbeginn (QMG ≤ 15 vs. QMG ≥ 16), MG-ADL-Score zu Studienbeginn und MG-QoL-15r-Score zu Studienbeginn.</p> <p>c: Der Interaktions-p-Wert basiert auf dem exakten Zelen-Test für das OR. Wenn die Nullzellenkorrektur angewendet wird, basiert der Interaktions-p-Wert auf dem Breslow-Day-Test für Homogenität für das OR nach der Nullzellenkorrektur.</p> <p>Studie MINT, RCP, FAS, Datenschnitt: 28.05.2024</p> <p>Quelle: (20)</p>							

Für die Subgruppe Geschlecht (weiblich vs. männlich) zeigte sich ein statistisch signifikanter Interaktions-p-Wert von 0,0349 für die Analyse des „Anteils an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung des MG-QoL-15r um ≥ 5 Punkte (keine Rescue-Therapie)“ in der AChR-Antikörper-positiven Population. Der Effekt für weibliche Patienten ist statistisch signifikant (p-Wert = 0,0010) und gleichgerichtet zur Hauptanalyse; für männliche Patienten zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (p-Wert = 1,0000) zwischen den Behandlungen. Da der Effekt für männliche Patienten nicht statistisch signifikant ist, wird von einer nicht fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Für die Subgruppe Geschlecht (weiblich vs. männlich) zeigte sich ein statistisch signifikanter Interaktions-p-Wert von 0,0480 für die Analyse des „Anteils an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung des MG-QoL-15r um ≥ 5 Punkte (keine Rescue-Therapie)“ in der MuSK-Antikörper-positiven Population. Der Effekt für weibliche Patienten ist statistisch signifikant (p-Wert = 0,0359) und gleichgerichtet zur Hauptanalyse; für männliche Patienten zeigte sich auch hier kein statistisch signifikanter Unterschied (p-Wert = 0,2929) zwischen den Behandlungen. Da der Effekt für männliche Patienten nicht statistisch signifikant ist, wird von einer nicht fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalysen Sicherheitsrelevante Endpunkte – RCT

Tabelle 4-76: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den „Gesamtrate von UE“

Subgruppe	Inebilizumab		Placebo		Inebilizumab vs. Placebo		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR ^a [95 %-KI] p-Wert	OR ^a [95 %-KI]	RD ^a [95 %-KI]
Gesamtrate: UE, AChR-Antikörper-positive Population zu Woche 52							
Subgruppe: Region 3 (EU vs. nicht-EU) – Interaktions-p-Wert: 0,0314^b							
EU	37	23 (62,2)	40	28 (70,0)	0,89 [0,63; 1,23] 0,4819	0,70 [0,28; 1,80]	-7,84 [-28,44; 13,17]
Nicht-EU	58	54 (93,1)	55	42 (76,4)	1,22 [1,05; 1,48] 0,0172	4,18 [1,33; 13,04]	16,74 [3,79; 30,49]
<p>a: Das 95 %-KI für das RR, OR und RD basiert auf den KI-Grenzen nach Miettinen-Nurminen ohne Standard-Bias-Korrekturfaktor; der p-Wert basiert auf dem exakten Test nach Fisher.</p> <p>b: Der Interaktions-p-Wert basiert auf dem exakten Zelen-Test für das OR. Wenn die Nullzellenkorrektur angewendet wird, basiert der Interaktions-p-Wert auf dem Breslow-Day-Test für Homogenität für das OR nach der Nullzellenkorrektur.</p> <p>Studie MINT, RCP, FAS, Datenschnitt: 28.05.2024</p> <p>Quelle: (20)</p>							

Für die Subgruppe Region 3 (EU vs. nicht-EU) zeigte sich ein statistisch signifikanter Interaktions-p-Wert von 0,0314 für die Analyse der „Gesamtraten von UE“ in der AChR-Antikörper-positiven Population. Der Effekt für Patientinnen und Patienten aus der Region „nicht-EU“ ist statistisch signifikant (p-Wert = 0,0172) und gleichgerichtet zur Hauptanalyse. Für Patientinnen und Patienten aus der Region „EU“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (p-Wert = 0,4819) zwischen den Behandlungen. Da der Effekt für Patientinnen und Patienten aus der Region „EU“ nicht statistisch signifikant ist, 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 4-77: 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 4-78: 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 4-79: 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 4-80: 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 4-81: 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 4-82: 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 4-83: 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 4-84: 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 4-85: 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-Dossier 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 4-86: 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 4-87: 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.

Für die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Inebilizumab als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit gMG gegenüber der ZVT liegt keine RCT vor. Daher wurde die randomisierte, placebokontrollierte Zulassungsstudie MINT als best-verfügbare Evidenz herangezogen, um den Zusatznutzen von Inebilizumab für die AChR-Antikörper-positive und die MuSK-Antikörper-positive Population einzuordnen.

Evidenzstufe

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

Studienqualität

Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität der Zulassungsstudie MINT wurden anhand des CONSORT überprüft und als hoch eingestuft (Anhang 4-E). Die Studie wurde während der 26-wöchigen RCP (MuSK-Antikörper-positive Population) bzw. 52-wöchigen RCP (AChR-Antikörper-positive Population) doppelblind durchgeführt, sodass sowohl Patientinnen und Patienten als auch Endpunkterheberinnen und -erheber verblindet waren. Im Anschluss an die RCP erfolgte die OLP für die Untersuchung der Langzeittherapie mit Inebilizumab. 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 bzw. im Sinne eines modifizierten ITT-Analysesets (für die Steroid-Reduktion) ausgewertet. Die Rücklaufquoten bezogen auf den Anteil an Patientinnen und Patienten, die die Bewertung bei der jeweiligen Visite abschließen konnten, waren ausreichend hoch. 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 einzuschätzen.

Validität der Endpunkte

Zur Quantifizierung des Zusatznutzens für Inebilizumab wurden patientenrelevante Endpunkte berücksichtigt, die im Rahmen der Studie MINT standardisiert mittels adäquater, valider Methoden und Instrumente erhoben wurden. Die Patientenrelevanz sowie Validität der eingeschlossenen Endpunkte ist 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 MINT abgeleitet. Unter Berücksichtigung des Evidenzlevels der herangezogenen Nachweise, der hohen Qualität der betrachteten Studie und der Validität der betrachteten Endpunkte wären die Aussagen zum Ausmaß des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens hinsichtlich ihrer Aussagesicherheit als Hinweis einzustufen.

Es liegt keine direktvergleichende RCT gegenüber der ZVT vor, sodass zur Einordnung des Zusatznutzens von Inebilizumab die Zulassungsstudie herangezogen wird. Denn bei Endpunkten mit deutlichen Behandlungseffekten kann auch anhand einer placebokontrollierten Studie von einem Vorteil gegenüber dem Versorgungsstandard ausgegangen werden. Die Aussagesicherheit der Nachweise beschränkt sich hierdurch auf einen **Anhaltspunkt**.

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 gMG ist eine chronische, potenziell lebensbedrohliche Autoimmunerkrankung, bei der Autoantikörper die neuromuskuläre Signalübertragung beeinträchtigen und so das Leitsymptom einer belastungsabhängigen Muskelschwäche hervorrufen (3, 4). In den meisten Fällen sind die Autoantikörper gegen den AChR gerichtet, seltener gegen MuSK oder andere Zielstrukturen (2, 5-13). Die gMG tritt weltweit auf und betrifft Menschen aller Ethnien und Altersgruppen.

Die Muskelschwäche kann die bulbäre Muskulatur, Kopfhalt- und Rumpfmuskulatur, die Extremitäten- sowie die Atemmuskulatur betreffen (2). Viele Patientinnen und Patienten berichten zudem von einer ausgeprägten Fatigue, die die körperliche Belastbarkeit zusätzlich einschränkt (14-16). Besonders kritisch sind Exazerbationen bzw. myasthene Krisen, die durch eine akute Ateminsuffizienz gekennzeichnet sind und eine intensivmedizinische Betreuung erfordern (2, 17, 18). Die Kombination aus chronischer Muskelschwäche, Fatigue und der Gefahr akuter Verschlechterungen führt häufig zu erheblichen Einschränkungen im Alltag und beeinträchtigt die Lebensqualität der Betroffenen (14, 16).

Eine anhaltende Krankheitskontrolle mit stabiler Remission bzw. minimaler Krankheitsaktivität, die Vermeidung von Exazerbationen bzw. myasthenen Krisen sowie der Erhalt der Lebensqualität stellen die Therapieziele der gMG dar (2). Zudem soll eine möglichst geringe Belastung durch die Therapie erreicht werden. Gemäß aktueller deutscher S2k-Leitlinie ist bei hoher Krankheitsaktivität bzw. Krankheitschwere (inkl. therapierefraktärer Fälle) eine Zusatzbehandlung durch moderne Biologika zur Standardtherapie indiziert (2). Dennoch besteht weiterhin – trotz etablierter Zusatzbehandlungen – bei einer hochaktiven gMG, insbesondere bei Patientinnen und Patienten, die auf die derzeit verfügbaren Therapien nur unzureichend ansprechen, ein ungedeckter therapeutischer Bedarf (2, 5, 6). Denn weiterhin sind wirksame und sichere Behandlungsstrategien notwendig, um eine stabile Remission zu erreichen und die Versorgung für die Patientinnen und Patienten nachhaltig zu verbessern.

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, 115-118). Inebilizumab ist seit 2022 auf dem deutschen Markt verfügbar und seine Wirksamkeit und Verträglichkeit wurden neben der gMG auch in den weiteren zugelassenen Anwendungsgebieten innerhalb der NMOSD sowie der Immunglobulin G4-assoziierten Erkrankung (immunoglobulin G4-related disease, IgG4-RD) bestätigt (1).

Die Ergebnisse der Studie MINT, anhand derer das Ausmaß des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Inebilizumab bei Patientinnen und Patienten mit hochaktiver gMG eingeordnet wird, sind in Tabelle 4-88 zusammengefasst. Die Dauer der RCP betrug 52 Wochen für die AChR-Antikörper-positive Population und 26 Wochen für die MuSK-Antikörper-positive Population.

Tabelle 4-88: Zusammenfassung der Ergebnisse zum Zusatznutzen von Inebilizumab aus der Studie MINT

Kategorie Endpunkte	Population	Inebilizumab vs. Placebo Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzen gegenüber Placebo
Mortalität			
Todesfälle ^a	AChR-AK+	RR: 0,50 [0,07; 3,76] 1,0000	AChR-AK+: Zusatznutzen nicht belegt
	MuSK-AK+	RR: n. b.	MuSK-AK+: Zusatznutzen nicht bewertbar
Morbidität			
Myasthenia gravis Activities of Daily Living (MG-ADL)			
Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des MG- ADL um ≥ 4 Punkte (keine Rescue-Therapie)	AChR-AK+	RR: 2,35 [1,40; 3,30] 0,0053	AChR-AK+: Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
	MuSK-AK+	RR: 1,47 [0,41; 2,54] 0,3828	
Anteil an Patientinnen und Patienten mit minimaler Symptomausprägung im MG-ADL (MG-ADL = 0 oder 1) (keine Rescue- Therapie)	AChR-AK+	RR: 5,27 [0,47; 10,07] 0,0811	MuSK-AK+: Zusatznutzen nicht belegt
	MuSK-AK+	RR: n. b. OR ^b : 1,12 [0,20; 6,27] 0,8959	
Quantitativer Myasthenia gravis (QMG)			
Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des QMG um ≥ 6 Punkte (keine Rescue-Therapie)	AChR-AK+	RR: 2,79 [1,38; 4,19] 0,0127	AChR-AK+: Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
	MuSK-AK+	RR: n. b. OR ^b : 2,74 [0,66; 11,46] 0,1710	MuSK-AK+: Zusatznutzen nicht belegt
Myasthenia gravis Composite (MGC)			
Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung des MGC um ≥ 8 Punkte (keine Rescue-Therapie)	AChR-AK+	RR: 1,91 [1,10; 2,71] 0,0269	AChR-AK+: Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
	MuSK-AK+	RR: 1,40 [0,58; 2,22] 0,3355	MuSK-AK+: Zusatznutzen nicht belegt

Kategorie Endpunkte	Population	Inebilizumab vs. Placebo Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzen gegenüber Placebo
Exazerbationen und myasthene Krisen			
Anteil an Patientinnen und Patienten mit Exazerbationen (Treatment-policy Strategie)	AChR-AK+	RR: 0,45 [0,23; 0,67] < 0,0001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
	MuSK-AK+	RR: n. b. OR ^b : 0,15 [0,03; 0,70] 0,0128	
Zeit bis zur ersten Exazerbation (Treatment- policy Strategie)	AChR-AK+	HR: 0,40 [0,23; 0,70] 0,0011	
	MuSK-AK+	HR: 0,21 [0,06; 0,79] 0,0204	
Jährliche Exazerbationsrate (Treatment-policy Strategie)	AChR-AK+	Rate Ratio: 0,36 [0,20; 0,64] 0,0005	
	MuSK-AK+	Rate Ratio: 0,14 [0,04; 0,55] 0,0048	
Rescue-Therapien			
Anteil an Patientinnen und Patienten mit Rescue-Therapie	AChR-AK+	RR: 0,34 [0,12; 0,55] < 0,0001	AChR-AK+: Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
	MuSK-AK+	RR: n. b. OR ^b : 0,15 [0,02; 1,32] 0,0590	
Zeit bis zur ersten Rescue-Therapie (Treatment-policy Strategie)	AChR-AK+	HR: 0,31 [0,16; 0,62] 0,0008	MuSK-AK+: Zusatznutzen nicht belegt
	MuSK-AK+	HR: 0,17 [0,02; 1,45] 0,1054	
Steroid-Reduktion			
Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Steroid-Reduktion auf ≤ 5 mg bei einer Steroid- Dosis von > 5 mg zur Baseline	AChR-AK+	RR: 0,98 [0,91; 1,05] 0,5683	Zusatznutzen nicht belegt
	MuSK-AK+	RR: 1,33 [0,87; 1,78] 0,1615	

Kategorie Endpunkte	Population	Inebilizumab vs. Placebo Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzen gegenüber Placebo
Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Steroid-Reduktion um $\geq 50\%$ bei einer Steroid-Dosis von > 5 mg zur Baseline	AChR-AK+	RR: 1,00 [0,68; 1,31] 0,9769	
	MuSK-AK+	RR: 0,92 [0,42; 1,42] 0,7572	
Hospitalisierung			
Hospitalisierung (Treatment-policy Strategie)	AChR-AK+	RR: 0,44 [0,19; 0,68] < 0,0001	AChR-AK+: Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
	MuSK-AK+	RR: n. b. OR ^b : 0,45 [0,10; 2,10] 0,3170	MuSK-AK+: Zusatznutzen nicht belegt
Patient Global Impression of Change (PGIC)			
Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung im PGIC (Composite Strategie; Kategorien: sehr stark verbessert oder stark verbessert)	AChR-AK+	RR: 1,90 [1,12; 2,68] 0,0245	AChR-AK+: Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
	MuSK-AK+	RR: 1,31 [0,55; 2,07] 0,4226	MuSK-AK+: Zusatznutzen nicht belegt
Neuro-QoL Fatigue			
Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung des Neuro-QoL Fatigue um ≥ 12 Punkte (keine Rescue-Therapie)	AChR-AK+	RR: 1,79 [0,88; 2,70] 0,0890	Zusatznutzen nicht belegt
	MuSK-AK+	RR: 1,27 [0,47; 2,08] 0,5069	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Myasthenia gravis Quality of Life-15, revised (MG-QoL-15r)			
Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung des MG-QoL-15r um ≥ 5 Punkte (keine Rescue-Therapie)	AChR-AK+	RR: 1,74 [0,98; 2,50] 0,0578	Zusatznutzen nicht belegt
	MuSK-AK+	RR: 1,29 [0,61; 1,98] 0,4028	

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

Kategorie Endpunkte	Population	Inebilizumab vs. Placebo Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzen gegenüber Placebo
Sicherheit			
Gesamtraten			
UE	AChR-AK+	RR: 1,10 [0,94; 1,29] 0,2982	Kein zusätzlicher Schaden
	MuSK-AK+	RR: 1,12 [0,79; 1,62] 0,7400	
SUE	AChR-AK+	RR: 0,53 [0,24; 1,17] 0,1812	
	MuSK-AK+	RR: 2,00 [0,28; 14,76] 1,000	
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	AChR-AK+	RR: 0,91 [0,41; 2,00] 1,0000	
	MuSK-AK+	RR: 1,00 [0,19; 5,35] 1,000	
Therapieabbruch aufgrund von UE	AChR-AK+	RR: 2,00 [0,27; 15,13] 1,0000	
	MuSK-AK+	RR: 3,00 [0,26; 35,84] 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			
k. A. ^c	AChR-AK+	k. A. ^c	Kein zusätzlicher Schaden
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	MuSK-AK+	RR: 4,00 [1,10; 15,69] 0,0723	
<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: Alle Todesfälle traten in Indien auf.</p> <p>b: Da das RR nicht berechenbar war, wurde das OR zur Bewertung herangezogen.</p> <p>c: In der AChR-Antikörper-positiven Population zeigt sich für keine SOC und kein PT ein statistisch signifikanter Unterschied (anhand des p-Wertes oder anhand des KI) zwischen den Behandlungen.</p> <p>Quellen: (19, 20)</p>			

Mortalität

Todesfälle wurden in der Studie MINT im Rahmen der sicherheitsrelevanten Endpunkte erhoben. In der AChR-Antikörper-positiven Population sind innerhalb der 52-wöchigen RCP unter der Behandlung mit Inebilizumab 1 Patientin oder Patient und im Placebo-Arm 2 Patientinnen und Patienten verstorben. Das Risiko zu Versterben war unter Inebilizumab um 50 % geringer als im Vergleichsarm (RR: 0,50; 95 %-KI [0,07; 3,76]; p-Wert = 1,0000). In der MuSK-Antikörper-positiven Population kam es innerhalb der 26-wöchigen RCP zu keinem Todesfall, sodass das RR nicht berechenbar ist.

Zusammenfassend lässt sich ableiten, dass der Endpunkt „Todesfälle“ in der Studie MINT nicht aussagekräftig und ein Zusatznutzen in der Endpunktkategorie Mortalität nicht belegt bzw. nicht bewertbar ist.

Morbidität

Eine stabile Remission sowie die Vermeidung von Exazerbationen bzw. myasthenen Krisen sind die primären Ziele bei der Behandlung der hochaktiven gMG. Dies lässt sich nur erreichen, wenn die Krankheitsaktivität durch eine geeignete Therapie langfristig und zuverlässig kontrolliert wird. Die Morbidität wurde anhand der Endpunkte „MG-ADL“, „QMG“, „MGC“, „Exazerbationen und myasthene Krisen“, „Rescue-Therapien“, „Steroid-Reduktion“, „Hospitalisierung“, „PGIC“ und „Neuro-QoL Fatigue“ erfasst.

