

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Zilucoplan (ZILBRYSQ®)

UCB Pharma GmbH

Modul 4A

*Zusatztherapie zur Standardbehandlung der
generalisierten Myasthenia gravis bei erwachsenen
Patientinnen und Patienten, die Anti-AChR-Antikörper-
positiv sind*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	16
Abkürzungsverzeichnis	22
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	26
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	27
4.1.1 Fragestellung.....	27
4.1.2 Datenquellen.....	27
4.1.3 Ein-/Ausschlusskriterien für Studien	27
4.1.4 Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen.....	28
4.1.5 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen	28
4.1.6 Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen	31
4.2 Methodik.....	34
4.2.1 Fragestellung.....	34
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	35
4.2.3 Informationsbeschaffung	36
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	37
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	37
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken.....	38
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA	39
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	40
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	41
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	42
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	42
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	43
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika	43
4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte.....	46
4.2.5.2.2.1 Mortalität	47
4.2.5.2.2.2 Morbidität.....	47
4.2.5.2.2.3 Verträglichkeit	53
4.2.5.2.3 Ergänzende Auswertungen	55
4.2.5.2.4 Statistische Methoden.....	56
4.2.5.2.4.1 Analysesets.....	56
4.2.5.2.4.2 Statistische Auswertungen	57
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	58
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	60
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	61
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	64
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	66

4.3.1	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
4.3.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
4.3.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	66
4.3.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	69
4.3.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken	70
4.3.1.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	71
4.3.1.1.5	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
4.3.1.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
4.3.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	73
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	95
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	96
4.3.1.3.1	Endpunkte – RCT	97
4.3.1.3.1.1	Mortalität – RCT	100
4.3.1.3.1.2	Morbidität – RCT	102
4.3.1.3.1.2.1	Myasthenia gravis Activities of Daily Living – RCT	102
4.3.1.3.1.2.2	Euro-Quality of Life 5-Dimensions, 5-Level Visuelle Analogskala – RCT	111
4.3.1.3.1.2.3	Quality of Life in Neurological Disorders Short Form Fatigue – RCT	117
4.3.1.3.1.2.4	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Specific Health Problem – RCT	122
4.3.1.3.1.2.5	Notfalltherapie – RCT	125
4.3.1.3.1.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Myasthenia gravis Quality of Life 15 Items - Revised – RCT	131
4.3.1.3.1.4	Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse – RCT	139
4.3.1.3.1.4.1	Übersicht der unerwünschten Ereignisse – RCT	139
4.3.1.3.1.4.2	Detailldarstellung der unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT – RCT	145
4.3.1.3.1.4.3	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – RCT	157
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	166
4.3.1.3.2.1	Subgruppenanalysen zur Mortalität – RCT	173
4.3.1.3.2.2	Subgruppenanalysen zur Morbidität – RCT	174
4.3.1.3.2.2.1	Myasthenia gravis Activities of Daily Living – RCT	177
4.3.1.3.2.2.2	Euro-Quality of Life 5-Dimensions, 5-Level Visuelle Analogskala – RCT	179
4.3.1.3.2.2.3	Quality of Life Neurological Disorders Short Form Fatigue – RCT	181
4.3.1.3.2.3	Subgruppenanalysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Myasthenia gravis Quality of Life 15 Items - Revised – RCT	183
4.3.1.3.2.4	Subgruppenanalysen zur Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse – RCT	186
4.3.1.3.2.4.1	Übersicht der unerwünschten Ereignisse – RCT	191
4.3.1.3.2.4.2	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – RCT	193

4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – RCT.....	195
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	196
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	196
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	196
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	197
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	197
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	197
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	199
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ..	199
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	199
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	199
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	200
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	201
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	201
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	202
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	202
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	202
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen.....	202
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	203
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	203
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	203
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	204
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen	204
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	204
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	204
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	205
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	211
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	211
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	211
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	211
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	212
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	212
4.6	Referenzliste	213
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche.....		220
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken		223
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)		226
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)		227

Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	234
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten.....	251
Anhang 4-G : Definitionen.....	279
Anhang 4-H : Sensitivitätsanalysen und ergänzende Auswertungen	281
Anhang 4-H1: Morbidität – RCT.....	281
Anhang 4-H1.1: Myasthenia gravis Activities of Daily Living – RCT.....	281
Anhang 4-H1.4: Euro-Quality of Life 5-Dimensions, 5-Level Visuelle Analogskala – RCT	290
Anhang 4-H1.5: Quality of Live in Neurological Disorders Short Form Fatigue – RCT	293
Anhang 4-H1.6: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Specific Health Problem – RCT.....	296
Anhang 4-H2: Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Myasthenia gravis Quality of Life 15 Itmes - Revised – RCT.....	301
Anhang 4-H3: Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse – RCT.....	307
Anhang 4-H3.1: Übersicht der unerwünschten Ereignisse – RCT	307
Anhang 4-H3.2: Detaildarstellung der unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – RCT	312
Anhang 4-H4: Ergänzend dargestellter Endpunkt: Columbia-Suicide Severity Rating Scale – RCT.....	315
Anhang 4-I : Weitere Subgruppenanalysen.....	316
Anhang 4-I1: Morbidität – RCT	316
Anhang 4-I1.1: Myasthenia gravis Activities of Daily Living – RCT	316
Anhang 4-I1.4: Euro-Quality of Life 5-Dimensions, 5-Level Visuelle Analogskala – RCT	340
Anhang 4-I1.5: Quality of Life Neurological Disorders Short Form Fatigue – RCT.....	357
Anhang 4-I1.6: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Specific Health Problem – RCT.....	373
Anhang 4-I2: Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Myasthenia gravis Quality of Life 15 Items - Revised – RCT.....	389
Anhang 4-I3: Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse – RCT	411
Anhang 4-I3.1: Übersicht der unerwünschten Ereignisse – RCT	411
Anhang 4-I3.2: Detaildarstellung der unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT – RCT	434
Anhang 4-I3.1: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – RCT.....	443
Anhang 4-J : Ergebnisse des indirekten Vergleichs von Zilucoplan gegenüber Ravulizumab	471
Anhang 4-J1: Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	471
Anhang 4-J2: Studien für indirekte Vergleiche.....	472
Anhang 4-J3: Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	474
Anhang 4-J4: Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	481
Anhang 4-J4.1: Morbidität – indirekte Vergleiche aus RCT	483
Anhang 4-J4.1.1: Myasthenia gravis Activities of Daily Living – indirekte Vergleiche aus RCT	483
Anhang 4-J4.1.2: Euro-Quality of Life 5-Dimensions, 5-Level Visuelle Analogskala – indirekte Vergleiche aus RCT.....	486
Anhang 4-J4.2: Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Myasthenia gravis Quality of Life 15 Items - Revised – indirekte Vergleiche aus RCT	490

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Zilucoplan.....	29
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien der zu berücksichtigenden RCT	35
Tabelle 4-3: Patientencharakteristika – Demografie.....	43
Tabelle 4-4: Patientencharakteristika – erkrankungsbezogene Charakteristika.....	45
Tabelle 4-5: Patientenrelevante Endpunkte zu UE	53
Tabelle 4-6: Relevante Subgruppen.....	62
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
Tabelle 4-14: Analysedatensätze – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie MG0009, RS)	81
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demografie und erkrankungsbezogene Charakteristika) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie MG0009, mITT Set)	81
Tabelle 4-16: Studienabbruchgründe – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie MG0009, mITT Set)	85
Tabelle 4-17: Dauer der Studienteilnahme in Tagen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie MG0009, mITT Set)	87
Tabelle 4-18: Dauer der Studienmedikation in Tagen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie MG0009, mITT Set)	87
Tabelle 4-19: Analysedatensätze – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie MG0010, ES).....	87
Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demografie und erkrankungsbezogene Charakteristika) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie MG0010, RS)	88
Tabelle 4-21: Studienabbruchgründe – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie MG0010, RS)	92

Tabelle 4-22: Dauer der Studienteilnahme in Tagen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie MG0010, RS)	94
Tabelle 4-23: Dauer der Studienmedikation in Tagen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie MG0010, RS)	94
Tabelle 4-24: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	97
Tabelle 4-26: Operationalisierung von Mortalität	100
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	101
Tabelle 4-28: Operationalisierung von MG-ADL	102
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für MG-ADL in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	104
Tabelle 4-30: Ergebnisse für MG-ADL Rücklaufquoten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0009 (mITT Set)	105
Tabelle 4-31: Ergebnisse für MG-ADL Rücklaufquoten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS)	105
Tabelle 4-32: Ergebnisse für MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Baseline), Woche 12 (NRI) [ohne Notfalltherapie] aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0009 (mITT Set)	106
Tabelle 4-33: Ergebnisse für MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Baseline), Woche 12 (NRI) [ohne Notfalltherapie] aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS)	106
Tabelle 4-34: Ergebnisse für MG-ADL = 0 oder 1, Woche 12 (NRI) [ohne Notfalltherapie] aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0009 (mITT Set)	107
Tabelle 4-35: Ergebnisse für MG-ADL = 0 oder 1, Woche 12 (NRI) [ohne Notfalltherapie] aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS)....	107
Tabelle 4-36: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Baseline) bis Woche 12 (OC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0009 (mITT Set)	108
Tabelle 4-37: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Baseline) bis Woche 12 (OC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS)	109
Tabelle 4-38: Operationalisierung von EQ-5D-5L VAS	112
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D-5L VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	114
Tabelle 4-40: Ergebnisse für EQ-5D-5L VAS Rücklaufquoten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS)	114

Tabelle 4-41: Ergebnisse für EQ-5D-5L VAS Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Baseline), Woche 12 (NRI) [ohne Notfalltherapie] aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS)	115
Tabelle 4-42: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten EQ-5D-5L VAS Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Baseline) bis Woche 12 (OC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS).....	115
Tabelle 4-43: Operationalisierung von Neuro-QoL SF Fatigue.....	117
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Neuro-QoL SF Fatigue in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	119
Tabelle 4-45: Ergebnisse für Neuro-QoL SF Fatigue Rücklaufquoten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS).....	119
Tabelle 4-46: Ergebnisse für Neuro-QoL SF Fatigue Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Baseline), Woche 12 (NRI) [ohne Notfalltherapie] aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS).....	120
Tabelle 4-47: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten Neuro-QoL SF Fatigue Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Baseline) bis Woche 12 (OC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS).....	120
Tabelle 4-48: Operationalisierung von WPAI: SHP.....	122
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für WPAI: SHP in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	123
Tabelle 4-50: Ergebnisse für WPAI: SHP 'Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten durch die Erkrankung' Rücklaufquoten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS).....	124
Tabelle 4-51: Ergebnisse für Änderung des WPAI: SHP 'Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten durch die Erkrankung' zu Baseline, Woche 12 (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS).....	124
Tabelle 4-52: Operationalisierung von Notfalltherapie.....	125
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für QMG in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	126
Tabelle 4-54: Ergebnisse für Notfalltherapie nach 12 Wochen Behandlungszeit und Safety Follow-Up Visite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0009 (mITT Set)	127
Tabelle 4-55: Ergebnisse für Notfalltherapie nach 12 Wochen Behandlungszeit und Safety Follow-Up Visite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS)	127
Tabelle 4-56: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten Notfalltherapie bis Woche 12 und Safety Follow-Up Visite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0009 (mITT Set)	128
Tabelle 4-57: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten Notfalltherapie bis Woche 12 und Safety Follow-Up Visite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS). 129	
Tabelle 4-58: Operationalisierung von MG-QoL15r.....	131

Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für MG-QoL15r in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	133
Tabelle 4-60: Ergebnisse für MG-QoL15r Rücklaufquoten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0009 (mITT Set)	133
Tabelle 4-61: Ergebnisse für MG-QoL15r Rücklaufquoten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS)	134
Tabelle 4-62: Ergebnisse für MG-QoL15r Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Baseline), Woche 12 (NRI) [ohne Notfalltherapie] aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0009 (mITT Set)	134
Tabelle 4-63: Ergebnisse für MG-QoL15r Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Baseline), Woche 12 (NRI) [ohne Notfalltherapie] aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS)	135
Tabelle 4-64: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten MG-QoL15r Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Baseline) bis Woche 12 (OC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0009 (mITT Set)	135
Tabelle 4-65: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten MG-QoL15r Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Baseline) bis Woche 12 (OC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS)	136
Tabelle 4-66: Operationalisierung von Übersicht der UE	139
Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Übersicht der UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	140
Tabelle 4-68: Ergebnisse für Übersicht der UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0009 (SS).....	141
Tabelle 4-69: Ergebnisse für Übersicht der UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (SS).....	142
Tabelle 4-70: Operationalisierung von Detaildarstellung der UE nach SOC und PT	145
Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Detaildarstellung der UE nach SOC und PT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	147
Tabelle 4-72: Ergebnisse für Detaildarstellung der UE nach SOC und PT mit ≥ 10 % Inzidenz an Patientinnen bzw. Patienten in mindestens einem Behandlungsarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0009 (SS)	147
Tabelle 4-73: Ergebnisse für Detaildarstellung der UE nach SOC und PT mit ≥ 10 % Inzidenz an Patientinnen bzw. Patienten in mindestens einem Behandlungsarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (SS)	150
Tabelle 4-74: Ergebnisse für Detaildarstellung der schweren UE nach SOC und PT mit ≥ 5 % Inzidenz an Patientinnen bzw. Patienten in mindestens einem Behandlungsarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (SS)	152
Tabelle 4-75: Ergebnisse für Detaildarstellung der schweren UE nach SOC und PT mit ≥ 5 % Inzidenz an Patientinnen bzw. Patienten in mindestens einem Behandlungsarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (SS)	154

Tabelle 4-76: Ergebnisse für Detaildarstellung der SUE nach SOC und PT mit $\geq 5\%$ Inzidenz an Patientinnen bzw. Patienten in mindestens einem Behandlungsarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (SS)	155
Tabelle 4-77: Operationalisierung von UE von besonderem Interesse	157
Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE von besonderem Interesse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	159
Tabelle 4-79: Ergebnisse für UE von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (SS)	159
Tabelle 4-80: Ergebnisse für nicht schwere UE von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (SS)	161
Tabelle 4-81: Ergebnisse für schwere UE von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (SS)	163
Tabelle 4-82: Ergebnisse für SUE von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (SS)	164
Tabelle 4-83: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	169
Tabelle 4-84: Anzahl der Patientinnen und Patienten in den einzelnen Subgruppenkategorien der relevanten Subgruppen – Studie MG0010 (RS)	171
Tabelle 4-85: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalysen zur Morbidität	174
Tabelle 4-86: Subgruppenergebnisse für MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Baseline), Woche 12 (NRI) [ohne Notfalltherapie] aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS).....	177
Tabelle 4-87: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zum ersten EQ-5D-5L VAS Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Baseline) bis Woche 12 (OC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS).....	179
Tabelle 4-88: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zum ersten Neuro-QoL SF Fatigue Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Baseline) bis Woche 12 (OC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS).....	181
Tabelle 4-89: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.....	183
Tabelle 4-90: Subgruppenergebnisse für MG-QoL15r Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Baseline), Woche 12 (NRI) [ohne Notfalltherapie] aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS).....	184
Tabelle 4-91: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zur Verträglichkeit	186
Tabelle 4-92: Subgruppenergebnisse für Übersicht der UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (SS)	191
Tabelle 4-93: Subgruppenergebnisse für UE von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (SS)	193
Tabelle 4-94: Subgruppenergebnisse für nicht schwere UE von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (SS)	194
Tabelle 4-95: Liste der eingeschlossenen Studien	195

Tabelle 4-96: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche.....	197
Tabelle 4-97: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	197
Tabelle 4-98: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	198
Tabelle 4-99: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche.....	198
Tabelle 4-100: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche	198
Tabelle 4-101: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien.....	200
Tabelle 4-102: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	201
Tabelle 4-103: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	201
Tabelle 4-104: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	201
Tabelle 4-105: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen...	203
Tabelle 4-106: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	203
Tabelle 4-107: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Zilucoplan gegenüber Placebo – Metaanalyse der Zulassungsstudien MG0009 und MG0010	207
Tabelle 4-108: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Zilucoplan gegenüber der zVT – indirekter Vergleich von Zilucoplan gegenüber Ravulizumab	209
Tabelle 4-109: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	211
Tabelle 4-110 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MG0009.....	234
Tabelle 4-111 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MG0010.....	241
Tabelle 4-112 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MG0009	252
Tabelle 4-113 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MG0010	260
Tabelle 4-114 (Anhang): Potenziell erkrankungsbezogene PT mit zugehöriger SOC – Studien MG0009 und MG0010.....	279
Tabelle 4-115 (Anhang): Definition und Selektion der UE von besonderem Interesse – Studie MG0010	279
Tabelle 4-116 (Anhang): Kategorien anaphylaktischer Reaktionen – Studie MG0010.....	280
Tabelle 4-117 (Anhang): Ergebnisse (Sensitivitätsanalyse) für MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Baseline) im Studienverlauf (OC) [ohne Notfalltherapie] aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0009 (mITT Set)	281
Tabelle 4-118 (Anhang): Ergebnisse (Sensitivitätsanalyse) für MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Baseline) im Studienverlauf (OC) [ohne Notfalltherapie] aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS)	282

Tabelle 4-119 (Anhang): Ergebnisse (Sensitivitätsanalyse) für MG-ADL = 0 oder 1 im Studienverlauf (OC) [ohne Notfalltherapie] aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0009 (mITT Set)	283
Tabelle 4-120 (Anhang): Ergebnisse (Sensitivitätsanalyse) für MG-ADL = 0 oder 1 im Studienverlauf (OC) [ohne Notfalltherapie] aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS)	284
Tabelle 4-121 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für Änderung des MG-ADL zu Baseline, Woche 12 (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0009 (mITT Set)	285
Tabelle 4-122 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für Änderung des MG-ADL zu Baseline, Woche 12 (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS)	285
Tabelle 4-123 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für standardisierte AUC der Änderung des MG-ADL bis Woche 12 (ANCOVA) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0009 (mITT Set)	286
Tabelle 4-124 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für standardisierte AUC der Änderung des MG-ADL bis Woche 12 (ANCOVA) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS)	286
Tabelle 4-125 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für Änderung des MG-ADL zu Baseline im Studienverlauf (OC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0009 (mITT Set)	287
Tabelle 4-126 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für Änderung des MG-ADL zu Baseline im Studienverlauf (OC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS)	287
Tabelle 4-127 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für MG-ADL = 0 oder 1 zu irgendeinem Zeitpunkt und einschließlich bis Studienende (OC) [ohne Notfalltherapie] aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0009 (mITT Set)	289
Tabelle 4-128 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für MG-ADL = 0 oder 1 zu irgendeinem Zeitpunkt und einschließlich bis Studienende (OC) [ohne Notfalltherapie] aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS)	289
Tabelle 4-129 (Anhang): Ergebnisse (Sensitivitätsanalyse) für EQ-5D-5L VAS Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Baseline) im Studienverlauf (OC) [ohne Notfalltherapie] aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS)....	290
Tabelle 4-130 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für Änderung der EQ-5D-5L VAS zu Baseline, Woche 12 (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS)	291
Tabelle 4-131 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für standardisierten AUC der Änderung der EQ-5D-5L VAS bis Woche 12 (ANCOVA) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS)	291
Tabelle 4-132 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für Änderung der EQ-5D-5L VAS zu Baseline im Studienverlauf (OC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS)	292

Tabelle 4-133 (Anhang): Ergebnisse (Sensitivitätsanalyse) für Neuro-QoL SF Fatigue Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Baseline) im Studienverlauf (OC) [ohne Notfalltherapie] aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS)....	293
Tabelle 4-134 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für Änderung des Neuro-QoL SF Fatigue zu Baseline, Woche 12 (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS).....	294
Tabelle 4-135 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für standardisierte AUC der Änderung des Neuro-QoL SF Fatigue bis Woche 12 (ANCOVA) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS).....	294
Tabelle 4-136 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für Änderung des Neuro-QoL SF Fatigue zu Baseline im Studienverlauf (OC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS).....	295
Tabelle 4-137 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für Änderung des WPAI: SHP 'Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten durch die Erkrankung' zu Baseline im Studienverlauf (OC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS).....	296
Tabelle 4-138 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für Änderung des WPAI: SHP 'Abwesenheit von der Arbeit aufgrund der Beeinträchtigung durch die Erkrankung (Absentismus)' zu Baseline im Studienverlauf (OC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS).....	296
Tabelle 4-139 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für Änderung des WPAI: SHP 'Beeinträchtigung durch die Erkrankung bei der Arbeit (Präsentismus)' zu Baseline im Studienverlauf (OC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS).....	297
Tabelle 4-140 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für Änderung des WPAI: SHP 'Beeinträchtigung der Arbeit durch die Erkrankung (Absentismus und Präsentismus)' zu Baseline im Studienverlauf (OC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS).....	297
Tabelle 4-141 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für Änderung in den weiteren Domänen des WPAI: SHP zu Baseline, Woche 12 (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS).....	300
Tabelle 4-142 (Anhang): Ergebnisse (Sensitivitätsanalyse) für MG-QoL15r Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Baseline) im Studienverlauf (OC) [ohne Notfalltherapie] aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0009 (mITT Set).....	301
Tabelle 4-143 (Anhang): Ergebnisse (Sensitivitätsanalyse) für MG-QoL15r Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Baseline) im Studienverlauf (OC) [ohne Notfalltherapie] aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS).....	302
Tabelle 4-144 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für Änderung des MG-QoL15r zu Baseline, Woche 12 (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0009 (mITT Set).....	303
Tabelle 4-145 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für Änderung des MG-QoL15r zu Baseline, Woche 12 (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS).....	303

Tabelle 4-146 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für standardisierten AUC der Änderung des MG-QoL15r bis Woche 12 (ANCOVA) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0009 (mITT Set)	304
Tabelle 4-147 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für standardisierten AUC der Änderung des MG-QoL15r bis Woche 12 (ANCOVA) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS)	304
Tabelle 4-148 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für Änderung des MG-QoL15r zu Baseline im Studienverlauf (OC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0009 (mITT Set)	305
Tabelle 4-149 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für Änderung des MG-QoL15r zu Baseline im Studienverlauf (OC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS)	305
Tabelle 4-150 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für UE differenziert nach Schweregrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0009 (SS)	307
Tabelle 4-151 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für UE differenziert nach Schweregrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (SS)	308
Tabelle 4-152 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für UE, bei denen erkrankungsbezogene Ereignisse unberücksichtigt blieben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0009 (SS)	309
Tabelle 4-153 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für UE, bei denen erkrankungsbezogene Ereignisse unberücksichtigt blieben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (SS)	310
Tabelle 4-154 (Anhang): Ergebnisse für Detaildarstellung der SUE nach SOC und PT mit $\geq 5\%$ Inzidenz an Patientinnen bzw. Patienten in mindestens einem Behandlungsarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0009 (SS)	312
Tabelle 4-155 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für Detaildarstellung der UE nach SOC und PT, die zum Abbruch der Studienmedikation führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0009 (SS)	313
Tabelle 4-156 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für Detaildarstellung der UE nach SOC und PT, die zum Abbruch der Studienmedikation führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (SS)	314
Tabelle 4-157 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für C-SSRS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS)	315
Tabelle 4-158 (Anhang): Weitere Subgruppenergebnisse für MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Baseline), Woche 12 (NRI) [ohne Notfalltherapie] aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS)	316
Tabelle 4-159 (Anhang): Weitere Subgruppenergebnisse für MG-ADL = 0 oder 1, Woche 12 (NRI) [ohne Notfalltherapie] aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS)	320
Tabelle 4-160 (Anhang): Weitere Subgruppenergebnisse für Zeit bis zum ersten MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Baseline) bis Woche 12 (OC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS)	324

Tabelle 4-161 (Anhang): Subgruppenergebnisse (ergänzende Auswertung) für Änderung des MG-ADL zu Baseline, Woche 12 (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS)	332
Tabelle 4-162 (Anhang): Weitere Subgruppenergebnisse für EQ-5D-5L VAS Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte), Woche 12 (NRI) [ohne Notfalltherapie] aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS).....	340
Tabelle 4-163 (Anhang): Weitere Subgruppenergebnisse für Zeit bis zum ersten EQ-5D-5L VAS Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Baseline) bis Woche 12 (OC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS).....	344
Tabelle 4-164 (Anhang): Subgruppenergebnisse (ergänzende Auswertung) für Änderung der EQ-5D-5L VAS zu Baseline, Woche 12 (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS)	351
Tabelle 4-165 (Anhang): Weitere Subgruppenergebnisse für Neuro-QoL SF Fatigue Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte), Woche 12 (NRI) [ohne Notfalltherapie] aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS)	357
Tabelle 4-166 (Anhang): Weitere Subgruppenergebnisse für Zeit bis zum ersten Neuro-QoL SF Fatigue Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Baseline) bis Woche 12 (OC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS).....	361
Tabelle 4-167 (Anhang): Subgruppenergebnisse (ergänzende Auswertung) für Änderung des Neuro-QoL SF Fatigue zu Baseline, Woche 12 (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS).....	367
Tabelle 4-168 (Anhang): Weitere Subgruppenergebnisse für Änderung des WPAI: SHP zu Baseline, Woche 12 (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS)	373
Tabelle 4-169 (Anhang): Weitere Subgruppenergebnisse für MG-QoL15r Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte), Woche 12 (NRI) [ohne Notfalltherapie] aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS).....	389
Tabelle 4-170 (Anhang): Weitere Subgruppenergebnisse für Zeit bis zum ersten MG-QoL15r Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Baseline) bis Woche 12 (OC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS).....	393
Tabelle 4-171 (Anhang): Subgruppenergebnisse (ergänzende Auswertung) für Änderung des MG-QoL15r zu Baseline, Woche 12 (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS)	402
Tabelle 4-172 (Anhang): Weitere Subgruppenergebnisse für Übersicht der UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (SS)	411
Tabelle 4-173 (Anhang): Weitere Subgruppenergebnisse für Detaildarstellung der UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (SS)	434
Tabelle 4-174 (Anhang): Weitere Subgruppenergebnisse für Detaildarstellung der schweren UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (SS)	442
Tabelle 4-175 (Anhang): Weitere Subgruppenergebnisse für Detaildarstellung der SUE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (SS)	442

Tabelle 4-176 (Anhang): Weitere Subgruppenergebnisse für UE von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (SS)	443
Tabelle 4-177 (Anhang): Weitere Subgruppenergebnisse für nicht schwere UE von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (SS).....	456
Tabelle 4-178 (Anhang): Weitere Subgruppenergebnisse für schwere UE von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (SS)	468
Tabelle 4-179 (Anhang): Weitere Subgruppenergebnisse für SUE von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (SS)	469
Tabelle 4-180 (Anhang): Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche	472
Tabelle 4-181 (Anhang): Charakterisierung der eingeschlossenen Studien für indirekte Vergleiche.....	474
Tabelle 4-182 (Anhang): Charakterisierung der Studienpopulation (Demografie und erkrankungsbezogene Charakteristika) – RCT für indirekte Vergleiche	478
Tabelle 4-183 (Anhang): Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche.....	481
Tabelle 4-184 (Anhang): Operationalisierung von MG-ADL	483
Tabelle 4-185 (Anhang): Bewertung des Verzerrungspotenzials für MG-ADL in RCT für indirekte Vergleiche.....	484
Tabelle 4-186 (Anhang): Ergebnisse für MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Baseline), Woche 12 aus RCT für indirekte Vergleiche	485
Tabelle 4-187 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für Änderung des MG-ADL zu Baseline, Woche 12 (MMRM) aus RCT für indirekte Vergleiche	486
Tabelle 4-188 (Anhang): Operationalisierung des Endpunkts EQ-5D-5L VAS	486
Tabelle 4-189 (Anhang): Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D-5L VAS in RCT für indirekte Vergleiche.....	488
Tabelle 4-190 (Anhang): Ergebnisse für EQ-5D-5L VAS Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Baseline), Woche 12 aus RCT für indirekte Vergleiche	489
Tabelle 4-191 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für Änderung der EQ-5D-5L VAS zu Baseline, Woche 12 (MMRM) aus RCT für indirekte Vergleiche.....	490
Tabelle 4-192 (Anhang): Operationalisierung des Endpunkts MG-QoL15r.....	490
Tabelle 4-193 (Anhang): Bewertung des Verzerrungspotenzials für MG-QoL15r in RCT für indirekte Vergleiche.....	492
Tabelle 4-194 (Anhang): Ergebnisse für MG-QoL15r Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Baseline), Woche 12 aus RCT für indirekte Vergleiche	493
Tabelle 4-195 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für Änderung des MG-QoL15r zu Baseline, Woche 12 (MMRM) aus RCT für indirekte Vergleiche.....	494

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Baseline) bis Woche 12 (OC) – Studie MG0009 (mITT Set)	108
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Baseline) bis Woche 12 (OC) – Studie MG0010 (RS).....	109
Abbildung 4-4: Forest-Plot (OR [95 %-KI]) für MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Baseline), Woche 12 (NRI) [ohne Notfalltherapie] aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo.....	110
Abbildung 4-5: Forest-Plot (RR [95 %-KI]) für MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Baseline), Woche 12 (NRI) [ohne Notfalltherapie] aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo.....	110
Abbildung 4-6: Forest-Plot (OR [95 %-KI]) für MG-ADL = 0 oder 1, Woche 12 (NRI) [ohne Notfalltherapie] aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo.....	111
Abbildung 4-7: Forest-Plot (RR [95 %-KI]) für MG-ADL = 0 oder 1, Woche 12 (NRI) [ohne Notfalltherapie] aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo.....	111
Abbildung 4-8: Forest-Plot (HR [95 %-KI]) für Zeit bis zum ersten MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Baseline) bis Woche 12 (OC) aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo.....	111
Abbildung 4-9 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten EQ-5D-5L VAS Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Baseline) bis Woche 12 (OC) – Studie MG0010 (RS).....	116
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Neuro-QoL SF Fatigue Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Baseline) bis Woche 12 (OC) – Studie MG0010 (RS).....	121
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Notfalltherapie bis Woche 12 und Safety Follow-Up Visite – Studie MG0009 (mITT Set).....	129
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Notfalltherapie bis Woche 12 und Safety Follow-Up Visite – Studie MG0010 (RS).....	130
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten MG-QoL15r Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Baseline) bis Woche 12 (OC) – Studie MG0009 (mITT Set)	136
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten MG-QoL15r Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Baseline) bis Woche 12 (OC) – Studie MG0010 (RS).....	137
Abbildung 4-15: Forest-Plot (OR [95 %-KI]) für MG-QoL15r Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Baseline), Woche 12 (NRI) [ohne Notfalltherapie] aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo.....	138

Abbildung 4-16: Forest-Plot (RR [95 %-KI]) für MG-QoL15r Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Baseline), Woche 12 (NRI) [ohne Notfalltherapie] aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo	138
Abbildung 4-17: Forest-Plot (HR [95 %-KI]) für Zeit bis zum ersten MG-QoL15r Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Baseline) bis Woche 12 (OC) aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo	138
Abbildung 4-18: Forest-Plot (OR [95 %-KI]) für UE (Gesamt) aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo.....	144
Abbildung 4-19: Forest-Plot (RR [95 %-KI]) für UE (Gesamt) aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo.....	144
Abbildung 4-20: Forest-Plot (OR [95 %-KI]) für Schwere UE aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo.....	144
Abbildung 4-21: Forest-Plot (RR [95 %-KI]) für Schwere UE aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo.....	144
Abbildung 4-22: Forest-Plot (OR [95 %-KI]) für SUE aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo	145
Abbildung 4-23: Forest-Plot (RR [95 %-KI]) für SUE aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo	145
Abbildung 4-24: Forest-Plot (OR [95 %-KI]) für UE aus der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo .	156
Abbildung 4-25: Forest-Plot (RR [95 %-KI]) für UE aus der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo .	156
Abbildung 4-26: Forest-Plot (OR [95 %-KI]) für UE mit dem PT Diarrhoe aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo.....	156
Abbildung 4-27: Forest-Plot (RR [95 %-KI]) für UE mit dem PT Diarrhoe aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo.....	157
Abbildung 4-28: Forest-Plot (HR [95 %-KI]) für Zeit bis zum ersten MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Baseline) bis Woche 12 (OC) nach Subgruppe Baseline QMG Score aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo	178
Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten EQ-5D-5L VAS Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Baseline) bis Woche 12 (OC) nach Subgruppe Vorherige Thymektomie: Ja – Studie MG0010 (RS)	179
Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten EQ-5D-5L VAS Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Baseline) bis Woche 12 (OC) nach Subgruppe Vorherige Thymektomie: Nein – Studie MG0010 (RS)	180
Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Neuro-QoL SF Fatigue Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Baseline) bis Woche 12 (OC) nach Subgruppe Vorherige Thymektomie: Ja – Studie MG0010 (RS)	181
Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Neuro-QoL SF Fatigue Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Baseline) bis Woche 12 (OC) nach Subgruppe Vorherige Thymektomie: Nein – Studie MG0010 (RS)	182
Abbildung 4-33 (Anhang): Flow-Chart nach CONSORT zum Patientenfluss der Studie MG0009	241

Abbildung 4-34 (Anhang): Flow-Chart nach CONSORT zum Patientenfluss der Studie MG0010	250
Abbildung 4-35 (Anhang): Forest-Plot (Hedges' g [95 %-KI]; ergänzende Auswertung) für Änderung des MG-ADL zu Baseline, Woche 12 (MMRM) aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo.....	285
Abbildung 4-36 (Anhang): Forest-Plot (Hedges' g [95 %-KI]; ergänzende Auswertung) für standardisierte AUC der Änderung des MG-ADL bis Woche 12 (ANCOVA) aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo.....	286
Abbildung 4-37 (Anhang): MG-ADL (MW +/- SE) im Studienverlauf (OC) – Studie MG0009 (mITT Set)	288
Abbildung 4-38 (Anhang): MG-ADL (MW +/- SE) im Studienverlauf (OC) – Studie MG0010 (RS).....	288
Abbildung 4-39 (Anhang): EQ-5D-5L VAS (MW +/- SE) im Studienverlauf (OC) – Studie MG0010 (RS)	292
Abbildung 4-40 (Anhang): Neuro-QoL SF Fatigue (MW +/- SE) im Studienverlauf (OC) – Studie MG0010 (RS)	295
Abbildung 4-41 (Anhang): WPAI: SHP 'Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten durch die Erkrankung' (MW +/- SE) im Studienverlauf (OC) – Studie MG0010 (RS).....	298
Abbildung 4-42 (Anhang): WPAI: SHP 'Abwesenheit von der Arbeit aufgrund der Beeinträchtigung durch die Erkrankung (Absentismus)' (MW +/- SE) im Studienverlauf (OC) – Studie MG0010 (RS).....	298
Abbildung 4-43 (Anhang): WPAI: SHP 'Beeinträchtigung durch die Erkrankung bei der Arbeit (Präsentismus)' (MW +/- SE) im Studienverlauf (OC) – Studie MG0010 (RS)	299
Abbildung 4-44 (Anhang): WPAI: SHP 'Beeinträchtigung der Arbeit durch die Erkrankung (Absentismus und Präsentismus)' (MW +/- SE) im Studienverlauf (OC) – Studie MG0010 (RS)	299
Abbildung 4-45 (Anhang): Forest-Plot (Hedges' g [95 %-KI]; ergänzende Auswertung) für Änderung des MG-QoL15r zu Baseline, Woche 12 (MMRM) aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo.....	303
Abbildung 4-46 (Anhang): Forest-Plot (Hedges' g [95 %-KI]; ergänzende Auswertung) für standardisierten AUC der Änderung des MG-QoL15r bis Woche 12 (ANCOVA) aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo.....	304
Abbildung 4-47 (Anhang): MG-QoL15r (MW +/- SE) im Studienverlauf (OC) – Studie MG0009 (mITT Set)	306
Abbildung 4-48 (Anhang): MG-QoL15r (MW +/- SE) im Studienverlauf (OC) – Studie MG0010 (RS).....	306
Abbildung 4-49 (Anhang): Forest-Plot (OR [95 %-KI]; ergänzende Auswertung) für Milde UE aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo	308
Abbildung 4-50 (Anhang): Forest-Plot (RR [95 %-KI]; ergänzende Auswertung) für Milde UE aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo	308
Abbildung 4-51 (Anhang): Forest-Plot (OR [95 %-KI]; ergänzende Auswertung) für Moderate UE aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo	309

Abbildung 4-52 (Anhang): Forest-Plot (RR [95 %-KI]; ergänzende Auswertung) für Moderate UE aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo	309
Abbildung 4-53 (Anhang): Forest-Plot (OR [95 %-KI]; ergänzende Auswertung) für UE (Gesamt), bei denen erkrankungsbezogene Ereignisse unberücksichtigt blieben aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo.....	310
Abbildung 4-54 (Anhang): Forest-Plot (RR [95 %-KI]; ergänzende Auswertung) für UE (Gesamt), bei denen erkrankungsbezogene Ereignisse unberücksichtigt blieben aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo.....	310
Abbildung 4-55 (Anhang): Forest-Plot (OR [95 %-KI]; ergänzende Auswertung) für Schwere UE, bei denen erkrankungsbezogene Ereignisse unberücksichtigt blieben aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo.....	311
Abbildung 4-56 (Anhang): Forest-Plot (RR [95 %-KI]; ergänzende Auswertung) für Schwere UE, bei denen erkrankungsbezogene Ereignisse unberücksichtigt blieben aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo.....	311
Abbildung 4-57 (Anhang): Forest-Plot (OR [95 %-KI]; ergänzende Auswertung) für SUE, bei denen erkrankungsbezogene Ereignisse unberücksichtigt blieben aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo	311
Abbildung 4-58 (Anhang): Forest-Plot (OR [95 %-KI]; ergänzende Auswertung) für SUE, bei denen erkrankungsbezogene Ereignisse unberücksichtigt blieben aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo	311
Abbildung 4-59 (Anhang): Forest-Plot (HR [95 %-KI]) für Zeit bis zum ersten MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Baseline) nach Subgruppe Geschlecht bis Woche 12 (OC) aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo	330
Abbildung 4-60 (Anhang): Forest-Plot (HR [95 %-KI]) für Zeit bis zum ersten MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Baseline) nach Subgruppe Krankheitsdauer in Jahren bis Woche 12 (OC) aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo	331
Abbildung 4-61 (Anhang): Forest-Plot (HR [95 %-KI]) für Zeit bis zum ersten MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Baseline) nach Subgruppe Baseline MG-ADL Score bis Woche 12 (OC) aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo	331
Abbildung 4-62 (Anhang): Forest-Plot (HR [95 %-KI]) für Zeit bis zum ersten MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Baseline) nach Subgruppe Vorherige Thymektomie bis Woche 12 (OC) aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo	332
Abbildung 4-63 (Anhang): Forest-Plot (Hedges' g [95 %-KI]) für Änderung des MG-ADL zu Baseline nach Subgruppe Geschlecht, Woche 12 (MMRM) aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo	337
Abbildung 4-64 (Anhang): Forest-Plot (Hedges' g [95 %-KI]) für Änderung des MG-ADL zu Baseline nach Subgruppe Krankheitsdauer in Jahren, Woche 12 (MMRM) aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo.....	338
Abbildung 4-65 (Anhang): Forest-Plot (Hedges' g [95 %-KI]) für Änderung des MG-ADL zu Baseline nach Subgruppe Baseline MG-ADL Score, Woche 12 (MMRM) aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo.....	338

Abbildung 4-66 (Anhang): Forest-Plot (Hedges' g [95 %-KI]) für Änderung des MG-ADL zu Baseline nach Subgruppe Baseline QMG Score, Woche 12 (MMRM) aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo.....	339
Abbildung 4-67 (Anhang): Forest-Plot (Hedges' g [95 %-KI]) für Änderung des MG-ADL zu Baseline nach Subgruppe Vorherige Thymektomie, Woche 12 (MMRM) aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo.....	339
Abbildung 4-68 (Anhang): Forest-Plot (HR [95 %-KI]) für Zeit bis zum ersten MG-QoL15r Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Baseline) nach Subgruppe Geschlecht bis Woche 12 (OC) aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo.....	400
Abbildung 4-69 (Anhang): Forest-Plot (HR [95 %-KI]) für Zeit bis zum ersten MG-QoL15r Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Baseline) nach Subgruppe Krankheitsdauer in Jahren bis Woche 12 (OC) aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo.....	400
Abbildung 4-70 (Anhang): Forest-Plot (HR [95 %-KI]) für Zeit bis zum ersten MG-QoL15r Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Baseline) nach Subgruppe Baseline MG-ADL Score bis Woche 12 (OC) aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo.....	401
Abbildung 4-71 (Anhang): Forest-Plot (HR [95 %-KI]) für Zeit bis zum ersten MG-QoL15r Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Baseline) nach Subgruppe Baseline QMG Score bis Woche 12 (OC) aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo.....	401
Abbildung 4-72 (Anhang): Forest-Plot (HR [95 %-KI]) für Zeit bis zum ersten MG-QoL15r Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Baseline) nach Subgruppe Vorherige Thymektomie bis Woche 12 (OC) aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo.....	402
Abbildung 4-73 (Anhang): Forest-Plot (Hedges' g [95 %-KI]) für Änderung des MG-QoL15r zu Baseline nach Subgruppe Geschlecht, Woche 12 (MMRM) aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo.....	408
Abbildung 4-74 (Anhang): Forest-Plot (Hedges' g [95 %-KI]) für Änderung des MG-QoL15r zu Baseline nach Subgruppe Krankheitsdauer in Jahren, Woche 12 (MMRM) aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo.....	408
Abbildung 4-75 (Anhang): Forest-Plot (Hedges' g [95 %-KI]) für Änderung des MG-QoL15r zu Baseline nach Subgruppe Baseline MG-ADL Score, Woche 12 (MMRM) aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo.....	409
Abbildung 4-76 (Anhang): Forest-Plot (Hedges' g [95 %-KI]) für Änderung des MG-QoL15r zu Baseline nach Subgruppe Baseline QMG Score, Woche 12 (MMRM) aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo.....	409
Abbildung 4-77 (Anhang): Forest-Plot (Hedges' g [95 %-KI]) für Änderung des MG-QoL15r zu Baseline nach Subgruppe Vorherige Thymektomie, Woche 12 (MMRM) aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo.....	410
Abbildung 4-78: (Anhang): Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs von Zilucoplan gegenüber Ravulizumab.....	471
Abbildung 4-79 (Anhang): Indirekter Vergleich Zilucoplan vs. Ravulizumab (RR [95 %-KI]) für MG-ADL Ansprechen zu Woche 12 (Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Baseline)...	485
Abbildung 4-80 (Anhang): Indirekter Vergleich Zilucoplan vs. Ravulizumab (OR [95 %-KI]) für MG-ADL Ansprechen zu Woche 12 (Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Baseline)...	485

Abbildung 4-81 (Anhang): Indirekter Vergleich Zilucoplan vs. Ravulizumab (Hedges' g [95 %-KI]) für Änderung des MG-ADL zu Woche 12	486
Abbildung 4-82 (Anhang): Indirekter Vergleich Zilucoplan vs. Ravulizumab (RR [95 %-KI]) für EQ-5D-5L VAS zu Woche 12 (Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Baseline)	489
Abbildung 4-83 (Anhang): Indirekter Vergleich Zilucoplan vs. Ravulizumab (OR [95 %-KI]) für EQ-5D-5L VAS zu Woche 12 (Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Baseline)	489
Abbildung 4-84 (Anhang): Indirekter Vergleich Zilucoplan vs. Ravulizumab (Hedges' g [95 %-KI]) für Änderung des EQ-5D-5L VAS zu Woche 12	490
Abbildung 4-85 (Anhang): Indirekter Vergleich Zilucoplan vs. Ravulizumab (RR [95 %-KI]) für MQ-QoL15r zu Woche 12 (Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Baseline)	493
Abbildung 4-86 (Anhang): Indirekter Vergleich Zilucoplan vs. Ravulizumab (OR [95 %-KI]) für MQ-QoL15r zu Woche 12 (Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Baseline)	493
Abbildung 4-87 (Anhang): Indirekter Vergleich Zilucoplan vs. Ravulizumab (Hedges' g [95 %-KI]) für Änderung des MQ-QoL15r zu Woche 12	494

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AChR	Acetylcholin-Rezeptor
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
ANCOVA	Kovarianzmodell (Analysis of Covariance)
AUC	Area Under the Curve
AWG	Anwendungsgebiet
BMI	Body Mass Index
bzw.	Beziehungsweise
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale
ca.	Circa
CKD	Chronische Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease)
cm	Zentimeter
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID-19	Coronavirus-Erkrankung 2019 (Coronavirus Disease 2019)
CSP	Studienprotokoll (Clinical Study Protocol)
CSR	Studienbericht (Clinical Study Report)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
d. h.	Das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
eCRF	Electronic Case Report Form
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated Glomerular Filtration Rate)
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
EMBASE	Excerpta Medica Database
EQ-5D	Euro-Quality of Life 5-Dimensions
EQ-5D-5L	Euro-Quality of Life 5-Dimensions, 5-Level
EQ-5D-5L VAS	Euro-Quality of Life 5-Dimensions, 5-Level Visuelle Analogskala
ES	Enrolled Set
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
FcRn	Neonataler Fc-Rezeptor
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	Gegebenenfalls

Abkürzung	Bedeutung
gMG	Generalisierte Myasthenia gravis
HLT	High Level Term
HR	Hazard Ratio
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IEC	Independent Ethics Committee
inkl.	Inklusive
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRB	Institutional Review Board
ITT	Intention to Treat
IVIG	Intravenöse Immunglobuline
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last Observation Carried Forward
LS	Least Square
m ²	Quadratmeter
MAR	Missing At Random
Max	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
mg	Milligramm
MG	Myasthenia gravis
MG-ADL	Myasthenia gravis Activities of Daily Living
MG-C	Myasthenia gravis Composite
MGFA	Myasthenia gravis Foundation of America
MG-QoL15	Myasthenia gravis Quality of Life 15 Item
MG-QoL15r	Myasthenia gravis Quality of Life 15 Item - Revised
MI	Multiple Imputation
Min	Minimum
min	Minute
mITT	Modifizierte Intention to Treat
ml	Milliliter

Abkürzung	Bedeutung
MMRM	Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (Mixed Model with Repeated Measures)
MMT	Manueller Muskeltest
MTC	Mixed Treatment Comparison
MuSK	Muskelspezifische Tyrosinkinase
MW	Mittelwert
NA	Nicht anwendbar, da nicht in allen Subgruppenkategorien mindestens zehn Patientinnen bzw. Patienten eingeschlossen wurden oder nicht alle Subgruppenkategorien mindestens zehn Ereignisse aufwiesen.
NB	Nicht berechenbar, da die entsprechenden Ereignisse oder Gegenereignisse 0 % bzw. 100 % aufwiesen.
ND	Nicht durchgeführt, da das statistische Modell bzw. der in SAS implementierte Algorithmus nicht konvergierte.
NEC	Not Elsewhere Classified
Neuro-QoL	Quality of Life in Neurological Disorders
Nr.	Nummer
NRI	Non-Responder Imputation
OC	Observed Case
OLE	Open-Label-Extensionsstudie
OR	Odds Ratio
PIS	Post-Intervention Status
PLEX	Plasmaaustausch (Plasma Exchange)
PT	Preferred Terms nach MedDRA
QMG	Quantitative Myasthenia gravis
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
RS	Randomized Set
SAP	Statistischer Analyseplan
SCIG	Subkutane Immunglobuline
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SE	Standardfehler (Standard Error)
SF	Short Form

Abkürzung	Bedeutung
SGB	Sozialgesetzbuch
SHP	Specific Health Problem
SMQ	Standardised Medical Dictionary for Regulatory Activities Query
SOC	System Organ Class
SS	Safety Set
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
UK	Vereinigtes Königreich (United Kingdom)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	versus
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire
z. B.	Zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

4.1.1 Fragestellung

Ziel des vorliegenden Dokuments ist die Darstellung des medizinischen Zusatznutzens von Zilucoplan als Zusatztherapie zur Standardbehandlung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) bei der Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis (gMG), die Acetylcholin-Rezeptor (AChR)-Antikörper-positiv sind.

Den Kriterien zur Bestimmung der zVT entsprechend, stellen die Komplementinhibitoren Eculizumab und Ravulizumab sowie der neonatale Fc-Rezeptor (FcRn)-Inhibitor Efgartigimod alfa die adäquate zVT im Anwendungsgebiet (AWG) von Zilucoplan dar.

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Zilucoplan erfolgte auf Basis der bestverfügbaren Evidenz. Gemäß des 5. Kapitels § 5 Absatz 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) wurde das Ausmaß des Zusatznutzens von Zilucoplan anhand von patientenrelevanten Endpunkten aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit bestimmt.

4.1.2 Datenquellen

Zur Informationsbeschaffung wurden verschiedene Datenquellen herangezogen, die insbesondere interne Informationssysteme und Datenbanken der UCB Pharma GmbH umfassten. Zusätzlich erfolgte eine systematische bibliografische Literaturrecherche über die Suchplattform Ovid in den Datenbanken Excerpta Medica Database (EMBASE), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) und Cochrane Central Register of Controlled Trials, die durch eine systematische Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, European Union Clinical Trials Register (EU-CTR), Clinical Trials Information System (CTIS) und über das International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) sowie durch eine Suche in der Studienregisterdatenbank des Arzneimittel-Informationssystems (AMIce) und im Clinical Data Suchportal der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) ergänzt wurde. Darüber hinaus wurde eine Suche auf der Internetseite des G-BA durchgeführt. Das Vorgehen, die Suchstrategien und die Ergebnisse der systematischen Suchen sind in den Abschnitten 4.2.3 und 4.3.1.1 sowie in Anhang 4-A, Anhang 4-B, Anhang 4-C und Anhang 4-D dargestellt.

4.1.3 Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Ein- und Ausschlusskriterien, anhand derer die für das vorliegende Modul 4A zu berücksichtigenden klinischen Studien identifiziert wurden, sind in Tabelle 4-2 detailliert aufgeführt und begründet. Zusammenfassend waren folgende Einschlusskriterien relevant:

- Die Studie musste die für das vorliegende AWG definierte Population teilweise oder ganz einschließen. Diese Population umfasst erwachsene Patientinnen und Patienten mit gMG, die AChR-Antikörper-positiv sind.
- Die in der Studie verwendete Intervention musste der zugelassenen Applikationsart und Dosierung gemäß Fachinformation von Zilucoplan entsprechen. Die zugelassene Intervention entspricht einer empfohlenen Tagesdosis von 0,3 mg Zilucoplan pro kg Körpergewicht, verabreicht als subkutane Selbstinjektion.
- Die Vergleichstherapie der Studie konnte jede Vergleichstherapie sein.
- Die Studie musste Aussagen zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Verträglichkeit beinhalten. Die Daten mussten wissenschaftlich sinnvolle Schlussfolgerungen zulassen.
- Die Studie musste eine randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial, RCT) sein.
- Die Studie musste eine Behandlungsdauer von mindesten 12 Wochen umfassen.
- Die Studienberichte mussten in englischer oder deutscher Sprache verfügbar sein.

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise wurden die Verzerrungsaspekte sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene entsprechend der vorgegebenen Methodik der Modulvorlage beurteilt. Details zum Verzerrungspotenzial sind den Bewertungsbögen in Anhang 4-F zu entnehmen.

Die Methodik und das Design der eingeschlossenen Studien wurden in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben und anhand der Items 2b bis 14 des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statement einschließlich des Flow-Charts nach CONSORT zum Patientenfluss in Anhang 4-E dargestellt.

Zur Charakterisierung der für das AWG relevanten Population wurden für die zur Bewertung herangezogenen Studien die in Tabelle 4-3 aufgeführten demografischen Daten sowie die in Tabelle 4-4 gelisteten erkrankungsbezogenen Charakteristika der Patientinnen und Patienten in den nutzenbewertungsrelevanten Studien in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

Die Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Verträglichkeit von Zilucoplan wurden in Abschnitt 4.3.1.3 für jeden patientenrelevanten Endpunkt nach den Vorgaben der VerfO des G-BA für die Gesamtpopulation des vorliegenden AWG sowie nach Subgruppen getrennt dargestellt.