Myasthenia gravis Activities of Daily Living (MG-ADL)

Der MG-ADL erfasst erkrankungsbedingte, patientenrelevante funktionelle Einschränkungen wie Muskelschwäche, Müdigkeit und Beeinträchtigungen von alltäglichen Aktivitäten (21, 22). Für den „Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des MG-ADL um ≥ 4 Punkte (keine Rescue-Therapie)“ zeigte sich in der AChR-Antikörper-positiven Population unter Inebilizumab ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Placebo (RR: 2,35; 95 %-KI [1,40; 3,30]; p-Wert = 0,0053). Bei 70,9 % der Patientinnen und Patienten, die mit Inebilizumab behandelt wurden, im Vergleich zu 31,6 % im Placebo-Arm, konnte eine entsprechende Verbesserung des MG-ADL erreicht werden – es besteht damit ein erheblicher Vorteil für die Behandlung mit Inebilizumab. In der MuSK-Antikörper-positiven Population lag keine statistisch signifikante entsprechende Verbesserung des MG-ADL vor (RR: 1,47; 95 %-KI [0,41; 2,54]; p-Wert = 0,3828).

Eine minimale Symptomausprägung im MG-ADL (MG-ADL = 0 oder 1) (keine Rescue-Therapie) erreichten in der AChR-Antikörper-positiven Population 32,9 % der Patientinnen und Patienten unter Behandlung mit Inebilizumab im Vergleich zu 6,3 % im Placebo-Arm. Es zeigte sich ein deutlicher numerischer Vorteil zugunsten von Inebilizumab, der Unterschied ist allerdings statistisch nicht signifikant (RR: 5,27; 95 %-KI [0,47; 10,07]; p-Wert = 0,0811). In der MuSK-Antikörper-positiven Population ist der Behandlungsunterschied für den „Anteil an Patientinnen und Patienten mit minimaler Symptomausprägung im MG-ADL (MG-ADL = 0 oder 1) (keine Rescue-Therapie)“ nicht statistisch signifikant (OR: 1,12; 95 %-KI [0,20; 6,27]; p-Wert = 0,8959).

Quantitativer Myasthenia gravis (QMG)

In der Studie MINT wurden die Muskelschwäche und Ermüdbarkeit verschiedener Muskelgruppen mithilfe des QMG quantifiziert und so der Schweregrad der Erkrankung anhand von Beeinträchtigungen der Körperfunktionen abgebildet (23). In der AChR-Antikörper-positiven Population zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung im „Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des QMG um ≥ 6 Punkte (keine Rescue-Therapie)“ (RR: 2,79; 95 %-KI [1,38; 4,19]; p-Wert = 0,0127) von erheblichem Ausmaß. Unter Behandlung mit Inebilizumab wiesen 55,3 % der Patientinnen und Patienten eine entsprechende Verbesserung im QMG auf, verglichen mit 19,5 % unter Placebo. In der MuSK-Antikörper-positiven Population zeigte sich für die entsprechende Verbesserung im QMG kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (OR: 2,74; 95 %-KI [0,66; 11,46]; p-Wert = 0,1710).

Myasthenia gravis Composite (MGC)

Durch den MGC werden klinische Manifestationen und funktionelle Beeinträchtigungen der Erkrankung systematisch erfasst und patientenberichtete Symptome mit von der Prüferärztin oder dem Prüferarzt dokumentierten klinischen Befunden kombiniert (24, 25). In der AChR-Antikörper-positiven Population erreichten unter Behandlung mit Inebilizumab 53,8 % der Patientinnen und Patienten eine Verbesserung des MGC um ≥ 8 Punkte im Vergleich zu 29,1 % im Placebo-Arm. Für den „Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung des MGC um ≥ 8 Punkte (keine Rescue-Therapie)“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied von geringem Ausmaß zwischen den Behandlungsgruppen (RR: 1,91; (95 %-KI [1,10; 2,71]; p-Wert = 0,0269). In der MuSK-Antikörper-positiven Population erwies sich der Behandlungseffekt als nicht statistisch signifikant (RR: 1,40; 95 %-KI [0,58; 2,22]; p-Wert = 0,3355).

Exazerbationen und myasthene Krisen

Akute Verschlechterungen der gMG können zu einer rasch fortschreitenden Schwäche der Atemmuskulatur und damit zu lebensbedrohlichen Zuständen, wie einer myasthenen Krise mit respiratorischer Insuffizienz, führen (2, 17). In der Studie MINT wurden Exazerbationen und myasthene Krisen anhand des Anteils an Patientinnen und Patienten mit Exazerbationen, der Zeit bis zur ersten Exazerbation und der jährlichen Exazerbationsrate untersucht.

In der AChR-Antikörper-positiven Population erlitten bis Woche 52 20,0 % der Patientinnen und Patienten unter Inebilizumab eine Exazerbation, im Vergleich zu 44,1 % im Placebo-Arm. Der „Anteil an Patientinnen und Patienten mit Exazerbationen (Treatment-policy Strategie)“ ist mit Inebilizumab statistisch signifikant verringert (RR: 0,45; 95 %-KI [0,23; 0,67]; p-Wert < 0,0001). Bis Woche 26 trat in der MuSK-Antikörper-positiven Population bei 12,5 % der Patientinnen und Patienten unter Behandlung mit Inebilizumab und bei 45,8 % im Placebo-Arm eine Exazerbation auf. Der Behandlungsunterschied ist ebenfalls statistisch signifikant (OR: 0,15; 95 %-KI [0,03; 0,70]; p-Wert = 0,0128). Dies verdeutlicht in beiden Populationen den erheblichen Behandlungsvorteil von Inebilizumab. Der Vorteil weist für die MuSK-Antikörper-positive Population zudem in Richtung eines dramatischen Effekts.

Für die „Zeit bis zur ersten Exazerbation (Treatment-policy Strategie)“ konnte in der AChR-Antikörper-positiven Population ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der Behandlung mit Inebilizumab gezeigt werden – das Risiko eine Exazerbation zu erleiden wurde gegenüber Placebo um 60 % gesenkt (HR: 0,40; 95 %-KI [0,23; 0,70]; p-Wert = 0,0011). Es besteht damit ein erheblicher Vorteil für die Behandlung mit Inebilizumab. In der MuSK-Antikörper-positiven Population konnte für die Zeit bis zur Exazerbation ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten der Behandlung mit Inebilizumab gezeigt werden – hier wurde das Risiko eine Exazerbation zu erleiden im Vergleich zum Placebo-Arm um 79 % gesenkt (HR: 0,21; 95 %-KI [0,06; 0,79]; p-Wert = 0,0204), was einen beträchtlichen Vorteil aufzeigt.

In der AChR-Antikörper-positiven Population verringerte die Behandlung mit Inebilizumab zudem die „Jährliche Exazerbationsrate (Treatment-policy Strategie)“ statistisch signifikant (Rate Ratio: 0,36; 95 %-KI [0,20; 0,64]; p-Wert = 0,0005). Die Behandlung mit Inebilizumab verringerte auch bei MuSK-Antikörper-positiven Patientinnen und Patienten die jährliche Exazerbationsrate statistisch signifikant (Rate Ratio: 0,14; 95 %-KI [0,04; 0,55]; p-Wert = 0,0048). Insgesamt zeigt sich für beide Populationen ein erheblicher Vorteil durch die Behandlung mit Inebilizumab.

Rescue-Therapien

Eine Rescue-Therapie wird erforderlich, wenn sich der Gesundheitszustand von Patientinnen und Patienten mit gMG akut und deutlich verschlechtert (2, 17). Die Reduktion des Bedarfs an solchen Therapien ist ein wichtiges Ziel, da sie mit einer Verbesserung des klinischen Zustands einhergeht und zugleich das Risiko schwerer Komplikationen, Krankenhausaufenthalte und intensivmedizinischer Maßnahmen senkt.

Bei 11,6 % der Patientinnen und Patienten unter Inebilizumab-Behandlung bzw. 34,4 % im Placebo-Arm war eine Therapie mit IVIG oder Plasmapherese bis Woche 52 erforderlich. Für den „Anteil an Patientinnen und Patienten mit Rescue-Therapie“ ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (RR: 0,34; 95 %-KI [0,12; 0,55]; p-Wert < 0,0001) und damit ein Vorteil von erheblichem Ausmaß für Inebilizumab. Bis Woche 26 erhielten 4,2 % der MuSK-Antikörper-positiven Patientinnen und Patienten unter Inebilizumab-Behandlung und 25,0 % im Placebo-Arm eine Rescue-Therapie. Dieser deutliche numerische Vorteil ist jedoch nicht statistisch signifikant (OR: 0,15; 95 %-KI [0,02; 1,32]; p-Wert = 0,0590).

Für die „Zeit bis zur ersten Rescue-Therapie (Treatment-policy Strategie)“ zeigte sich in der AChR-Antikörper-positiven Population ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Inebilizumab – das Risiko unter Inebilizumab eine Rescue-Therapie zu benötigen war gegenüber Placebo um 69 % verringert (HR: 0,31; 95 %-KI [0,16; 0,62]; p-Wert = 0,0008) und entspricht einem erheblichen Vorteil. In der MuSK-Antikörper-positiven Population war das Risiko eine Rescue-Therapie zu benötigen unter der Behandlung mit Inebilizumab um 83 % niedriger als im Placebo-Arm. Der beobachtete deutliche numerische Vorteil zeigt keine statistische Signifikanz (HR: 0,17; 95 %-KI [0,02; 1,45]; p-Wert = 0,1054).

Steroid-Reduktion

Steroide stellen einen wesentlichen Bestandteil der Standardtherapie der gMG dar. Sie verursachen jedoch bei langfristiger Anwendung erhebliche Nebenwirkungen und erhöhen das Risiko für Begleiterkrankungen (2, 26-29). Die Reduktion der Steroid-Dosis auf Werte unterhalb der sogenannten Cushing-Schwelle ist somit ein weiteres Therapieziel.

Es ergibt sich in der AChR-Antikörper-positiven Population für den „Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Steroid-Reduktion auf ≤ 5 mg bei einer Steroid-Dosis von > 5 mg zur Baseline“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR: 0,98; 95 %-KI [0,91; 1,05]; p-Wert = 0,5683). Auch für den „Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Steroid-Reduktion um ≥ 50 % bei einer Steroid-Dosis von > 5 mg zur Baseline“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (RR: 1,00; 95 %-KI [0,68; 1,31]; p-Wert = 0,9769). Für die MuSK-Antikörper-positiven Patientinnen und Patienten ist der Behandlungseffekt sowohl für die Steroid-Reduktion auf ≤ 5 mg (RR: 1,33; 95 %-KI [0,87; 1,78]; p-Wert = 0,1615), als auch die Steroid-Reduktion um ≥ 50 % (RR: 0,92; 95 %-KI [0,42; 1,42]); p-Wert = 0,7572) statistisch nicht signifikant.

Hospitalisierung

Hospitalisierungen besitzen in der vorliegenden Indikation eine große Patientenrelevanz und wirken sich auch auf das Wohlbefinden der Betroffenen und ihren Angehörigen aus. Die Behandlung mit Inebilizumab führte in der AChR-Antikörper-positiven Population im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Reduktion der Anzahl hospitalisierter Patientinnen und Patienten um mehr als die Hälfte (15 im Vergleich zu 33 Patientinnen und Patienten; RR: 0,44; 95 %-KI [0,19; 0,68]; p-Wert $< 0,0001$) – es besteht damit ein erheblicher Vorteil für die Behandlung mit Inebilizumab. In der MuSK-Antikörper-positiven Population traten unter der Behandlung mit Inebilizumab ebenfalls nur bei halb so vielen Patientinnen und Patienten Hospitalisierungen auf wie unter Placebo (3 im Vergleich zu 6 Patientinnen und Patienten). Dieser Unterschied ist jedoch statistisch nicht signifikant (OR: 0,45; 95 %-KI [0,10; 2,10]; p-Wert = 0,3170).

Patient Global Impression of Change (PGIC)

Der PGIC liefert eine Einschätzung, wie stark die Erkrankung das individuelle Befinden und die Alltagsfähigkeiten der Betroffenen beeinflusst (30, 31). In der AChR-Antikörper-positiven Population erreichten unter Behandlung mit Inebilizumab 60,8 % der Patientinnen und Patienten bzw. mit Placebo 30,3 % eine sehr starke oder starke Verbesserung im PGIC. Der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant (RR: 1,90; 95 %-KI [1,12; 2,68]; p-Wert = 0,0245) und zeigt für den „Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung im PGIC (Composite Strategie; Kategorien: sehr stark verbessert oder stark verbessert)“ einen geringen Vorteil für Inebilizumab auf. Bei den MuSK-Antikörper-positiven Patientinnen und Patienten erwies sich der Behandlungseffekt als statistisch nicht signifikant (RR: 1,31; 95 %-KI [0,55; 2,07]; p-Wert = 0,4226).

Neuro-QoL Fatigue

Patientinnen und Patienten mit gMG leiden häufig unter ausgeprägter Fatigue, welche die funktionellen Einschränkungen durch Muskelschwäche verstärkt und die Bewältigung des Alltags erschwert (16, 32). Der „Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung des Neuro-QoL Fatigue um ≥ 12 Punkte (keine Rescue-Therapie)“ lag in der AChR-Antikörper-positiven Population bei 39,2 % im Inebilizumab-Arm und bei 23,1 % im Placebo-Arm. Trotz des beobachteten, deutlichen numerischen Vorteils wurde keine statistische Signifikanz erreicht (RR: 1,79; 95 %-KI [0,88; 2,70]; p-Wert = 0,0890). Für Patientinnen und Patienten mit MuSK-Antikörper-positiver gMG erwies sich der Behandlungseffekt als statistisch nicht signifikant (RR: 1,27; 95 %-KI [0,47; 2,08]; p-Wert = 0,5069).

Gesamtschau zur Endpunktkategorie Morbidität

AChR-Antikörper-positive Population

In der MINT-Studie zeigte sich bei Patientinnen und Patienten mit AChR-Antikörper-positiver gMG unter der Behandlung mit Inebilizumab über 52 Wochen gegenüber Placebo eine deutliche Verbesserung der funktionellen Einschränkungen (MG-ADL), der Muskelkraft (QMG) sowie des MGC-Scores. Die Therapie führte zu einer klinisch relevanten Symptomreduktion und deutlicher Steigerung der Alltagsfunktionen.

Darüber hinaus wurde das Risiko von Exazerbationen bzw. myasthenen Krisen um 60 % gegenüber Placebo gesenkt und Exazerbationen traten zudem wesentlich später auf. Das Risiko, eine Rescue-Therapie (IVIg oder Plasmapherese) zu erhalten, verringerte sich um 69 % gegenüber Placebo. Es konnte zudem eine deutliche Reduktion von Hospitalisierungen erreicht werden.

Auch die patientenberichteten Ergebnisse des PGIC belegten einen signifikanten Vorteil hinsichtlich des individuell empfundenen Gesundheitszustands. Insgesamt resultiert für die AChR-Antikörper-positive Population ein erheblicher Vorteil in der Endpunktkategorie Morbidität.

MuSK-Antikörper-positive Population

In der MINT-Studie zeigten Patientinnen und Patienten mit MuSK-Antikörper-positiver gMG trotz kleiner Stichprobe und 26-wöchiger Beobachtungsdauer signifikante Behandlungseffekte hinsichtlich Exazerbationen und myasthenen Krisen. Unter Inebilizumab wurde das Risiko von Exazerbationen um 79 % gegenüber Placebo reduziert und deren Auftreten zudem deutlich verzögert. Dieser Vorteil weist in Richtung eines dramatischen Effekts.

Für den Erhalt einer Rescue-Therapie ergab sich ein deutlicher numerischer Vorteil (Risiko-reduktion um 83 % gegenüber Placebo) zugunsten von Inebilizumab. Weitere Endpunkte zeigten keine statistisch signifikanten Effekte, was auf die geringe Fallzahl und damit eingeschränkte statistische Aussagekraft zurückzuführen ist. Zusammenfassend resultiert für die MuSK-Antikörper-positive Population ein beträchtlicher Vorteil in der Endpunktkategorie Morbidität.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie MINT wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des patientenberichteten Fragebogens MG-QoL-15r zur Beurteilung des allgemeinen Gesundheitszustands sowie krankheitsspezifischer Einschränkungen bei gMG untersucht.

Myasthenia gravis Quality of Life-15, revised (MG-QoL-15r)

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des „Anteils an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung des MG-QoL-15r um ≥ 5 Punkte (keine Rescue-Therapie)“ bewertet. In der AChR-Antikörper-positiven Population konnte bei 45,6 % der Patientinnen und Patienten, die mit Inebilizumab behandelt wurden, im Vergleich zu 26,9 % im Placebo-Arm eine entsprechende Verbesserung des MG-QoL-15r erreicht werden. Dieser deutliche numerische Vorteil zugunsten von Inebilizumab ist statistisch nicht signifikant (RR: 1,74; 95 %-KI [0,98; 2,50]; p-Wert = 0,0578). In der MuSK-Antikörper-positiven Population war der Behandlungseffekt statistisch nicht signifikant (RR: 1,29; 95 %-KI [0,61; 1,98]; p-Wert = 0,4028).

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 MINT zur Behandlung erwachsener gMG-Patientinnen und -Patienten mit Inebilizumab als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie traten keine neuen sicherheitsrelevanten Aspekte auf. Insgesamt wurden in der Studie MINT nur wenige sicherheitsrelevante Ereignisse berichtet, sodass von einem vorteilhaften Sicherheitsprofil ausgegangen werden kann.

Im Rahmen der Studie MINT sind keine statistisch signifikanten Unterschiede in der AChR-Antikörper-positiven Population bei den Gesamtraten der UE (RR: 1,10; 95 %-KI [0,94; 1,29]; p-Wert = 0,2982), SUE (RR: 0,53; 95 %-KI [0,24; 1,17]; p-Wert = 0,1812), schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) (RR: 0,91; 95 %-KI [0,41; 2,00]; p-Wert = 1,0000) und dem Therapieabbruch aufgrund von UE (RR: 2,00; 95 %-KI [0,27; 15,13]; p-Wert = 1,0000) unter Inebilizumab-Behandlung zu jenen im Vergleichsarm vorhanden. Auch in der MuSK-Antikörper-positiven Population ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Gesamtraten der UE (RR: 1,12; 95 %-KI [0,79; 1,62], p-Wert = 0,7400), SUE (RR: 2,00; 95 %-KI [0,28; 14,76]; p-Wert = 1,000), schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) (RR: 1,00; 95 %-KI [0,19; 5,35]; p-Wert = 1,000) und dem Therapieabbruch aufgrund von UE (RR: 3,00; 95 %-KI [0,26; 35,84]; p-Wert = 1,0000).

Innerhalb der UE nach SOC/PT zeigten sich für die AChR-Antikörper-positive Population keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede. In der MuSK-Antikörper-positiven Population traten bei der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ bei ≥ 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 ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt auf (RR: 4,00; 95 %-KI [1,10; 15,69]; p-Wert = 0,0723). Der p-Wert ist nicht statistisch signifikant, wobei aber das KI des RR den Nulleffekt nicht enthält. Die Effektschätzer liegen jedoch sehr nahe am Nulleffekt, sodass der Behandlungseffekt als geringfügig einzustufen ist.