4.1.5 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Der medizinische Nutzen von Zilucoplan hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit wurde im Rahmen des europäischen Zulassungsverfahrens für die Behandlung der gMG bei

erwachsenen Patientinnen und Patienten von der EMA festgestellt und bestätigt. Im vorliegenden Dossier erfolgte die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens der Behandlung mit Zilucoplan als Zusatztherapie zur Standardbehandlung der gMG bei Patientinnen und Patienten, die AChR-Antikörper-positiv sind.

Da zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Zilucoplan gegenüber der zVT keine RCT vorliegen, wurden die randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelt-verblindeten Zulassungsstudien MG0009 und MG0010 von Zilucoplan als bestverfügbare Evidenz vollumfänglich dargestellt und der Zusatznutzen von Zilucoplan gegenüber Placebo eingeordnet. Ergänzend dazu wurde ein indirekter Vergleich von Zilucoplan gegenüber Ravulizumab (über den Brückenkomparator Placebo) durchgeführt (siehe Anhang 4-J), der zur Einordnung des Zusatznutzens von Zilucoplan im Vergleich zur zVT dient. Vor dem Hintergrund des hohen therapeutischen Bedarfs bei der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit gMG, die AChR-Antikörper-positiv sind, können in der Gesamtbetrachtung der vorgelegten Evidenz Aussagen zum Zusatznutzen von Zilucoplan für die Patientinnen und Patienten im AWG getroffen werden.

Zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens wurden patientenrelevante Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit herangezogen. Die Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von Zilucoplan der Metaanalyse der Studien MG0009 und MG0010 und des indirekten Vergleichs sind in Tabelle 4-1 dargestellt.

Tabelle 4-1: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Zilucoplan

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert
Ergebnisse zum Zusatznutzen von Zilucoplan gegenüber Placebo - Metaanalyse der Zulassungsstudien MG0009 und MG0010			
Morbidität: MG-ADL			
MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte)			
Zilucoplan $\sim 0,3$ mg/kg	100	56 (56,0)	RR: 1,52 [1,12; 2,07]; 0,008
Placebo	103	38 (36,9)	
MG-ADL = 0 oder MG-ADL = 1			
Zilucoplan $\sim 0,3$ mg/kg	100	17 (17,0)	RR: 2,52 [1,10; 5,77]; 0,028
Placebo	103	7 (6,8)	
Zeit bis zum ersten MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte im Vergleich zu Baseline)			
Zilucoplan $\sim 0,3$ mg/kg	100	67 (67,0)	HR: 1,68 [1,16; 2,43]; 0,006
Placebo	103	50 (48,5)	
Ergänzende Auswertungen			
Zilucoplan $\sim 0,3$ mg/kg	100		Änderung des MG-ADL zu Baseline ^a Hedges' g: -0,51 [-0,81; -0,22]; < 0,001

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

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert
Placebo	103		<i>Standardisierte AUC der Änderung des MG-ADL^b</i> Hedges' g: 0,52 [0,24; 0,80]; < 0,001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: MG-QoL15r			
MG-QoL15r Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte)			
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	100	50 (50,0)	RR: 1,45 [1,05; 2,01]; 0,025
Placebo	103	36 (35,0)	
Zeit bis zum ersten MG-QoL15r Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte im Vergleich zu Baseline)			
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	100	64 (64,0)	HR: 1,73 [1,19; 2,54]; 0,005
Placebo	103	46 (44,7)	
Ergänzende Auswertungen			
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	100		<i>Änderung des MG-QoL15r zu Baseline^a</i> Hedges' g: -0,38 [-0,68; -0,09]; 0,011
Placebo	103		<i>Standardisierte AUC der Änderung des MG-QoL15r^b</i> Hedges' g: 0,43 [0,15; 0,71]; 0,003
Ergebnisse zum Zusatznutzen von Zilucoplan gegenüber der zVT - indirekter Vergleich von Zilucoplan gegenüber Ravulizumab			
Morbidität			
MG-ADL			
MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte)			
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	100	56 (56,0)	RR: 1,01 [0,61; 1,67]; 0,962
Ravulizumab	83	36 (43,4)	
Ergänzende Auswertungen			
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	100		<i>Änderung des MG-ADL zu Baseline^a</i> Hedges' g: -0,18 [-0,60; 0,24]; 0,413
Ravulizumab	83		
EQ-5D-5L VAS			
EQ-5D-5L VAS (Verbesserung ≥ 15 Punkte)			
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	86	28 (32,6)	RR: 1,01 [0,46; 2,19]; 0,989
Ravulizumab	84	22 (26,2)	
Ergänzende Auswertung			
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	71		<i>Änderung des EQ-5D-5L VAS zu Baseline^a</i> Hedges' g: 0,17 [-0,28; 0,62]; 0,464
Ravulizumab	84		

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: MG-QoL15r			
MG-QoL15r Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte)			
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	100	50 (50,0)	RR: 1,12 [0,65; 1,90]; 0,702
Ravulizumab	84	31 (36,9)	
Ergänzende Auswertungen			
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	100		<i>Änderung des MG-QoL15r zu Baseline^a</i> Hedges' g: -0,12 [-0,54; 0,30]; 0,585
Ravulizumab	84		
p-Werte < 0,05 fett geschrieben a: Eine LS-MW-Differenz bzw. ein Hedges' g < 0 zeigt einen Vorteil für Zilucoplan an. b: Eine LS-MW-Differenz bzw. ein Hedges' g > 0 zeigt einen Vorteil für Zilucoplan an.			

4.1.6 Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Ergebnisse zum Zusatznutzen von Zilucoplan gegenüber Placebo

Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit gMG, die AChR-Antikörper-positiv sind, konnte der medizinische Zusatznutzen von Zilucoplan als Zusatztherapie zur Standardbehandlung gegenüber Placebo auf Basis der Metaanalyse der Zulassungsstudien MG0009 und MG0010 für die patientenrelevanten Endpunkte „Myasthenia gravis Activities of Daily Living“ („MG-ADL“) und „Myasthenia gravis Quality of Life 15 Item - Revised“ („MG-QoL15r“) gezeigt werden.

Die Behandlung mit Zilucoplan ermöglicht eine im Vergleich zu Placebo starke und zügige Verringerung der Krankheitslast und in der Folge eine schnelle Verbesserung hinsichtlich der krankheitsspezifischen Symptomatik sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten mit gMG. Die Behandlungsvorteile von Zilucoplan im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo hinsichtlich der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität konnten durch verschiedene Auswertungen belegt und bestätigt werden.

Für den Endpunkt „MG-ADL“ zeigten sich konsistent über alle Auswertungen hinweg statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten von Zilucoplan gegenüber Placebo. Wie die Auswertungen der Verbesserung im MG-ADL Score um ≥ 4 Punkte und der Verbesserung des MG-ADL Score zu 0 Punkten oder 1 Punkt zeigten, wird durch die Behandlung mit Zilucoplan eine umfassende Abschwächung der krankheitsspezifischen Symptomatik erreicht. Insbesondere der schnelle Wirkeintritt von Zilucoplan konnte anhand der Zeit bis zur Verbesserung des MG-ADL gezeigt werden. Vor dem Hintergrund der starken Einschränkungen bei der Ausführung alltäglicher Aktivitäten bei Patientinnen und Patienten mit gMG, sind die Ergebnisse als klinisch bedeutsam einzuordnen. Im Rahmen einer

kombinierten Analyse der 12-Wochen-Daten der Studien MG0009 und MG0010 sowie der 24-Wochen-Daten aus der Open-Label-Extensionsstudie (OLE) MG0011 wurde durch eine Extrapolation zudem die Nachhaltigkeit der Wirksamkeit von Zilucoplan im Vergleich zu Placebo hinsichtlich der mittels MG-ADL untersuchten Symptomatik analysiert. Die Konsistenz und Robustheit in den Ergebnissen der verschiedenen Analyseansätze unterstützen die Annahme, dass die beobachteten statistisch signifikanten Behandlungsvorteile von Zilucoplan zu Woche 12 bis zu 24 Wochen erhalten bleiben.

Auch in den Auswertungen des Endpunkts „MG-QoL15r“ zeigten sich durchweg statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Behandlung mit Zilucoplan im Vergleich zur Behandlung mit Placebo in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen und Patienten im AWG. Insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität und -schwere ist ein möglichst schneller Wirkeintritt von Bedeutung, um beginnenden Exazerbationen und den damit einhergehenden negativen Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität so früh wie möglich vorbeugen zu können.

Ergebnisse zum Zusatznutzen von Zilucoplan gegenüber der zVT

Gegenüber der zVT konnte auf Basis des indirekten Vergleichs der Ergebnisse der Metaanalyse der Studien MG0009 und MG0010 zu Zilucoplan und der Studie ALXN1210-MG-306 zu Ravulizumab ein numerischer Vorteil von Zilucoplan für die patientenrelevanten Endpunkte „MG-ADL“, „Euro-Quality of Life 5-Dimensions, 5-Level Visuelle Analogskala“ („EQ-5D-5L VAS“) und „MG-QoL15r“ gezeigt werden.

In den Auswertungen der Endpunkte „MG-ADL“, „EQ-5D-5L VAS“ und „MG-QoL15r“ zeigten sich konsistent numerische Vorteile für die Behandlung mit Zilucoplan gegenüber der Behandlung mit Ravulizumab. Die numerischen Vorteile von Zilucoplan gegenüber Ravulizumab deuten auf eine mögliche Verbesserung in der Ausführung von Alltagsaktivitäten, des allgemeinen Gesundheitszustandes und damit einhergehend eine Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität hin. Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs von Zilucoplan gegenüber der zVT stützen den Zusatznutzen von Zilucoplan für die Patientinnen und Patienten im AWG.

Gesamtschau zum Zusatznutzens von Zilucoplan

Die gMG ist eine seltene, chronische und potenziell lebensbedrohliche Autoimmunerkrankung, deren Leitsymptom eine stark ausgeprägte Schwäche der Muskulatur ist, die zu Störungen beim Sehen, Sprechen, Kauen, Schlucken und des Bewegungsapparates führt. Durch die hohe Krankheitsaktivität und -schwere werden alltägliche Aktivitäten für Patientinnen und Patienten zu einer enormen Herausforderung und schränken die Lebensqualität maßgeblich ein. Das Therapieziel bei gMG ist die bestmögliche Krankheitskontrolle unter Wiederherstellung der Lebensqualität der Patientinnen und Patienten. Es besteht ein hoher Bedarf an neuen, schnell wirksamen und die Lebensqualität verbessernden Immuntherapeutika, die die Patientinnen und Patienten weniger stark durch Nebenwirkungen belasten als die bisher verfügbaren Therapieoptionen.

Auf Basis der Zulassungsstudien MG0009 und MG0010 von Zilucoplan konnte der medizinische Zusatznutzen von Zilucoplan gegenüber Placebo gezeigt werden. Die Behandlung mit Zilucoplan ermöglicht eine im Vergleich zu Placebo starke und zügige Verringerung der Krankheitslast und in der Folge eine schnelle Verbesserung hinsichtlich der krankheitsspezifischen Symptomatik sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten mit gMG. Vor dem Hintergrund der starken Einschränkungen bei der Ausführung alltäglicher Aktivitäten bei Patientinnen und Patienten mit gMG, sind die anhand des Endpunkts „MG-ADL“ gezeigten positiven Effekte der Behandlung mit Zilucoplan im Vergleich zur Behandlung mit Placebo auf die Symptomatik als klinisch bedeutsam einzuordnen. Die Ergebnisse zum Endpunkt „MG-QoL15r“ zeigen die durch die Behandlung mit Zilucoplan erreichte schnelle Verringerung der Krankheitslast und Verbesserung der Lebensqualität. In den Studien MG0009 und MG0010 zeigten sich dabei keine Nachteile in Bezug auf unerwünschten Ereignisse (UE) von Zilucoplan gegenüber Placebo.

Der Zusatznutzen von Zilucoplan für die Patientinnen und Patienten im AWG wird auch durch die Ergebnisse des indirekten Vergleichs von Zilucoplan gegenüber der zVT Ravulizumab gestärkt: Es zeigten sich konsistent numerische Vorteile von Zilucoplan gegenüber Ravulizumab hinsichtlich der Morbidität anhand der Endpunkte „MG-ADL“ und „EQ-5D-5L VAS“ wie auch der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des Endpunkts „MG-QoL15r“.

Aufgrund des innovativen dualen Wirkmechanismus wirkt Zilucoplan unmittelbar, sodass eine zügige Verringerung der Krankheitslast und in der Folge eine schnelle Verbesserung der krankheitsspezifischen Symptomatik erreicht werden kann. Durch die Behandlung mit Zilucoplan wird eine relevante Verbesserung des therapiebedingten Nutzens im Sinne einer schnellen und effizienten Verringerung der Krankheitslast, einer umfassenden Abschwächung schwerwiegender Symptome und einer Verbesserung der Lebensqualität erzielt, was mit dem Erhalt der Eigenständigkeit in der Ausführung von zentralen Alltagsaktivitäten einhergeht. Insgesamt liegt aufgrund der für die Patientinnen und Patienten spürbaren Abschwächung der schwerwiegenden Symptome und der deutlichen Verbesserung in der Krankheitsaktivität sowie des Gesundheitszustandes und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, bei gleichzeitig guter Verträglichkeit, ein **Zusatznutzen** von Zilucoplan gegenüber der zVT vor, der **nicht quantifizierbar** ist, da die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Darstellung des medizinischen Zusatznutzens von Zilucoplan als Zusatztherapie zur Standardbehandlung gegenüber der zVT bei der Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit gMG, die AChR-Antikörper-positiv sind (1).

Der medizinische Nutzen von Zilucoplan als Zusatztherapie zur Standardbehandlung hinsichtlich der Wirksamkeit und Verträglichkeit wurde im Rahmen des europäischen Zulassungsverfahrens für die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit gMG, die AChR-Antikörper-positiv sind, von der EMA festgestellt und bestätigt.

Patientenpopulation

Der medizinische Zusatznutzen von Zilucoplan als Zusatztherapie zur Standardbehandlung wurde für erwachsene Patientinnen und Patienten mit gMG, die AChR-Antikörper-positiv sind, dargestellt.

Intervention

Die zu bewertende Intervention Zilucoplan ist ein makrozyklisches synthetisches Peptid, das mit hoher Affinität an das Komplement Protein C5 bindet und dessen Spaltung in C5a und C5b

inhibiert. Dadurch wird die Bildung des Membran-Angriffs-Komplexes verhindert und somit die Zerstörung der motorischen Endplatte gehemmt (2–4). Für Zilucoplan ist eine gewichtsabhängige Dosierung vorgesehen. Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Tagesdosis 0,3 mg Zilucoplan pro kg Körpergewicht, verabreicht als subkutane Selbstinjektion (1).

Vergleichstherapie

Den Kriterien zur Bestimmung der zVT entsprechend, stellen die Komplementinhibitoren Eculizumab und Ravulizumab sowie der FcRn-Inhibitor Efgartigimod alfa die adäquate zVT im AWG von Zilucoplan dar (siehe Modul 3A).

Endpunkte

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Zilucoplan erfolgte gemäß des 5. Kapitels § 5 Absatz 2 der VerFO des G-BA anhand von patientenrelevanten Endpunkten aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit. Eine Auflistung der entsprechenden patientenrelevanten Endpunkte zu den einzelnen Nutzendimensionen findet sich in Abschnitt 4.2.5.2.2.

Studientypen

Zur Ableitung des Zusatznutzens wurden RCT herangezogen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien der zu berücksichtigenden RCT

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien		Begründung
Patientenpopulation	E1	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit gMG, die AChR-Antikörperpositiv sind	A1	<ul style="list-style-type: none"> Patientinnen und Patienten mit abweichender Erkrankung 	Anwendungsgebiet von Zilucoplan (1)

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien		Begründung
				<ul style="list-style-type: none"> • Patientinnen und Patienten im Alter von < 18 Jahren 	
Intervention	E2	Zilucoplan, angewendet gemäß Fachinformation	A2	Andere Intervention als Zilucoplan bzw. Anwendung nicht gemäß Fachinformation	Dosierung gemäß Fachinformation (1)
Vergleichstherapie	E3	Jede Vergleichstherapie	A3	-	Identifikation aller Studien zu Zilucoplan
Endpunkte	E4	Darstellung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den Nutzendimensionen <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Verträglichkeit 	A4	Darstellung von keinem patientenrelevanten Endpunkt aus den Nutzendimensionen <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Verträglichkeit 	Nutzendimensionen gemäß des 5. Kapitels § 5 Absatz 2 der VerFO des G-BA (5)
Studientypen	E5	RCT	A5	Abweichender Studientyp	Evidenz gemäß des 5. Kapitels § 5 Absatz 3 der VerFO des G-BA (5)
Studiendauer	E6	≥ 12 Wochen	A6	< 12 Wochen	Dauer bis zur Wirksamkeit von Zilucoplan
Publikationstyp	E7	Vollpublikationen oder CSR, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen oder Ergebnisberichte aus Studienregistern	A7	<ul style="list-style-type: none"> • Abweichender Publikationstyp (z. B. Reviews, Comments, Editorials, Notes, Letters, Konferenzabstracts) • Mehrfachpublikationen • Studienregister- oder Studienergebnisdatenbankeintrag ohne verfügbare Ergebnisse 	Ausreichende Datenverfügbarkeit; Methodik muss hinreichend detailliert beschrieben sein
Sprache	E8	Englisch oder Deutsch	A8	Andere Sprache	Standardsprache der Publikationen und Sprache des vorliegenden Dossiers

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen

Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von

den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Zur Identifizierung von relevanten Primärpublikationen zur Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt. Diese erfolgte über die Suchplattform Ovid jeweils einzeln in den Datenbanken EMBASE, MEDLINE und Cochrane Central Register of Controlled Trials. Die Suchstrategie war jeweils in Blöcken getrennt nach Intervention und Studientypen aufgebaut und dabei auf die jeweilige Datenbank angepasst. Alle identifizierten Quellen wurden nach den in Tabelle 4-2 dargestellten präspezifizierten Ein- und Ausschlusskriterien und über das in Abschnitt 4.2.3.5 beschriebene Vorgehen selektiert. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A und die Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche in Abschnitt 4.3.1.1.2 dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

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

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

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

Zur Identifizierung von relevanten Studien zur Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung wurden die Studienregister ClinicalTrials.gov, EU-CTR, CTIS sowie das Suchportal der WHO (ICTRP Search Portal) nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien systematisch durchsucht. Die Suchstrategie wurde an das jeweilige Studienregister angepasst und jeweils individuell aufgebaut. Alle identifizierten Studien wurden nach den in Tabelle 4-2 dargestellten präspezifizierten Ein- und Ausschlusskriterien und über das in Abschnitt 4.2.3.5 beschriebene Vorgehen selektiert. Ebenso wurde eine Suche nach relevanten Studien in der Studienregisterdatenbank AMIce und im Clinical Data Suchportal der EMA durchgeführt. Die Suche erfolgte nach Ergebnissen nutzenbewertungsrelevanter Studien, die im Zuge der bibliografischen Literaturrecherche oder der Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-B und die Ergebnisse der systematischen Suche in den Studienregistern in Abschnitt 4.3.1.1.3 dokumentiert.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

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

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

Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Zur Identifizierung von relevanten Studien aus veröffentlichten Beschlüssen und Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V zur Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung wurde eine Suche auf der Internetseite des G-BA durchgeführt. Die Suche erfolgte nach Ergebnissen nutzenbewertungsrelevanter Studien, die im Zuge der bibliografischen Literaturrecherche oder der Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Die Ergebnisse der Suche auf der Internetseite des G-BA sind in Abschnitt 4.3.1.1.4 dokumentiert.

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.

Die durch die bibliografische Literaturrecherche und durch die Suche in Studienregistern bzw. Studienergebnisdatenbanken identifizierten Treffer wurden von zwei Personen unabhängig voneinander unter Berücksichtigung der in Tabelle 4-2 aufgeführten präspezifizierten Ein- und Ausschlusskriterien auf ihre Relevanz hin überprüft. In einem ersten Schritt wurden Treffer ausgeschlossen, deren Titel und/oder Abstract eindeutig eine Einstufung als nicht relevant zulassen. Identifizierte Quellen, deren Relevanz für die Nutzenbewertung anhand ihres Titels und Abstracts nicht eindeutig eingestuft werden konnte, wurden im Volltext gesichtet und nach den präspezifizierten Ein- und Ausschlusskriterien erneut bewertet. Voneinander abweichende

Einstufungen der beiden voneinander unabhängig bewertenden Personen wurden diskutiert und ggf. unter Einbezug einer dritten Person behoben. Bei der Erfüllung aller Einschlusskriterien wurde die betreffende Studie in den Studienpool der nutzenbewertungsrelevanten Studien eingeschlossen.

Im Volltext gesichtete und ausgeschlossene Studien, die im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche identifiziert wurden, sind mit Angabe des spezifischen Ausschlussgrunds in Anhang 4-C dokumentiert. Ausschlossene Studien, die im Rahmen der Studienregister- bzw. Studienergebnisdatenbankensuche identifiziert wurden, sind mit Angabe des spezifischen Ausschlussgrunds in Anhang 4-D dokumentiert.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurden Angaben zu Verzerrungsaspekten sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene mithilfe der Bewertungsbögen in Anhang 4-F gemäß den Vorgaben des G-BA extrahiert und dokumentiert. Hierzu wurden die jeweiligen Studiendokumente der eingeschlossenen Studien herangezogen. Die Bewertung erfolgte für die oben genannten endpunktübergreifenden (A) und endpunktspezifischen (B) Aspekte.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

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

Die Methodik und das Design der eingeschlossenen Studien wurden anhand der Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements in Anhang 4-E beschrieben. Dabei wurden die relevanten Informationen aus Studienprotokollen (Clinical Study Protocol, CSP), statistischen Analyseplänen (SAP), Studienberichten (Clinical Study Report, CSR), Publikationen und Registereinträgen entnommen.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Zur Charakterisierung der für das AWG relevanten Population wurden, sofern in den nutzenbewertungsrelevanten Studien berichtet, die in Tabelle 4-3 aufgeführten demografischen Daten sowie die in Tabelle 4-4 gelisteten erkrankungsbezogenen Charakteristika zu Baseline verwendet.

Tabelle 4-3: Patientencharakteristika – Demografie

Charakteristikum	Statistische Maße
Alter bei Studienbeginn in Jahren	n Mittelwert (SD)

Charakteristikum	Statistische Maße
	Median (Min; Max)
Alter ≤ 18 Jahre 19 - < 65 Jahre ≥ 65 Jahre	n (%)
Geschlecht Männlich Weiblich	n (%)
Gewicht in kg	n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Gewicht < 43 kg 43 - < 56 kg 56 - < 77 kg 77 - 150 kg > 150 kg	n (%)
Körpergröße in cm	n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
BMI in kg/m ²	n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
BMI < 18,5 kg/m ² 18,5 - < 25 kg/m ² 25 - < 30 kg/m ² 30 - < 40 kg/m ² ≥ 40 kg/m ²	n (%)
Ethnische Herkunft Indigene Amerikaner oder Ureinwohner Alaskas Asiatisch Schwarz Weiß Andere/gemischt Fehlend	n (%)

Charakteristikum	Statistische Maße
Geografische Region Nordamerika Europa Ostasien	n (%)

Tabelle 4-4: Patientencharakteristika – erkrankungsbezogene Charakteristika

Charakteristikum	Statistische Maße
MGFA Krankheitsklassifikation Klasse II (II, IIb) Klasse III (IIIa, IIIb) Klasse IV (IVa, IVb)	n (%)
Krankheitsdauer in Jahren	n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Krankheitsdauer in Jahren < Median (5,0 ^a) ≥ Median (5,0 ^a)	n (%)
Baseline MG-ADL Score	n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Baseline MG-ADL Score ≤ 9 ≥ 10	n (%)
Baseline QMG Score	n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Baseline QMG Score ≤ 17 ≥ 18	n (%)
Stadium chronischer Nierenerkrankung Normale Nierenfunktion (eGFR ≥ 90 mL/min/1,73 m ²) Mild eingeschränkte Funktion (eGFR 60 - 89 mL/min/1,73 m ² [CKD Stage 2]) Moderat eingeschränkte Funktion (eGFR 30 - 59 mL/min/1,73 m ² [CKD Stage 3]) Schwer eingeschränkte Funktion (eGFR 15 - 29 mL/min/1,73 m ² [CKD Stage 4]) Terminale Niereninsuffizienz (eGFR < 15 mL/min/1,73 m ²)	n (%)

Charakteristikum	Statistische Maße
Refraktäre MG, n (%) Ja Nein	n (%)
Myasthene Krise vorhanden, n (%) Ja Nein	n (%)
Vorherige Thymektomie, n (%) Ja Nein	n (%)
Vorherige Therapie mit Steroiden, n (%) Ja Nein	n (%)
Therapie mit Steroiden zu Baseline, n (%) Ja Nein	n (%)
Vorherige Therapie mit Immunsuppressiva ohne Steroide, n (%) Ja Nein	n (%)
Therapie mit Immunsuppressiva zu Baseline ohne Steroide, n (%) Ja Nein	n (%)
Vorherige Therapie mit IVIG oder SCIG oder PLEX, n (%) Ja Nein	n (%)
Thymomdiagnose, n (%) Ja Nein	n (%)
a: Median gemäß Studiendaten	

4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Zilucoplan wurden (gemäß des 5. Kapitels § 3 der VerFO des G-BA) die Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit herangezogen. Nach § 35a SGB V wird der patientenrelevante Effekt im 5. Kapitel § 3 Absatz 1 der VerFO des G-BA als Verbesserung des Gesundheitszustandes, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen oder Verbesserung der Lebensqualität definiert (5).

Im Folgenden sind die für die vorliegende Nutzenbewertung patientenrelevanten Endpunkte benannt und ihre Operationalisierung, Patientenrelevanz sowie Validität dargestellt.

4.2.5.2.2.1 Mortalität

Todesfälle wurden im Rahmen der UE, die zum Tod führten, dokumentiert (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.3).

4.2.5.2.2.2 Morbidität

Myasthenia gravis Activities of Daily Living

Der patientenberichtete Fragebogen MG-ADL ist ein indikationsspezifisches Instrument zur Einschätzung der Krankheitsaktivität und -schwere wie auch der Auswirkungen der Erkrankung auf Alltagsaktivitäten der Betroffenen. Der Fragebogen umfasst acht Items, anhand derer vier Aspekte des täglichen Lebens, die durch die Myasthenia gravis (MG) üblicherweise beeinträchtigt werden, untersucht werden: Augenmuskelfunktionen, bulbäre Funktionen, Muskelkraft in den Extremitäten und Gelingen alltäglicher Aufgaben (6). Zu jedem Item sind vier Antwortmöglichkeiten vorgegeben, denen eine 4-Punkteskala von 0 (normal), 1 (mild), 2 (moderat) bis 3 (schwer) zugeordnet ist. Der MG-ADL Score ergibt sich durch die Addition der Punkte in den einzelnen Items und nimmt somit Werte zwischen 0 und 24 Punkten an. Ein höherer Wert im MG-ADL Score spiegelt eine stärkere Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten durch die Erkrankung wider und stellt damit eine höhere Krankheitsaktivität und -schwere dar (7, 8).

Operationalisierung

Es wurden der Anteil der Patientinnen und Patienten mit MG-ADL Ansprechen, definiert als Verbesserung um ≥ 4 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 12 (Tag 84) im Vergleich zu Baseline, sowie der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung des MG-ADL Score zu 0 Punkten oder 1 Punkt zu Woche 12 (Tag 84) betrachtet und jeweils als binärer Endpunkt ausgewertet.

Die primäre Analyse erfolgte ohne Berücksichtigung von Notfalltherapien vor Woche 12 (Tag 84), d. h. Patientinnen und Patienten, die während der Behandlungsphase eine Notfalltherapie erhalten haben, wurden als Non-Responder gewertet. Fehlende Werte wurden mittels Non-Responder Imputation (NRI) ersetzt.

Darüber hinaus wurde die Zeit bis zum ersten MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Baseline) bis Woche 12 (Tag 84) betrachtet und als Zeit-bis-Ereignis-Endpunkt ausgewertet.

Patientenrelevanz

Der MG-ADL bietet die Möglichkeit, patientenrelevante und für die gMG spezifische Symptome abzufragen, die die Betroffenen stark in ihren Aktivitäten des täglichen Lebens einschränken, sodass dieser Endpunkt unmittelbar patientenrelevant ist (5). Der MG-ADL wurde bereits in einem früheren Nutzenbewertungsverfahren in der Indikation gMG vom G-BA als patientenrelevant anerkannt (9).

Validität

Der MG-ADL ist ein standardisierter und sensitiver Fragebogen, der in klinischen Studien und Beobachtungsstudien zur fortlaufenden Beurteilung von Symptomen der MG sowie des Ansprechens auf MG-spezifische Therapien eingesetzt wird. Der MG-ADL korreliert signifikant mit anderen Messinstrumenten zur Bewertung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patientinnen und Patienten mit MG, einschließlich Quantitative Myasthenia gravis (QMG; $r = 0,58$, $p < 0,001$), Myasthenia gravis Composite (MG-C; $r = 0,85$, $p < 0,0001$) und Myasthenia gravis Quality of Life 15 Item (MG-QoL15; $r = 0,76$, $p < 0,0001$) (6, 10). Für den MG-ADL zeigte sich ein Test-Retest-Reliabilitätskoeffizient von 93,7 % (10). Im Rahmen einer Rasch-Analyse wurde darüber hinaus die Schwierigkeit der Items und die Fähigkeit der Befragten, die Items zu beantworten, untersucht, wobei keine ungeeigneten/unpassenden Items identifiziert wurden (11). Der MG-ADL ist somit als valides Instrument zur Einschätzung der Krankheitsaktivität und -schwere und der Auswirkungen der Erkrankung auf Alltagsaktivitäten in der Indikation gMG anzusehen.

Euro-Quality of Life 5-Dimensions, 5-Level Visuelle Analogskala

Der patientenberichtete Fragebogen Euro-Quality of Life 5-Dimensions, 5-Level (EQ-5D-5L) ist ein generisches, validiertes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie des allgemeinen Gesundheitszustandes. Der Fragebogen umfasst Fragen zu den fünf Dimensionen „Mobilität“, „Selbstversorgung“, „Alltägliche Tätigkeiten“, „Schmerzen/körperliche Beschwerden“ und „Angst/Niedergeschlagenheit“ sowie eine visuelle Analogskala (VAS). Anhand der EQ-5D-5L VAS bewerten die Befragten ihren allgemeinen Gesundheitszustand auf einer vertikalen Skala von 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand) (12).

Operationalisierung

Es wurde der Anteil der Patientinnen und Patienten mit EQ-5D-5L VAS Ansprechen, definiert als Verbesserung um ≥ 15 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 12 (Tag 84) im Vergleich zu Baseline, betrachtet und als binärer Endpunkt ausgewertet.

Die primäre Analyse erfolgte ohne Berücksichtigung von Notfalltherapien vor Woche 12 (Tag 84), d. h. Patientinnen und Patienten, die während der Behandlungsphase eine Notfalltherapie erhalten haben, wurden als Non-Responder gewertet. Fehlende Werte wurden mittels NRI ersetzt.

Darüber hinaus wurde die Zeit bis zum ersten EQ-5D-5L VAS Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Baseline) bis Woche 12 (Tag 84) betrachtet und als Zeit-bis-Ereignis-Endpunkt ausgewertet.

Patientenrelevanz

Durch die EQ-5D-5L VAS lässt sich der Einfluss einer Behandlung auf das allgemeine Wohlbefinden der Patientinnen und Patienten unmittelbar ableiten. Die EQ-5D-5L VAS stellt

somit einen patientenrelevanten Endpunkt dar (5). Im Rahmen der Nutzenbewertung wurde die EQ-5D-5L VAS in der Indikation gMG bereits als patientenrelevant anerkannt (9).

Validität

Die EQ-5D-5L VAS ist ein valides, standardisiertes und sensitives Messinstrument für die indikationsunabhängige Erhebung des allgemeinen Gesundheitszustandes und dessen Veränderung (12). Die EQ-5D-5L VAS wird in klinischen Studien regelmäßig als Messinstrument für die Morbidität eingesetzt (13–17). In früheren Nutzenbewertungsverfahren wurde die Euro-Quality of Life 5-Dimensions (EQ-5D) VAS vom G-BA bereits als valides Instrument zur Erfassung des Gesundheitszustandes anerkannt (9, 18).

Quality of Life in Neurological Disorders Short Form Fatigue

Der patientenberichtete Fragebogen Quality of Life in Neurological Disorders (Neuro-QoL) Short Form (SF) Fatigue ist ein generisches Instrument zur Bewertung der krankheitsbedingten Fatigue und deren Einfluss auf alltägliche Aktivitäten. Der Neuro-QoL SF Fatigue ist Teil der Neuro-QoL Instrumente zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patientinnen und Patienten mit neurologischen Erkrankungen und die Kurzversion des Fragebogens Neuro-QoL Fatigue. Der Neuro-QoL SF Fatigue umfasst acht Items. Jedes Item ist auf einer 5-Punkte-Likert-Skala von 1 (niemals), 2 (selten), 3 (manchmal), 4 (oftmals) bis 5 (immer) in Bezug auf die vergangenen 7 Tage zu bewerten. Der Neuro-QoL SF Fatigue Score ergibt sich durch die Addition der Punkte in den einzelnen Items und nimmt somit Werte zwischen 8 und 40 Punkten an. Ein höherer Wert im Neuro-QoL SF Fatigue Score spiegelt eine stärker ausgeprägte Fatigue wider (19).

Operationalisierung

Es wurde der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Neuro-QoL SF Fatigue Ansprechen, definiert als Verbesserung um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 12 (Tag 84) im Vergleich zu Baseline, betrachtet und als binärer Endpunkt ausgewertet.

Die primäre Analyse erfolgte ohne Berücksichtigung von Notfalltherapien vor Woche 12 (Tag 84), d. h. Patientinnen und Patienten, die während der Behandlungsphase eine Notfalltherapie erhalten haben, wurden als Non-Responder gewertet. Fehlende Werte wurden mittels NRI ersetzt.

Darüber hinaus wurde die Zeit bis zum ersten Neuro-QoL SF Fatigue Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Baseline) bis Woche 12 (Tag 84) betrachtet und als Zeit-bis-Ereignis-Endpunkt ausgewertet.

Patientenrelevanz

Der Neuro-QoL SF Fatigue ist ein generisches, patientenberichtetes Instrument, das zur Bewertung diverser Ausprägungen der Fatigue und deren Einfluss auf tägliche Aktivitäten eingesetzt wird (19). In der vorliegenden Indikation stellt die Fatigue ein anhaltendes und schwächendes Symptom dar, das besonders häufig von Patientinnen und Patienten mit MG berichtet wird (20, 21). Der Neuro-QoL SF Fatigue adressiert einen für Betroffene stark

einschränkenden Aspekt der gMG-spezifischen Symptomatik und ist daher unmittelbar patientenrelevant (5).

Validität

Der Neuro-QoL SF Fatigue ist ein generischer Fragebogen zur Beurteilung von Fatigue und wurde bereits für Patientinnen und Patienten mit MG validiert (22). Der Neuro-QoL SF Fatigue korreliert signifikant mit anderen Messinstrumenten zur Bewertung der Krankheits schwere und gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patientinnen und Patienten mit MG, einschließlich Myasthenia gravis Impairment Index ($r = 0,69$, $p < 0,0001$), QMG ($r = 0,55$, $p < 0,0001$), MG-C ($r = 0,52$, $p < 0,0001$), MG-ADL ($r = 0,65$, $p < 0,0001$), MG-QoL15 ($r = 0,75$, $p < 0,0001$) sowie der Domäne „Angst/Niedergeschlagenheit“ des EQ-5D ($r = 0,54$, $p < 0,0001$) (22). Der Neuro-QoL SF Fatigue ist somit als valides Instrument zur Bewertung der krankheitsbedingten Fatigue und deren Einfluss auf alltägliche Aktivitäten in der Indikation gMG anzusehen.

Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Specific Health Problem

Der patientenberichtete Fragebogen Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire (WPAI): Specific Health Problem (SHP) ist ein standardisiertes Instrument zur Erfassung der Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und der Alltagsaktivitäten durch ein spezifisches Gesundheitsproblem. Der Fragebogen umfasst sechs Fragen, die in vier Domänen zusammengefasst werden: „Abwesenheit von der Arbeit aufgrund der Beeinträchtigung durch die Erkrankung (Absentismus)“, „Beeinträchtigung durch die Erkrankung bei der Arbeit (Präsentismus)“, „Beeinträchtigung der Arbeit durch die Erkrankung (Absentismus und Präsentismus)“ und „Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten durch die Erkrankung“ (23). Für jede Domäne wird ein Score berechnet, der die prozentuale Beeinträchtigung durch die Erkrankung in den vergangenen 7 Tagen angibt. Ein höherer Wert in den Domänen des WPAI: SHP spiegelt eine stärkere Beeinträchtigung und geringere Produktivität wider (24).

Operationalisierung

Es wurde die Änderung in der Domäne „Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten durch die Erkrankung“ bis Woche 12 (Tag 84) im Vergleich zu Baseline betrachtet und als stetiger Endpunkt (gemischtes Modell mit Messwiederholungen [Mixed Model with Repeated Measures; MMRM]-Analyse) ausgewertet.

Patientenrelevanz

Der Festlegung des G-BA folgend, wird die Domäne „Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten durch die Erkrankung“ als patientenrelevant eingestuft (25). Die Domäne „Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten durch die Erkrankung“, erhoben anhand des WPAI oder des WPAI: SHP, wurde bereits in früheren Nutzenbewertungsverfahren als patientenrelevant anerkannt (26–28).

Validität

Der WPAI: SHP ist eine geringfügig angepasste Version des Fragebogens WPAI, der jede spezifische Erkrankung adressieren kann. Der WPAI selbst ist für eine Vielzahl von Erkrankungen zur Erfassung der Arbeitsaktivität und der Beeinträchtigung der täglichen

Aktivitäten validiert (29–32). In vergangenen Nutzenbewertungen von neurologischen Indikationen wurde die Domäne „Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten durch die Erkrankung“ des WPAI bzw. WPAI: SHP als valides Instrument zur Erfassung von Beeinträchtigungen von Alltagsaktivitäten anerkannt (27, 28).

Notfalltherapie

Der Einsatz einer Notfalltherapie kann aufgrund einer signifikanten Verschlechterung des klinischen Zustandes der Patientin bzw. des Patienten oder des Risikos einer myasthenen Krise erforderlich sein. Gemäß der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie sollen im Falle der Exazerbation und drohenden und manifesten myasthenen Krisen intravenöse Immunglobuline (IVIG) oder Plasmaaustausch (Plasma Exchange, PLEX)/Immunadsorption herangezogen werden (33).

Operationalisierung

Es wurde der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Notfalltherapie bis Woche 12 (Tag 84) und Safety Follow-Up Visite betrachtet und als binärer Endpunkt ausgewertet.

Darüber hinaus wurde die Zeit bis zur ersten Notfalltherapie bis Woche 12 (Tag 84) und Safety Follow-Up Visite betrachtet und als Zeit-bis-Ereignis-Endpunkt ausgewertet.

Patientenrelevanz

Die Vermeidung einer Notfalltherapie stellt einen relevanten Endpunkt zur Beschreibung der allgemeinen Morbidität in der Indikation der gMG dar. Die Initiierung einer Notfalltherapie ist mit Krankheitssymptomen assoziiert, die aufgrund ihrer Schwere einen solchen Eingriff erfordern. Im Verlauf der gMG kann es zu ernsthaften Exazerbationen bis hin zu akut lebensbedrohlichen myasthenen Krisen kommen, die durch Schluckstörungen und Ateminsuffizienz gekennzeichnet sind und eine intensivmedizinische Behandlung erfordern (33). Dabei gehen myasthene Krisen auch unter intensivmedizinischer Behandlung mit einer Mortalität von bis zu ca. 12 % einher (34). Da eine Notfalltherapie per Definition in Situationen eingeleitet wird, die entweder ein schwerwiegendes medizinisches Ereignis darstellen oder zur Prävention eines solchen Ereignisses dienen, spiegelt eine Reduktion des Einsatzes von Notfalltherapien eine Verbesserung des Gesundheitszustandes der Patientinnen und Patienten im vorliegenden AWG wider. Somit ist die Vermeidung jeder Notfalltherapie als direkt patientenrelevant einzustufen (5).

Validität

Durch die Einhaltung einheitlicher Vorgaben zur Erfassung von Notfalltherapien ist die Validität des Endpunkts gewährleistet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Myasthenia gravis Quality of Life 15 Items - Revised

Der patientenberichtete Fragebogen MG-QoL15r ist ein indikationsspezifisches Instrument zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Der MG-QoL15r ist eine weiterentwickelte Version des validierten Fragebogens MG-QoL15 und umfasst 15 Items,

anhand derer Mobilität, Symptomatik, emotionales Wohlbefinden und die allgemeine Zufriedenheit von Patientinnen und Patienten mit MG untersucht werden (35). Jedes Item ist auf einer 3-Punkte-Likert-Skala von 0 (überhaupt nicht), 1 (etwas) bis 2 (sehr viel) zu beantworten. Der MG-QoL15r Score ergibt sich durch die Addition der Punkte in den einzelnen Items und nimmt somit Werte zwischen 0 und 30 Punkten an. Ein höherer Wert im MG-QoL15r Score spiegelt eine stärkere Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch die Erkrankung wider (36).

Operationalisierung

Es wurde der Anteil der Patientinnen und Patienten mit MG-QoL15r Ansprechen, definiert als Verbesserung um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Woche 12 (Tag 84) im Vergleich zu Baseline, betrachtet und als binärer Endpunkt ausgewertet.

Die primäre Analyse erfolgte ohne Berücksichtigung von Notfalltherapien vor Woche 12 (Tag 84), d. h. Patientinnen und Patienten, die während der Behandlungsphase eine Notfalltherapie erhalten haben, wurden als Non-Responder gewertet. Fehlende Werte wurden mittels NRI ersetzt.

Darüber hinaus wurde die Zeit bis zum ersten MG-QoL15r Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Baseline) bis Woche 12 (Tag 84) betrachtet und als Zeit-bis-Ereignis-Endpunkt ausgewertet.

Patientenrelevanz

Der MG-QoL15r ist ein valides Instrument zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patientinnen und Patienten mit MG. Die Patientenrelevanz des MG-QoL15r ist daher unmittelbar gegeben (5). In einer früheren Nutzenbewertung wurde der MG-QoL15r in der Indikation gMG bereits als patientenrelevant anerkannt (9).

Validität

Der MG-QoL15r basiert auf dem etablierten Fragebogen MG-QoL15, der bereits für Patientinnen und Patienten mit gMG validiert wurde. Der MG-QoL15 weist eine gute interne Konsistenz auf (Cronbach's Alpha = 0,89) (37) und korreliert stark mit anderen Messinstrumenten zur Bewertung der Einschränkungen durch die MG, einschließlich MG-C ($r = 0,53$), QMG ($r = 0,55$), MG-ADL ($r = 0,70$) sowie der physischen Subskala ($r = -0,61$) und der mentalen Subskala ($r = -0,45$) des SF-36 (35, 38). Für den MG-QoL15 zeigte sich ein Test-Retest-Reliabilitätskoeffizient von 98,6 % (38). Analysen bestätigten, dass die weiterentwickelte Version MG-QoL15r mit der dreistufigen Bewertungsskala eine einfachere und intuitivere Interpretation der Antwortmöglichkeiten bietet. Die dreistufige Bewertungsskala des MG-QoL15r zeigte dabei bessere klinimetrische Eigenschaften als die ursprüngliche Bewertungsskala des MG-QoL15 mit fünf Abstufungen (36). Der MG-QoL15r ist somit als valides Instrument zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Indikation gMG anzusehen.

4.2.5.2.2.3 Verträglichkeit

Unerwünschte Ereignisse

Ein UE ist jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das nach Verabreichung mindestens einer Dosis einer Studienmedikation bei Patientinnen und Patienten auftritt und dabei nicht zwingend in einem kausalen Zusammenhang mit der Einnahme des Prüfpräparats steht. Ein UE ist somit jedes ungünstige und unbeabsichtigte Anzeichen, Symptom oder jede Erkrankung, die zeitlich mit der Anwendung des Arzneimittels assoziiert ist, unabhängig davon, ob ein Zusammenhang mit dem Arzneimittel anzunehmen ist oder nicht.

UE wurden nach einheitlichen und international verbindlichen Vorgaben gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 24.0 nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) kodiert. Anhand standardisierter Richtlinien zur Erfassung des Schweregrads wurden die UE als mild, moderat, schwer oder nicht schwer kategorisiert. Als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) wurde jedes UE eingestuft, das zum Tod führte, lebensbedrohend war, eine Hospitalisierung oder die Verlängerung einer Hospitalisierung erforderte, zu einer anhaltenden oder erheblichen Behinderung/Invalidität führte oder in einer kongenitalen Anomalie oder einem Geburtsfehler resultierte.

In Tabelle 4-5 sind die zur Beurteilung der Verträglichkeit von Zilucoplan gegenüber der zVT patientenrelevanten Endpunkte zu UE aufgelistet.

Tabelle 4-5: Patientenrelevante Endpunkte zu UE

Kategorie	Endpunkt
Übersicht der UE	<ul style="list-style-type: none"> • UE (Gesamt) • UE differenziert nach Schweregrad <ul style="list-style-type: none"> ○ Milde UE^a ○ Moderate UE^a ○ Schwere UE • SUE • UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten • UE, die zum Tod führten
Detaildarstellung der UE nach SOC und PT	<ul style="list-style-type: none"> • UE nach SOC und PT mit ≥ 10 % Inzidenz an Patientinnen bzw. Patienten in mindestens einem Behandlungsarm • Schwere UE nach SOC und PT mit ≥ 5 % Inzidenz an Patientinnen bzw. Patienten in mindestens einem Behandlungsarm • SUE nach SOC und PT mit ≥ 5 % Inzidenz an Patientinnen bzw. Patienten in mindestens einem Behandlungsarm
UE von besonderem Interesse ^b	<ul style="list-style-type: none"> • UE von besonderem Interesse • Nicht schwere UE von besonderem Interesse • Schwere UE von besonderem Interesse • SUE von besonderem Interesse

Kategorie	Endpunkt
	<p>a: Die Auswertungen sind ergänzend in Anhang 4-H dargestellt.</p> <p>b: Es wurden die folgenden UE von besonderem Interesse betrachtet: Infektionen, Neisseria-Infektionen, allergische Reaktionen, anaphylaktische Reaktionen, Reaktionen an der Injektionsstelle, arzneimittelbedingte Erkrankungen der Leber, Malignitäten sowie Malignitäten und nicht spezifische Tumore. Details zur Definition und Selektion der UE von besonderem Interesse sind in Anhang 4-G beschrieben.</p>

Operationalisierung

Es wurde zu den in Tabelle 4-5 aufgeführten Endpunkten der Anteil der Patientinnen und Patienten mit dem jeweiligen Ereignis betrachtet und als binärer Endpunkt ausgewertet.

Patientenrelevanz

Die im Rahmen medikamentöser Therapien auftretenden UE wirken sich direkt auf den Gesundheitszustand und das Wohlbefinden Betroffener aus und stellen damit eine zusätzliche physische wie auch psychische Belastung und Beeinträchtigung der Lebensqualität der Patientinnen und Patienten dar. Die Endpunkte zu UE sind somit unmittelbar patientenrelevant (5).

Validität

Durch die Einhaltung der International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use Leitlinien für Good Clinical Practice bei der Erfassung von UE, einheitlicher und international verbindlicher Vorgaben zur Kodierung von UE gemäß MedDRA sowie standardisierter Richtlinien zur Erfassung des Schweregrads, ist die Validität der Endpunkte zu UE gewährleistet.

Columbia-Suicide Severity Rating Scale

Der patientenberichtete Fragebogen Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) ist ein etabliertes Instrument zur standardisierten Bewertung der Suizidalität. Der Fragebogen umfasst je fünf kategorielle Fragen zu Ereignissen im Zusammenhang mit Suizidgedanken und Suizidverhalten, die mit ja oder nein zu beantworten sind, sowie weitere Fragen zur Intensität der stärksten Art von Suizidgedanken, der Anzahl von Suizidversuchen und der Letalität oder potenziellen Letalität tatsächlicher Suizidversuche (39, 40). Auf Basis der kategoriellen Fragen können verschiedene Auswertungen durchgeführt werden: Eine Befragte bzw. ein Befragter wird als Person mit Suizidgedanken bzw. Suizidverhalten eingestuft, sofern eine der entsprechenden Fragen mit ja beantwortet wird. Als Person mit selbstschädigendem Verhalten ohne Vorsatz der Selbsttötung wird der bzw. die Befragte eingestuft, wenn die entsprechende Frage mit ja beantwortet wird. Wird eine Frage mit ja beantwortet oder Suizid begangen, gilt die bzw. der Befragte als Person mit Suizidgedanken oder -verhalten. Anhand des C-SSRS sind weitere Auswertungen zur Untersuchung der Suizidalität möglich, die für die vorliegende Nutzenbewertung jedoch nicht herangezogen werden (41).

Operationalisierung

Es wurden der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Suizidgedanken zu Woche 12 (Tag 84) und der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Suizidverhalten zu Woche 12 (Tag 84) betrachtet und als binärer Endpunkt ausgewertet.

Patientenrelevanz

Der C-SSRS ist ein patientenberichtetes Instrument zur Bewertung von suizidalen Gedanken und suizidalem Verhalten (39). Akute und langfristige Nebenwirkungen von wechselnden Therapien, häufige Hospitalisierungen, einschließlich intensivmedizinischer Hospitalisierungen aufgrund von myasthenen Krisen oder Exazerbationen, spürbare Beeinträchtigung in den Alltagsaktivitäten und andere Herausforderungen, mit denen Patientinnen und Patienten mit gMG täglich zu kämpfen haben (42, 43), wirken sich erheblich auf die Lebensqualität der Betroffenen aus (44–46). Diese wiederkehrenden Notfallsituationen, bei zugleich begrenzten Therapiemöglichkeiten, können langfristig dazu führen, dass Betroffene depressive Störungen, Angststörungen oder ein Gefühl der Hoffnungslosigkeit entwickeln (47–49). Die Bewertung der Suizidalität ist somit in der Indikation gMG unmittelbar patientenrelevant (5).

Validität

Der C-SSRS ist ein etablierter Fragebogen zur Einstufung der Suizidalität. Der C-SSRS korreliert signifikant mit anderen Messinstrumenten zur Erhebung von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten, wie der Montgomery-Asberg Depression Rating Scale ($r = 0,63$, $p < 0,001$) und dem Beck Depression Inventory ($r = 0,80$, $p < 0,001$). Die Skala weist eine hohe Sensitivität und Spezifität für die Klassifizierung von Suizidverhalten im Vergleich zu anderen Verhaltensskalen und einem unabhängigen Bewertungsgremium für Suizidalität auf. Sowohl in der Kategorie Suizidgedanken als auch in der Kategorie Suizidverhalten ist der C-SSRS gegenüber Veränderungen im Zeitverlauf sensitiv (39). Der C-SSRS ist somit als valides Instrument zur Bewertung der Suizidalität in der Indikation gMG anzusehen.

4.2.5.2.3 Ergänzende Auswertungen

Zu den je Endpunkt zuvor beschriebenen, nutzenbewertungsrelevanten Operationalisierungen wurden weitere Operationalisierungen betrachtet und ergänzende Auswertungen durchgeführt. Sämtliche ergänzende Auswertungen sind in Anhang 4-H dargestellt.

Auswertung als stetiger Endpunkt

Zu den Endpunkten „MG-ADL“, „EQ-5D-5L VAS“, „Neuro-QoL SF Fatigue“ und „MG-QoL15r“ wurde die Änderung der jeweiligen Skala zu Baseline bis Woche 12 (Tag 84) sowie die standardisierte Area Under the Curve (AUC) der Änderung der jeweiligen Skala bis Woche 12 (Tag 84) betrachtet und als stetiger Endpunkt ausgewertet.