Insgesamt betrachtet zeigt sich kein zusätzlicher Schaden von Inebilizumab gegenüber Placebo (jeweils als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie) in der Endpunktkategorie Sicherheit.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Zulassungsstudie MINT, die Inebilizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet von Patientinnen und Patienten mit hochaktiver gMG untersucht, stellt eine qualitativ hochwertige RCT dar; sie schloss zudem die bisher größte MuSK-Antikörper-positive Kohorte ein (104). Etwa die Hälfte der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten stammte aus westlichen Gesundheitssystemen und waren weißer Ethnie (19). Die demografischen und erkrankungs-spezifischen Charakteristika sind weitgehend mit deutschen gMG-Kohorten vergleichbar (110, 119, 120). Durch einen vergleichsweise höheren Anteil an weiblichen Studienteilnehmern kam es gegenüber publizierten Daten zu einem etwas niedrigeren mittleren Alter der Studienpopulation, da Frauen einen früheren Erkrankungsbeginn erleiden können.

Die Studienpopulation umfasste Patientinnen und Patienten der MGFA-Klassen II bis IV. Die Teilnehmerinnen und Teilnehmer mussten zudem als Einschlusskriterien mit einer ausgeprägten Krankheitsschwere assoziierte Scores für MG-ADL und QMG aufweisen und eine Behandlung mit Kortikosteroiden und/oder nicht-steroidalen IST erhalten haben. Diese Kriterien kennzeichnen eine Population mit deutlicher Alltagsbeeinträchtigung und ausgeprägter Muskelschwäche (2, 19, 52, 56). Somit deckt die Studienpopulation in Übereinstimmung mit der aktuellen deutschen S2k-Leitlinie die Zielpopulation von Patientinnen und Patienten mit hochaktiver gMG ab, die unter Standardtherapie unzureichend kontrolliert ist und für eine Zusatzbehandlung infrage kommt (2).

Die in der Studie angewendeten Standardtherapien sowie Begleitbehandlungen wurden gemäß den Vorgaben der S2k-Leitlinie eingesetzt (2, 19). Azathioprin wurde als primäres Immunsuppressivum bevorzugt verwendet, während andere nicht-steroidale IST nur ergänzend verschrieben wurden, was der Versorgungssituation in Deutschland entspricht. Die weiteren in der Studie erlaubten IST spiegeln die in Deutschland verfügbaren Therapieoptionen wider und werden als Mittel der 2. Wahl insbesondere bei Unwirksamkeit oder fehlender Verträglichkeit von Azathioprin verwendet. Die Patientinnen und Patienten setzten ihre etablierte Standardtherapie während der Studie unverändert fort (19). Zu Studienbeginn von MINT standen keine etablierten und zugelassenen Zusatzbehandlungen zur Verfügung. Patientinnen und Patienten mit deutlicher Krankheitsprogression oder akuter Exazerbation erhielten zusätzlich eine Rescue-Therapie mit IVIG oder Plasmapherese, wie in der S2k-Leitlinie empfohlen (2, 19).

Die Studienpopulation der MINT spiegelt sowohl die in der Literatur beschriebenen Patientenmerkmale als auch eine Einbindung westlicher Gesundheitssysteme wider. Somit kann bzgl.

der Studienpopulation von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden. Zudem kommt die Studienpopulation für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie infrage. Zusammenfassend gewährleistet die Studie MINT durch ihr Design, insbesondere bzgl. der Kriterien für die Studienpopulation und dem Therapie- regime, eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Inebilizumab stellt im vorliegenden Anwendungsgebiet (Zusatzbehandlung zur Standardtherapie für Erwachsene mit hochaktiver gMG) eine zusätzliche Therapieoption dar. Die Behandlung trägt zur Deckung eines weiterhin bestehenden therapeutischen Bedarfs bei – insbesondere bei Patientinnen und Patienten, bei denen unter den derzeit verfügbaren Behandlungen keine ausreichende Krankheitskontrolle erreicht wird. Inebilizumab verfügt über einen zielgerichteten und krankheitsmodifizierenden Wirkmechanismus und stellt eine sichere und gut verträgliche Immuntherapie dar. Auf Grundlage der vorliegenden Daten aus der MINT-Studie zeigt sich eine anhaltende Krankheitskontrolle sowie eine Vermeidung von Exazerbationen bzw. myasthenen Krisen bei Patientinnen und Patient mit hochaktiver gMG.

Zusammenfassend zeigt Inebilizumab in der Population der AChR-Antikörper-positiven gMG nach 52 Wochen folgende Vorteile auf:

- Deutliche Reduktion der Symptomlast und Verbesserung der funktionellen Beeinträchtigungen.
- Erhebliche Senkung des Risikos für Exazerbationen bzw. myasthene Krise um 60 % bei wesentlicher Verlängerung der Zeit bis zu deren Auftreten.
- Wesentliche Risikoreduktion um 69 %, eine Rescue-Therapie (IVIG oder Plasmapherese) zu benötigen.
- Erhebliche Verringerung von Hospitalisierungen.

Für Patientinnen und Patienten mit MuSK-Antikörper-positiver gMG lassen sich für Inebilizumab nach 26 Wochen folgende Vorteile ableiten:

- Erhebliche Senkung des Risikos für Exazerbationen bzw. myasthene Krise um 79 % bei wesentlicher Verlängerung der Zeit bis zu deren Auftreten.
- Deutlicher numerischer Vorteil für die Risikoreduktion um 83 %, eine Rescue-Therapie (IVIG oder Plasmapherese) zu erhalten.

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

Mangels direktvergleichender RCT gegenüber der ZVT wird ein Zusatznutzen von Inebilizumab auf Grundlage der gegenüber Placebo beobachteten erheblichen bzw. in Richtung eines dramatischen Effekts weisenden Vorteile angenommen, jedoch als nicht quantifizierbar

bewertet. Für die AChR-Antikörper-positive Population zeigen sich deutliche Verbesserungen in mehreren Endpunkten, für die MuSK-Antikörper-positive Population insbesondere bei der Vermeidung von Exazerbationen und myasthenen Krisen. Diese Behandlungseffekte lassen sich aufgrund der MINT-Studie nicht gegenüber der ZVT quantifizieren. Zusammenfassend ist der Zusatznutzen von Inebilizumab gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrads der Erkrankung, Therapieziel und Studiengröße in beiden Populationen als **nicht quantifizierbar** 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 4-89: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patientinnen und Patienten mit AChR-Antikörper-positiver gMG, zusätzlich zur Standardtherapie	Nicht quantifizierbar
Erwachsene Patientinnen und Patienten mit MuSK-Antikörper-positiver gMG, zusätzlich zur Standardtherapie	Nicht quantifizierbar

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. Wiendl H, Meisel A, Marx A 2024. Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome, S2k-Leitlinie, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. URL: https://dnvp9c1uo2095.cloudfront.net/cms-content/030087_LL_Myasthenia_gravis_2024_Clean_1732794677869.pdf [Abgerufen am: 21.01.2025]
3. Kaminski HJ, Sikorski P, Coronel SI, et al. 2024. Myasthenia gravis: the future is here. Journal of Clinical Investigation. 134(12). <http://dx.doi.org/10.1172/JCI179742>
4. Phillips WD, Vincent A 2016. Pathogenesis of myasthenia gravis: update on disease types, models, and mechanisms. F1000Res. 5. <http://dx.doi.org/10.12688/f1000research.8206.1>
5. Rath J, Brunner I, Tomschik M, et al. 2020. Frequency and clinical features of treatment-refractory myasthenia gravis. Journal of Neurology. 267(4): 1004-11. <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-019-09667-5>
6. Cortes-Vicente E, Alvarez-Velasco R, Pla-Junca F, et al. 2022. Drug-refractory myasthenia gravis: Clinical characteristics, treatments, and outcome. Ann Clin Transl Neurol. 9(2): 122-31. <http://dx.doi.org/10.1002/acn3.51492>
7. Vakrakou AG, Karachaliou E, Chroni E, et al. 2023. Immunotherapies in MuSK-positive Myasthenia Gravis; an IgG4 antibody-mediated disease. Frontiers in Immunology. 14: 1212757. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2023.1212757>
8. Dresser L, Wlodarski R, Rezaia K, et al. 2021. Myasthenia Gravis: Epidemiology, Pathophysiology and Clinical Manifestations. J Clin Med. 10(11). <http://dx.doi.org/10.3390/jcm10112235>
9. Lazaridis K, Tzartos SJ 2020. Autoantibody Specificities in Myasthenia Gravis; Implications for Improved Diagnostics and Therapeutics. Frontiers in Immunology. 11: 212. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2020.00212>
10. Conti-Fine BM, Milani M, Kaminski HJ 2006. Myasthenia gravis: past, present, and future. Journal of Clinical Investigation. 116(11): 2843-54. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI29894>
11. Stathopoulos P, Kumar A, Nowak RJ, et al. 2017. Autoantibody-producing plasmablasts after B cell depletion identified in muscle-specific kinase myasthenia gravis. JCI insight. 2(17). <http://dx.doi.org/10.1172/jci.insight.94263>
12. Tuzun E, Christadoss P 2013. Complement associated pathogenic mechanisms in myasthenia gravis. Autoimmunity Reviews. 12(9): 904-11. <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2013.03.003>

13. Huijbers MG, Zhang W, Klooster R, et al. 2013. MuSK IgG4 autoantibodies cause myasthenia gravis by inhibiting binding between MuSK and Lrp4. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 110(51): 20783-8. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1313944110>
14. Dewilde S, Philips G, Paci S, et al. 2023. Patient-reported burden of myasthenia gravis: baseline results of the international prospective, observational, longitudinal real-world digital study MyRealWorld-MG. *BMJ open*. 13(1): e066445. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2022-066445>
15. Boscoe AN, Xin H, L'Italien GJ, et al. 2019. Impact of Refractory Myasthenia Gravis on Health-Related Quality of Life. *Journal of Clinical Neuromuscular Disease*. 20(4): 173-81. <http://dx.doi.org/10.1097/CND.0000000000000257>
16. Jackson K, Parthan A, Lauher-Charest M, et al. 2023. Understanding the Symptom Burden and Impact of Myasthenia Gravis from the Patient's Perspective: A Qualitative Study. *Neurol Ther*. 12(1): 107-28. <http://dx.doi.org/10.1007/s40120-022-00408-x>
17. Claytor B, Cho SM, Li Y 2023. Myasthenic crisis. *Muscle Nerve*. 68(1): 8-19. <http://dx.doi.org/10.1002/mus.27832>
18. Gilhus NE, Tzartos S, Evoli A, et al. 2019. Myasthenia gravis. *Nat Rev Dis Primers*. 5(1): 30. <http://dx.doi.org/10.1038/s41572-019-0079-y>
19. Amgen GmbH 2025. Clinical Study Report (CSR): 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. Amendment 1. Stand: 03. September 2025 [unveröffentlicht].
20. Amgen GmbH 2026. Zusatzanalysen zur Studie MINT. Data on file.
21. Muppidi S 2012. The myasthenia gravis--specific activities of daily living profile. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1274: 114-9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.2012.06817.x>
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV – Beratungsanforderung 2024-B-126 – Inebilizumab zur Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis. Stand: 04.09.2024.
23. Bedlack RS, Simel DL, Bosworth H, et al. 2005. Quantitative myasthenia gravis score: assessment of responsiveness and longitudinal validity. *Neurology*. 64(11): 1968-70. <http://dx.doi.org/10.1212/01.WNL.0000163988.28892.79>
24. Burns TM 2012. The MG composite: an outcome measure for myasthenia gravis for use in clinical trials and everyday practice. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1274: 99-106. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.2012.06812.x>
25. Burns TM, Conaway M, Sanders DB, et al. 2010. The MG Composite: A valid and reliable outcome measure for myasthenia gravis. *Neurology*. 74(18): 1434-40. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181dc1b1e>
26. Oray M, Abu Samra K, Ebrahimiadib N, et al. 2016. Long-term side effects of glucocorticoids. *Expert Opinion on Drug Safety*. 15(4): 457-65. <http://dx.doi.org/10.1517/14740338.2016.1140743>
27. 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>
28. Li JX, Cummins CL 2022. Fresh insights into glucocorticoid-induced diabetes mellitus and new therapeutic directions. *Nature Reviews: Endocrinology*. 18(9): 540-57. <http://dx.doi.org/10.1038/s41574-022-00683-6>

29. 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>
30. Rampakakis E, Ste-Marie PA, Sampalis JS, et al. 2015. Real-life assessment of the validity of patient global impression of change in fibromyalgia. *RMD Open*. 1(1): e000146. <http://dx.doi.org/10.1136/rmdopen-2015-000146>
31. Perrot S, Lanteri-Minet M 2019. Patients' Global Impression of Change in the management of peripheral neuropathic pain: Clinical relevance and correlations in daily practice. *European Journal of Pain (London, England)*. 23(6): 1117-28. <http://dx.doi.org/10.1002/ejp.1378>
32. Tran C, Bril V, Katzberg HD, et al. 2018. Fatigue is a relevant outcome in patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 58(2): 197-203. <http://dx.doi.org/10.1002/mus.26069>
33. 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: 09.12.2025]
34. 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: 15.11.2025]
35. 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: 22.03.2025]
36. 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: 06.04.2025]
37. 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: 01.03.2025]
38. 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 XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Danicopan (Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie mit residuärer 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 [Abgerufen am: 22.11.2025]
39. 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]
 40. 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. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf> [Abgerufen am: 02.09.2025]
 41. Schneider-Gold C, Hagenacker T, Melzer N, et al. 2019. Understanding the burden of refractory myasthenia gravis. Therapeutic Advances in Neurological Disorders. 12: 1756286419832242. <http://dx.doi.org/10.1177/1756286419832242>
 42. Law N, Davio K, Blunck M, et al. 2021. The Lived Experience of Myasthenia Gravis: A Patient-Led Analysis. Neurol Ther. 10(2): 1103-25. <http://dx.doi.org/10.1007/s40120-021-00285-w>
 43. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Efgartigimod alfa (Myasthenia gravis, AChR-Antikörper+). URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9272/2023-02-16_AM-RL-XII_Efgartigimod-alfa_D-858_TrG.pdf [Abgerufen am: 25.04.2025]
 44. 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) Efgartigimod alfa (Myasthenia gravis, AChR-Antikörper+). URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5876/2023-02-16_AM-RL-XII_Efgartigimod-alfa_D-858_BAnz.pdf [Abgerufen am: 28.04.2025]
 45. 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) Efgartigimod alfa (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 30 Mio. Euro Grenze (Myasthenia gravis, AChR-Antikörper+)). URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6795/2024-09-19_AM-RL-XII_Efgartigimod-alfa_D-1048_BAnz.pdf [Abgerufen am: 28.04.2025]
 46. 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) Rozanolixizumab (Myasthenia gravis, AChR-Antikörper+, MuSK-Antikörper+). URL: <https://www.g-ba.de/downloads/39-261->

- 6774/2024-08-15_AM-RL-XII_Rozanolixizumab_D-1042_BAnz.pdf [Abgerufen am: 29.04.2025]
47. 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) Rozanolixizumab (Myasthenia gravis, AChR-Antikörper+, MuSK-Antikörper+). URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10742/2024-08-15_AM-RL-XII_Rozanolixizumab_D-1042_TrG.pdf [Abgerufen am: 25.04.2025]
 48. Vissing J, Jacob S, Fujita KP, et al. 2020. 'Minimal symptom expression' in patients with acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalized myasthenia gravis treated with eculizumab. *Journal of Neurology*. 267(7): 1991-2001. <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-020-09770-y>
 49. Muppidi S, Silvestri NJ, Tan R, et al. 2021. Utilization of MG-ADL in myasthenia gravis clinical research and care. *Muscle Nerve*. 65(6): 630-9. <http://dx.doi.org/10.1002/mus.27476>
 50. Wolfe GI, Herbelin L, Nations SP, et al. 1999. Myasthenia gravis activities of daily living profile. *Neurology*. 52(7): 1487-9. <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.52.7.1487>
 51. Muppidi S, Wolfe GI, Conaway M, et al. 2011. MG-ADL: still a relevant outcome measure. *Muscle Nerve*. 44(5): 727-31. <http://dx.doi.org/10.1002/mus.22140>
 52. Janssen MF, Dewilde S, Wolfe GI, et al. 2024. Psychometric properties of MG-ADL items and MG-ADL score: An assessment of distributional characteristics, validity and factor structure in two large datasets. *Journal of the Neurological Sciences*. 463: 123135. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2024.123135>
 53. Barohn RJ, McIntire D, Herbelin L, et al. 1998. Reliability testing of the quantitative myasthenia gravis score. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 841: 769-72. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.1998.tb11015.x>
 54. Lehnerer S, Jacobi J, Schilling R, et al. 2022. Burden of disease in myasthenia gravis: taking the patient's perspective. *Journal of Neurology*. 269(6): 3050-63. <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-021-10891-1>
 55. Meisel A, Sacca F, Spillane J, et al. 2024. Expert consensus recommendations for improving and standardising the assessment of patients with generalised myasthenia gravis. *European Journal of Neurology*. 31(7): e16280. <http://dx.doi.org/10.1111/ene.16280>
 56. Thomsen JLS, Andersen H 2020. Outcome Measures in Clinical Trials of Patients With Myasthenia Gravis. *Frontiers in Neurology*. 11: 596382. <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2020.596382>
 57. Barnett C, Katzberg H, Nabavi M, et al. 2012. The quantitative myasthenia gravis score: comparison with clinical, electrophysiological, and laboratory markers. *Journal of Clinical Neuromuscular Disease*. 13(4): 201-5. <http://dx.doi.org/10.1097/CND.0b013e31824619d5>
 58. Barnett C, Herbelin L, Dimachkie MM, et al. 2018. Measuring Clinical Treatment Response in Myasthenia Gravis. *Neurologic Clinics*. 36(2): 339-53. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ncl.2018.01.006>
 59. Barnett C, Merkies IS, Katzberg H, et al. 2015. Psychometric Properties of the Quantitative Myasthenia Gravis Score and the Myasthenia Gravis Composite Scale. *J Neuromuscul Dis*. 2(3): 301-11. <http://dx.doi.org/10.3233/JND-150082>

60. Benatar M, Sanders DB, Burns TM, et al. 2012. Recommendations for myasthenia gravis clinical trials. *Muscle Nerve*. 45(6): 909-17. <http://dx.doi.org/10.1002/mus.23330>
61. Burns TM, Conaway MR, Cutter GR, et al. 2008. Construction of an efficient evaluative instrument for myasthenia gravis: the MG composite. *Muscle Nerve*. 38(6): 1553-62. <http://dx.doi.org/10.1002/mus.21185>
62. Sadjadi R, Conaway M, Cutter G, et al. 2012. Psychometric evaluation of the myasthenia gravis composite using Rasch analysis. *Muscle Nerve*. 45(6): 820-5. <http://dx.doi.org/10.1002/mus.23260>
63. Viela Bio IHT 2023. Clinical Study Protocol (CSP): 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 (Short title: MINT). Version 7.0. Stand: 13. September 2023 [unveröffentlicht].
64. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, et al. 2016. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. *Neurology*. 87(4): 419-25. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000002790>
65. Law C, Flaherty CV, Bandyopadhyay S 2020. A Review of Psychiatric Comorbidity in Myasthenia Gravis. *Cureus*. 12(7): e9184. <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.9184>
66. Gilhus NE 2016. Myasthenia Gravis. *New England Journal of Medicine*. 375(26): 2570-81. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1602678>
67. Keysser G 2021. Safety aspects of the treatment with glucocorticoids for rheumatoid arthritis. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 80(4): 295-304. <http://dx.doi.org/10.1007/s00393-021-00972-x>
68. 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. *J Clin Endocrinol Metab*. 109(7): 1657-83. <http://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgae250>
69. 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]
70. 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: 22.11.2025]
71. 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: 22.11.2025]
72. 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) Avacopan (Granulomatose mit Polyangiitis oder mikroskopische Polyangiitis, Kombination mit Rituximab oder Cyclophosphamid). URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8727/2022-08-04_AM-RL-XII_Avacopan_D-778_TrG.pdf [Abgerufen am: 15.09.2025]
73. 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>
74. 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>
75. Harris L, Graham S, MacLachlan S, et al. 2022. A retrospective longitudinal cohort study of the clinical burden in myasthenia gravis. *BMC Neurology*. 22(1): 172. <http://dx.doi.org/10.1186/s12883-022-02692-4>
76. Habib AA, Sacks N, Cool C, et al. 2024. Hospitalizations and Mortality From Myasthenia Gravis: Trends From 2 US National Datasets. *Neurology*. 102(2): e207863. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000207863>
77. 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/doi.org/10.1016/j.jadr.2021.100278>
78. 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>
79. 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>
80. 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) Letermovir (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 30 Mio. Euro Grenze: CMV-Reaktivierung/Erkrankung, Prophylaxe nach Stammzelltransplantation). URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10537/2024-06-06_AM-RL-XII_Letermovir_D-1003_TrG.pdf [Abgerufen am: 16.01.2026]
81. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025. 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) Sparsentan (Immunglobulin A – Nephropathie, primäre). URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11184/2025-02-06_AM-RL-XII_Sparsentan_D-1083_TrG.pdf [Abgerufen am: 11.09.2025]
82. 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) Luspatercept (neues Anwendungsgebiet: β -Thalassämie, nicht-transfusionsabhängige Anämie). URL: <https://www.g->

- [ba.de/downloads/39-261-6175/2023-09-21_AM-RL-XII_Luspatercept_D-933_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6175/2023-09-21_AM-RL-XII_Luspatercept_D-933_BAnz.pdf) [Abgerufen am: 20.11.2023]
83. 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) Luspatercept (neues Anwendungsgebiet: β -Thalassämie, nicht-transfusionsabhängige Anämie). URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9784/2023-09-21_AM-RL-XII_Luspatercept_D-933_TrG.pdf [Abgerufen am: 20.11.2025]
84. 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) Olipudase alfa (Mangel an saurer Sphingomyelinase (ASMD) Typ A/B oder Typ B). URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9343/2023-03-16_AM-RL-XII_Olipudase-alfa_D-869_TrG.pdf [Abgerufen am: 20.11.2025]
85. 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) Olipudase alfa (Mangel an saurer Sphingomyelinase (ASMD) Typ A/B oder Typ B). URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5913/2023-03-16_AM-RL-XII_Olipudase-alfa_D-869_BAnz.pdf [Abgerufen am: 20.11.2025]
86. Funke M, Eveslage M, Zschuntzsch J, et al. 2024. Fatigue and associated factors in myasthenia gravis: a nationwide registry study. *Journal of Neurology*. 271(8): 5665-70. <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-024-12490-2>
87. Ruiter AM, Verschuuren J, Tannemaat MR 2020. Fatigue in patients with myasthenia gravis. A systematic review of the literature. *Neuromuscular Disorders*. 30(8): 631-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2020.06.010>
88. Hoffmann S, Ramm J, Grittner U, et al. 2016. Fatigue in myasthenia gravis: risk factors and impact on quality of life. *Brain Behav*. 6(10): e00538. <http://dx.doi.org/10.1002/brb3.538>
89. National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) 2021. User Manual for the Quality of Life in Neurological Disorders (Neuro-QoL) Measure, Version 3.0. April. URL: https://www.healthmeasures.net/images/neuro_qol/User_and_scoring_guides/Neuro-QOL_User_Manual_v3_26Apr2021_FINAL.pdf [Abgerufen am: 26.11.2025]
90. Medina LD, Torres S, Alvarez E, et al. 2019. Patient-reported outcomes in multiple sclerosis: Validation of the Quality of Life in Neurological Disorders (Neuro-QoL) short forms. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 5(4): 2055217319885986. <http://dx.doi.org/10.1177/2055217319885986>
91. Chen J, Zhou Y, Rao H, et al. 2024. Mental Fatigue in Parkinson's Disease: Systematic Review and Evaluation of Self-Reported Fatigue Scales. *Parkinson's Disease*. 2024: 9614163. <http://dx.doi.org/10.1155/2024/9614163>
92. Miller DM, Bethoux F, Victorson D, et al. 2016. Validating Neuro-QoL short forms and targeted scales with people who have multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 22(6): 830-41. <http://dx.doi.org/10.1177/1352458515599450>

93. Raborn A, Savord A, Houts CR, et al. 2025. Psychometric analysis of the Neuro-QoL Fatigue in generalized Myasthenia Gravis (gMG) using data from a phase 3 trial. *Quality of Life Research*. 34(9): 2577-89. <http://dx.doi.org/10.1007/s11136-025-03998-9>
94. Andersen H, Mantegazza R, Wang JJ, et al. 2019. Eculizumab improves fatigue in refractory generalized myasthenia gravis. *Quality of Life Research*. 28(8): 2247-54. <http://dx.doi.org/10.1007/s11136-019-02148-2>
95. Diez Porras L, Homedes C, Alberti MA, et al. 2022. Quality of Life in Myasthenia Gravis and Correlation of MG-QOL15 with Other Functional Scales. *J Clin Med*. 11(8). <http://dx.doi.org/10.3390/jcm11082189>
96. Hart IK, Sathasivam S, Sharshar T 2007. Immunosuppressive agents for myasthenia gravis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.(4): CD005224. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD005224.pub2>
97. 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]
98. Burns TM, Conaway MR, Cutter GR, et al. 2008. Less is more, or almost as much: a 15-item quality-of-life instrument for myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 38(2): 957-63. <http://dx.doi.org/10.1002/mus.21053>
99. Burns TM, Sadjadi R, Utsugisawa K, et al. 2016. International clinimetric evaluation of the MG-QOL15, resulting in slight revision and subsequent validation of the MG-QOL15r. *Muscle Nerve*. 54(6): 1015-22. <http://dx.doi.org/10.1002/mus.25198>
100. Luo Y, Dong X, Peng Y, et al. 2021. Evaluation of outcome measures for myasthenia gravis subgroups. *Journal of Clinical Neuroscience*. 91: 270-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocn.2021.07.020>
101. Burns TM, Grouse CK, Wolfe GI, et al. 2011. The MG-QOL15 for following the health-related quality of life of patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 43(1): 14-8. <http://dx.doi.org/10.1002/mus.21883>
102. 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]
103. Horizon Therapeutics Ireland DAC 2024. Statistical Analysis Plan (SAP): 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. Version 3.0. Stand: 19. August 2024 [unveröffentlicht].
104. Nowak RJ, Benatar M, Cifaloni E, et al. 2025. A Phase 3 Trial of Inebilizumab in Generalized Myasthenia Gravis. *New England Journal of Medicine*. 392(23): 2309-20. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2501561>
105. ClinicalTrials.gov 2025. 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. Stand: 20.02.2025. [online] URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04524273> [Abgerufen am: 16.12.2025]
106. Clinical Trials Information System (CTIS) 2025. 2023-510006-40-00 – VIB0551.P3.S1 – 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. Stand: 05.12.2025. [online] URL: <https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-510006-40-00?lang=en> [Abgerufen am: 16.12.2025]
107. EU-Clinical Trials Register (EU-CTR) 2020. 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. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-000949-14/DK> [Abgerufen am: 16.12.2025]
108. Mehndiratta MM, Pandey S, Kuntzer T 2014. Acetylcholinesterase inhibitor treatment for myasthenia gravis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014(10): CD006986. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006986.pub3>
109. Gilhus NE, Verschuuren JJ 2015. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. Lancet Neurology. 14(10): 1023-36. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00145-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00145-3)
110. Mevius A, Jores L, Biskup J, et al. 2023. Epidemiology and treatment of myasthenia gravis: a retrospective study using a large insurance claims dataset in Germany. Neuromuscular Disorders. 33(4): 324-33. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2023.02.002>
111. Wartmann H, Hoffmann S, Ruck T, et al. 2023. Incidence, Prevalence, Hospitalization Rates, and Treatment Patterns in Myasthenia Gravis: A 10-Year Real-World Data Analysis of German Claims Data. Neuroepidemiology. 57(2): 121-8. <http://dx.doi.org/10.1159/000529583>
112. Cortes-Vicente E, Alvarez-Velasco R, Segovia S, et al. 2020. Clinical and therapeutic features of myasthenia gravis in adults based on age at onset. Neurology. 94(11): e1171-e80. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.00000000000008903>
113. Ranganathan P, Pramesh CS, Buyse M 2016. Common pitfalls in statistical analysis: The perils of multiple testing. Perspectives in Clinical Research. 7(2): 106-7. <http://dx.doi.org/10.4103/2229-3485.179436>
114. Ranganathan P, Pramesh CS, Buyse M 2015. Common pitfalls in statistical analysis: "P" values, statistical significance and confidence intervals. Perspectives in Clinical Research. 6(2): 116-7. <http://dx.doi.org/10.4103/2229-3485.154016>
115. Golfiopoulou R, Giudicelli V, Manso T, et al. 2023. Delving into Molecular Pathways: Analyzing the Mechanisms of Action of Monoclonal Antibodies Integrated in IMGT/mAb-DB for Myasthenia Gravis. Vaccines (Basel). 11(12). <http://dx.doi.org/10.3390/vaccines11121756>
116. Perugino CA, Stone JH 2020. IgG4-related disease: an update on pathophysiology and implications for clinical care. Nature Reviews: Rheumatology. 16(12): 702-14. <http://dx.doi.org/10.1038/s41584-020-0500-7>
117. Lanzillotta M, Ramirez GA, Milani R, et al. 2025. B cell depletion after treatment with rituximab predicts relapse of IgG4-related disease. Rheumatology (Oxford, England). 64(4): 2290-4. <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keae248>
118. Crickx E, Weill JC, Reynaud CA, et al. 2020. Anti-CD20-mediated B-cell depletion in autoimmune diseases: successes, failures and future perspectives. Kidney International. 97(5): 885-93. <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2019.12.025>
119. Meriggioli MN, Sanders DB 2009. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. Lancet Neurology. 8(5): 475-90. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70063-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70063-8)
120. Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, et al. 2010. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. BMC Neurology. 10: 46. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2377-10-46>

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 myasthenia gravis/	18020
2	(myasthenia gravis or goldflam disease or goldflam syndrome or acquired myasthenia or astenic paralysis).mp.	22342
3	(gMG or generali#ed MG).mp.	1057
4	1 or 2 or 3	23247
5	(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
6	exp randomized controlled trial/	655696
7	controlled clinical trial.pt.	95781
8	(randomized or placebo or randomly).ab.	1246253
9	clinical trials as topic.sh.	206425
10	trial.ti.	354914
11	6 or 7 or 8 or 9 or 10	1740981

12	exp animals/ not humans.sh.	5406831
13	11 not 12	1606769
14	4 and 5 and 13	2

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 Myasthenia Gravis/	384
2	(myasthenia gravis or goldflam disease or goldflam syndrome or acquired myasthenia or astenic paralysis).mp.	1124
3	(gMG or generali#ed MG).mp.	368
4	1 or 2 or 3	1146
5	(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
6	4 and 5	6

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/?lang=en	
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

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

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.	NCT04540497	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Multicenter, Placebo Controlled Study of Inebilizumab Efficacy and Safety in IgG4-Related Disease. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 16.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04540497	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
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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
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-World 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	A1 andere Population
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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
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

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
31.	2023-508290-81-00	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Multicenter, Placebo-Controlled Study of Inebilizumab Efficacy and Safety in IgG4-Related Disease. CTIS. 2020. [Zugriffsdatum: 16.12.2025]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508290-81-00	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
37.	2020-000417-33	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Multicenter, Placebo-Controlled Study of Inebilizumab Efficacy and Safety in IgG4 Related Disease. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 16.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-000417-33	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
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 4-90 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 4-90 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 4-90 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MINT

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Die Studie MINT ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Inebilizumab bei gMG. AChR-Antikörper-positive und MuSK-Antikörper-positive Patientinnen und Patienten wurden in die Studie eingeschlossen.</p> <p><u>Primäres Studienziel</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der Verringerung der mit MG verbundenen Beeinträchtigungen <p><u>Sekundäre Studienziele</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der Verbesserung der Lebensqualität (QoL) bei MG. • Bewertung, inwieweit Inebilizumab eine minimale Symptomausprägung hervorrufen kann. • Bewertung, ob Inebilizumab die Häufigkeit von MG-Exazerbationen reduzieren kann. • Bewertung, wie sich Inebilizumab auf die Verwendung von Kortikosteroiden auswirkt. • Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Inebilizumab bei MG. • Charakterisierung des Pharmakokinetik (PK) Profils und der Immunogenität von Inebilizumab bei Patientinnen und Patienten mit MG. <p><u>Explorative Studienziele</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung, ob Inebilizumab die Fatigue bei MG verringern kann. • Bewertung, ob Inebilizumab die Inanspruchnahme von Gesundheitsressourcen verringern kann. <p>Bewertung des Pharmakodynamik (PD)-Profils von Inebilizumab bei MG</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (zum Beispiel parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Die MINT-Studie ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Inebilizumab bei gMG.</p> <p>Die Studie umfasste eine Screeningphase (bis zu 28 Tage), eine RCP (26 oder 52 Wochen), 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</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>haben oder die Behandlung während der OLP abgebrochen haben.</p> <p>Die Randomisierung der Patientinnen und Patienten erfolgte stratifiziert nach Antikörperstatus (AChR-Antikörper-positiv vs. MuSK-Antikörper-positiv) und Region (Japan vs. nicht-Japan). In der Population nicht-Japan wurde weiter nach Baseline QMG (11-15 vs. ≥ 16) und Baseline Kortikosteroid-Gebrauch (Prednison > 5 mg/Tag vs. Prednison ≤ 5 mg/Tag) stratifiziert. In der Population Japan wurde aufgrund der geringen Populationsgröße keine weitere Stratifikation vorgenommen.</p> <p>Die Randomisierung der Patientinnen und Patienten erfolgte im Verhältnis 1:1 über ein IXRS in 1 von 2 verblindeten Behandlungsgruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inebilizumab und - Placebo
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (zum Beispiel Ein-/Ausschluss-kriterien), mit Begründung	<p>Es sind 6 CSP Amendments und 2 SAP Amendments mit den folgenden relevanten Änderungen bekannt.</p> <p><u>Original CSP (18.12.2019)</u></p> <p><u>CSP Amendment 1 (17.04.2020)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Risikobewertung für Inebilizumab und erwartete Vorteile und Risiken der Studie – Informationen wurden hinzugefügt. • Die Veränderung des PGIC am Ende des RCP wurde als sekundärer Endpunkt hinzugefügt. • Der MGFA Status nach der Intervention am Ende des RCP wurde von einem sekundären Endpunkt zu einem explorativen Endpunkt geändert. • Studiendesign, Rationale für die Studienpopulation und Einschlusskriterien: Das CSP wurde dahingehend geändert, dass für die Teilnahme an der Studie eine Immunsuppression erforderlich war. Rationale für die Studienpopulation, Ausschlusskriterium Nr. 13, orale Prednison-Reduktion: Die maximal zulässige Prednison-Dosis bei Studieneintritt wurde von 60 mg täglich oder 80 mg jeden 2.Tag auf 40 mg täglich oder 80 mg jeden 2.Tag geändert. • Einschlusskriterium Nr. 6: Der min. QMG-Score für die Aufnahme wurde von 12 auf 11 gesenkt. Einschlusskriterium Nr. 9: Der Laborwert für den postmenopausalen Bereich für das Follikel-stimulierende Hormon (FSH) wurde hinzugefügt. • Vollblut für die Durchflusszytometrie wurde an den Tag 57,85, 225 und 267, sowie am Tag 29 für den AChR-Antikörpertiter hinzugefügt. • Die Anforderung, Kortikosteroide und nicht-steroidale IST während der OLP zu reduzieren, wurde

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>aufgehoben. Die Reduzierung nicht-steroidaler IST wurde gemäß dem Behandlungsstandard empfohlen. Die weitere Reduzierung von Kortikosteroiden wurde dem Ermessen der Prüferin oder des Prüfers überlassen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Dauer der OLP wurde von 12 auf 18 Monate verlängert, um eine längere Beobachtungszeit nach Gabe der letzten Dosis Inebilizumab zu ermöglichen. Der Zeitpunkt der Visiten wurde aktualisiert, um die Abstände zwischen den Visiten einheitlich zu gestalten. • Es wurde klargestellt, dass die unabhängige Prüferin oder der unabhängige Prüfer, der den Teil der MGC Untersuchung durchführt, eine Ärztin, ein Arzt, eine Arzthelferin, ein Arzthelfer, Krankenpflegerin, Krankenpfleger, Physiotherapeutin, Physiotherapeut oder ein anderer Gesundheitsdienstleister sein sollte, der Erfahrung mit neurologischen Untersuchungen hat. Es wurde klargestellt, dass die QMG von jeder geschulten und erfahrenen unabhängigen Prüferin oder jedem geschulten und erfahrenen unabhängigen Prüfer durchgeführt werden kann. • MG-ADL wurde dahingehend geändert, dass nun von einer Mitarbeiterin bzw. einem Mitarbeiter der Zentren auf Grundlage der beantworteten Fragen der Patientin oder des Patienten eingegeben wurde. • Abbruchkriterien wurden hinzugefügt. • Es wurde klargestellt, dass Patientinnen oder Patienten, die die Einnahme des Prüfpräparats abbrechen, aber weiterhin an der Studie teilnehmen, weiterhin alle studienbezogenen Untersuchungen absolvieren sollten, mit Ausnahme derjenigen, die in direktem Zusammenhang mit der Dosierung stehen, und dass Patientinnen und Patienten in der OLP bis 12 Monate nach der letzten Einnahme des Prüfpräparats oder bis zum Tag 547 in der OLP an der Studie teilnehmen sollten. • Es wurde klargestellt, dass das DMC die Studiendaten zur Überwachung der Sicherheit der Studie auswerten wird. • Die Kortikosteroid-Reduktion in der Reduktionsphase wurde angepasst. • Es wurde präzisiert, wann eine Rescue-Therapie angewendet werden kann. Hochdosierte Kortikosteroide wurden als Rescue-Therapie gestrichen. • Die Stratifizierungskriterien wurden geändert, um sie an die Änderungen der Einschlusskriterien für den

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>QMG und die Anforderungen an die Immunsuppression anzupassen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es wurde ein Hinweis hinzugefügt, um klarzustellen, dass die B-Zellzahlen und Immunglobulinspiegel nach der Visite am Tag 15 der OLP Behandlung nicht als Entblindung angesehen wird. • Zusätzliche Details zu Schätzgrößen und Zwischenereignissen wurden hinzugefügt. <p><u>CSP Amendment 2 (24.06.2020)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Risikobewertung für Inebilizumab: Die Zusammenfassung zur Anwendung von Inebilizumab während der Schwangerschaft wurde aktualisiert. • Screening-Zeitraum: Die Messung der AChR- und MuSK-Titer wurde beim Screening gestrichen, da nur der Serostatus bestimmt wird. Die Aussagen, dass Patientenfragebögen vor anderen Verfahren ausgefüllt werden sollten, wurden entfernt, um den Zentren mehr Flexibilität bei der Reihenfolge der Verfahren zu ermöglichen. • Auf Wunsch der japanischen Arzneimittel- und Medizinprodukteagentur wurde eine Anforderung hinzugefügt, dass japanische Zentren die Patientinnen und Patienten während der RCP alle 2 Wochen anrufen müssen, um ihren klinischen Status zu beurteilen. • RCP und OLP: Es wurde präzisiert, bei welchen Terminen die klinische Klassifikation nach MGFA und die Verfahren zur Ermittlung des MGFA-Status nach der Intervention durchzuführen sind. • Behandlungsabbruch: Der International Normalized Ratio (INR) Grenzwert für die Abbruchkriterien bei Leberfunktionsstörungen wurde entfernt. • Orales Prednison in der Reduktionsphase: Es wurde festgelegt, dass Prednisolon als Alternative zu Prednison in derselben Dosierung verwendet werden kann. Die Zulassung von Prednison 10 mg jeden 2.Tag als Alternative zu Prednison 5 mg täglich wurde hinzugefügt. • Notfallarzneimittel: Informationen zur statistischen Behandlung der Notfalltherapie wurden entfernt. • Informationen zur statistischen Behandlung von Patientinnen und Patienten, die Kortikosteroide in einer über der Basisdosis liegenden Dosierung einnehmen, wurden entfernt und wurden in den SAP aufgenommen.