Zum Endpunkt „WPAI: SHP“ wurde jeweils auch die Änderung zu Baseline bis Woche 12 (Tag 84) in den Domänen „Abwesenheit von der Arbeit aufgrund der Beeinträchtigung durch die Erkrankung (Absentismus)“, „Beeinträchtigung durch die Erkrankung bei der Arbeit

(Präsentismus)“ und „Beeinträchtigung der Arbeit durch die Erkrankung (Absentismus und Präsentismus)“ betrachtet und als stetiger Endpunkt (MMRM-Analyse) ausgewertet.

Deskriptive Auswertungen

Zu allen mit Skalen erhobenen patientenberichteten Morbiditäts- und Lebensqualitätsendpunkten wurde zusätzlich die Änderung der jeweiligen Skala zu Baseline im Studienverlauf deskriptiv ausgewertet. Zudem wurden die Werte im Studienverlauf für jede Skala grafisch dargestellt.

Weitere ergänzende Auswertung zum Myasthenia gravis Activities of Daily Living

Zum Endpunkt „MG-ADL“ wurde der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung des MG-ADL Score zu 0 Punkten oder 1 Punkt zu irgendeinem Zeitpunkt und einschließlich bis Studienende betrachtet und als binärer Endpunkt ausgewertet.

Ergänzende Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen

Zur Übersicht der UE wurden auch UE, bei denen erkrankungsbezogene Ereignisse unberücksichtigt blieben⁵, betrachtet. Hierzu wurden die Endpunkte „UE (Gesamt)“, „Schwere UE“ und „SUE“ jeweils als binärer Endpunkt ausgewertet. Zudem wurde eine deskriptive Detaildarstellung der UE nach SOC und PT, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, in Tabellen dargestellt.

Ergänzende Auswertungen zum Columbia-Suicide Severity Rating Scale

Zum Endpunkt „C-SSRS“ wurde auch der Anteil der Patientinnen und Patienten mit selbstschädigendem Verhalten ohne Vorsatz der Selbsttötung zu Woche 12 (Tag 84) und der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Suizidgedanken oder -verhalten zu Woche 12 (Tag 84) betrachtet und jeweils als binärer Endpunkt ausgewertet.

4.2.5.2.4 Statistische Methoden

Im Folgenden sind die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogenen statistischen Methoden beschrieben.

4.2.5.2.4.1 Analysesets

In den Auswertungen aller Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden die Patientinnen und Patienten, unabhängig von der tatsächlich erhaltenen Behandlung, gemäß der durch die Randomisierung zugeteilten Behandlung berücksichtigt.

In den Auswertungen aller Endpunkte zur Verträglichkeit wurden die Patientinnen und Patienten, unabhängig von der durch die Randomisierung zugeteilten Behandlung, gemäß der tatsächlich erhaltenen Behandlung berücksichtigt.

⁵ Die in der Auswertung ausgeschlossenen erkrankungsbezogenen Ereignisse wurden post hoc selektiert. Alle potenziell erkrankungsbezogenen Ereignisse sind in 0 aufgelistet.

4.2.5.2.4.2 Statistische Auswertungen

Die Ergebnisse der nutzenbewertungsrelevanten Studien wurden anhand der entsprechenden Effektschätzer, 95 %-Konfidenzintervalle (KI) und p-Werte dargestellt. Es wurden zweiseitige Tests mit einem Signifikanzniveau von 5 % verwendet, sodass alle Ergebnisse mit einem p-Wert < 0,05 als statistisch signifikant unterschiedlich gelten. Die Analysen wurden mit SAS (Version 9.4 oder höher) durchgeführt.

Binäre Endpunkte

Für die Analyse binärer Endpunkte wurde eine logistische Regression mit Behandlung als fester Effekt verwendet. Entsprechend der Machbarkeit der statistischen Modelle wurde bei einigen Endpunkten der Score der jeweiligen Skala zu Baseline zusätzlich als fester Effekt im Modell berücksichtigt. Die Signifikanz des Behandlungsunterschieds wurde mit dem Wald Test geprüft.

Fehlende Werte wurden mittels NRI ersetzt, d. h. als Non-Response im Sinne einer fehlenden Verbesserung im Score der jeweiligen Skala gewertet.

Es wurden die absolute Anzahl und der prozentuale Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis angegeben. Für den Vergleich der Behandlungsarme wurden die Effektschätzer Odds Ratio (OR), relatives Risiko (RR) sowie absolute Risikodifferenz (RD) mit jeweiligem 95 %-KI und entsprechendem p-Wert dargestellt.

Zeit-bis-Ereignis-Endpunkte

Für die Analyse von Zeit-bis-Ereignis-Endpunkten wurde ein Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als fester Effekt verwendet. Die Signifikanz des Behandlungsunterschiedes wurde mit dem Log-Rank Test geprüft.

Patientinnen und Patienten ohne Ereignis wurden gemäß endpunktspezifischen Regeln zensiert.

Es wurden die absolute Anzahl und der prozentuale Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis sowie die mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen mit 95 %-KI angegeben. Für den Vergleich der Behandlungsarme wurden der Effektschätzer Hazard Ratio (HR) mit 95 %-KI und der p-Wert dargestellt.

Stetige Endpunkte

MMRM-Analyse zur Auswertung der Änderung zu Baseline

Für die Analyse stetiger Endpunkte wurde ein MMRM mit Behandlung, Score der jeweiligen Skala zu Baseline, Region sowie den Interaktionstermen Behandlung*Visite und Score der jeweiligen Skala zu Baseline*Visite als feste Effekte und Patientin bzw. Patient als zufälliger Effekt und einer unstrukturierten Kovarianzmatrix verwendet. Im MMRM wurden die Erhebungen zu Woche 1 (Tag 8), Woche 2 (Tag 15), Woche 4 (Tag 29), Woche 8 (Tag 57) und Woche 12 (Tag 84) berücksichtigt.

Fehlende Werte wurden unter einer Missing at Random (MAR)-Annahme über das MMRM ersetzt.

Es wurden die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Analyse, der Mittelwert (MW) mit Standardabweichung (Standard Deviation, SD) zu Baseline und zu Woche 12 (Tag 84) sowie die Änderung im Vergleich zu Baseline anhand des Least Square (LS)-Schätzers des MW mit Standardfehler (Standard Error, SE) angegeben. Für den Vergleich der Behandlungsarme wurden die Effektschätzer LS-MW-Differenz mit 95 %-KI und p-Wert sowie Hedges' g mit 95 %-KI dargestellt. Hedges' g wurde auf Basis der LS-MW-Differenz gemäß der Formel von Cochrane berechnet (50).

ANCOVA-Analyse zur Auswertung der standardisierten Area Under the Curve

Für stetige Endpunkte wurde zudem ein Kovarianzmodell (Analysis of Covariance, ANCOVA) mit Behandlung, Score der jeweiligen Skala zu Baseline, Region und Dauer der Behandlung in Tagen als feste Effekte und Patientin bzw. Patient als zufälliger Effekt zur Auswertung der AUC verwendet. Die AUC wurde mittels linearer Trapezregel bis zur letztverfügbaren Beobachtung bzw. zum letztverfügbaren Zeitpunkt innerhalb der Behandlungsphase von 12 Wochen berechnet und auf die patientenindividuelle maximal mögliche AUC standardisiert. Die standardisierte AUC nahm damit Werte zwischen 0 und 1 an, wobei ein höherer Wert eine stärkere Verbesserung des durch die jeweilige Skala quantifizierten Morbiditäts- bzw. Lebensqualitätszustandes anzeigt.

Fehlende Werte zwischen zwei Zeitpunkten wurden nicht ersetzt, sondern die nicht fehlenden Werte der angrenzenden Zeitpunkte wurden interpoliert.

Es wurden die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Analyse sowie die standardisierte AUC anhand des MW mit SD und des LS-Schätzers des MW mit SE angegeben. Für den Vergleich der Behandlungsarme wurden die Effektschätzer LS-MW-Differenz mit 95 %-KI und p-Wert sowie Hedges' g mit 95 %-KI dargestellt. Hedges' g wurde auf Basis der LS-MW-Differenz gemäß der Formel von Cochrane berechnet (50).

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-

Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁶ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁷ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{8, 6} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Die Ergebnisse der nutzenbewertungsrelevanten Studien wurden mittels einer Metaanalyse zusammengefasst, da die Studien aus medizinischer wie auch methodischer Sicht eine hinreichende Vergleichbarkeit aufwiesen.

Für die metaanalytische Zusammenfassung der aggregierten Daten aus den Einzelstudien wurde ein Modell mit festen Effekten unter Verwendung der inversen Varianz-Methode

⁶ 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.

⁷ 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.

⁸ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

herangezogen (51). Die Darstellung der Ergebnisse der Metaanalyse erfolgte anhand von Forest-Plots.

Für den Vergleich der Behandlungsarme wurden die folgenden Effektschätzer dargestellt:

- Binäre Endpunkte: OR und RR mit jeweiligem 95 %-KI und entsprechendem p-Wert
- Zeit-bis-Ereignis-Endpunkte: HR mit 95 %-KI und p-Wert
- Stetige Endpunkte: Hedges' g mit 95 %-KI und entsprechendem p-Wert

Die Heterogenität zwischen den Effektschätzern der Einzelstudien wurde auf Basis von Cochran's Q-Statistik mittels Heterogenitätstest geprüft. Die Ergebnisse der Metaanalyse wurden zur Bewertung des Zusatznutzens von Zilucoplan herangezogen, wenn die Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien nicht bedeutsam ($p\text{-Wert} \geq 0,05$) war. Bei bedeutsamer statistischer Heterogenität ($p < 0,05$) wurden mögliche klinische und methodische Faktoren dieser Heterogenität untersucht.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse der primären Analyse hinsichtlich methodischer Faktoren wurde als Sensitivitätsanalyse zu den binären Endpunkten eine Auswertung auf Basis der Observed Cases (OC) durchgeführt. Je Erhebungszeitpunkt wurden alle Patientinnen und Patienten berücksichtigt, für die eine Auswertung zu Baseline und zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt vorlag. Für die Analyse wurde eine logistische Regression verwendet. Die Signifikanz des Behandlungsunterschieds wurde mittels Wald Test geprüft. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgte analog zur Darstellung der Ergebnisse der primären binären Analyse (siehe Abschnitt 4.2.5.2.4.2).

Eine Auswertung auf Basis der OC wurde zu den Endpunkten „MG-ADL“ (für die Operationalisierungen MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Baseline) und MG-ADL = 0 oder 1), „EQ-5D-5L VAS“, „Neuro-QoL SF Fatigue“ und „MG-QoL15r“ durchgeführt. Sämtliche Sensitivitätsanalysen sind in Anhang 4-H dargestellt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

Zur Überprüfung der Konsistenz der Therapieeffekte über potenzielle Effektmodifikatoren hinweg wurden Subgruppenanalysen durchgeführt.

Subgruppenanalysen wurden zu allen in Abschnitt 4.2.5.2.2 aufgeführten patientenrelevanten Endpunkten durchgeführt. Die Analyse erfolgte entsprechend der primären Analysen und, sofern möglich, auf Basis der metaanalytisch zusammengefassten Ergebnisse der

nutzenbewertungsrelevanten Studien. Es wurden die in Tabelle 4-6 dargestellten Subgruppen untersucht.

Tabelle 4-6: Relevante Subgruppen

Subgruppe	Subgruppenkategorien
Alter	< 65 Jahre
	≥ 65 Jahre
Geschlecht	Männlich
	Weiblich
Gewicht	< 43 kg
	43 - < 56 kg
	56 - < 77 kg
	77 - < 150 kg
	≥ 150 kg
BMI	< 18,5 kg/m ²
	18,5 - < 25 kg/m ²
	25 - < 30 kg/m ²
	30 - < 40 kg/m ²
	≥ 40 kg/m ²
Ethnische Herkunft	Asiatisch
	Schwarz
	Weiß
	Andere/gemischt
Geografische Region	Nordamerika
	Europa
	Ostasien
MGFA Krankheitsklassifikation	Klasse II (IIa, IIb)
	Klasse III (IIIa, IIIb)
	Klasse IV (IVa, IVb)
Krankheitsdauer in Jahren	< Median (5,0 ^a)
	≥ Median (5,0 ^a)
Baseline MG-ADL Score	≤ 9
	≥ 10
Baseline QMG Score	≤ 17
	≥ 18

Subgruppe	Subgruppenkategorien
Stadium chronischer Nierenerkrankung ^b	Normale Nierenfunktion
	Mild eingeschränkte Funktion
	Moderat eingeschränkte Funktion
	Schwer eingeschränkte Funktion
	Terminale Niereninsuffizienz
Refraktäre MG	Ja
	Nein
Myasthene Krise vorhanden	Ja
	Nein
Vorherige Thymektomie	Ja
	Nein
Vorherige Therapie mit Steroiden	Ja
	Nein
Therapie mit Steroiden zu Baseline	Ja
	Nein
Vorherige Therapie mit Immunsuppressiva ohne Steroide	Ja
	Nein
Therapie mit Immunsuppressiva zu Baseline ohne Steroide	Ja
	Nein
Vorherige Therapie mit IVIG oder SCIG oder PLEX	Ja
	Nein
Thymomdiagnose	Ja
	Nein
a: Median gemäß Studiendaten	
b: Normal: eGFR ≥ 90 mL/min/1,73 m ² , mild: eGFR 60 - 89 mL/min/1,73 m ² (CKD Stage 2), moderat: eGFR 30 - 59 mL/min/1,73 m ² (CKD Stage 3), schwer: eGFR 15 - 29 mL/min/1,73 m ² (CKD Stage 3), terminale Niereninsuffizienz: eGFR < 15 mL/min/1,73 m ²	

Subgruppenanalysen wurden für Subgruppen durchgeführt, bei denen jede Subgruppenkategorie mindestens zehn Patientinnen bzw. Patienten umfasste und bei binären Daten in einer Subgruppenkategorie mindestens zehn Ereignisse aufgetreten waren. Zu UE nach SOC und PT wurden Subgruppenanalysen nur für SOC und PT, für die sich in der Auswertung der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen gemäß RR zeigte, durchgeführt.

Mit Hilfe von Interaktionstests wurden zunächst mögliche Effektmodifikatoren identifiziert. Dazu wurden in der metaanalytischen Auswertung der Subgruppen die Effektschätzer der

Subgruppenkategorien auf Basis von Cochran´s Q-Statistik mittels Heterogenitätstest geprüft (50). Lagen nur aus einer Studie Ergebnisse für eine Subgruppenanalyse vor, wurde bei binären Endpunkten sowie bei Zeit-bis-Ereignis-Endpunkten auch der Interaktionsterm Subgruppe*Behandlung und bei stetigen Endpunkten der Interaktionsterm Subgruppe*Behandlung*Visite aus dem jeweiligen Modell mittels Wald Test geprüft.

Zeigte sich eine statistisch signifikante Interaktion ($p < 0,05$), wurden die Ergebnisse getrennt nach Subgruppenkategorien in Abschnitt 4.3.1.3.2 aufgeführt, verglichen und bewertet. Detaillierte Ergebnisse zu Subgruppenanalysen ohne statistisch signifikante Interaktion sind in Anhang 4-I dargestellt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁹. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche¹⁰ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹¹ und Rücker (2012)¹² vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹³.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren

⁹ 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.

¹⁰ 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.

¹¹ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹² Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹³ Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

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^{14, 15, 16}

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

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

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Zilucoplan wurde ergänzend ein indirekter Vergleich durchgeführt. Eine Beschreibung der zugrunde liegenden Methodik sowie die Ergebnisse des indirekten Vergleichs sind in Anhang 4-J dargestellt.

¹⁴ 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.

¹⁵ 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

¹⁶ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
MG0009	Ja	Ja	Abgeschlossen	<u>Studiendauer</u> Screening-Phase: bis zu 4 Wochen Behandlungsphase ^a : 12 Wochen (verblindete Phase) + ggf. Behandlung bis zur Zulassung (Extensionsphase) Safety Follow-Up ^b : 40 Tage nach der letzten Dosis <u>Datenschnitte</u> 29.11.2018 (Datenschnitt zum Ende der verblindeten Phase) 19.03.2021 (finaler Datenschnitt zum Ende der Extensionsphase)	<u>Verblindete Phase</u> Zilucoplan ~0,1 mg/kg Zilucoplan ~0,3 mg/kg Placebo <u>Extensionsphase</u> Zilucoplan ~0,1 mg/kg ^c Zilucoplan ~0,3 mg/kg
MG0010	Ja	Ja	Abgeschlossen	<u>Studiendauer</u> Screening-Phase: bis zu 4 Wochen Behandlungsphase: 12 Wochen Safety Follow-Up ^d : 40 Tage nach der letzten Dosis <u>Datenschnitt</u> 18.01.2022	Zilucoplan ~0,3 mg/kg Placebo

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
MG0011 ^e	Nein	Ja	Laufend	<u>Studiendauer</u> Behandlungsphase: durchschnittlich 2 Jahre Safety Follow-Up ^a : 40 Tage nach der letzten Dosis <u>Datenschnitt</u> 18.02.2022 (CSR für die ursprüngliche Einreichung) 08.09.2022 (Update zu Tag 120) 11.05.2023 (Update auf Anfrage der EMA)	Zilucoplan ~0,3 mg/kg
<p>a: Alle Patientinnen und Patienten hatten im Anschluss an die verblindete Phase die Möglichkeit in der Extensionsphase der Studie mit Zilucoplan ~0,1 mg/kg oder Zilucoplan ~0,3 mg/kg bis zur Zulassung behandelt zu werden, sofern sie die Einschlusskriterien erfüllten.</p> <p>b: Ein Safety Follow-Up war für Patientinnen und Patienten geplant, die nicht an der Extensionsphase teilnahmen oder die Studie vorzeitig abbrachen.</p> <p>c: Die Behandlung mit Zilucoplan ~0,1 mg/kg wurde mit Amendment 3 des CSP eingestellt.</p> <p>d: Ein Safety Follow-Up war für Patientinnen und Patienten geplant, die nicht an der OLE MG0011 teilnahmen oder die Studie vorzeitig abbrachen.</p> <p>e: OLE der Studien MG0009 und MG0010</p>					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 15. Dezember 2023

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-7 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
MG0011	keine RCT (A5)

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

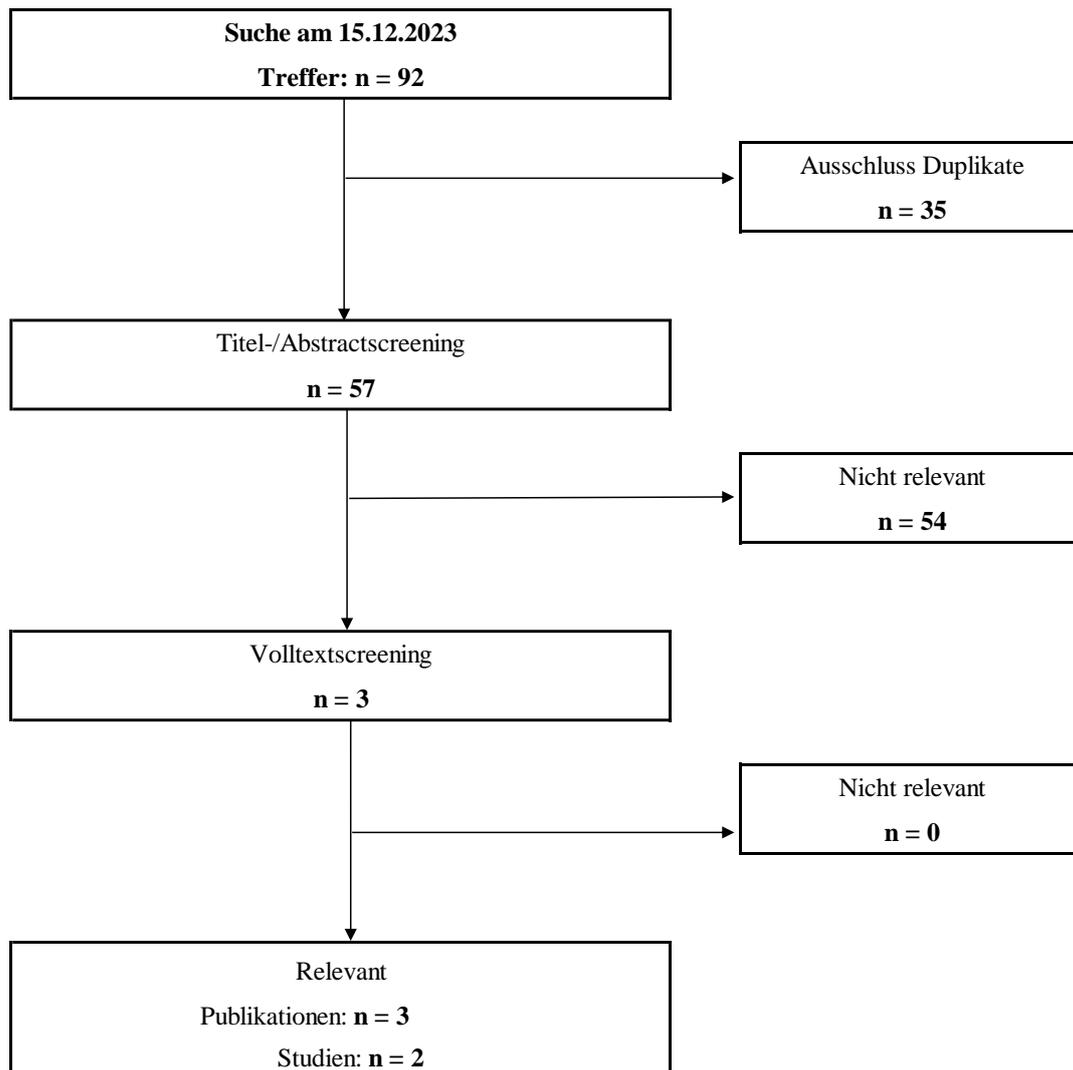


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische bibliografische Literaturrecherche erfolgte am 15. Dezember 2023. Die Suche in den Datenbanken EMBASE, MEDLINE und Cochrane Central Register of Controlled Trials ergab insgesamt 92 Treffer, wovon 35 Duplikate waren. Von den verbleibenden 57 Treffern wurden Titel und Abstract gemäß den in Tabelle 4-2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien gescreent, wobei 54 Treffer als nicht relevant ausgeschlossen wurden. Die verbliebenen drei Publikationen wurden auf Ebene der Volltexte gesichtet und als relevante Publikationen zu der Studie MG0009 (52) bzw. der Studie MG0010 (53, 54) eingestuft.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche

Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)
MG0009	ClinicalTrials.gov: NCT03315130 (55)	Ja	Ja	Abgeschlossen
MG0010	ClinicalTrials.gov: NCT04115293 (56) EU-CTR: 2019-001564-30 (57)	Ja	Ja	Abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 15. Dezember 2023

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Bei der Suche auf der Internetseite des G-BA wurden keine Daten zu relevanten Studien identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 15. Dezember 2023

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert						
MG0009	Ja	Ja	Nein	Ja (58)	Ja (55)	Ja (52, 59, 60)
MG0010	Ja	Ja	Nein	Ja (61)	Ja (56, 57)	Ja (53, 54, 60, 62)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

Durch die bibliografische Literaturrecherche und durch die Suche in Studienregistern bzw. Studienergebnisdatenbanken konnten keine RCT zur Bewertung des Zusatznutzens von Zilucoplan gegenüber der zVT identifiziert werden. Als bestverfügbare Evidenz zu Zilucoplan wurden daher die randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelt-verblindeten Zulassungsstudien MG0009 und MG0010 von Zilucoplan vollumfänglich dargestellt und der Zusatznutzen von Zilucoplan gegenüber Placebo eingeordnet. Ergänzend dazu wurde ein indirekter Vergleich von Zilucoplan gegenüber Ravulizumab (über den Brückenkomparator Placebo) durchgeführt (siehe Anhang 4-J), der zur Einordnung des Zusatznutzens von Zilucoplan im Vergleich zur zVT dient. Vor dem Hintergrund des hohen therapeutischen Bedarfs bei der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit gMG, die AChR-Antikörperpositiv sind, können in der Gesamtbetrachtung der vorgelegten Evidenz Aussagen zum Zusatznutzen von Zilucoplan als Zusatztherapie zur Standardbehandlung für die Patientinnen und Patienten im AWG getroffen werden.

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.

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

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/ einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
MG0009	RCT, doppelt-verblindet, Placebo-kontrolliert, Phase II, parallel, multizentrisch	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit gMG, die AChR- Antikörper-positiv sind	Zilucoplan ~0,1 mg/kg ^a (n = 15) Zilucoplan ~0,3 mg/kg (n = 15) Placebo (n = 15)	<u>Studiendauer</u> Screening-Phase: bis zu 4 Wochen Behandlungsphase: 12 Wochen (verblindete Phase) + ggf. Behandlung bis zur Zulassung (Extensionsphase) Safety Follow-Up ^b : 40 Tage nach der letzten Dosis OLE ^c : nach Beendigung der Extensionsphase <u>Datenschnitt</u> 29.11.2018	<u>Ort</u> 29 Studienzentren in den USA und Europa <u>Zeitraum</u> 11/2017 - 11/2020	<u>Primärer Endpunkt</u> QMG <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte</u> MG-ADL, MG-QoL15r, UE <u>Weitere Endpunkte</u> Notfalltherapie
MG0010	RCT, doppelt-verblindet, Placebo-kontrolliert, Phase III, parallel, multizentrisch	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit gMG, die AChR- Antikörper-positiv sind	Zilucoplan ~0,3 mg/kg (n = 86) Placebo (n = 88)	<u>Studiendauer</u> Screening-Phase: bis zu 4 Wochen Behandlungsphase: 12 Wochen Safety Follow-Up ^b : 40 Tage nach der letzten Dosis OLE ^c : nach Abschluss der Behandlungsphase (ab Woche 13) <u>Datenschnitt</u> 18.01.2022	<u>Ort</u> 75 Studienzentren in Nordamerika (Kanada, USA), Europa (Frankreich, Deutschland, Italien, Norwegen, Polen, Spanien, UK) und Asien (Japan) <u>Zeitraum</u> 9/2019 - 12/2021	<u>Primärer Endpunkt</u> MG-ADL <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte</u> MG-QoL15r, UE <u>Weitere Endpunkte</u> EQ-5D-5L VAS, Neuro-QoL SF Fatigue, WPAI: SHP, Notfalltherapie, C-SSRS
a: Aufgrund der Ergebnisse einer Interimsanalyse wurde die Behandlung mit Zilucoplan ~0,1 mg/kg nicht weiter untersucht. Eine Zulassung liegt nur für die Behandlung mit Zilucoplan ~0,3 mg/kg vor. Im Weiteren wird daher nur auf die Ergebnisse des Vergleichs von Zilucoplan ~0,3 mg/kg und Placebo eingegangen.						