		<p><u>CSP Amendment 3 (23.04.2021)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Synopsis, Studiendesign und Studienablaufdiagramm sowie Fußnote: Die voraussichtliche Anzahl der Patientinnen und Patienten wurde aktualisiert (es wurden bis zu 16 zusätzliche AChR-Antikörper-positive Patientinnen und Patienten und 2 zusätzliche MuSK-Antikörper-positive Patientinnen und Patienten hinzugefügt), um der potenziell erhöhten Heterogenität der Basistherapie in Japan Rechnung zu tragen. • Synopsis, explorative Endpunkte und Bewertungen der PK, PD, Immunogenität und Biomarker: Die Liste der explorativen Endpunkte wurde aktualisiert. • Aktualisierung, um die Zulassung und Richtlinien für die Verwendung von Tacrolimus in Japan aufzunehmen. • Aktualisiert, um klarzustellen, dass die B-Zell-Repertoire-Profilierung (Teilstudie) nur in ausgewählten Ländern durchgeführt wird, dass die optionale Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid, DNA)-Probe für die genetische Analyse in einigen Ländern nicht durchgeführt wird und um Änderungen aus der China-spezifischen Ergänzung (CSP v4.0) aufzunehmen, welche Verfahren in China durchgeführt werden und welche nicht. • Die Stratifizierungskriterien für Japan wurden geändert, um sie an die Zulassung von Tacrolimus in Japan anzupassen und eine ausgewogene Randomisierung der japanischen Patientinnen und Patienten zu gewährleisten. • Die Einschluss- und Ausschlusskriterien wurden aktualisiert. • Aktualisierung, um eine Verlängerung der Voruntersuchung zu ermöglichen, um Verzögerungen bei der Lieferung von Studienmaterialien (z. B. Verzögerungen bei der Lieferung von Laborkits aus dem Zentrallabor) auszugleichen. • Remotevisiten oder -verfahren: Dieser Abschnitt wurde hinzugefügt, um Ausnahmefällen Rechnung zu tragen, in denen bestimmte Remotevisiten oder -verfahren unter Einhaltung der Coronavirus-Krankheit-2019 (coronavirus disease 2019, COVID-19)-Beschränkungen und mit Zustimmung der medizinischen Prüferin oder des medizinischen Prüfers aus der Ferne durchgeführt werden können. • OLP: Aktualisiert, um Hinweise für Patientinnen und Patienten zu Tacrolimus in Japan aufzunehmen. • Es wurden Leitlinien für Länder hinzugefügt, in denen das gesetzliche Volljährigkeitsalter bei > 18 Jahren liegt. Darüber hinaus wurde klargestellt, dass die
--	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Patientinnen und Patienten und die Einwilligungserklärungen für DNA-Proben für genetische Marker sowie die Verwendung übrig gebliebenen Blutproben für zukünftige Forschungszwecke nur dann erfolgen, wenn dies in dem jeweiligen Land zulässig ist, da nicht alle Länder an diesen optionalen Teilstudien teilnehmen werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Überarbeitung des MG-QoL-15r: Die Gesamtpunktzahl für MG-QoL-15r wurde von 45 auf 30 korrigiert und der Name der Bewertung wurde aus Gründen der Einheitlichkeit durchgehend von MG-QoL15r in MGQoL-15r geändert. • Klinische Laboruntersuchungen: Überarbeitet, um festzuhalten, dass in einigen Fällen Sicherheitslaboruntersuchungen vor Ort durchgeführt werden können, wenn dies zuvor von der medizinischen Prüferin oder dem medizinischen Prüfer des Sponsors genehmigt wurde. • Dosierungsvorbereitung: Es wurde klargestellt, wie lange die Lagerung bei Raumtemperatur insgesamt zulässig ist. • Umrechnung der intravenösen Kortikosteroid-Dosis vor der Gabe: wurde hinzugefügt, um Hinweise zu Alternativen zu intravenösem Methylprednisolon und den entsprechenden Dosen zu geben. Entsprechend aktualisiert, um die entsprechende Dosis von Hydrocortison aufzunehmen. • Klarstellung zum Abschnitt „Unerwünschte Ereignisse“: MG-Exazerbationen sind ein Endpunkt der Studie und werden daher nicht als UE oder SUE erfasst (mit Ausnahme von Exazerbationen, die mit einer myasthenen Krise oder dem Tod einhergehen). <p><u>CSP Amendment 4 (08.12.2022)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Liste der Anhänge und Anhänge: Aktualisiert, um eine Auflistung opportunistischer Infektionen aufzunehmen. • Ausschlusskriterien und verbotene Arzneimittel und Behandlungen: Aktualisiert um neonatale Fragment-kristallisierbare (Fc)-Rezeptorblocker, da es sich hierbei um eine neue stabile IST-Behandlungsoption für die chronische Therapie und Rescue-Therapie handelt. • Zusammenfassung, sekundäre Endpunkte, Begründung für die Auswahl der Endpunkte und Analyse der wichtigsten sekundären Wirksamkeitsendpunkte: Der wichtigste sekundäre Endpunkt Nr. 2 wurde aktualisiert, um die Konsistenz mit der primären

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Analyse zu gewährleisten und mehr beobachtete Daten zu nutzen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierte Informationen zur Verblindung und Verlängerung der OLP, um die Erfassung von Daten zur langfristigen Sicherheit und Wirksamkeit zu ermöglichen. • Der sekundäre Endpunkt wurde aktualisiert, um den Zeitplan für den Einsatz der Rescue-Therapie bei AChR-Antikörper-positiven und MuSK-Antikörper-positiven Patientinnen und Patienten zu präzisieren. • Begründung für Dosierung und Behandlungsschema: Aktualisiert, um zu verdeutlichen, dass keine Unterschiede in der PK von Inebilizumab zwischen Patientinnen und Patienten mit NMOsD und MG zu erwarten sind und dass das vorgeschlagene Dosierungsschema voraussichtlich gut verträglich ist und bei Patientinnen und Patienten mit MG eine ähnliche pharmakodynamische Wirkung erzielt. • Globale Änderungen: Der Begriff „participant(s)“ wurde aus Gründen der Einheitlichkeit durch „subject(s)“ ersetzt. • Die MG-ADL-Bewertungskriterien wurden aktualisiert, um eine angemessene Bewertung nicht-okularer Aspekte über einen breiten Bereich von MG-ADL hinweg sicherzustellen. • Es wurde eine Klarstellung hinzugefügt, um den Unterschied zwischen Fernvisiten und/oder -verfahren, außerplanmäßigen Visiten und Visiten aufgrund einer klinischen Verschlechterung zu verdeutlichen. Es wurde eine Aktualisierung vorgenommen, um zwischen Visiten aufgrund einer klinischen Verschlechterung und außerplanmäßigen Visiten zu unterscheiden. Fern-/Hausvisiten, Visiten aufgrund einer klinischen Verschlechterung und außerplanmäßige Visiten wurden beschrieben. • Der Abschnitt über die Rolle des unabhängigen Bewerter wurde präzisiert. • Klinische Laboruntersuchungen: Zur Vereinheitlichung innerhalb des Dokuments wurde unter „Virus-Serologie“ der Hepatitis-C-Antikörper hinzugefügt. • Abbruch der Behandlung: Aktualisiert, um dem aktuellen Studiendesign Rechnung zu tragen. • Randomisierungsstrategie und -verfahren: Der Wortlaut wurde aktualisiert, um zu verdeutlichen, dass die Stratifizierung auf dem QMG von Tag 1 basieren sollte.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Verbotene Arzneimittel und Behandlungen: B-Zell-depletierende Therapien und andere Arzneimittel zur Immunsuppression sowie monoklonale Antikörperarzneimittel wurden aktualisiert, um die Liste der während der Studie verbotenen Arzneimittel zu präzisieren. • Aktualisierung der Informationen im Per Protocol Set, um die Wirkung der Behandlung in den Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit besser bewerten zu können. • Aktualisierung zur Präzisierung der Definition des primären Schätzparameters und der ergänzenden Schätzparameter für die primären und wichtigsten sekundären Endpunkte. <p><u>CSP Amendment 5 (21.12.2021)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tabelle 5: Hinzufügen des Columbia-Suicide Severity Rating Scale an OLP Tag 15. Entfernung der Prüfpräparatgabe am Tag 1093 (± 20 Tage) oder der Visite bei vorzeitigem Abbruch, um die Übereinstimmung mit den Formulierungen in Abschnitt 6.1.3 bzw. 6.1.4 zu gewährleisten. <p><u>CSP Amendment 6 (13.09.2023)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Lymphopenie wurde zur Liste der identifizierten Risiken hinzugefügt. Der jeweilige Schweregrad (leicht oder mittelschwer) für infusionsbedingte Reaktionen der Grade 1 oder 2 wurde hinzugefügt. Die Studie 1155, in der bei exponierten Patientinnen 3 Schwangerschaften auftraten, sowie eine Zusammenfassung der beobachteten Auswirkungen wurden hinzugefügt. • Primärer Endpunkt: Überarbeitet, um anzugeben, dass der MG-ADL-Score für die gesamte Studienpopulation in Woche 26 gemessen wird. • Beschreibung über die Nachbeobachtung von Patientinnen und Patienten hinzugefügt, die nicht in die OLP aufgenommen werden oder das Prüfpräparat während der OLP abbrechen. • Sekundäre Endpunkte: Die folgenden Endpunkte wurden von explorativ zu sekundär umgestuft: <ul style="list-style-type: none"> ○ Bewertung der Wirkung von Inebilizumab auf den Einsatz von Kortikosteroiden. ○ Bewertung der Fähigkeit von Inebilizumab, eine minimale Symptomausprägung hervorzurufen. • Wichtige sekundäre Endpunkte: Die Endpunkte wurden dahingehend geändert, dass alle

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Veränderungen ab Baseline in Woche 26 gemessen werden. Es wurden Endpunkte für MG-ADL- und QMG-Scores für die MuSK-Antikörper-positive Population hinzugefügt. Ein Endpunkt wurde zu den zusätzlichen sekundären Endpunkten verschoben.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Folgende Endpunkte wurden hinzugefügt: Veränderung des MG-ADL-Scores gegenüber Baseline in Woche 52 in der AChR-Antikörper-positiven Population; Veränderung des QMG-Scores gegenüber dem Ausgangswert in Woche 52 in der AChR-Antikörper-positiven Population; Zeit bis zur ersten MG-Exazerbation bis Woche 26 in der Gesamtstudienpopulation, AChR-Antikörper-positiven und MuSK-Antikörper-positiven Populationen und bis Woche 52 in der AChR-Antikörper-positiven Population; Anteil an Patientinnen und Patienten, bei denen die Steroid-Dosis bis Woche 26 auf ≤ 5 mg/Tag reduziert wurde, für die Gesamtstudienpopulation, AChR-Antikörper-positiven und MuSK-Antikörper-positiven Populationen und bis Woche 52 für die AChR-Antikörper-positive Population; Anteil an Patientinnen und Patienten, bei denen die Steroid-Dosis bis Woche 26 bei der Gesamtstudienpopulation, AChR-Antikörper-positiven und MuSK-Antikörper-positiven Populationen und bis Woche 52 bei der AChR-Antikörper-positiven Population um ≥ 50 % reduziert wurde. • Studiendesign: Die Anzahl der teilnehmenden Patientinnen und Patienten wurde auf insgesamt 230 geändert, davon 188 Patienten mit AChR-Antikörper-positiver MG und 42 Patientinnen und Patienten mit MuSK-Antikörper-positiver MG. Die Abbildung zum Studiendesign wurde aktualisiert. • Das Dosierungsschema wurde für jede Population einheitlich geändert und an Studie 1155 angepasst. • Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden überarbeitet. • Die Dauer des RCP und der Zeitpunkt für den primären Wirksamkeitsendpunkt wurden aktualisiert. Eine Beschreibung der Studiendurchführung nach Woche 26 für jede Population wurde hinzugefügt. Eine Beschreibung der Verblindungsverfahren und der Datenverarbeitung wurde hinzugefügt. • Die Studiendauer der open-label Phase (3 Jahre) wurde für beide Populationen hinzugefügt. • Die Analyse der Immunphänotypisierung von B-Zell-Subpopulationen wurde aus der Beschreibung der Verwendung der Durchflusszytometrie entfernt. • Behandlungsabbruch: Es wurde hinzugefügt, dass unter bestimmten Umständen eine Rücksprache mit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>dem medizinischen Direktor des Sponsors bzw. dem medizinischen Monitor erforderlich ist. Es wurde ein Text zur Durchführung der Studie für Patientinnen und Patienten hinzugefügt, die das Prüfpräparat abrechnen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosierung und Gabe: Der Wortlaut zur Reaktion auf Infusionsreaktionen wurde zur Klarstellung überarbeitet. • Orale Kortikosteroid-Entwöhnung: Die Begründung für die Entwöhnung von Prednison wurde überarbeitet, um das Risiko einer Morbidität im Zusammenhang mit der langfristigen Anwendung von moderaten oder hohen Dosen von Kortikosteroiden hervor-zuheben. • Die Liste der verbotenen Arzneimittel und Behandlungen wurde aktualisiert. • Es wurde hinzugefügt, dass der Prüfarzt den Schweregrad von Ereignissen bestimmt, die nicht im CTCAE aufgeführt sind, und es wurden entsprechende Beschreibungen des Schweregrads für die Grade 1 bis 5 hinzugefügt. • Der Abschnitt zur Bestimmung der Stichprobengröße wurde aktualisiert. • Der Text zur kombinierten Strategie für binäre und kontinuierliche Wirksamkeitsendpunkte wurde aktualisiert. • Der primäre Wirksamkeitsendpunkt wurde aktualisiert. Der Text zum primären Schätzwert und zur Analyse des primären Endpunkts wurde aktualisiert. • Der Text zur Kontrolle von Typ-I-Fehlern und zum vorgeschlagenen hierarchischen Ansatz wurde aktualisiert. Der Text zu den sekundären Endpunkten wurde aktualisiert. • Analyse anderer sekundärer Wirksamkeitsendpunkte: Die zusätzlichen sekundären Endpunkte wurden aktualisiert. • Es wurden Texte zu den primären Schätzgrößen, zum Effektschätzer, den Schätzgrößen und zur Hazard Ratio hinzugefügt und überarbeitet. • Die wichtigsten sekundären Wirksamkeitsendpunkte, die primären Schätzgrößen und Effektschätzer wurden aktualisiert. • Die Liste der zu analysierenden Subgruppen wurde aktualisiert. Die Studienzeiträume, in denen Sicherheitsendpunkte zusammengefasst werden können, wurden präzisiert und es wurde hinzugefügt, dass die Rate der UE pro 100 Personenjahre mit Risiko angegeben wird. • Aktualisierung des Textes zum Zeitpunkt der Primäranalyse. Hinzufügung eines Textes zur