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 etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
b: Ein Safety Follow-Up war für Patientinnen und Patienten geplant, die nicht an der Extensionsphase (MG0009) bzw. OLE (MG0010) teilnahmen oder die jeweilige Studie vorzeitig abbrechen.						
c: Alle Patientinnen und Patienten hatten die Möglichkeit in der OLE der Studien mit Zilucoplan ~0,3 mg/kg behandelt zu werden, sofern sie die Einschlusskriterien erfüllten.						

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

Studie	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	Placebo	ggf. weitere Spalten mit <i>Behandlungscharakteristika</i> z. B. <i>Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
MG0009	<p>0,3 mg/kg Zilucoplan als subkutane Selbstinjektion, einmal täglich in gewichtsabhängiger Dosierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0,30 - 0,39 mg/kg bei einem Gewicht von ≥ 43 - < 56 kg • 0,30 - 0,41 mg/kg bei einem Gewicht von ≥ 56 - < 77 kg • 0,30 - 0,42 mg/kg bei einem Gewicht von ≥ 77 - < 109 kg <p>Patientinnen und Patienten mit einem höheren Körpergewicht (≥ 109 kg) wurden in Absprache mit der medizinischen Monitorin bzw. dem medizinischen Monitor behandelt</p>	0,574 ml Placebo als subkutane Selbstinjektion, einmal täglich in einer an Zilucoplan angepassten Darreichung	<p><u>Vorbehandlung</u></p> <p>Eine vorherige Behandlung mit IVIG, PLEX oder einem anderen Komplementinhibitor innerhalb von 30 Tagen bzw. mit Rituximab innerhalb von 6 Monaten vor der Screening-Visite war nicht erlaubt.</p> <p><u>Begleitbehandlungen</u></p> <p>Alle Begleitmedikamente, die für die Gesundheit und das Wohlbefinden der Patientinnen und Patienten notwendig sind, waren erlaubt.</p> <p>Während der Screening- und der Behandlungsphase sollten Medikamente, inkl. rezeptfreier Therapeutika, Naturprodukte und Vitamine, nicht geändert werden, es sei denn, dies war medizinisch notwendig.</p> <p><u>Standardtherapie für gMG</u></p> <p>Während der randomisierten Phase der Studie sollten Patientinnen und Patienten auf einer stabilen Dosis einer Standardtherapie für gMG (inkl. Pyridostigmin, Kortikosteroide und Immunsuppressiva) gehalten werden.</p> <p>Statt Dosisanpassungen der Standardtherapie für gMG sollte bei Bedarf eine Notfalltherapie (Immunglobuline oder PLEX) nach Wahl der Prüffärztin bzw. des Prüffarztes verabreicht werden.</p>
MG0010	<p>0,3 mg/kg Zilucoplan als subkutane Selbstinjektion, einmal täglich in gewichtsabhängiger Dosierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0,30 - 0,39 mg/kg bei einem Gewicht von ≥ 43 - < 56 kg • 0,30 - 0,41 mg/kg bei einem Gewicht von ≥ 56 - < 77 kg • 0,22 - 0,42 mg/kg bei einem Gewicht von ≥ 77 - < 150 kg 	0,574 ml Placebo als subkutane Selbstinjektion, einmal täglich in einer an Zilucoplan angepassten Darreichung	<p><u>Vorbehandlung</u></p> <p>Eine vorherige Behandlung mit einem anderen Komplementinhibitor oder einem anderen experimentellen Studienmedikament innerhalb von 30 Tagen bzw. mit IVIG oder PLEX innerhalb von 4 Wochen bzw. mit Rituximab innerhalb von 12 Monaten vor der Screening-Visite war nicht erlaubt.</p> <p><u>Begleitbehandlungen</u></p> <p>Alle Begleitmedikamente, die für die Gesundheit und das Wohlbefinden der</p>

Studie	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	Placebo	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
	Patientinnen und Patienten mit einem höheren Körpergewicht (≥ 150 kg) oder einem niedrigeren Körpergewicht (< 43 kg) wurden in Absprache mit der medizinischen Monitorin bzw. dem medizinischen Monitor behandelt		Patientinnen und Patienten notwendig sind, waren erlaubt. Während der Screening- und Behandlungsphase sollten Medikamente, inkl. rezeptfreier Therapeutika, Naturprodukte und Vitamine, nicht geändert werden, es sei denn, dies war medizinisch notwendig. <u>Standardtherapie für gMG</u> Während der randomisierten Phase der Studie sollten Patientinnen und Patienten auf einer stabilen Dosis einer Standardtherapie für gMG (inkl. Kortikosteroide und Immunsuppressiva) gehalten werden. Statt Dosisanpassungen der Standardtherapie für gMG sollte bei Bedarf eine Notfalltherapie (Immunglobuline oder PLEX) nach Wahl der Prüffürstin bzw. des Prüfarztes verabreicht werden. Bei Einnahme von Pyridostigmin konnte die Dosis bei nicht tolerierbaren Nebenwirkungen, die eindeutig auf Pyridostigmin zurückzuführen waren, reduziert werden. Dosisänderungen sollte in Absprache mit der medizinischen Monitorin bzw. dem medizinischen Monitor erfolgen.

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Studiendesign

Die Studien MG0009 und MG0010 sind randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelverblindete, multizentrische Studien, in denen die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Zilucoplan im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit gMG untersucht wurde.

In beiden Studien waren Patientinnen und Patienten im Alter zwischen 18 und 75 Jahren mit der Diagnose einer gMG (MGFA Krankheitsklassifikation II bis IV) zum Zeitpunkt des Screenings für die Teilnahme zugelassen. Einzuschließende Patientinnen und Patienten mussten einen positiven Serologienachweis auf AChR-Antikörper sowie einen QMG Score von ≥ 12 Punkten (mit einem Score von ≥ 2 Punkten in mindestens vier Items) zum Zeitpunkt des Screenings und zu Baseline aufweisen. In der Studie MG0010 mussten die Patientinnen und Patienten zusätzlich einen MG-ADL Score von ≥ 6 Punkten zum Zeitpunkt des Screenings und zu Baseline aufweisen. Für die Teilnahme mussten geeignete Patientinnen und Patienten auf einer stabilen Kortikosteroid- und immunsuppressiven Therapie (keine Änderung der Dosierung seit mindestens 30 Tagen oder keine erwartete Änderung während der Behandlungsphase) sein.

Von den Studien ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten mit minimalem Manifestationsstatus der gMG gemäß klinischer Beurteilung durch die Prüffärztin bzw. den Prüfarzt. Patientinnen und Patienten mit einem positiven Serologienachweis auf muskelspezifische Tyrosinkinase (MuSK) waren ebenfalls von der Teilnahme an den Studien ausgeschlossen. Weitere Ausschlussgründe waren u. a. eine Thymektomie innerhalb von 12 Monaten vor Baseline oder eine geplante Thymektomie während der Behandlungsphase, eine vorherige Behandlung mit Rituximab innerhalb von 6 Monaten (Studie MG0009) bzw. 12 Monaten (Studie MG0010) vor Baseline oder eine frühere Behandlung mit IVIG, subkutanen Immunglobulinen (SCIG) oder PLEX innerhalb von 4 Wochen vor Baseline.

Die Studien MG0009 und MG0010 umfassten je eine bis zu 4 Wochen andauernde Screening-Phase, nach der die für die Studienteilnahme geeigneten Patientinnen und Patienten randomisiert und für bis zu 12 Wochen in der jeweiligen Studie verblindet behandelt wurden. Sofern sie die Einschlusskriterien erfüllten, hatten alle Patientinnen und Patienten nach Beendigung der Extensionsphase (Studie MG0009) bzw. Abschluss der verblindeten Behandlungsphase (Studie MG0010) die Möglichkeit in einer gemeinsamen OLE der Studien mit Zilucoplan $\sim 0,3$ mg/kg behandelt zu werden. Für Patientinnen und Patienten, die nicht an der Extensionsphase (Studie MG0009) bzw. der OLE (Studie MG0010) teilnahmen oder die jeweilige Studie vorzeitig abbrachen, war 40 Tage nach der letzten Studienbehandlung ein Safety Follow-Up geplant.

In den Studien MG0009 und MG0010 erfolgte die Behandlung im Interventionsarm in gewichtsabhängiger Dosierung mit 0,3 mg/kg Zilucoplan. Das Studienmedikament wurde einmal täglich in Form einer subkutanen Selbstinjektion verabreicht. Die Behandlung im Kontrollarm erfolgte analog mit einem Placebo, das optisch und in der Darreichungsform der aktiven Medikation glich. Alle Patientinnen und Patienten erhielten zudem die jeweiligen

Begleitmedikamente, die für die Gesundheit und das Wohlbefinden notwendig waren. Während der randomisierten Behandlungsphase der jeweiligen Studie sollten alle Patientinnen und Patienten auf einer stabilen Dosis der Standardtherapie für gMG gehalten werden. Statt Dosisanpassungen der Standardtherapie für gMG sollte bei Bedarf eine Notfalltherapie (Immunglobuline oder PLEX) verabreicht werden. Die Wahl der Notfalltherapie, sowie die Häufigkeit und die Dauer der Therapie wurden von der Prüferärztin bzw. dem Prüferarzt festgelegt (siehe Tabelle 4-13).

Studie MG0009

Die Phase II-Studie MG0009 mit drei parallelen Behandlungsgruppen und einem Zuteilungsverhältnis von 1:1:1 wurde an 29 Studienzentren in den Vereinigten Staaten von Amerika (United States of America, USA) und Europa durchgeführt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach QMG Score zum Zeitpunkt des Screenings (≤ 17 Punkte vs. ≥ 18 Punkte).

In der Studie MG0009 war auch eine Behandlung mit Zilucoplan $\sim 0,1$ mg/kg vorgesehen. Aufgrund der Ergebnisse einer Interimanalyse wurde die Behandlung mit Zilucoplan $\sim 0,1$ mg/kg nicht weiter untersucht. Eine Zulassung liegt nur für die Behandlung mit Zilucoplan $\sim 0,3$ mg/kg vor. Im Weiteren wird daher nur auf die Ergebnisse des Vergleichs von Zilucoplan $\sim 0,3$ mg/kg und Placebo eingegangen.

Als primärer Endpunkt der Studie MG0009 wurde die Änderung des QMG im Vergleich zu Baseline bis Woche 12 ausgewertet. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren „MG-ADL“ und „MG-QoL15r“. Darüber hinaus wurde der Endpunkt „Notfalltherapie“ als explorativer Wirksamkeitsendpunkt definiert. Des Weiteren wurde die Verträglichkeit anhand von UE untersucht.

Studie MG0010

Die Phase III-Studie MG0010 mit zwei parallelen Behandlungsgruppen und einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 wurde an 75 Studienzentren in Nordamerika, Europa und Asien durchgeführt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Region (Nordamerika vs. Lateinamerika vs. Europa vs. Ostasien), MG-ADL Score zu Baseline (≤ 9 Punkte vs. ≥ 10 Punkte) und QMG Score zu Baseline (≤ 17 Punkte vs. ≥ 18 Punkte).

Als primärer Endpunkt der Studie MG0010 wurde die Änderung des MG-ADL im Vergleich zu Baseline bis Woche 12 ausgewertet. Patientenrelevanter sekundärer Endpunkt war der Endpunkt „MG-QoL15r“. Des Weiteren wurde die Verträglichkeit anhand von UE untersucht. Darüber hinaus wurden „EQ-5D-5L VAS“, „Neuro-QoL SF Fatigue“, „WPAI: SHP“ und „Notfalltherapie“ als explorative Wirksamkeitsendpunkte definiert. Im Rahmen der Bewertung der Verträglichkeit wurde zudem der Endpunkt „C-SSRS“ erhoben. Aufgrund der geringen Ereigniszahlen liegen jedoch keine nutzenbewertungsrelevanten Ergebnisse zum C-SSRS vor. Die Ergebnisse aller Auswertungen des C-SSRS wurden daher ausschließlich ergänzend in Anhang 4-H dargestellt.

Studienpopulation

Studie MG0009

Tabelle 4-14: Analysedatensätze – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie MG0009, RS)

Analysedatensatz	Zilucoplan ~0,3 mg/kg N = 15	Placebo N = 15
mITT Set, n (%)	14 (93,3)	15 (100)
Safety Set, n (%)	14 (93,3)	15 (100)
~: Äquivalenzdosis		

In der Studie MG0009 wurden je 15 Patientinnen und Patienten auf eine Behandlung mit Zilucoplan und Placebo randomisiert. Eine Patientin bzw. ein Patient, für die bzw. den eine Behandlung mit Zilucoplan vorgesehen war, wurde nicht behandelt. Das modifizierte Intention to Treat (mITT) Set, das alle randomisierten Patientinnen und Patienten einschloss, die mindestens eine Dosis einer Studienmedikation erhalten haben, wie auch das Safety Set (SS), das analog zum mITT Set definiert war, umfassten damit 14 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 15 Patientinnen und Patienten im Kontrollarm (siehe Tabelle 4-14).

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demografie und erkrankungsbezogene Charakteristika) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie MG0009, mITT Set)

Merkmal	Zilucoplan ~0,3 mg/kg N = 14	Placebo N = 15
Alter bei Studienbeginn in Jahren		
n	14	15
Mittelwert (SD)	54,6 (15,47)	48,4 (15,68)
Median (Min; Max)	58,5 (21,0; 76,0)	43,0 (23,0; 73,0)
Alter, n (%)		
≤ 18 Jahre	0	0
19 - < 65 Jahre	10 (71,4)	13 (86,7)
≥ 65 Jahre	4 (28,6)	2 (13,3)
Geschlecht, n (%)		
Männlich	10 (71,4)	4 (26,7)
Weiblich	4 (28,6)	11 (73,3)
Gewicht in kg		
n	14	15
Mittelwert (SD)	110,9 (30,79)	85,3 (21,44)
Median (Min; Max)	99,7 (75,0; 171,1)	79,1 (56,4; 128,3)

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

Merkmal	Zilucoplan ~0,3 mg/kg N = 14	Placebo N = 15
Gewicht, n (%)		
< 43 kg	0	0
43 - < 56 kg	0	0
56 - < 77 kg	2 (14,3)	6 (40,0)
77 - < 150 kg	10 (71,4)	9 (60,0)
≥ 150 kg	2 (14,3)	0
Körpergröße in cm		
n	14	15
Mittelwert (SD)	174,8 (9,83)	166,4 (13,79)
Median (Min; Max)	176,5 (152,0; 188,0)	163,0 (152,0; 202,0)
BMI in kg/m²		
n	14	15
Mittelwert (SD)	36,0 (8,24)	30,9 (7,39)
Median (Min; Max)	32,5 (25,1; 55,9)	29,8 (21,5; 46,0)
BMI, n (%)		
< 18,5 kg/m ²	0	0
18,5 - < 25 kg/m ²	0	4 (26,7)
25 - < 30 kg/m ²	1 (7,1)	4 (26,7)
30 - < 40 kg/m ²	9 (64,3)	5 (33,3)
≥ 40 kg/m ²	4 (28,6)	2 (13,3)
Ethnische Herkunft, n (%)		
Asiatisch	1 (7,1)	1 (6,7)
Schwarz	2 (14,3)	2 (13,3)
Weiß	11 (78,6)	12 (80,0)
Anderer/gemischt	0	0
Geografische Region, n (%)		
Nordamerika	14 (100)	15 (100)
Europa	0	0
Ostasien	0	0
MGFA Krankheitsklassifikation, n (%)		
Klasse II (IIa, IIb)	5 (35,7)	7 (46,7)
Klasse III (IIIa, IIIb)	5 (35,7)	8 (53,3)
Klasse IV (IVa, IVb)	4 (28,6)	0

Merkmal	Zilucoplan ~0,3 mg/kg N = 14	Placebo N = 15
Krankheitsdauer in Jahren		
n	14	15
Mittelwert (SD)	8,3 (8,27)	8,0 (7,65)
Median (Min; Max)	5,3 (0,5; 26,0)	6,3 (0,1; 20,9)
Krankheitsdauer in Jahren, n (%)		
< Median (5,0)	8 (57,1)	7 (46,7)
≥ Median (5,0)	6 (42,9)	8 (53,3)
Baseline MG-ADL Score		
n	14	15
Mittelwert (SD)	7,6 (2,62)	8,8 (3,63)
Median (Min; Max)	7,5 (2,0; 11,0)	9,0 (3,0; 14,0)
Baseline MG-ADL Score, n (%)		
≤ 9	9 (64,3)	9 (60,0)
≥ 10	5 (35,7)	6 (40,0)
Baseline QMG Score		
n	14	15
Mittelwert (SD)	19,1 (5,10)	18,7 (3,98)
Median (Min; Max)	18,5 (12,0; 33,0)	17,0 (14,0; 30,0)
Baseline QMG Score, n (%)		
≤ 17	6 (42,9)	8 (53,3)
≥ 18	8 (57,1)	7 (46,7)
Stadien chronischer Nierenerkrankung^a, n (%)		
Normale Nierenfunktion	5 (35,7)	9 (60,0)
Mild eingeschränkte Funktion	8 (57,1)	6 (40,0)
Moderat eingeschränkte Funktion	1 (7,1)	0
Schwer eingeschränkte Funktion	0	0
Terminale Niereninsuffizienz	0	0
Myasthene Krise vorhanden, n (%)		
Ja	2 (14,3)	3 (20,0)
Nein	12 (85,7)	12 (80,0)
Vorherige Thymektomie, n (%)		
Ja	7 (50,0)	5 (33,3)
Nein	7 (50,0)	10 (66,7)
Vorherige Therapie mit Steroiden, n (%)		
Ja	14 (100)	13 (86,7)
Nein	0	2 (13,3)

Merkmal	Zilucoplan ~0,3 mg/kg N = 14	Placebo N = 15
Therapie mit Steroiden zu Baseline, n (%)		
Ja	11 (78,6)	11 (73,3)
Nein	3 (21,4)	4 (26,7)
Vorherige Therapie mit Immunsuppressiva ohne Steroide, n (%)		
Ja	9 (64,3)	12 (80,0)
Nein	5 (35,7)	3 (20,0)
Therapie mit Immunsuppressiva zu Baseline ohne Steroide, n (%)		
Ja	4 (28,6)	9 (60,0)
Nein	10 (71,4)	6 (40,0)
Vorherige Therapie mit IVIG oder SCIG oder PLEX, n (%)		
Ja	10 (71,4)	10 (66,7)
Nein	4 (28,6)	5 (33,3)
Thymomdiagnose, n (%)		
Ja	4 (28,6)	4 (26,7)
Nein	10 (71,4)	11 (73,3)
~: Äquivalenzdosis.		
a: Normal: eGFR \geq 90 mL/min/1,73 m ² , mild: eGFR 60 - 89 mL/min/1,73 m ² (CKD Stage 2), moderat: eGFR 30 - 59 mL/min/1,73 m ² (CKD Stage 3), schwer: eGFR 15 - 29 mL/min/1,73 m ² (CKD Stage 4), terminale Niereninsuffizienz: eGFR < 15 mL/min/1,73 m ²		

Hinsichtlich der demografischen und erkrankungsbezogenen Charakteristika waren die beiden Behandlungsarme weitestgehend vergleichbar (siehe Tabelle 4-15):

Das Alter lag im Median bei 58,5 Jahren im Interventionsarm und bei 43,0 Jahren im Kontrollarm. Im Alter von \geq 65 Jahren waren 28,6 % der Patientinnen und Patienten des Interventionsarms und 13,3 % der Patientinnen und Patienten des Kontrollarms. Der Anteil der Männer betrug 71,4 % im Interventionsarm und 26,7 % im Kontrollarm. Die Mehrheit der Patientinnen und Patienten war weißer ethnischer Herkunft (Intervention vs. Kontrolle: 78,6 % vs. 80,0 %). Alle Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsarmen stammten aus Nordamerika.

Etwa je ein Drittel der Patientinnen und Patienten des Interventionsarms wies zu Baseline eine MGFA Krankheitsklassifikation von II (35,7 %), III (35,7 %) bzw. IV (28,6 %) auf. Im Kontrollarm lag zu Baseline bei 46,7 % der Patientinnen und Patienten eine MGFA Krankheitsklassifikation von II und bei 53,3 % der Patientinnen und Patienten eine MGFA Krankheitsklassifikation von III vor. Bei keinem Patienten des Kontrollarms lag eine MGFA Krankheitsklassifikation von IV vor. Die mediane Krankheitsdauer betrug 5,3 Jahre im Interventionsarm und 6,3 Jahre im Kontrollarm. Der mediane MG-ADL Score zu Baseline betrug 7,5 Punkte im Interventionsarm und 9,0 Punkte im Kontrollarm, wobei mehr als die

Hälfte der Patientinnen und Patienten beider Behandlungsarme einen MG-ADL Score von ≤ 9 Punkten aufwies (64,3 % vs. 60,0 %). Der mediane QMG Score zu Baseline betrug 18,5 Punkte im Interventionsarm und 17,0 Punkte im Kontrollarm. Im Interventionsarm wiesen 42,9 % der Patientinnen und Patienten und im Kontrollarm 53,3 % der Patientinnen und Patienten einen QMG Score von ≤ 17 Punkten zu Baseline auf. Mehr als die Hälfte der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm hatte zu Baseline eine mild eingeschränkte Nierenfunktion (57,1 %), während mehr als die Hälfte der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm eine normale Nierenfunktion aufwies (60,0 %). Bei 14,3 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 20,0 % der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm war zu Baseline eine myasthene Krise vorhanden. Eine vorherige Thymektomie hatten 50,0 % der Patientinnen und Patienten des Interventionsarms und 33,3 % der Patientinnen und Patienten des Kontrollarms. Die Vielzahl der Patientinnen und Patienten beider Studienarme wurde zuvor mit Steroiden behandelt (100 % vs. 86,7 %). Eine Therapie mit Steroiden zu Baseline erhielten 78,6 % der Patientinnen und Patienten des Interventionsarms und 73,3 % der Patientinnen und Patienten des Kontrollarms. Die Mehrheit der Patientinnen und Patienten beider Behandlungsarme hatte bereits eine Therapie mit Immunsuppressiva ohne Steroide erhalten (64,3 % vs. 80,0 %). Zu Baseline wurden 28,6 % der Patientinnen und Patienten des Interventionsarms und 60,0 % der Patientinnen und Patienten des Kontrollarms mit Immunsuppressiva ohne Steroide behandelt. Der überwiegende Anteil der Patientinnen und Patienten beider Arme wurde zuvor mit IVIG oder SCIG oder PLEX behandelt (71,4 % vs. 66,7 %). Eine Thymomdiagnose lag bei 28,6 % der Patientinnen und Patienten des Interventionsarms und 26,7 % der Patientinnen und Patienten des Kontrollarms vor.

Tabelle 4-16: Studienabbruchgründe – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie MG0009, mITT Set)

Messzeitpunkt ^a	Abbruchgründe	Zilucoplan ~0,3 mg/kg N = 14 n (%)	Placebo N = 15 n (%)
Woche 1 (Tag 8)	Gesamt	0	0
	Tod	0	0
	UE	0	0
	Lost-to-Follow-Up	0	0
	Widerruf der Einverständniserklärung	0	0
	Fehlendes Ansprechen	0	0
	Entscheidung der Ärztin bzw. des Arztes	0	0
	Protokollverletzung	0	0
Woche 2 (Tag 15)	Andere Gründe	0	0
	Gesamt	0	0
	Tod	0	0
	UE	0	0
	Lost-to-Follow-Up	0	0

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

Messzeitpunkt ^a	Abbruchgründe	Zilucoplan ~0,3 mg/kg N = 14 n (%)	Placebo N = 15 n (%)
	Widerruf der Einverständniserklärung	0	0
	Fehlendes Ansprechen	0	0
	Entscheidung der Ärztin bzw. des Arztes	0	0
	Protokollverletzung	0	0
	Andere Gründe	0	0
Woche 4 (Tag 29)	Gesamt	0	0
	Tod	0	0
	UE	0	0
	Lost-to-Follow-Up	0	0
	Widerruf der Einverständniserklärung	0	0
	Fehlendes Ansprechen	0	0
	Entscheidung der Ärztin bzw. des Arztes	0	0
	Protokollverletzung	0	0
Andere Gründe	0	0	
Woche 8 (Tag 57)	Gesamt	1 (7,1)	0
	Tod	0	0
	UE	0	0
	Lost-to-Follow-Up	0	0
	Widerruf der Einverständniserklärung	0	0
	Fehlendes Ansprechen	0	0
	Entscheidung der Ärztin bzw. des Arztes	0	0
	Protokollverletzung	0	0
Andere Gründe	1 (7,1)	0	
Woche 12 (Tag 84)	Gesamt	1 (7,1)	0
	Tod	0	0
	UE	0	0
	Lost-to-Follow-Up	0	0
	Widerruf der Einverständniserklärung	0	0
	Fehlendes Ansprechen	0	0
	Entscheidung der Ärztin bzw. des Arztes	0	0
	Protokollverletzung	0	0
Andere Gründe	1 (7,1)	0	
~: Äquivalenzdosis			
a: Die Angabe zum Messzeitpunkt bezieht sich auf den kumulativen Zeitraum bis zum jeweiligen Messzeitpunkt.			

Lediglich eine Patientin bzw. ein Patient des Interventionsarms brach die Studie vorzeitig ab (Abbruchgrund: andere Gründe). Im Kontrollarm wurden bis Woche 12 keine Studienabbrüche berichtet (siehe Tabelle 4-16).