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Durchführung der Studie für AChR-Antikörper-positive-Patientinnen und Patienten, die das RCP und die Verblindungsverfahren nicht abgeschlossen haben. Überarbeitung des Textes bezüglich der finalen Analyse, die nach Studienende oder vorzeitigem Abbruch durch alle Patientinnen und Patienten durchgeführt werden soll.</p> <p><u>Original SAP (28.07.2020)</u></p> <p><u>SAP Amendment 1 (15.11.2023)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung der Analyse zu einer gepoolten Analyse der Gesamtpopulation einschließlich beider Subpopulationen <ul style="list-style-type: none"> ○ Änderung des primären Analysezeitpunkts auf Woche 26 ○ Änderung der Endpunkte gemäß CSP ○ Änderung der primären Analyse: Verwendung der schlechtesten Beobachtung für Patientinnen und Patienten, die nach Tag 28 im RCP eine Rescue-Therapie erhalten haben, anstelle einer Zensierung der Daten nach Beginn der Rescue-Therapie während des RCP ○ Änderung der Definition der Schätzgröße ○ Hinzufügen der Zusammenfassung der UE nach FDA Medical Queries ○ Hinzufügen der Definition der UE nach Sponsor <p><u>SAP Amendment 2 (19.08.2024)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 3.1.1: Überlegungen zu ePRO-Daten zur Verdeutlichung hinzugefügt • Per Protocol Set-Definition vereinfacht • 3.1.5: Fehlende Daten zur Verdeutlichung hinzugefügt • Formulierungen zu Protokollabweichungen, die nicht in den Geltungsbereich des SAP fallen, entfernt • Definition für vorherige Medikation entfernt • 3.4.2.3: Sensitivitätsanalysen für fehlende Daten zur besseren Verständlichkeit überarbeitet • Exakte logistische Regression in Firth-logistische Regression geändert • Tabelle 4: Definition für behandlungsbedingte UE zur besseren Verständlichkeit überarbeitet • 3.5.3.1: Columbia Suicide Severity Rating Scale aktualisiert <p>Umfang der primären Wirksamkeitsanalyse auf RCP reduziert</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<p><u>Einschlusskriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Männliche oder weibliche Erwachsene ≥ 18 Jahre. 2. Schriftliche Einwilligung nach Aufklärung und alle örtlich erforderlichen Genehmigungen (z. B. Health Insurance Portability and Accountability Act in den USA, Datenschutzrichtlinie der Europäischen Union in der EU), die von der Patientin oder dem Patienten vor der Durchführung protokollbezogener Verfahren, einschließlich des Screenings, eingeholt wurden. In Ländern, in denen das gesetzliche Volljährigkeitsalter > 18 Jahre beträgt, müssen Patientinnen und Patienten, die 18 Jahre alt sind, aber noch nicht volljährig sind, ebenfalls ihre Zustimmung geben und die Einwilligung eines Elternteils oder eines anderen gesetzlich bevollmächtigten Vertreters einholen. 3. Diagnose von MG definiert als: <ol style="list-style-type: none"> a. Positiver serologischer Test auf AChR- oder MuSK-Antikörpertiter, bestätigt beim Screening (eine Wiederholung des Tests ist zulässig), und b. Mindestens eines der folgenden Kriterien: <ol style="list-style-type: none"> i. Anamnese abnormaler Ergebnisse bei Tests der neuromuskulären Übertragung, nachgewiesen durch Einzelfaser-Elektromyographie oder repetitive Nervenstimulation; oder ii. Anamnese eines positiven Anticholinesterase-Tests (z. B. Edrophoniumchlorid-Test); oder iii. Vorgeschichte eines positiven Anticholinesterase-Tests (z. B. Edrophoniumchlorid-Test); oder iv. Die Patientin oder der Patient zeigte unter oraler Gabe von AChE-I eine Besserung der MG-Symptome, wie von der behandelnden Prüferin oder vom behandelnden Prüfer beurteilt; oder v. Klinisches Syndrom, das mit der Diagnose MG vereinbar ist und nicht durch eine andere Erkrankung erklärt werden kann. 4. MGFA-Klinische Klassifikationsklasse II, III oder IV zum Zeitpunkt des Screenings und der Randomisierung. 5. MG-ADL-Score zum Zeitpunkt des Screenings und der Randomisierung zwischen 6 und 10, wobei > 50 % dieses Scores auf nicht-okuläre Faktoren zurückzuführen sind, oder ein MG-ADL-Score ≥ 11.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>6. QMG-Score von ≥ 11 oder höher zum Zeitpunkt des Screenings und der Randomisierung</p> <p>7. Die Patientinnen und Patienten müssen folgende Arzneimittel einnehmen:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Ausschließlich Kortikosteroide, ohne Dosiserhöhung innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung, oder b. Ein zugelassenes nicht-steroidales IST, das vor der Randomisierung ≥ 6 Monate lang kontinuierlich angewendet wurde und dessen Dosierung innerhalb von 4 Monaten vor der Randomisierung nicht erhöht wurde, oder c. Eine Kombination aus 1) Kortikosteroiden ohne Dosiserhöhung innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung und 2) einem zugelassenen nicht-steroidalen IST, das vor der Randomisierung ≥ 6 Monate lang kontinuierlich angewendet wurde und dessen Dosierung innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung nicht erhöht wurde. <p>Zulässige IST, allein oder in Kombination mit Kortikosteroiden, sind Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil und Mycophenolat.</p> <p>Tacrolimus ist nur in Japan in einer Dosis von ≤ 3 mg/Tag zulässig, bei kontinuierlicher Anwendung für ≥ 6 Monate vor der Randomisierung und ohne Dosiserhöhung innerhalb von 4 Monaten vor der Randomisierung.</p> <p>8. Bereitschaft und Fähigkeit zur Einhaltung des CSP, zur Durchführung der Studienbeurteilungen und zur Follow-up-Phase zurückzukommen.</p> <p>9. Frauen im gebärfähigen Alter, die mit einem nicht sterilisierten männlichen Partner sexuell aktiv sind, müssen ab dem Screening und für 6 Monate nach der letzten Dosis der Prüfmedikation mindestens eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden. Regelmäßige Abstinenz, die Rhythmusemethode und die Entzugsmethode sind keine akzeptablen Methoden der Empfängnisverhütung.</p> <p>10. 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 FSH innerhalb des postmenopausalen Bereichs [$> 016,70$ mIU/mL], wie vom klinischen Labor festgestellt). Wenn der FSH-Spiegel bei einer Patientin</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>mit Amenorrhö nicht im postmenopausalen Bereich liegt, kann sie dennoch an der Studie teilnehmen, muss jedoch die gleichen Verhütungsvorschriften befolgen wie Frauen im gebärfähigen Alter.</p> <p>11. Nicht sterilisierte männliche Patienten, die mit einer weiblichen Partnerin im gebärfähigen Alter sexuell aktiv sind, müssen vom ersten Tag für die Dauer der Studie und für 3 Monate nach der letzten Dosis der Prüfmedikation ein Kondom verwenden. Da das Kondom für Männer keine hochwirksame Verhütungsmethode ist, wird dringend empfohlen, dass die Partnerinnen männlicher Studienteilnehmer während dieses Zeitraums ebenfalls eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden.</p> <p>12. Vitalparameter, Elektrokardiogramm (EKG) und Laborparameter innerhalb der Normalbereiche beim Screening oder, falls außerhalb der Normalbereiche, von der Prüffärztin oder vom Prüfarzt als klinisch nicht signifikant eingestuft.</p> <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Jeder Zustand, der nach Ansicht der Prüffärztin oder des Prüfarztes 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. 2. Schwangerschaft, Stillzeit oder die Absicht, schwanger zu werden, zu irgendeinem Zeitpunkt nach Unterzeichnung der Einwilligungserklärung (ICF) während des gesamten RCP sowie innerhalb von 6 Monaten nach der letzten Dosis der Prüfmedikation. 3. Alkohol- oder Drogenmissbrauch innerhalb eines Jahres vor dem Screening oder jede andere Erkrankung, die nach Ansicht der Prüffärztin oder des Prüfarztes mit einer schlechten Compliance einhergeht. 4. Mitarbeiterinnen oder Mitarbeiter des Sponsors, der Auftragsforschungsorganisation (CRO) oder des Standortpersonals sowie deren Familienangehörige. 5. Derzeit aufgrund einer behördlichen oder gerichtlichen Anordnung in einer Institution untergebracht. 6. Patientinnen oder Patienten, bei denen angeborene myasthene Syndrome diagnostiziert wurden. 7. Bekannte Immunschwächekrankheit, einschließlich Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus (HIV). 8. Thymektomie innerhalb der letzten 12 Monate vor Baseline (Tag 1) oder geplante Thymektomie während der Dauer der RCP.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>9. Erhalt der folgenden Arzneimittel oder Behandlungen zu irgendeinem Zeitpunkt vor der Randomisierung:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Alemtuzumab b. Totale lymphatische Bestrahlung c. Knochenmarktransplantation d. T-Zell-Impftherapie e. Natalizumab <p>10. Erhalt von Rituximab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Obinutuzumab, Inebilizumab oder einer anderen experimentellen B-Zell-depletierenden Therapie innerhalb der letzten 6 Monate vor Tag 1, es sei denn, die Patientin oder der Patient weist gemäß dem zentralen Labor beim Screening eine CD19-positive-B-Zellzahl von ≥ 40 Zellen/μl auf.</p> <p>11. Erhalt von Leflunomid innerhalb eines Jahres vor Tag 1.</p> <p>12. Erhalt der folgenden Arzneimittel innerhalb der letzten 3 Monate vor Tag 1:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Tocilizumab b. Belimumab c. Eculizumab d. Cyclophosphamid e. Ravulizumab f. Neonatale Fc-Rezeptorblocker (Efgartigimod alfa) g. Abatacept h. Etanercept i. Mitoxantron j. Sirolimus <p>13. Erhalt der folgenden Arzneimittel innerhalb der letzten 4 Wochen vor Tag 1:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Cyclosporin (außer Augentropfen) b. Tacrolimus (außer topisch) (Tacrolimus 3 mg/Tag ist nur in Japan zulässig; siehe Einschlusskriterium 7c) c. Methotrexat d. IVIG oder SCIG e. Plasmapherese-Behandlung f. Thalidomid g. Tofacitinib <p>14. Aktuelle Anwendung von:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Kortikosteroiden (Prednison oder Äquivalent > 40 mg/Tag oder > 80 mg über einen Zeitraum von 2 Tagen) b. AChE-I (Pyridostigmin > 480 mg/Tag) oder einer instabilen Dosis in den 2 Wochen vor Tag 1 c. Azathioprin > 3 mg/kg/Tag

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> d. Mycophenolat-Mofetil > 3 g/Tag oder Mycophenolat > 1.440 mg/Tag e. Jede IST, allein oder in Kombination mit Kortikosteroiden, mit Ausnahme von Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil und Mycophenolat <ol style="list-style-type: none"> 15. Gleichzeitige/vorherige Teilnahme an einer anderen klinischen Studie mit einer Prüfmedikation innerhalb von 4 Wochen oder 5 Halbwertszeiten der Prüfmedikation, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist, vor Tag 1. 16. Erhalt eines attenuierten Lebendimpfstoffs innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung. Die Gabe von inaktivierten (abgetöteten) Impfstoffen ist zulässig. 17. Vorgeschichte schwerer allergischer oder anaphylaktischer Reaktionen auf biologische Wirkstoffe oder bekannte Allergie gegen einen Bestandteil der Formulierung der Prüfmedikation. 18. Vorgeschichte wiederkehrender schwerwiegender Infektionen (z. B. mit Krankenhausaufenthalt oder intravenöser Antibiotikagabe). 19. Innerhalb von 2 Wochen vor dem Screening: klinisch signifikante aktive Infektion, die eine antimikrobielle Medikation erfordert. Patientinnen und Patienten mit chronischen Nagelinfektionen sind nicht ausgeschlossen. 20. Nicht reseziertes Thymom (Hinweis: Patientinnen und Patienten mit einem gutartigen Thymom, das mehr als ein Jahr vor dem Screening reseziert wurde, können teilnehmen. Gutartig ist definiert als keine bekannten Metastasen und keine Ausbreitung in oder über die Kapsel hinaus bei der pathologischen Untersuchung. Die Bildgebung zur Beurteilung des Thymoms muss vor der Randomisierung gemäß dem Therapiestandard durchgeführt worden sein). 21. Krebserkrankungen in der Vorgeschichte, mit Ausnahme der folgenden: <ul style="list-style-type: none"> a. In-situ-Karzinom des Gebärmutterhalses, das vor der Untersuchung seit mehr als 12 Monaten erfolgreich mit einer kurativen Therapie behandelt wurde b. Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom der Haut, das vor der Untersuchung seit mehr als 12 Monaten erfolgreich mit einer kurativen Therapie behandelt wurde c. Prostatakrebs, der vor mehr als 3 Jahren vor der Untersuchung mit einer radikalen Prostatektomie oder Strahlentherapie mit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>kurativer Absicht behandelt wurde und ohne bekannte Rezidive oder aktuelle Behandlung</p> <p>d. Malignes Thymom, das vor mehr als 5 Jahren vor der Untersuchung reseziert wurde, ohne Anzeichen einer aktiven Erkrankung und ohne Therapie in den letzten 5 Jahren</p> <p>22. Spontane oder induzierte Fehlgeburt, Totgeburt oder Lebendgeburt oder Schwangerschaft ≤ 4 Wochen vor dem Screening</p> <p>23. Eine der folgenden Laboranomalien beim Screening (vor der Randomisierung kann innerhalb desselben Screening-Zeitraums ein Wiederholungstest zur Bestätigung der Ergebnisse durchgeführt werden):</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Erhöhte Leberenzyme Aspartat-Aminotransferase (AST) oder Alanin-Aminotransferase (ALT) $> 2,5 \times$ Obere Grenze des Normalwerts (upper limit of normal, ULN) b. Gesamtbilirubin $> 1,5 \times$ ULN (sofern nicht auf das Gilbert-Syndrom zurückzuführen) c. Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate < 45 ml/min/1,73 m² d. CD19+ B-Zellzahl < 40 Zellen/μl e. Absolute Neutrophilenzahl $< 1,2 \times 10^3$ Zellen/μl f. Thrombozytenzahl $< 75.000/\mu$l (oder $< 75 \times 10^9/l$) g. Hämoglobin $< 8,0$ g/dl h. Gesamt-Ig < 600 mg/dl <p>24. Positiver Test auf eine chronische Hepatitis-B-Infektion. Ein positiver Test auf Hepatitis B ist entweder der Nachweis (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).</p> <p>25. Hinweis: Patientinnen und Patienten, die nur einen positiven Anti-HBs-Befund oder einen positiven Anti-HBc-Befund plus einen positiven Anti-HBs-Befund und einen negativen HBsAg-Befund aufweisen, sind zur Teilnahme berechtigt.</p> <p>26. Vorgeschichte 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-Viruslast unterhalb der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Nachweisgrenze im Studienzentrum oder im Zentrallabor.</p> <p>27. Positiver HIV-Test.</p> <p>28. Bluttransfusion innerhalb von 4 Wochen vor dem Screening oder während des Screening-Zeitraums.</p> <p>29. Unfähigkeit zu lesen</p> <p>30. Vorgeschichte einer aktiven oder latenten Tuberkulose (TB) oder ein positiver QuantiFERON®-TB Gold-Test beim Screening, es sei denn, die TB-Behandlung wurde gemäß den lokalen Richtlinien abgeschlossen. Patientinnen und Patienten mit latenter TB oder einem positiven QuantiFERON-TB Gold-Test, die sich aktiv in einer Anti-TB-Behandlung befinden, können teilnehmen, wenn sie mindestens einen Monat der Anti-TB-Behandlung abgeschlossen haben und beabsichtigen, die gesamte Anti-TB-Behandlung abzuschließen. Patientinnen und Patienten mit einem unbestimmten QuantiFERON-TB Gold-Testergebnis können teilnehmen, wenn ein wiederholter QuantiFERON-TB Gold-Test negativ ist oder ein Tuberkulin-Hauttest negativ ist.</p> <p>31. Krankenhausaufenthalt jeglicher Ursache < 30 Tage vor der Randomisierung.</p> <p>Aktuelle oder kürzlich aufgetretene Verschlechterung der MG, die sich innerhalb von ≥ 30 Tagen vor Randomisierung nicht auf den Baseline-Wert zurückgebildet hat/aufgelöst hat.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde in 126 Zentren in den folgenden 20 Ländern durchgeführt: Argentinien, Belarus, Brasilien, Kanada, China, Dänemark, Frankreich, Deutschland, Indien, Israel, Italien, Japan, Polen, Russland, Südkorea, Spanien, Taiwan, Türkei, Ukraine, USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration et cetera	<p>Behandlung während der RCP:</p> <p><u>Inebilizumab-Arm</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - AChR-Antikörper-positiv: Patientinnen und Patienten erhalten eine Infusion von Inebilizumab 300 mg IV an Tag 1, Tag 15 und in Woche 26 (Tag 183) der 52-wöchigen RCP. - MuSK-Antikörper-positiv: Patientinnen und Patienten erhalten eine Infusion von Inebilizumab 300 mg IV an Tag 1 und Tag 15 der 26-wöchigen RCP. <p><u>Placebo-Arm</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - AChR-Antikörper-positiv: Die Patientinnen und Patienten erhalten eine Infusion mit Placebo an Tag 1, Tag 15 und in Woche 26 (Tag 183) der 52-wöchigen RCP. - MuSK-Antikörper-positiv: Die Patientinnen und Patienten erhalten eine Infusion mit Placebo an Tag 1 und Tag 15 der 26-wöchigen RCP.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Behandlung während der OLP:</p> <p>Patientinnen und Patienten, die die RCP abgeschlossen hatten, 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 OLP-Tag 15 Placebo (vermeiden der Entblindung), und Inebilizumab zu OLP Woche 26 (Tag 183), Woche 52 (Tag 365), Woche 78 (Tag 547), Woche 104 (Tag 729), und Woche 130 (Tag 911).</p> <p>Die Patientinnen und Patienten, die zuvor in den Placebo-Arm randomisiert wurden, erhielten an OLP-Tag 1, Tag 15, Woche 26 (Tag 183) Woche 52 (Tag 365), Woche 78 (Tag 547), Woche 104 (Tag 729), und Woche 130 (Tag 911) Inebilizumab.</p>
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, gegebenenfalls alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (zum Beispiel Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und gegebenenfalls Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung gegenüber Baseline im MG-ADL zu Woche 26 in der Gesamtpopulation, d. h. AChR-Antikörper-positive und MuSK-Antikörper-positive Populationen <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung gegenüber Baseline im QMG zu Woche 26 in der Gesamtpopulation • Änderung gegenüber Baseline im MG-ADL zu Woche 26 in der AChR-Antikörper-positiven Population • Änderung gegenüber Baseline im QMG zu Woche 26 in der AChR-Antikörper-positiven Population • Änderung gegenüber Baseline im MG-ADL zu Woche 26 in der MuSK-Antikörper-positiven Population • Änderung gegenüber Baseline im QMG zu Woche 26 in der MuSK-Antikörper-positiven Population <p>Zusätzliche sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des MG-ADL um ≥ 3 Punkte zu Woche 26 und keiner Rescue-Therapie zwischen Tag 28 und Woche 26 in der Gesamtpopulation, den AChR-Antikörper-positiven und MuSK-Antikörper-positiven Populationen und zu Woche 52 und keine Rescue-Therapie zwischen Tag 28 und Woche 52 in der AChR-Antikörper-positiven Population • Änderung gegenüber Baseline im MG-ADL zu Woche 52 in der AChR-Antikörper-positiven Population • Änderung gegenüber Baseline im QMG zu Woche 52 in der AChR-Antikörper-positiven Population • Änderung gegenüber Baseline im MGC zu Woche 26 in der Gesamtpopulation, den AChR-Antikörper-positiven und MuSK-Antikörper-positiven Populationen • Änderung gegenüber Baseline im MG-QoL-15r zu Woche 26 in der Gesamtpopulation, den AChR-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Antikörper-positiven und MuSK-Antikörper-positiven Populationen</p> <ul style="list-style-type: none"> • PGIC zu Woche 26 in der Gesamtpopulation, der AChR-Antikörper-positiven und MuSK-Antikörper-positiven Populationen, und zu Woche 52 in der AChR-Antikörper-positiven Population • Zeit bis zur ersten Exazerbation zu Woche 26 in der Gesamtpopulation, den AChR-Antikörper-positiven und MuSK-Antikörper-positiven Populationen, und zu Woche 52 in der AChR-Antikörper-positiven Population • Anteil der Patientinnen und Patienten mit minimaler Symptomausprägung, definiert als MG-ADL = 0 oder 1 zu Woche 26 • Anteil an Patientinnen und Patienten mit Steroid-Reduktion auf ≤ 5 mg täglich zu Woche 26 in der Gesamtpopulation, den AChR-Antikörper-positiven und MuSK-Antikörper-positiven Populationen, und zu Woche 52 in der AChR-Antikörper-positiven Population • Anteil an Patientinnen und Patienten mit Steroid-Reduktion um ≥ 50 % zur Baseline zu Woche 26 in der Gesamtpopulation, den AChR-Antikörper-positiven und MuSK-Antikörper-positiven Populationen, und zu Woche 52 in der AChR-Antikörper-positiven Population • Sicherheit und Verträglichkeit von Inebilizumab • Klinisches Labor • Vitalparameter • Elektrokardiogramm • Anti-Inebilizumab-Antikörperbildung und Titer während der Studie in der Gesamtpopulation, den AChR-Antikörper-positiven und MuSK-Antikörper-positiven Populationen • Serumkonzentration von Inebilizumab <p>Explorative Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der Lebensqualität anhand des Neuro-QoL Fatigue zu Woche 26 • MGFA-PIS zu Woche 26 • Hospitalisierung • PD Profil, gemessen anhand der Cluster of differentiation 20 (CD20)+ B-Zellzahl Veränderung der Anti-AChR- und Anti-MuSK-Antikörpertiter (nicht in China durchgeführt) • B-Zell-Repertoire-Profiling (Teilstudie in ausgewählten Ländern)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe 3b
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl wurde anhand eines 2-seitigen t-Tests geschätzt. Etwa 230 Patientinnen und Patienten (188 AChR-Antikörper-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>positive und 42 MuSK-Antikörper-positive Patientinnen und Patienten) wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert, um entweder Inebilizumab oder Placebo zu erhalten. Diese Fallzahl ermöglichte eine Power von mehr als 95 %, um einen tatsächlichen mittleren Behandlungsunterschied von 2 Punkten im MG-ADL-Score in der gesamten Studienpopulation mit einem 2-seitigen Alpha-Niveau von 0,05 zu erkennen, wobei unter Verwendung eines 2-seitigen t-Tests eine gemeinsame Standardabweichung von 4 angenommen wurde.</p> <p>Die Fallzahl der AChR-Antikörper-positiven Patientinnen und Patienten wurde ebenfalls unter Verwendung eines 2-seitigen t-Tests geschätzt, der eine Power von mindestens 90 % bot, um einen tatsächlichen mittleren Behandlungsunterschied von 2 Punkten in der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert des MG-ADL bei einem 2-seitigen Alpha-Niveau von 0,05 zu erkennen.</p> <p>Die Fallzahl der MuSK-Antikörper-positiven Patientinnen und Patienten wurde auf der Grundlage der Durchführbarkeit der Rekrutierung geschätzt. Unter der Annahme einer gemeinsamen Standardabweichung von 4 und einem 2-seitigen Alpha-Niveau von 0,05 beträgt der minimal detektierbare Behandlungsunterschied in der MuSK-Antikörper-positiven Population 2,5.</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 alle Patientinnen und Patienten Woche 26 der RCP abgeschlossen oder vorzeitig abgebrochen hatten. Alle Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten, die während der RCP und vor dem Stichtag der Datenanalyse für die Primäranalyse erhoben wurden, wurden analysiert. Darüber hinaus wurden auch die Sicherheitsdaten analysiert, die während der OLP und vor dem Datenstichtag erhoben wurden. AChR-Antikörper-positive Patientinnen und Patienten, die die RCP nicht abgeschlossen haben, werden die verbleibenden Visiten während der RCP gemäß CSP absolvieren.</p> <p>Die Studie ist derzeit noch laufend. Die finale Analyse wird durchgeführt, nachdem alle Teilnehmer die Studie abgeschlossen oder vorzeitig abgebrochen haben</p> <p>Ein unabhängiges unverblindetes Komitee zur Überwachung der Sicherheitsdaten wird während der gesamten Studie in regelmäßigen Abständen die Sicherheitsdaten auswerten und dem Sponsor bei Bedarf Empfehlungen aussprechen.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung sowie die Zuteilung erfolgte zentral unter Verwendung eines zentralisierten IXRS.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8b	Einzelheiten (zum Beispiel Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung der Patientinnen und Patienten erfolgte stratifiziert nach Antikörperstatus (AChR-Antikörper-positiv vs. MuSK-Antikörper-positiv) und Region (Japan vs. nicht-Japan). In der Population nicht-Japan wurde weiter nach Baseline QMG (11-15 vs. ≥ 16) und Baseline Kortikosteroid-Gebrauch (Prednison > 5 mg/Tag vs. Prednison ≤ 5 mg/Tag) stratifiziert. In der Population Japan wurde keine weitere Stratifikation vorgenommen. Die Randomisierung zu Inebilizumab bzw. Placebo erfolgte im Verhältnis 1:1.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (zum Beispiel nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgte 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 IP-Kit-Nummern verwendet. Eine Patientin oder ein Patient galt als in die Studie randomisiert, wenn die Prüffärztin oder der Prüffarzt 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
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. Sowohl Inebilizumab als auch Placebo werden als klare bis leicht opaleszente, farblose bis leicht gelbliche Lösung geliefert, frei von oder praktisch frei von sichtbaren Partikeln. Der Sponsor blieb bis nach der Schließung der Datenbank für die primäre Wirksamkeitsanalyse verblindet, welche erfolgte,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>nachdem alle Patientinnen und Patienten die Visite zu Woche 26 abgeschlossen oder die RCP vorzeitig abgebrochen hatten. Für AChR-Antikörper-positive Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt der Schließung der Datenbank für die primäre Analyse die 52-wöchige RCP noch nicht abgeschlossen hatten, absolvierten die verbleibenden Visiten während der RCP gemäß CSP.</p> <p>Patientinnen und Patienten, Standortpersonal und der Sponsor blieben bis zur endgültigen Schließung der Datenbank am Ende der Studie verblindet hinsichtlich der individuellen Behandlungszuweisung der Patientinnen und Patienten.</p>
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 randomisierten Patientinnen und Patienten umfasst, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats erhalten haben, eine MG-ADL-Erhebung zur Baseline sowie mindestens eine MG-ADL-Erhebung nach Baseline hatten. Patientinnen und Patienten wurden gemäß „Composite strategie“ und „Treatment-policy Strategie“ analysiert.</p> <p><i>Primäre Wirksamkeitsanalyse</i></p> <p>Für den primären Endpunkt der Veränderung zur Baseline im MG-ADL zu Woche 26 in der Gesamtpopulation wurde der primäre Estimand wie folgt definiert:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Population: Patientinnen und Patienten des FAS. 2. Variable (Endpunkt): Veränderung zur Baseline im MG-ADL zu Woche 26. 3. Konkurrierende Ereignisse: <ol style="list-style-type: none"> a. Die nach Tag 28 während der RCP eingeleitete Notfalltherapie wurde anhand einer sogenannten „Composite Strategie“ analysiert. Die ab Beginn der Notfalltherapie erhobenen Daten wurden anhand der schlechtesten Beobachtung der Patientin oder des Patienten vor Beginn der Notfalltherapie imputiert. b. Die Notfalltherapie, die am oder vor dem 28. Tag während der RCP begonnen wurde, und der Abbruch der Behandlung wurden anhand einer „treatment-policy Strategie“ behandelt. Patientinnen und Patienten, die die Behandlung vorzeitig abbrechen, wurden gebeten, bis zum Ende der RCP an den geplanten Untersuchungen teilzunehmen. Die nach dem Abbruch der Behandlung aus anderen Gründen als der Notfalltherapie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>gesammelten Daten wurden in die Analyse einbezogen.</p> <p>4. Zusammenfassung auf Populationsebene: Mittlere Differenz zwischen Inebilizumab und Placebo.</p> <p>Der primäre Endpunkt wurde unter Verwendung eines Mixed model for repeated measures (MMRM)-Modells mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, Antikörperstatus zur Baseline (AChR-Antikörper-positiv vs. MuSK-Antikörper-positiv), Steroid-Gebrauch zur Baseline (tägliche Prednison-Dosis ≤ 5 mg vs. tägliche Prednison-Dosis > 5 mg), QMG-Score zur Baseline (< 16 vs. ≥ 16), MG-ADL-Score zur Baseline, Visite und die Interaktion zwischen Visite und Behandlungsgruppe. Die Schätzung des Behandlungseffekts basiert auf einem Kontrast aus diesem MMRM-Modell. Für den primären Wirksamkeitsendpunkt wurde eine ergänzende Analyse unter Verwendung einer „Treatment-policy Strategie“ durchgeführt, um sowohl konkurrierende Ereignisse der Notfallbehandlung als auch Behandlungsabbrüche zu berücksichtigen (d. h. unter Einbeziehung der nach der Notfallbehandlung und dem Behandlungsabbruch gesammelten Daten in die Analyse).</p> <p><i>Sekundäre Key-Wirksamkeitsanalysen</i></p> <p><i>Veränderung des QMG im Vergleich zur Baseline zu Woche 26 in der Gesamtstudienpopulation</i></p> <p>Die Definitionen des primären Estimands für die Veränderungen des QMG-Scores im Vergleich zur Baseline zu Woche 26 in der Gesamtstudienpopulation entsprachen denen des primären Endpunkts, mit Ausnahme der Variablen (Endpunkt), die die Veränderung des QMG-Scores im Vergleich zur Baseline zu Woche 26 darstellt. Ähnlich wie beim primären Endpunkt wurde eine ergänzende Analyse unter Verwendung einer „Treatment-policy Strategie“ durchgeführt, um sowohl konkurrierende Ereignisse der Notfallbehandlung als auch den Abbruch der Behandlung zu berücksichtigen (d. h. unter Einbeziehung der nach der Notfallbehandlung und/oder dem Abbruch der Behandlung in die Analyse). Die Schätzung des Behandlungseffekts basiert auf einem Kontrast aus diesem MMRM-Modell mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, Antikörperstatus zur Baseline, Steroid-Gebrauch zur Baseline, MG-ADL-Score zur Baseline, QMG-Score zur Baseline, Visite und die Interaktion aus Visite und Behandlungsgruppe.</p> <p><i>Veränderung des MG-ADL im Vergleich zur Baseline zu Woche 26 bei AChR-Antikörper-positiven Patientinnen und Patienten und bei MuSK-Antikörper-positiven Patientinnen und Patienten</i></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die Definitionen der primären Estimands in den Populationen der AChR-Antikörper-positiven Patientinnen und Patienten und der MuSK-Antikörper-positiven Patientinnen und Patienten waren identisch zu der Analyse des primären Endpunkts mit der Ausnahme, dass die Population auf den Patientinnen und Patienten des FAS mit dem entsprechenden Antikörperstatus zur Baseline basiert. Ähnlich wie beim primären Endpunkt wurde eine ergänzende Analyse unter Verwendung einer „Treatment-policy Strategie“ durchgeführt, um sowohl konkurrierende Ereignisse der Notfallbehandlung als auch den Abbruch der Behandlung zu berücksichtigen (d. h. unter Einbeziehung der nach der Notfallbehandlung und/oder dem Abbruch der Behandlung erhobenen Daten in die Analyse). Die Schätzung des Behandlungseffekts basiert auf einem Kontrast aus einem MMRM-Modell mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, Steroid-Gebrauch zur Baseline, MG-ADL-Score zur Baseline, QMG-Score zur Baseline (< 16 vs. ≥ 16), Visite und der Interaktion zwischen Visite und Behandlungsgruppe.</p> <p><i>Veränderung des QMG im Vergleich zur Baseline zu Woche 26 bei AChR-Antikörper-positiven Patientinnen und Patienten und bei MuSK-Antikörper-positiven Patientinnen und Patienten</i></p> <p>Die Definitionen der primären Estimands in den Teilpopulationen der AChR-Antikörper-positiven Patientinnen und Patienten und der MuSK-Antikörper-positiven Patientinnen und Patienten waren identisch zu der Analyse des primären Endpunkts mit der Ausnahme der Variablen (Endpunkt), die die Veränderung des QMG-Scores im Vergleich zur Baseline zu Woche 26 darstellt und mit dem Unterschied, dass die Population auf den Patientinnen und Patienten des FAS mit dem entsprechenden Antikörperstatus zur Baseline basiert. Ähnlich wie beim primären Endpunkt wurde eine ergänzende Analyse unter Verwendung einer „Treatment-policy Strategie“ durchgeführt, um sowohl konkurrierende Ereignisse der Notfallbehandlung als auch den Abbruch der Behandlung zu berücksichtigen (d. h. unter Einbeziehung der nach der Notfallbehandlung und dem Abbruch der Behandlung erhobenen Daten in die Analyse). Die Schätzung des Behandlungseffekts basiert auf einem Kontrast aus einem MMRM-Modell mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, Steroid-Gebrauch zur Baseline, MG-ADL-Score zur Baseline, QMG-Score zur Baseline, Visite und der Interaktion zwischen Visite und Behandlungsgruppe.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Pharmakokinetische Analysen</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 (AUC) während des Dosierungsintervalls, wurden pro Dosierungstag für jeden MG-Subtyp zusammengefasst. Zusätzlich wurden die kumulative AUC vom Zeitpunkt Null der ersten Dosis bis zum letzten quantifizierbaren Zeitpunkt nach der letzten Dosis (AUC_{cum}) und die Halbwertszeit ($t_{1/2}$) für jeden MG-Subtyp zusammengefasst. Das Vorhandensein von Antikörpern gegen den Wirkstoff (ADA) auf die PK wurde untersucht.</p> <p>Immunogenität</p> <p>Das Vorhandensein von Antikörpern gegen das Arzneimittel wurde deskriptiv zusammengefasst.</p> <p>Sicherheitsanalysen</p> <p>Die Sicherheitsendpunkte wurden separat für die RCP, die OLP und die Kombination aus RCP und OLP zusammengefasst.</p> <p>Die Sicherheitsanalysen für die RCP basieren 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 basieren 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 basieren 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 zum Beispiel Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Die Konsistenz der Behandlungswirkung wurde für den primären und die 3 wichtigsten sekundären Endpunkte in den folgenden Subgruppen untersucht:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antikörpertyp zur Baseline (AChR-Antikörper-positiv vs. MuSK-Antikörper-positiv) • Geschlecht (männlich vs. weiblich) • Alter (< 65 vs. \geq 65 Jahre) • MG-Dauer zur Baseline (< 4 Jahre vs. \geq 4 Jahre) • Steroid-Gebrauch zur Baseline (Prednison \leq 20 mg/Tag vs. > 20 mg/Tag) • IST-Gebrauch zur Baseline (nur Kortikosteroid vs. nur nicht-steroidale IST vs. Kortikosteroid plus eine nicht-steroidale IST)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • QMG zur Baseline (≤ 15 vs. ≥ 16) • MGFA-Klasse zur Baseline (Klasse II vs. Klasse III vs. Klasse IV) • Region <ol style="list-style-type: none"> 1. Asien vs. Europa (inkl. Israel) vs. Nordamerika vs. Rest der Welt 2. USA vs. nicht-USA 3. EU vs. nicht-EU 4. Asien vs. nicht-Asien 5. Japan vs. nicht-Japan 6. China vs. nicht-China • Land <p>Ethnische Untergruppen, die für nationale/regionale Zulassungsanträge erforderlich sind</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Charts
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p><u>Gesamtpopulation</u></p> <p><u>Placebo:</u></p> <p>a) 119 b) 119 c) 117</p> <p><u>Inebilizumab:</u></p> <p>a) 119 b) 119 c) 119</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Charts
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Einschluss der ersten Patientin oder des ersten Patienten erfolgte am 15.10.2020.</p> <p>Der Datenschnitt für die RCP erfolgte am 28.05.2024 (Data Snapshot 09.09.2024). Darüber hinaus liegen Daten aus der OLP bis zum Stichtag 28.05.2024 vor.</p> <p>FDA-Datenschnitt: Ein Safety Update auf Anfrage der FDA erfolgte am 01.09.2024.</p> <p>2. Datenschnitt: für 1-jährige OLP 24.11.2025 (06.02.2026 Data Snapshot).</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	<p>Es waren 2 Auswertungen für die Studie geplant. Die Primäranalyse wurde durchgeführt, nachdem alle Patientinnen und Patienten Woche 26 der RCP abgeschlossen oder vorzeitig abgebrochen hatten. Alle Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten, die während der RCP und vor dem Stichtag der Datenanalyse für die Primäranalyse erhoben wurden, werden analysiert. Darüber hinaus werden auch die Sicherheitsdaten analysiert, die während der OLP und vor dem Datenstichtag erhoben wurden. AChR-Antikörper-positive Patientinnen und Patienten, die die RCP nicht abgeschlossen haben, werden die verbleibenden Visiten während der RCP gemäß CSP absolvieren.</p> <p>Die Studie ist derzeit noch laufend. Die finale Analyse wird durchgeführt, nachdem alle Teilnehmer die Studie abgeschlossen oder vorzeitig abgebrochen haben.</p>
a: Nach CONSORT 2010		

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

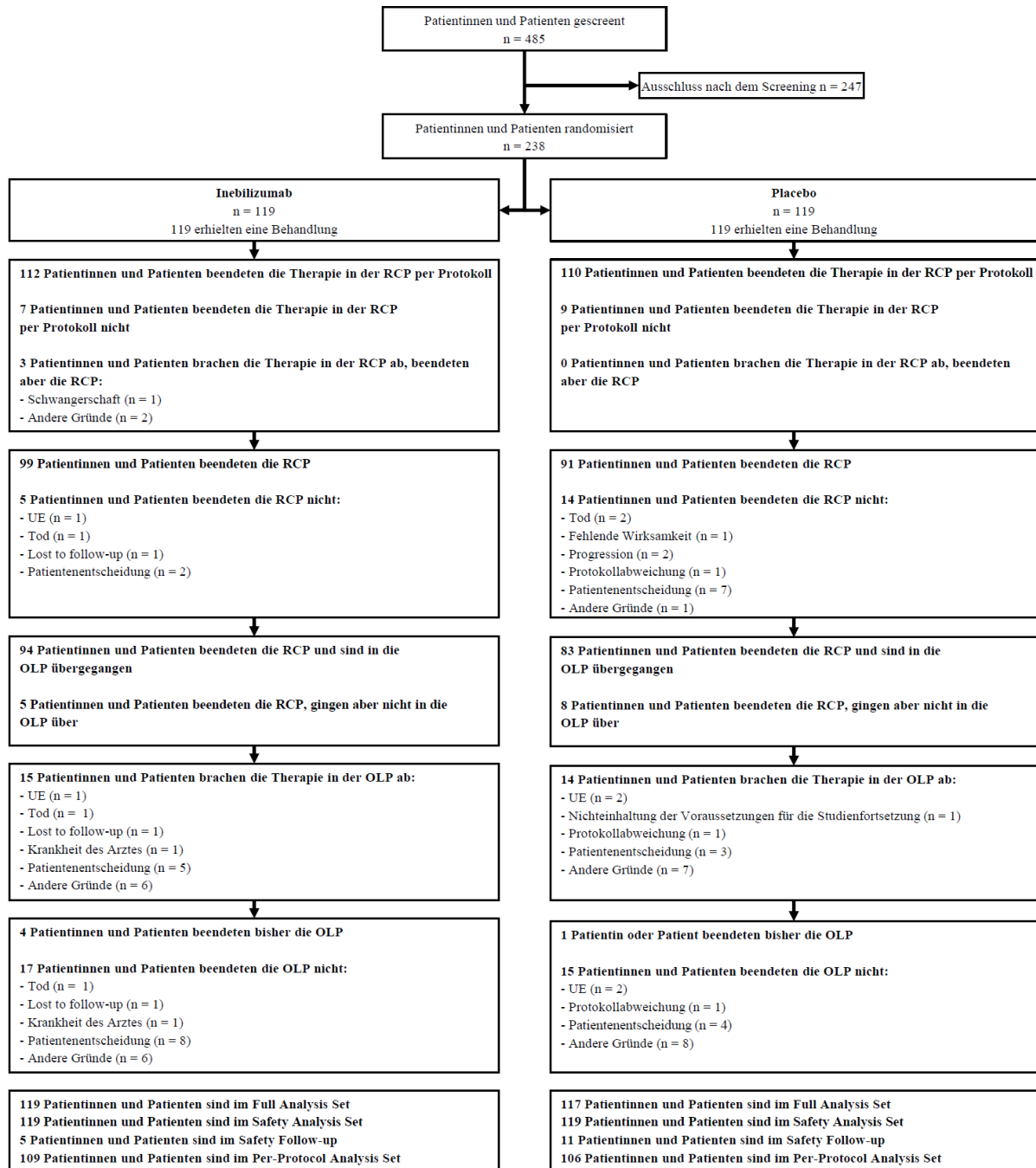


Abbildung 4-7: Flow-Chart der Gesamtpopulation in der Studie MINT

Quelle: (19)