Tabelle 4-17: Dauer der Studienteilnahme in Tagen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie MG0009, mITT Set)

	Zilucoplan ~0,3 mg/kg N = 14	Placebo N = 15
n	14	15
Mittelwert (SD)	100,50 (11,28)	104,07 (6,30)
Median (Min; Max)	100,5 (72,0; 119,0)	102,0 (96,0; 117,0)
~: Äquivalenzdosis		
Dauer der Studienteilnahme: (Datum des Endes der Studienteilnahme - Datum der Einverständniserklärung) + 1		

Tabelle 4-18: Dauer der Studienmedikation in Tagen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie MG0009, mITT Set)

	Zilucoplan ~0,3 mg/kg N = 14	Placebo N = 15
n	14	15
Mittelwert (SD)	82,50 (7,89)	84,73 (3,51)
Median (Min; Max)	84,0 (57,0; 94,0)	84,0 (81,0; 96,0)
~: Äquivalenzdosis		
Dauer der Studienmedikation: (Datum der letzten Einnahme der Studienmedikation in den ersten 12 Wochen - Datum der ersten Einnahme der Studienmedikation) + 1		

Die beiden Behandlungsarme waren bezüglich der Dauer der Studienteilnahme wie auch der Dauer der Studienmedikation vergleichbar:

Die mediane Dauer der Studienteilnahme betrug 100,5 Tage im Interventionsarm und 102,0 Tage im Kontrollarm (siehe Tabelle 4-17). Die Patientinnen und Patienten beider Behandlungsarme wurden im Median 84,0 Tage behandelt (siehe Tabelle 4-18).

Studie MG0010

Tabelle 4-19: Analysedatensätze – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie MG0010, ES)

Analysedatensatz	Zilucoplan ~0,3 mg/kg N = 86	Placebo N = 88
Randomized Set, n (%)	86 (100)	88 (100)
Safety Set, n (%)	86 (100)	88 (100)
~: Äquivalenzdosis		

In der Studie MG0010 wurden 86 Patientinnen und Patienten auf eine Behandlung mit Zilucoplan und 88 Patientinnen und Patienten auf eine Behandlung mit Placebo randomisiert. Alle Patientinnen und Patienten wurden behandelt. Das Randomized Set (RS), das alle randomisierten Patientinnen und Patienten einschloss, wie auch das SS, das alle randomisierten Patientinnen und Patienten einschloss, die mindestens eine Dosis einer Studienmedikation erhalten haben, umfassten damit 86 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 88 Patientinnen und Patienten im Kontrollarm (siehe Tabelle 4-19).

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demografie und erkrankungsbezogene Charakteristika) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie MG0010, RS)

Merkmal	Zilucoplan ~0,3 mg/kg N = 86	Placebo N = 88
Alter bei Studienbeginn in Jahren		
n	86	88
Mittelwert (SD)	52,6 (14,55)	53,3 (15,69)
Median (Min; Max)	54,5 (21,0; 75,0)	55,5 (19,0; 75,0)
Alter, n (%)		
≤ 18 Jahre	0	0
19 - < 65 Jahre	64 (74,4)	62 (70,5)
≥ 65 Jahre	22 (25,6)	26 (29,5)
Geschlecht, n (%)		
Männlich	34 (39,5)	41 (46,6)
Weiblich	52 (60,5)	47 (53,4)
Gewicht in kg		
n	86	88
Mittelwert (SD)	90,1 (22,81)	88,1 (26,60)
Median (Min; Max)	85,9 (49,6; 144,7)	87,1 (41,4; 169,0)
Gewicht, n (%)		
< 43 kg	0	1 (1,1)
43 - < 56 kg	5 (5,8)	5 (5,7)
56 - < 77 kg	21 (24,4)	25 (28,4)
77 - < 150 kg	60 (69,8)	54 (61,4)
≥ 150 kg	0	3 (3,4)
Körpergröße in cm		
n	86	88
Mittelwert (SD)	169,2 (10,51)	169,5 (9,98)
Median (Min; Max)	168,0 (147,6; 193,0)	168,0 (150,0; 200,0)

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

Merkmal	Zilucoplan ~0,3 mg/kg N = 86	Placebo N = 88
BMI in kg/m²		
n	86	88
Mittelwert (SD)	31,4 (7,19)	30,5 (8,03)
Median (Min; Max)	30,5 (18,9; 49,7)	29,3 (16,3; 54,3)
BMI, n (%)		
< 18,5 kg/m ²	0	3 (3,4)
18,5 - < 25 kg/m ²	17 (19,8)	21 (23,9)
25 - < 30 kg/m ²	24 (27,9)	25 (28,4)
30 - < 40 kg/m ²	34 (39,5)	29 (33,0)
≥ 40 kg/m ²	11 (12,8)	10 (11,4)
Ethnische Herkunft, n (%)		
Indigene Amerikaner oder Ureinwohner Alaskas	0	1 (1,1)
Asiatisch	7 (8,1)	14 (15,9)
Schwarz	6 (7,0)	7 (8,0)
Weiß	66 (76,7)	62 (70,5)
Andere/gemischt	0	0
Fehlend	7 (8,1)	4 (4,5)
Geografische Region, n (%)		
Nordamerika	45 (52,3)	46 (52,3)
Europa	34 (39,5)	33 (37,5)
Ostasien	7 (8,1)	9 (10,2)
MGFA Krankheitsklassifikation, n (%)		
Klasse II (IIa, IIb)	22 (25,6)	27 (30,7)
Klasse III (IIIa, IIIb)	60 (69,8)	57 (64,8)
Klasse IV (IVa, IVb)	4 (4,7)	4 (4,5)
Krankheitsdauer in Jahren		
n	86	88
Mittelwert (SD)	9,3 (9,47)	9,0 (10,43)
Median (Min; Max)	5,6 (0,1; 42,3)	4,8 (0,2; 51,9)
Krankheitsdauer in Jahren, n (%)		
< Median (5,0)	40 (46,5)	46 (52,3)
≥ Median (5,0)	46 (53,5)	42 (47,7)

Merkmal	Zilucoplan ~0,3 mg/kg N = 86	Placebo N = 88
Baseline MG-ADL Score		
n	86	88
Mittelwert (SD)	10,3 (2,51)	10,9 (3,40)
Median (Min; Max)	10,0 (6,0; 16,0)	10,5 (6,0; 19,0)
Baseline MG-ADL Score, n (%)		
≤ 9	33 (38,4)	33 (37,5)
≥ 10	53 (61,6)	55 (62,5)
Baseline QMG Score		
n	86	88
Mittelwert (SD)	18,7 (3,64)	19,4 (4,45)
Median (Min; Max)	18,0 (12,0; 31,0)	18,5 (13,0; 36,0)
Baseline QMG Score, n (%)		
≤ 17	38 (44,2)	38 (43,2)
≥ 18	48 (55,8)	50 (56,8)
Stadien chronischer Nierenerkrankung^a, n (%)		
Normale Nierenfunktion	47 (54,7)	50 (56,8)
Mild eingeschränkte Funktion	31 (36,0)	30 (34,1)
Moderat eingeschränkte Funktion	8 (9,3)	7 (8,0)
Schwer eingeschränkte Funktion	0	1 (1,1)
Terminale Niereninsuffizienz	0	0
Refraktäre MG, n (%)		
Ja	44 (51,2)	44 (50,0)
Nein	42 (48,8)	44 (50,0)
Myasthene Krise vorhanden, n (%)		
Ja	28 (32,9)	29 (33,0)
Nein	57 (67,1)	59 (67,0)
Vorherige Thymektomie, n (%)		
Ja	45 (52,3)	37 (42,0)
Nein	41 (47,7)	51 (58,0)
Vorherige Therapie mit Steroiden, n (%)		
Ja	77 (89,5)	74 (84,1)
Nein	9 (10,5)	14 (15,9)
Therapie mit Steroiden zu Baseline, n (%)		
Ja	60 (69,8)	51 (58,0)
Nein	26 (30,2)	37 (42,0)

Merkmal	Zilucoplan ~0,3 mg/kg N = 86	Placebo N = 88
Vorherige Therapie mit Immunsuppressiva ohne Steroide, n (%)		
Ja	83 (96,5)	78 (88,6)
Nein	3 (3,5)	10 (11,4)
Therapie mit Immunsuppressiva zu Baseline ohne Steroide, n (%)		
Ja	86 (100)	88 (100)
Nein	0	0
Vorherige Therapie mit IVIG oder SCIG oder PLEX, n (%)		
Ja	57 (66,3)	63 (71,6)
Nein	29 (33,7)	25 (28,4)
Thymomdiagnose, n (%)		
Ja	21 (24,4)	18 (20,5)
Nein	65 (75,6)	70 (79,5)
~: Äquivalenzdosis		
a: Normal: eGFR \geq 90 mL/min/1,73 m ² , mild: eGFR 60 - 89 mL/min/1,73 m ² (CKD Stage 2), moderat: eGFR 30 - 59 mL/min/1,73 m ² (CKD Stage 3), schwer: eGFR 15 - 29 mL/min/1,73 m ² (CKD Stage 4), terminale Niereninsuffizienz: eGFR < 15 mL/min/1,73 m ²		

Hinsichtlich der demografischen und erkrankungsbezogenen Charakteristika waren die beiden Behandlungsarme vergleichbar (siehe Tabelle 4-20):

Das Alter lag im Median bei 54,5 Jahren im Interventionsarm und 55,5 Jahren im Kontrollarmen. Im Alter von \geq 65 Jahren waren 25,6 % der Patientinnen und Patienten des Interventionsarms und 29,5 % der Patientinnen und Patienten des Kontrollarms. In beiden Behandlungsarmen waren mehr Frauen als Männer eingeschlossen (Intervention vs. Kontrolle: 60,5 % vs. 53,4 %). Die Mehrheit der Patientinnen und Patienten war weißer ethnischer Herkunft (76,7 % vs. 70,5 %). Etwa die Hälfte (je 52,3 %) der Patientinnen und Patienten beider Behandlungsarme stammte aus Nordamerika. Die anderen Patientinnen und Patienten stammten aus Europa (39,5 % vs. 37,5 %) und Ostasien (8,1 % vs. 10,2 %).

Der Großteil der Patientinnen und Patienten beider Arme wies zu Baseline eine MGFA Krankheitsklassifikation von III auf (69,8 % vs. 64,8 %). Eine MGFA Krankheitsklassifikation von II lag zu Baseline bei 25,6 % der Patientinnen und Patienten des Interventionsarms und 30,7 % der Patientinnen und Patienten des Kontrollarms vor. Die mediane Krankheitsdauer betrug 5,6 Jahre im Interventionsarm und 4,8 Jahre im Kontrollarm. Der mediane MG-ADL Score zu Baseline betrug 10,0 Punkte im Interventionsarm und 10,5 Punkte im Kontrollarm, wobei mehr als die Hälfte der Patientinnen und Patienten beider Behandlungsarme einen MG-ADL Score von \geq 10 Punkten aufwies (61,6 % vs. 62,5 %). Der mediane QMG Score zu Baseline betrug 18,0 Punkte im Interventionsarm und 18,5 Punkte im Kontrollarm. Im Interventionsarm wiesen 44,2 % der Patientinnen und Patienten und im Kontrollarm 43,2 % der Patientinnen und Patienten einen QMG Score von \leq 17 Punkten zu Baseline auf. Mehr als die

Hälfte der Patientinnen und Patienten beider Arme hatte zu Baseline eine normale Nierenfunktion (54,7 % vs. 56,8 %). Eine refraktäre MG lag bei 51,2 % der Patientinnen und Patienten des Interventionsarms und 50,0 % der Patientinnen und Patienten des Kontrollarms vor. Bei etwa einem Drittel der Patientinnen und Patienten beider Arme war zu Baseline eine myasthene Krise vorhanden (32,9 % vs. 33,0 %). Eine vorherige Thymektomie hatten 52,3 % der Patientinnen und Patienten des Interventionsarms und 42,0 % der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm. Die Vielzahl der Patientinnen und Patienten beider Studienarme wurde zuvor mit Steroiden behandelt (89,5 % vs. 84,1 %). Eine Therapie mit Steroiden zu Baseline erhielten 69,8 % der Patientinnen und Patienten des Interventionsarms und 58,0 % der Patientinnen und Patienten des Kontrollarms. Der Großteil der Patientinnen und Patienten beider Behandlungsarme hatte bereits eine Therapie mit Immunsuppressiva ohne Steroide erhalten (96,5 % vs. 88,6 %). Zu Baseline erhielten alle Patientinnen und Patienten beider Arme eine Therapie mit Immunsuppressiva ohne Steroide. Der überwiegende Anteil der Patientinnen und Patienten beider Arme wurde zuvor mit IVIG oder SCIG oder PLEX behandelt (66,3 % vs. 71,6 %). Eine Thymomdiagnose lag bei 24,4 % der Patientinnen und Patienten des Interventionsarms und 20,5 % der Patientinnen und Patienten des Kontrollarms vor.

Tabelle 4-21: Studienabbruchgründe – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie MG0010, RS)

Messzeitpunkt ^a	Abbruchgründe	Zilucoplan ~0,3 mg/kg N = 86 n (%)	Placebo N = 88 n (%)
Woche 1 (Tag 8)	Gesamt	0	0
	Tod	0	0
	UE	0	0
	Lost-to-Follow-Up	0	0
	Widerruf der Einverständniserklärung	0	0
	Fehlendes Ansprechen	0	0
	Entscheidung der Ärztin bzw. des Arztes	0	0
	Protokollverletzung	0	0
	Andere Gründe	0	0
Woche 2 (Tag 15)	Gesamt	0	1 (1,1)
	Tod	0	0
	UE	0	0
	Lost-to-Follow-Up	0	0
	Widerruf der Einverständniserklärung	0	0
	Fehlendes Ansprechen	0	0
	Entscheidung der Ärztin bzw. des Arztes	0	1 (1,1)
	Protokollverletzung	0	0
	Andere Gründe	0	0

Messzeitpunkt ^a	Abbruchgründe	Zilucoplan ~0,3 mg/kg N = 86 n (%)	Placebo N = 88 n (%)
Woche 4 (Tag 29)	Gesamt	1 (1,2)	1 (1,1)
	Tod	0	0
	UE	1 (1,2)	0
	Lost-to-Follow-Up	0	0
	Widerruf der Einverständniserklärung	0	0
	Fehlendes Ansprechen	0	0
	Entscheidung der Ärztin bzw. des Arztes	0	1 (1,1)
	Protokollverletzung	0	0
	Andere Gründe	0	0
Woche 8 (Tag 57)	Gesamt	1 (1,2)	3 (3,4)
	Tod	0	1 (1,1)
	UE	1 (1,2)	0
	Lost-to-Follow-Up	0	0
	Widerruf der Einverständniserklärung	0	1 (1,1)
	Fehlendes Ansprechen	0	0
	Entscheidung der Ärztin bzw. des Arztes	0	1 (1,1)
	Protokollverletzung	0	0
	Andere Gründe	0	0
Woche 12 (Tag 84)	Gesamt	3 (3,5)	4 (4,5)
	Tod	1 (1,2)	1 (1,1)
	UE	2 (2,3)	0
	Lost-to-Follow-Up	0	0
	Widerruf der Einverständniserklärung	0	2 (2,3)
	Fehlendes Ansprechen	0	0
	Entscheidung der Ärztin bzw. des Arztes	0	1 (1,1)
	Protokollverletzung	0	0
	Andere Gründe	0	0
Safety Follow-Up Visite (40 Tage +/-7)	Gesamt	4 (4,7)	4 (4,5)
	Tod	1 (1,2)	1 (1,1)
	UE	2 (2,3)	0
	Lost-to-Follow-Up	0	0
	Widerruf der Einverständniserklärung	1 (1,2)	2 (2,3)
	Fehlendes Ansprechen	0	0
	Entscheidung der Ärztin bzw. des Arztes	0	1 (1,1)

Messzeitpunkt ^a	Abbruchgründe	Zilucoplan ~0,3 mg/kg N = 86 n (%)	Placebo N = 88 n (%)
	Protokollverletzung	0	0
	Andere Gründe	0	0
~: Äquivalenzdosis			
a: Die Angabe zum Messzeitpunkt bezieht sich auf den kumulativen Zeitraum bis zum jeweiligen Messzeitpunkt.			

Tabelle 4-22: Dauer der Studienteilnahme in Tagen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie MG0010, RS)

	Zilucoplan ~0,3 mg/kg N = 86	Placebo N = 88
N	86	88
Mittelwert (SD)	105,26 (7,46)	105,82 (17,78)
Median (Min; Max)	106,0 (81,0; 120,0)	106,0 (20,0; 225,0)
~: Äquivalenzdosis		
Dauer der Studienteilnahme: (Datum des Endes der Studienteilnahme - Datum der Einverständniserklärung) + 1		

Bis zum Ende der Behandlungsphase von 12 Wochen brachen drei Patientinnen bzw. Patienten des Interventionsarms die Studie vorzeitig ab (Abbruchgründe: Tod und UE). Im Kontrollarm wurden bis Woche 12 vier Studienabbrüche (Abbruchgründe: Tod, Widerruf der Einverständniserklärung und Entscheidung der Ärztin bzw. des Arztes) berichtet (siehe Tabelle 4-21).

Tabelle 4-23: Dauer der Studienmedikation in Tagen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie MG0010, RS)

	Zilucoplan ~0,3 mg/kg N = 86	Placebo N = 88
N	86	88
Mittelwert (SD)	84,81 (5,52)	83,78 (10,28)
Median (Min; Max)	85,0 (55,0; 106,0)	85,0 (13,0; 124,0)
~: Äquivalenzdosis		
Dauer der Studienmedikation: (Datum der letzten Einnahme der Studienmedikation - Datum der ersten Einnahme der Studienmedikation) + 1		

Die beiden Behandlungsarme waren bezüglich der Dauer der Studienteilnahme wie auch der Dauer der Studienmedikation identisch:

Die mediane Dauer der Studienteilnahme betrug in beiden Armen 106,0 Tage (siehe Tabelle 4-22). Die Patientinnen und Patienten beider Behandlungsarme wurden im Median 85,0 Tage behandelt (siehe Tabelle 4-23).

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die überwiegende Mehrheit der Patientinnen und Patienten der Studien MG0009 und MG0010 war weißer ethnischer Herkunft. Nahezu alle Patientinnen und Patienten stammten aus Nordamerika und Europa und damit aus Ländern, die einen mit Deutschland vergleichbaren Versorgungsstandard hinsichtlich der Behandlung der gMG haben. Das mediane Alter der in die Studien eingeschlossenen Patientinnen und Patienten betrug 54,0 Jahre (Studie MG0009) bzw. 55,0 Jahre (Studie MG0010). Das Durchschnittsalter von Patientinnen und Patienten mit MG in Deutschland liegt gemäß einer Sekundärdatenanalyse von Krankenkassendaten in Deutschland bei rund 67 Jahren (63). Die Patientinnen und Patienten in den Studien MG0009 und MG0010 waren demgegenüber nur geringfügig jünger. Rund 55 % der in die Studien eingeschlossenen Patientinnen und Patienten waren weiblich. Dies entspricht etwa der auf Basis der Sekundärdatenanalyse festgestellten Geschlechterverteilung von MG in Deutschland, wonach etwa die Hälfte der Betroffenen weiblich bzw. männlich ist (63).

Die Patientinnen und Patienten der Studien MG0009 und MG0010 wiesen zu Studienbeginn eine gMG mit MGFA Krankheitsklassifikation von Iia bis Ivb auf. Gemäß den Auswertungen des deutschen Myasthenie Registers lag im Jahr 2022 bei 27 % bzw. 21 % der Patientinnen und Patienten mit MG eine MGFA Krankheitsklassifikation von Iia bzw. Iib vor. Etwa 5 % bzw. 7 % der Patientinnen und Patienten befanden sich in einem Krankheitsstadium der MGFA Krankheitsklassifikation von IIIa bzw. IIIb. Etwa 1 % der Patientinnen und Patienten wiesen eine MGFA Krankheitsklassifikation von Iva auf. In einem höheren Krankheitsstadium befand sich keine Patientin bzw. kein Patient (64). Der überwiegende Anteil der Patientinnen und Patienten der Studien MG0009 und MG0010 wies zu Baseline eine MGFA Krankheitsklassifikation von III, gefolgt von II, auf. Nur ein geringer Anteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten befand sich bereits in einem Krankheitsstadium der MGFA Krankheitsklassifikation IV. Demnach spiegeln die Patientinnen und Patienten der Studien MG0009 und MG0010 zwar nicht die auf Basis der Sekundärdatenanalyse festgestellte Verteilung der Krankheitsstadien der MG in Deutschland wider. Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass die in der Sekundärdatenanalyse betrachtete Population auch Patientinnen und Patienten einschließt, die nicht vom AWG von Zilucoplan umfasst sind.

In der Gesamtbetrachtung sind die Ergebnisse der Studien MG0009 und MG0010 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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 4-24: 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			
MG0009	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
MG0010	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Studien MG0009 und MG0010 wurde eine Randomisierung mit adäquat erzeugter Randomisierungssequenz durchgeführt. Durch einen computergestützten Randomisierungsalgorithmus war eine zentrale und unabhängige Verdeckung der Gruppenzuteilung gewährleistet. In beiden Studien waren sowohl Patientinnen und Patienten als auch das behandelnde Personal hinsichtlich der Behandlungszuteilung verblindet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, konnten nicht identifiziert werden.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der Studien MG0009 und MG0010 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.

Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität		Morbidität				Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Verträglichkeit
	Todesfälle ^a	MG-ADL	EQ-5D-5L VAS	Neuro-QoL SF Fatigue	WPAI: SHP	Notfalltherapie	MG-QoL15r	UE ^b
MG0009	ja	ja	nein	nein	nein	ja	ja	ja
MG0010	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

a: Todesfälle wurden im Rahmen der UE, die zum Tod führten, dokumentiert.

b: Es wurden Auswertungen zur Übersicht der UE und zur Detaildarstellung der UE nach SOC und PT betrachtet. Für die Studie MG0010 wurden zudem UE von besonderem Interesse berücksichtigt.

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung von Mortalität

Studie	Operationalisierung
MG0009 und MG0010	Todesfälle wurde im Rahmen der Auswertung der UE, die zum Tod führten, dokumentiert (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1).

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

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

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität 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
MG0009	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MG0010	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In den Studien MG0009 und MG0010 wurden Todesfälle im Rahmen der Auswertung der UE, die zum Tod führten, dokumentiert (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1). UE wurden verblindet erhoben. Die Analysen erfolgten auf Basis des SS, das alle randomisierten Patientinnen und Patienten einschloss, die mindestens eine Dosis einer Studienmedikation erhalten haben. Da nahezu alle in die Studien randomisierten Patientinnen und Patienten behandelt wurden¹⁷, ist das Intention to Treat (ITT)-Prinzip adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte konnten nicht identifiziert werden.

Insgesamt ergibt sich für alle Analysen zu UE ein niedriges Verzerrungspotenzial.

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.

Die Ergebnisse zur Mortalität, ausgewertet anhand der UE, die zum Tod führten, sind in Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1 dargestellt.

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.

¹⁷ Lediglich eine Patientin bzw. ein Patient der Studie MG0009, für die bzw. den eine Behandlung mit Zilucoplan vorgesehen war, wurde nicht behandelt.