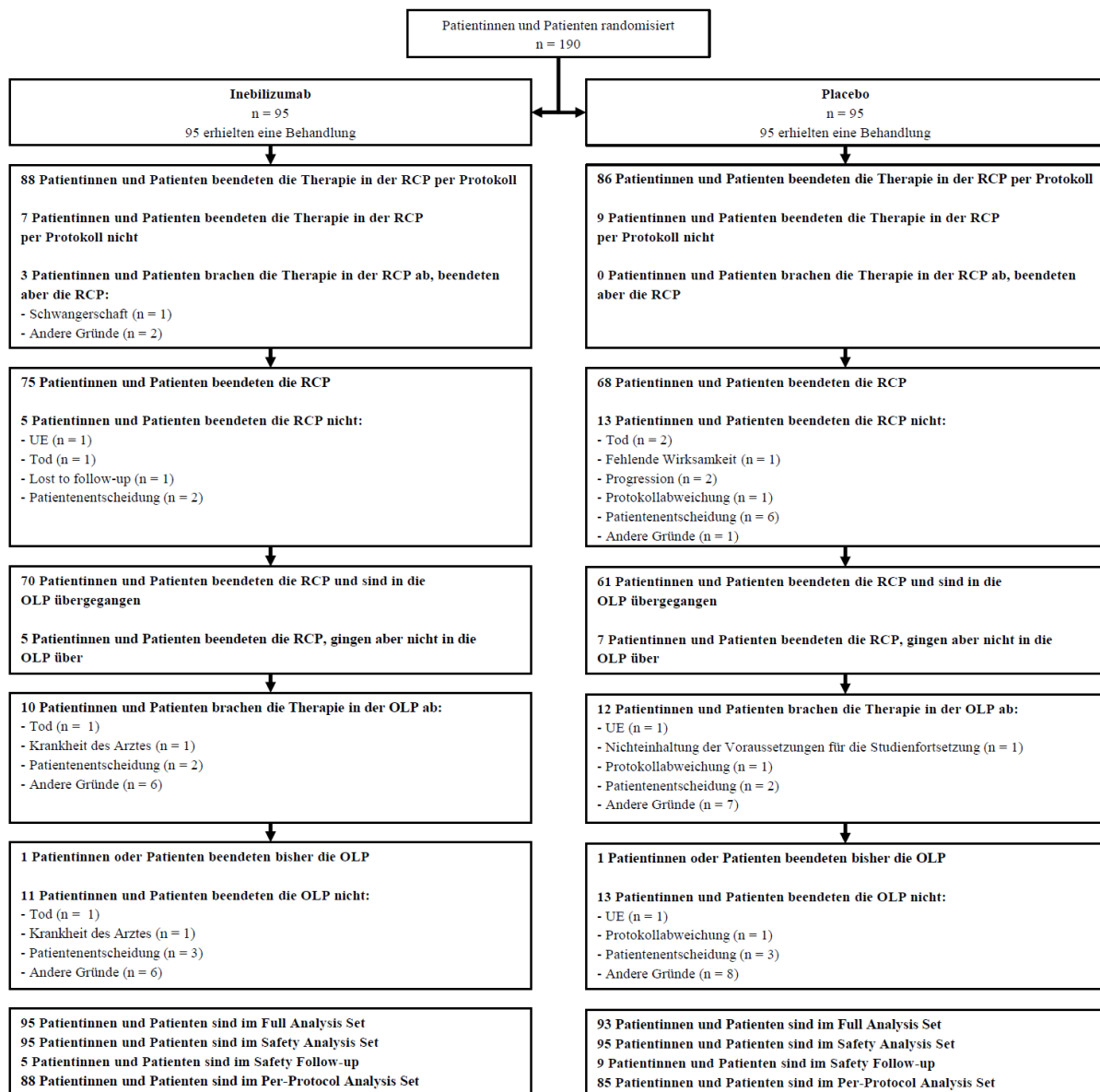


Abbildung 4-8: Flow-Chart der AChR-Antikörper-positiven Population in der Studie MINT
Quelle: (19)

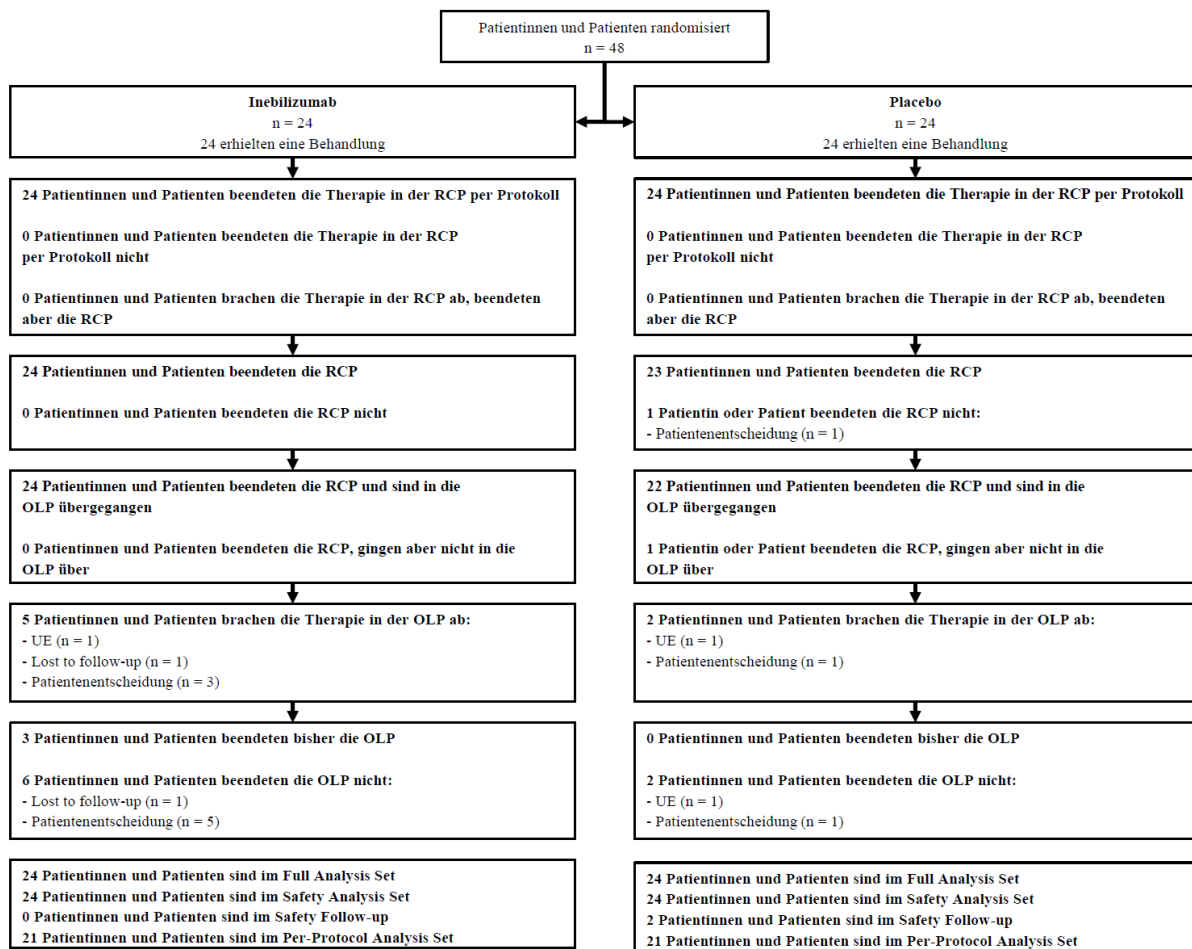


Abbildung 4-9: Flow-Chart der MuSK-Antikörper-positiven Population in der Studie MINT
Quelle: (19)

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 4-91 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MINT

Studie: MINT

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 sowie 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 MINT 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 gMG. Die Randomisierung sowie die Zuteilung erfolgte für die AChR-Antikörper-positive Population und die MuSK-Antikörper-positive Population adäquat im Verhältnis 1:1 unter Verwendung eines IXRS. Dabei wurden die Patientinnen und Patienten zuerst nach der Region (Japan vs. nicht-Japan) stratifiziert. Innerhalb der Gruppe „nicht-Japan“ wurden die Patientinnen und Patienten nach dem QMG-Score zur Baseline (QMG ≤ 15 vs. QMG ≥ 16) sowie der Steroid-Behandlung zur Baseline (Tagesdosis ≤ 5 mg vs. > 5 mg) stratifiziert. Die Gruppe „Japan“ wurde aufgrund der niedrigen Patientenzahl nicht weiter 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. 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 MINT 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 MINT 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 „Todesfälle“ in der Studie MINT als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Myasthenia gravis Activities of Daily Living (MG-ADL)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie MINT 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 hochBegründung für die Einstufung:

Die Studie MINT wurde doppelblind durchgeführt. Somit waren sowohl die Patientinnen und Patienten als auch die Endpunkterheberinnen und -erheber über die gesamte Dauer der Studie verblindet. Der MG-ADL ist ein etabliertes und validiertes Instrument und wurde durch eine unabhängige, verblindete Person auf Grundlage der von Patientinnen und Patienten gegebenen Antworten erhoben. Aufgrund der Verblindung ist ein Einfluss der Patientinnen und Patienten sowie der Endpunkterheberinnen und -erheber als unwahrscheinlich einzustufen.

Die Analyse basiert auf jenen Patientinnen und Patienten des FAS, die an der jeweiligen Visite hätten teilnehmen können. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquoten für den MG-ADL lagen zu allen Zeitpunkten bei mindestens 92,9 % für die AChR-Antikörper-positive Population und bei 91,7 % für die MuSK-Antikörper-positive Population (Tabelle 4-25). Zwischen den Behandlungsarmen zeigten sich keine relevanten Unterschiede hinsichtlich der Rücklaufquoten. 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 den „MG-ADL“ in der Studie MINT als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Quantitativer Myasthenia gravis (QMG)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie MINT 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 MINT wurde doppelblind durchgeführt. Somit waren sowohl die Patientinnen und Patienten als auch die Endpunkterheberinnen und -erheber über die gesamte Studiendauer verblindet. Zudem ist das etablierte und validierte QMG-Instrument objektiv zu erheben, u. a. basierend auf den Untersuchungen mit Spirometer, Dynamometer und Goniometer. Aufgrund der Verblindung ist ein Einfluss der Patientinnen und Patienten sowie der Endpunkterheberinnen und -erheber als unwahrscheinlich einzustufen.

Die Analyse basiert auf jenen Patientinnen und Patienten des FAS, die an der jeweiligen Visite hätten teilnehmen können. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquoten für den QMG lagen zu allen Zeitpunkten bei mindestens 90,6 % für die AChR-Antikörper-positive und 79,2 % für die MuSK-Antikörper-positive Population (Tabelle 4-30). Zwischen den Behandlungsarmen zeigten sich für die AChR-Antikörper-positive Population keine relevanten Unterschiede hinsichtlich der Rücklaufquoten. Für die MuSK-Antikörper-positive Population zeigte sich lediglich zu einem Zeitpunkt (Woche 8) ein Unterschied hinsichtlich der Rücklaufquoten zwischen den Studienarmen (79,2 % vs. 95,8 %). 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 den „QMG“ in der Studie MINT als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Myasthenia gravis Composite (MGC)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie MINT 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 MINT wurde doppelblind durchgeführt. Somit waren sowohl die Patientinnen und Patienten als auch die Endpunkterheberinnen und -erheber über die gesamte Dauer der Studie verblindet. Der MGC wurde auf Basis von etablierten und validierten MG-spezifischen Instrumenten entwickelt und wird sowohl von Patientinnen und Patienten als auch von Prüferärztinnen und Prüferärzten erhoben. Aufgrund der Verblindung ist ein Einfluss der Patientinnen und Patienten sowie der Endpunkterheberinnen und -erheber als unwahrscheinlich einzustufen.

Die Analyse basiert auf jenen Patientinnen und Patienten des FAS, die an der jeweiligen Visite hätten teilnehmen können. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquoten für den MGC lagen zu allen Zeitpunkten bei mindestens 91,8 % für die AChR-Antikörper-positive Population und 83,3 % für die MuSK-Antikörper-positive Population (Tabelle 4-34). Zwischen den Behandlungsarmen zeigten sich keine relevanten Unterschiede hinsichtlich der Rücklaufquoten. 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 den „MGC“ in der Studie MINT als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Exazerbationen und myasthene Krisen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie MINT 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 MINT wurde doppelblind durchgeführt. Somit waren sowohl die Patientinnen und Patienten als auch die Endpunkterheberinnen und -erheber über die gesamte Dauer der Studie verblindet. Exazerbationen und myasthene Krisen wurde vollständig dokumentiert. Aufgrund der objektiven Kriterien zur Erhebung (Erhalt einer Rescue-Therapie, myasthene Krise oder signifikante symptomatische Verschlechterung bei einem der MG-ADL-Items) ist ein Einfluss der Patientinnen und Patienten sowie der Endpunkterheberinnen und -erheber als unwahrscheinlich einzustufen.

Die Analyse basiert auf dem FAS. Damit wurde das ITT-Prinzip 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 „Exazerbationen und myasthene Krisen“ in der Studie MINT als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Rescue-Therapien

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie MINT 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 MINT wurde doppelblind durchgeführt. Somit waren sowohl die Patientinnen und Patienten als auch die Endpunkterheberinnen und -erheber über die gesamte Dauer der Studie verblindet. Die Notwendigkeit einer Rescue-Therapie ist objektiv und vollständig zu erheben, sowie durch klare Kriterien definiert (starke Verschlechterung des QMG-Scores oder signifikante Gefährdung der Gesundheit der Patientin oder des Patienten) – ein Einfluss der Patientinnen und Patienten bzw. Endpunkterheberinnen und -erheber ist als unwahrscheinlich einzustufen.

Die Analyse basiert auf dem FAS, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. 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 „Rescue-Therapien“ in der Studie MINT als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Steroid-Reduktion

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie MINT 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 MINT wurde doppelblind durchgeführt. Somit waren sowohl die Patientinnen und Patienten als auch die Endpunkterheberinnen und -erheber über die gesamte Dauer der Studie verblindet. Die Verordnung der Steroid-Therapie erfolgte leitliniengerecht und wurden vollständig dokumentiert. Zur Sicherstellung der Vergleichbarkeit wurden unterschiedliche Präparate anhand von Prednison-Äquivalenten harmonisiert, wodurch eine konsistente Erhebung der Dosierungen ermöglicht wurde. Aufgrund der systematischen Erfassung und der guten Quantifizierbarkeit anhand von Prednison-Äquivalenten ist von einer objektiven Erhebung auszugehen und aufgrund der Verblindung ein Einfluss der Endpunkterheberinnen und -erheber als unwahrscheinlich einzustufen.

Die Analyse basiert auf einer Teilpopulation des FAS, welche alle Patientinnen und Patienten mit einer Steroid-Dosis von > 5 mg zur Baseline umfasst, die zu der jeweiligen Visite unter Beobachtung standen. Damit wurde das ITT-Prinzip im Sinne eines modifizierten ITT-Analysesets 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 „Steroid-Reduktion“ in der Studie MINT als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Hospitalisierung**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie MINT 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 MINT wurde doppelblind durchgeführt. Somit waren sowohl die Patientinnen und Patienten als auch die Endpunkterheberinnen und -erheber über die gesamte Dauer der Studie verblindet. Die Hospitalisierung ist ein eindeutig definiertes, objektiv zu bestimmendes Ereignis und unterliegt keiner subjektiven Verzerrung. Ein Einfluss der Patientinnen und Patienten sowie der Endpunkterheberinnen und -erheber ist als unwahrscheinlich anzusehen.

Die Analyse basiert auf dem FAS, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Es ergeben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weiteres das Verzerrungspotenzial

beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert (CSP, SAP, CSR). Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die „Hospitalisierung“ in der Studie MINT als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Patient Global Impression of Change (PGIC)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie MINT 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 MINT wurde doppelblind durchgeführt. Somit waren sowohl die Patientinnen und Patienten als auch die Endpunkterheberinnen und -erheber über die gesamte Dauer der Studie verblindet. Bei dem PGIC handelt es sich um ein etabliertes und validiertes generisches Messinstrument. Die Erhebung erfolgte objektiv und ein Einfluss der Patientinnen und Patienten bzw. der Endpunkterheberinnen und -erheber ist als unwahrscheinlich einzustufen.

Die Analyse basiert auf jenen Patientinnen und Patienten des FAS, die an der jeweiligen Visite hätten teilnehmen können. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquoten für den PGIC lagen zu allen dokumentierten Zeitpunkten bei mindestens 94,2 % für die AChR-Antikörper-positive Population und 87,5 % für die MuSK-Antikörper-positive Population (Tabelle 4-53). Zwischen den Behandlungsarmen zeigten sich keine relevanten Unterschiede hinsichtlich der Rücklaufquoten. 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 den „PGIC“ in der Studie MINT als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Neuro-QoL Fatigue**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

Die Analyse basiert auf jenen Patientinnen und Patienten des FAS, die an der jeweiligen Visite hätten teilnehmen können. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquoten für den Neuro-QoL Fatigue, lagen zu allen Zeitpunkten bei mindestens 92,9 % für die AChR-Antikörper-positive Population und 87,5 % für die MuSK-Antikörper-positive Population (Tabelle 4-57). Zwischen den Behandlungsarmen zeigten sich zudem keine relevanten Unterschiede hinsichtlich der Rücklaufquoten. 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 den „Neuro-QoL Fatigue“ in der Studie MINT als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Myasthenia gravis Quality of Life-15, revised (MG-QoL-15r)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie MINT 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 MINT wurde doppelblind durchgeführt. Somit waren sowohl die Patientinnen und Patienten als auch die Endpunkterheberinnen und -erheber über die gesamte Dauer der Studie verblindet. Der MG-QoL-15r ist ein etablierter und validierter, patientenberichteter Fragebogen. Aufgrund der Verblindung ist ein Einfluss der Patientinnen und Patienten sowie der Endpunkterheberinnen und -erheber ist als unwahrscheinlich einzustufen.

Die Analyse basiert auf jenen Patientinnen und Patienten des FAS, die an der jeweiligen Visite hätten teilnehmen können. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquoten des MG-QoL-15r lagen zu allen Zeitpunkten bei mindestens 92,9 % für die AChR-Antikörper-positive Population und 87,5 % für die MuSK-Antikörper-positive Population (Tabelle 4-61). Zwischen den Behandlungsarmen zeigten sich keine relevanten Unterschiede hinsichtlich der Rücklaufquoten. 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 den „MG-QoL-15r“ in der Studie MINT als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Sicherheitsrelevante Endpunkte**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie MINT 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 MINT 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. Zudem erfolgte eine Überprüfung der Sicherheitsdaten durch ein unverblindetes, unabhängiges, externes DMC. Hieraus lässt sich der Einfluss der Endpunkterheberinnen und -erheber als unwahrscheinlich einstufen.

Die Analyse basiert 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 MINT 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:

- *Ableich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Ableich 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 (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

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 C

Der Anhang 4-G zu Modul 4 C findet sich in einem separaten Dokument.