Metaanalyse

Die Ergebnisse der Metaanalyse zur Mortalität, ausgewertet anhand der UE, die zum Tod führten, sind in Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1 dargestellt.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

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 Morbidität – RCT

4.3.1.3.1.2.1 Myasthenia gravis Activities of Daily Living – RCT

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

Tabelle 4-28: Operationalisierung von MG-ADL

Studie	Operationalisierung
MG0009 und MG0010	<p>Der patientenberichtete Fragebogen MG-ADL ist ein valides Instrument zur Einschätzung der Krankheitsaktivität und -schwere wie auch der Auswirkungen der Erkrankung auf Alltagsaktivitäten der Betroffenen. Der Fragebogen untersucht Aspekte des täglichen Lebens, die durch die MG üblicherweise beeinträchtigt werden: Augenmuskelfunktionen, bulbäre Funktionen, Muskelkraft in den Extremitäten und Gelingen alltäglicher Aufgaben (6).</p> <p>Der MG-ADL umfasst acht Items. Zu jedem Item sind vier Antwortmöglichkeiten vorgegeben, denen eine 4-Punkteskala von 0 (normal), 1 (mild), 2 (moderat) bis 3 (schwer) zugeordnet ist. Der MG-ADL Score ergibt sich durch die Addition der Punkte in den einzelnen Items und nimmt somit Werte zwischen 0 und 24 Punkten an. Ein höherer Wert im MG-ADL Score spiegelt eine stärkere Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten durch die Erkrankung wider (7, 8).</p> <p><u>Erhebung</u></p> <p>Die Erhebung des MG-ADL erfolgte zu Baseline und anschließend zu Woche 1 (Tag 8), Woche 2 (Tag 15), Woche 4 (Tag 29), Woche 8 (Tag 57) und Woche 12 (Tag 84). Sofern der Einsatz einer Notfalltherapie erforderlich war, wurde der MG-ADL auch im Rahmen der damit verbundenen Visite erhoben.</p> <p><u>Analysen</u></p> <p>Es wurden die folgenden Analysen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primäre Analysen <ul style="list-style-type: none"> ○ Auswertung als binärer Endpunkt <ul style="list-style-type: none"> ▪ MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Baseline), Woche 12 (NRI) [ohne Notfalltherapie] ▪ MG-ADL = 0 oder 1, Woche 12 (NRI) [ohne Notfalltherapie] ○ Auswertung als Zeit-bis-Ereignis-Endpunkt: Zeit bis zum ersten MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Baseline) bis Woche 12 (OC) • Sensitivitätsanalyse^a: Auswertung auf Basis der OC <ul style="list-style-type: none"> ○ Auswertung als binärer Endpunkt <ul style="list-style-type: none"> ▪ MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Baseline) im Studienverlauf (OC) [ohne Notfalltherapie]

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ MG-ADL = 0 oder 1 im Studienverlauf (OC) [ohne Notfalltherapie] <ul style="list-style-type: none"> • Ergänzende Auswertungen^a <ul style="list-style-type: none"> ○ Auswertung als stetiger Endpunkt <ul style="list-style-type: none"> ▪ Änderung des MG-ADL zu Baseline, Woche 12 ▪ Standardisierte AUC der Änderung des MG-ADL bis Woche 12 ○ Deskriptive Auswertung <ul style="list-style-type: none"> ▪ Änderung des MG-ADL zu Baseline im Studienverlauf (OC) ▪ MG-ADL im Studienverlauf (OC) ○ Auswertung als binärer Endpunkt: MG-ADL = 0 oder 1 zu irgendeinem Zeitpunkt und einschließlich bis Studienende (OC) [ohne Notfalltherapie] <p><u>Statistische Methoden</u></p> <p>Die Analysen erfolgten auf Basis des mITT Sets (MG0009) bzw. des RS (MG0010).</p> <p>Es wurden die folgenden statistischen Auswertungen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Binäre Endpunkte <p>Für die Analyse binärer Endpunkte wurde eine logistische Regression mit Behandlung und Baseline MG-ADL Score als feste Effekte verwendet. Die Signifikanz des Behandlungsunterschieds wurde mit dem Wald Test geprüft.</p> <p>Patientinnen und Patienten, die während der Behandlungsphase einen MG-ADL Score von 0 erreichten, wurden unabhängig von der damit verbundenen Verbesserung als Responder gewertet. Patientinnen und Patienten, die während der Behandlungsphase eine Notfalltherapie erhalten haben, wurden als Non-Responder gewertet. Fehlende Werte wurden mittels NRI ersetzt.</p> <p>Es wurden die absolute Anzahl und der prozentuale Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis angegeben. Für den Vergleich der Behandlungsarme wurden die Effektschätzer OR, RR sowie absolute RD mit jeweiligem 95 %-KI und entsprechendem p-Wert dargestellt.</p> • Zeit-bis-Ereignis-Endpunkte <p>Für die Analyse der Zeit-bis-Ereignis-Endpunkte wurde ein Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als fester Effekt verwendet. Die Signifikanz des Behandlungsunterschieds wurde mit dem Log-Rank Test geprüft.</p> <p>Patientinnen und Patienten ohne Ereignis wurden zum Zeitpunkt der letzten Erhebung zensiert. Patientinnen und Patienten, die während der Behandlungsphase eine Notfalltherapie erhalten haben, wurden zum Zeitpunkt der Verabreichung der Notfalltherapie zensiert.</p> <p>Es wurden die absolute Anzahl und der prozentuale Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis sowie die mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen mit 95 %-KI angegeben. Für den Vergleich der Behandlungsarme wurde der Effektschätzer HR mit 95 %-KI und der p-Wert dargestellt.</p> • Stetige Endpunkte <p>Für die Analyse stetiger Endpunkte wurde ein MMRM mit Behandlung, Baseline MG-ADL Score, Region sowie den Interaktionstermen Behandlung*Visite und Baseline MG-ADL Score*Visite als feste Effekte und Patientin bzw. Patient als zufälliger Effekt und einer unstrukturierten Kovarianzmatrix verwendet. Im MMRM wurden die Erhebungen zu Woche 1 (Tag 8), Woche 2 (Tag 15), Woche 4 (Tag 29), Woche 8 (Tag 57) und Woche 12 (Tag 84) berücksichtigt.</p> <p>Fehlende Werte wurden unter einer MAR-Annahme über das MMRM ersetzt.</p> <p>Es wurden die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Analyse, der MW mit SD zu Baseline und zu Woche 12 sowie die Änderung im Vergleich zu Baseline anhand des LS-Schätzers des MW mit SE angegeben. Für den Vergleich der Behandlungsarme wurden die Effektschätzer LS-MW-Differenz mit 95 %-KI und p-Wert sowie Hedges' g mit 95 %-KI dargestellt.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Zudem wurde eine ANCOVA mit Behandlung, Baseline MG-ADL Score, Region und Dauer der Behandlung in Tagen als feste Effekte und Patientin bzw. Patient als zufälliger Effekt zur Auswertung der AUC verwendet. Die AUC wurde mittels linearer Trapezregel bis zur letztverfügbaren Beobachtung bzw. bis zum letztverfügbaren Zeitpunkt innerhalb der Behandlungsphase von 12 Wochen berechnet und auf die patientenindividuelle maximal mögliche AUC standardisiert. Die standardisierte AUC nahm damit Werte zwischen 0 und 1 an, wobei ein höherer Wert eine stärkere Verbesserung des durch den MG-ADL quantifizierten Morbiditätszustandes anzeigt.</p> <p>Es wurden die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Analyse sowie die standardisierte AUC anhand des MW mit SD und des LS-Schätzers des MW mit SE angegeben. Für den Vergleich der Behandlungsarme wurden die Effektschätzer LS-MW-Differenz mit 95 %-KI und p-Wert sowie Hodges' g mit 95 %-KI dargestellt.</p>
a: Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse und der ergänzenden Auswertungen sind in Anhang 4-H dargestellt.	

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

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

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für MG-ADL in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MG0009	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MG0010	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In den Studien MG0009 und MG0010 wurde der Endpunkt „MG-ADL“ verblindet erhoben. Die Analysen erfolgten auf Basis des mITT Sets, das alle randomisierten Patientinnen und Patienten einschloss, die mindestens eine Dosis einer Studienmedikation erhalten haben¹⁸ bzw. auf Basis des RS, das alle randomisierten Patientinnen und Patienten einschloss. Das ITT-Prinzip ist umgesetzt, da alle randomisierten Patientinnen und Patienten gemäß ihrer geplanten

¹⁸ Lediglich eine Patientin bzw. ein Patient der Studie MG0009, für die bzw. den eine Behandlung mit Zilucoplan vorgesehen war, wurde nicht behandelt. Grundsätzlich ist das ITT-Prinzip in den Analysen auf Basis des mITT Sets daher adäquat umgesetzt.

Studienmedikation analysiert wurden. In beiden Studien lag die Rücklaufquote in beiden Studienarmen zu allen Erhebungszeitpunkten bei über 85 % (siehe Tabelle 4-30 und Tabelle 4-31). Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, konnten nicht identifiziert werden.

Insgesamt ergibt sich für alle Analysen zum Endpunkt „MG-ADL“ ein niedriges Verzerrungspotenzial.

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

Tabelle 4-30: Ergebnisse für MG-ADL Rücklaufquoten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0009 (mITT Set)

Messzeitpunkt	Zilucoplan ~0,3 mg/kg		Placebo	
	N	Patientinnen und Patienten mit Rücklauf n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Rücklauf n (%)
Baseline	14	14 (100)	15	15 (100)
Woche 1 (Tag 8)	14	14 (100)	15	15 (100)
Woche 2 (Tag 15)	14	14 (100)	15	15 (100)
Woche 4 (Tag 29)	14	14 (100)	15	15 (100)
Woche 8 (Tag 57)	14	13 (92,9)	15	15 (100)
Woche 12 (Tag 84)	14	13 (92,9)	15	15 (100)
~: Äquivalenzdosis				

Tabelle 4-31: Ergebnisse für MG-ADL Rücklaufquoten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS)

Messzeitpunkt	Zilucoplan ~0,3 mg/kg		Placebo	
	N	Patientinnen und Patienten mit Rücklauf n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Rücklauf n (%)
Baseline	86	86 (100)	88	88 (100)
Woche 1 (Tag 8)	86	83 (96,5)	88	87 (98,9)
Woche 2 (Tag 15)	86	85 (98,8)	88	84 (95,5)
Woche 4 (Tag 29)	86	83 (96,5)	88	78 (88,6)
Woche 8 (Tag 57)	86	81 (94,2)	88	78 (88,6)
Woche 12 (Tag 84)	86	80 (93,0)	88	75 (85,2)
~: Äquivalenzdosis				

Tabelle 4-32: Ergebnisse für MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Baseline), Woche 12 (NRI) [ohne Notfalltherapie] aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0009 (mITT Set)

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte)					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	14	6 (42,9)	1,29 [0,28; 5,98]	1,11 [0,47; 2,63]	0,08 [-0,30; 0,45]
Placebo	15	6 (40,0)	0,746	0,819	0,687
~: Äquivalenzdosis. Ein OR > 1, ein RR > 1 sowie eine RD > 0 zeigen einen Vorteil für Zilucoplan.					
a: Es wurde eine logistische Regression mit den Faktoren Behandlung und Baseline MG-ADL angewendet. b: Der p-Wert basiert auf dem Wald Test.					

Tabelle 4-33: Ergebnisse für MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Baseline), Woche 12 (NRI) [ohne Notfalltherapie] aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS)

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte)					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	86	50 (58,1)	2,41 [1,31; 4,45]	1,59 [1,14; 2,22]	0,22 [0,07; 0,36]
Placebo	88	32 (36,4)	0,005	0,006	0,004
~: Äquivalenzdosis. Ein OR > 1, ein RR > 1 sowie eine RD > 0 zeigen einen Vorteil für Zilucoplan.					
a: Es wurde eine logistische Regression mit den Faktoren Behandlung und Baseline MG-ADL angewendet. b: Der p-Wert basiert auf dem Wald Test.					

Studie MG0009

Für den Endpunkt „MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte), Woche 12“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied für den Vergleich zwischen Zilucoplan und Placebo (42,9 % vs. 40,0 %, RR [95 %-KI]: 1,11 [0,47; 2,63]; p = 0,819).

Studie MG0010

Für den Endpunkt „MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte), Woche 12“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Zilucoplan gegenüber Placebo (58,1 % vs. 36,4 %, RR [95 %-KI]: 1,59 [1,14; 2,22]; p = 0,006).

Tabelle 4-34: Ergebnisse für MG-ADL = 0 oder 1, Woche 12 (NRI) [ohne Notfalltherapie] aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0009 (mITT Set)

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
MG-ADL = 0 oder MG-ADL = 1					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	14	5 (35,7)	3,61 [0,57; 22,90] 0,173	2,68 [0,62; 11,64] 0,189	0,22 [-0,08; 0,53] 0,149
Placebo	15	2 (13,3)			
~: Äquivalenzdosis. Ein OR > 1, ein RR > 1 sowie eine RD > 0 zeigen einen Vorteil für Zilucoplan.					
a: Es wurde eine logistische Regression mit den Faktoren Behandlung und Baseline MG-ADL angewendet b: Der p-Wert basiert auf dem Wald Test.					

Tabelle 4-35: Ergebnisse für MG-ADL = 0 oder 1, Woche 12 (NRI) [ohne Notfalltherapie] aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS)

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
MG-ADL = 0 oder MG-ADL = 1					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	86	12 (14,0)	2,69 [0,91; 8,00] 0,075	2,46 [0,90; 6,68] 0,078	0,08 [-0,01; 0,17] 0,065
Placebo	88	5 (5,7)			
~: Äquivalenzdosis. Ein OR > 1, ein RR > 1 sowie eine RD > 0 zeigen einen Vorteil für Zilucoplan.					
a: Es wurde eine logistische Regression mit den Faktoren Behandlung und Baseline MG-ADL angewendet b: Der p-Wert basiert auf dem Wald Test.					

Studie MG0009

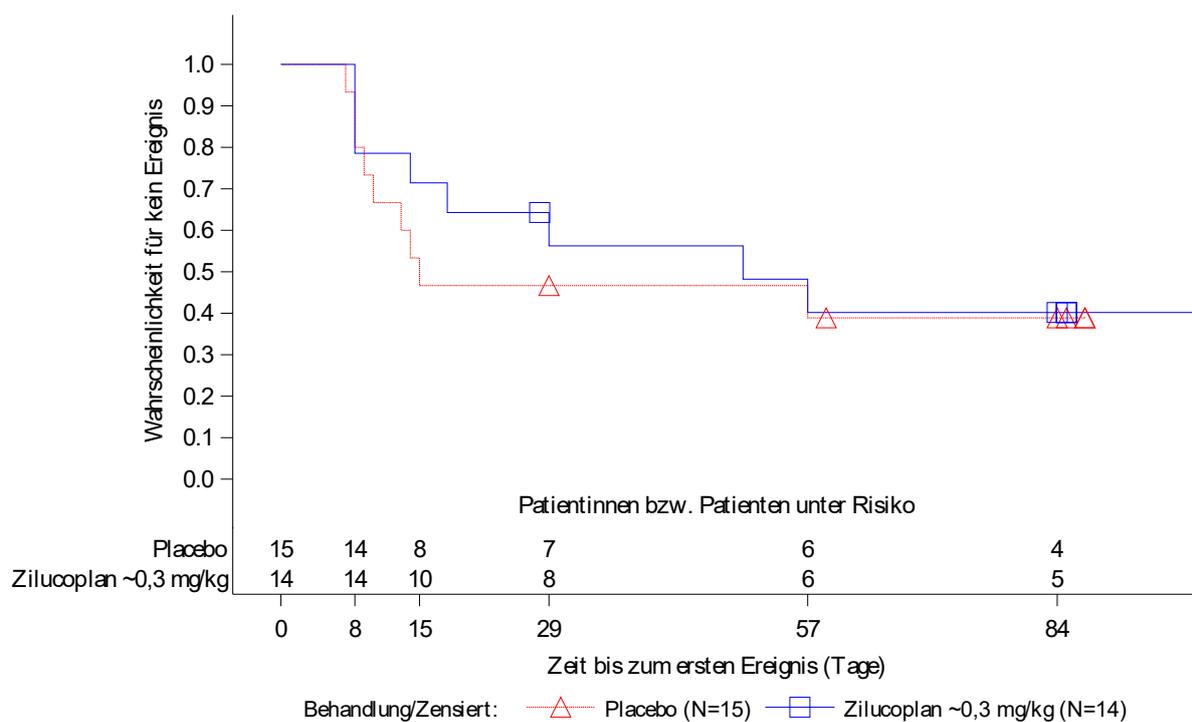
Für den Endpunkt „MG-ADL = 0 oder MG-ADL = 1, Woche 12“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied für den Vergleich zwischen Zilucoplan und Placebo (35,7 % vs. 13,3 %, RR [95 %-KI]: 2,68 [0,62; 11,64]; p = 0,189).

Studie MG0010

Für den Endpunkt „MG-ADL = 0 oder MG-ADL = 1, Woche 12“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied für den Vergleich zwischen Zilucoplan und Placebo (14,0 % vs. 5,7 %, RR [95 %-KI]: 2,46 [0,90; 6,68]; p = 0,078).

Tabelle 4-36: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Baseline) bis Woche 12 (OC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0009 (mITT Set)

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Median (Tage) [95%-KI]	HR ^a [95%-KI] p-Wert
Zeit bis zum ersten MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte im Vergleich zu Baseline)				
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	14	8 (57,1)	50,00 [8,00; NB]	0,83 [0,32; 2,15] 0,697
Placebo	15	9 (60,0)	15,00 [8,00; NB]	
~: Äquivalenzdosis. Ein HR > 1 zeigt einen Vorteil für Zilucoplan an.				
a: Es wurde ein Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als fester Effekt verwendet. Zugehörige p-Werte wurden mit einem Log-Rank Test berechnet.				

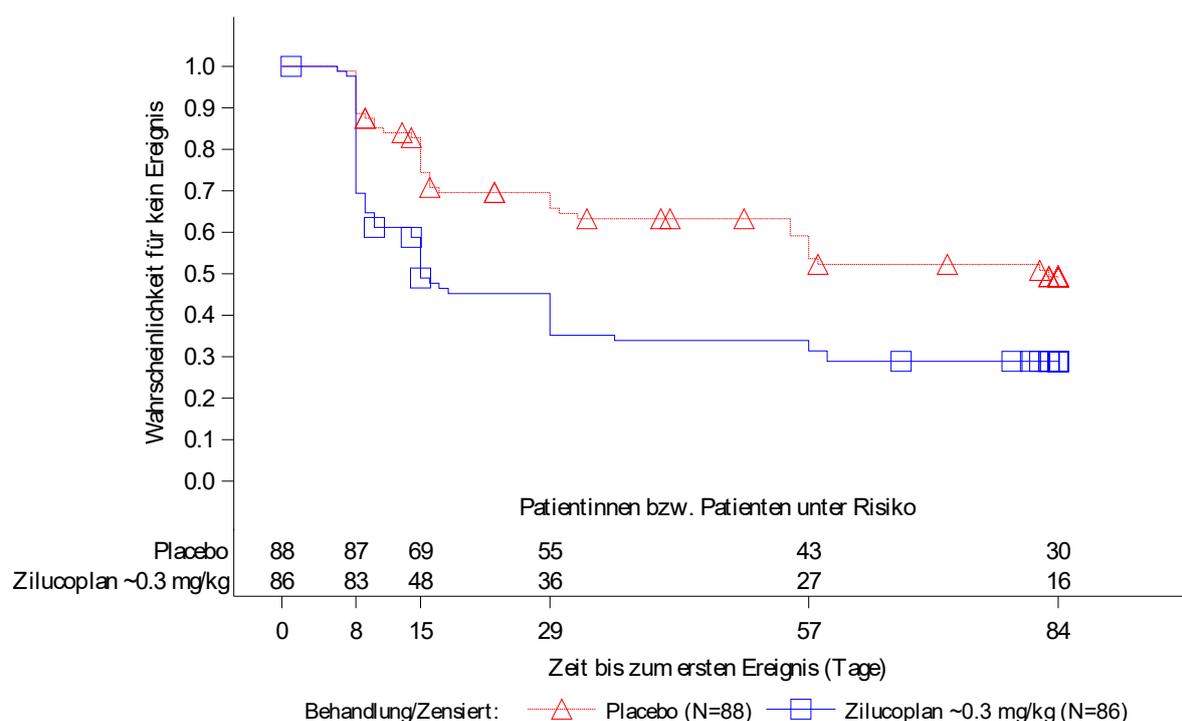


~: Äquivalenzdosis.

Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Baseline) bis Woche 12 (OC) – Studie MG0009 (mITT Set)

Tabelle 4-37: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Baseline) bis Woche 12 (OC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS)

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Median (Tage) [95%-KI]	HR ^a [95%-KI] p-Wert
Zeit bis zum ersten MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte im Vergleich zu Baseline)				
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	86	59 (68,6)	15,00 [10,00; 29,00]	1,91 [1,28; 2,84] 0,002
Placebo	88	41 (46,6)	83,00 [55,00; NB]	
~: Äquivalenzdosis. Ein HR > 1 zeigt einen Vorteil für Zilucoplan an.				
a: Es wurde ein Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als fester Effekt verwendet. Zugehörige p-Werte wurden mit einem Log-Rank Test berechnet.				



~: Äquivalenzdosis.

Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Baseline) bis Woche 12 (OC) – Studie MG0010 (RS)

Studie MG0009

Für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte im Vergleich zu Baseline)“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied von Zilucoplan gegenüber Placebo: HR [95 %-KI] 0,83 [0,32; 2,15], p = 0,697. Dabei betrug die mediane Zeit

(in Tagen) bis zum „MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte im Vergleich zu Baseline)“ für Zilucoplan: Median [95 %-KI] 50,00 [8,00; NB] und für Placebo: Median [95 %-KI] 15,00 [8,00; NB].

Studie MG0010

Für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte im Vergleich zu Baseline)“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Zilucoplan gegenüber Placebo: HR [95 %-KI] 1,91 [1,28; 2,84], $p = 0,002$. Dabei betrug die mediane Zeit (in Tagen) bis zum „MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte im Vergleich zu Baseline)“ für Zilucoplan: Median [95 %-KI] 15,00 [10,00; 29,00] und für Placebo: Median [95 %-KI] 83,00 [55,00; NB].

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.

Metaanalyse

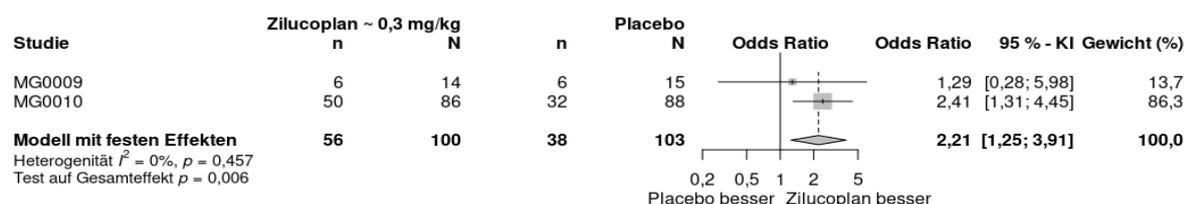


Abbildung 4-4: Forest-Plot (OR [95 %-KI]) für MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Baseline), Woche 12 (NRI) [ohne Notfalltherapie] aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo

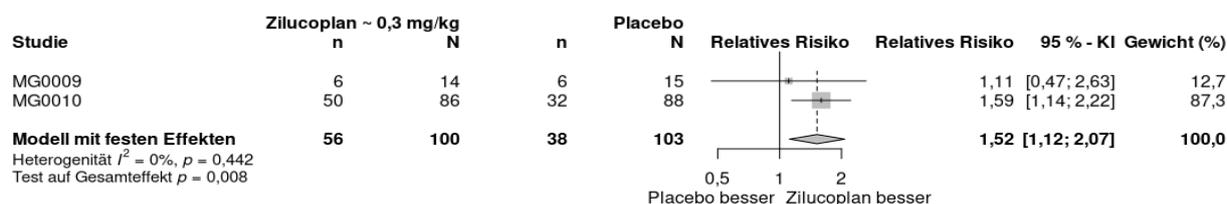


Abbildung 4-5: Forest-Plot (RR [95 %-KI]) für MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Baseline), Woche 12 (NRI) [ohne Notfalltherapie] aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo

Für den Endpunkt „MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte), Woche 12“ zeigte sich in der Metaanalyse bei homogener Datenlage ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Zilucoplan gegenüber Placebo (RR [95 %-KI]: 1,52 [1,12; 2,07]; $p = 0,008$).

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

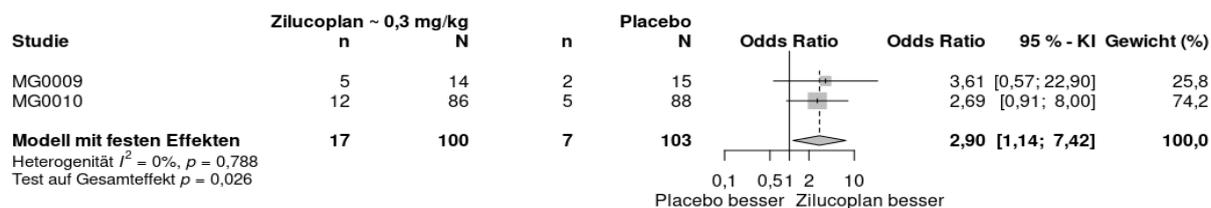


Abbildung 4-6: Forest-Plot (OR [95 %-KI]) für MG-ADL = 0 oder 1, Woche 12 (NRI) [ohne Notfalltherapie] aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo

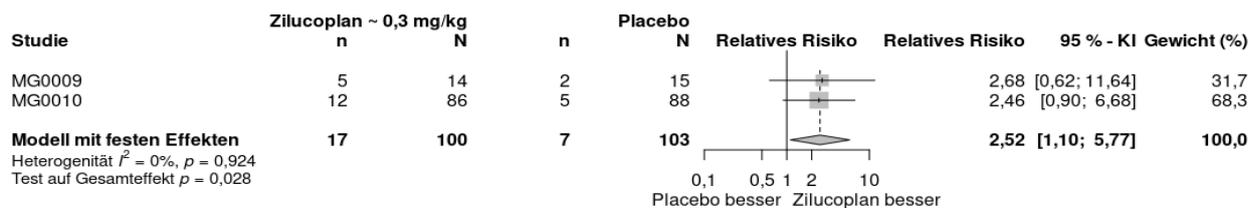


Abbildung 4-7: Forest-Plot (RR [95 %-KI]) für MG-ADL = 0 oder 1, Woche 12 (NRI) [ohne Notfalltherapie] aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo

Für den Endpunkt „MG-ADL = 0 oder MG-ADL = 1, Woche 12“ zeigte sich in der Metaanalyse bei homogener Datenlage ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Zilucoplan gegenüber Placebo (RR [95 %-KI]: 2,52 [1,10; 5,77]; $p = 0,028$).

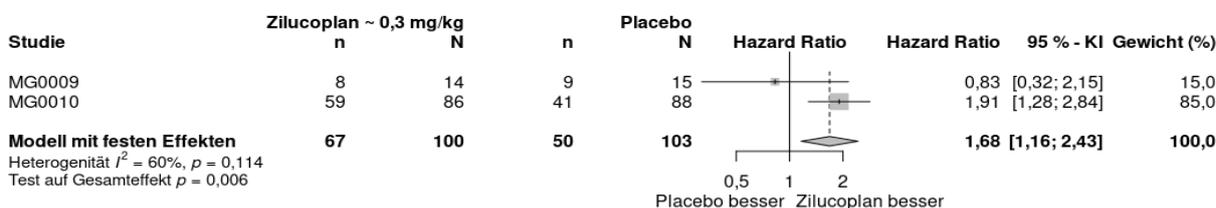


Abbildung 4-8: Forest-Plot (HR [95 %-KI]) für Zeit bis zum ersten MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Baseline) bis Woche 12 (OC) aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo

Für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte im Vergleich zu Baseline)“ zeigte sich in der Metaanalyse bei homogener Datenlage ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Zilucoplan gegenüber Placebo (HR [95 %-KI]: 1,68 [1,16; 2,43]; $p = 0,006$).

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.2.2 Euro-Quality of Life 5-Dimensions, 5-Level Visuelle Analogskala – RCT

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

Tabelle 4-38: Operationalisierung von EQ-5D-5L VAS

Studie	Operationalisierung
MG0009	In der Studie MG0009 wurde die EQ-5D-5L VAS nicht erhoben.
MG0010	<p>Der patientenberichtete Fragebogen EQ-5D-5L ist ein generisches, validiertes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie des allgemeinen Gesundheitszustandes. Anhand der EQ-5D-5L VAS bewerten die Befragten ihren allgemeinen Gesundheitszustand auf einer vertikalen Skala von 0 (schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand) bis 100 (besten vorstellbaren Gesundheitszustand) (12).</p> <p><u>Erhebung</u></p> <p>Die Erhebung der EQ-5D-5L VAS erfolgte zu Baseline und anschließend zu Woche 1 (Tag 8), Woche 2 (Tag 15), Woche 4 (Tag 29), Woche 8 (Tag 57) und Woche 12 (Tag 84). Sofern der Einsatz einer Notfalltherapie erforderlich war, wurde die EQ-5D-5L VAS auch im Rahmen der damit verbundenen Visite erhoben.</p> <p><u>Analysen</u></p> <p>Es wurden die folgenden Analysen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primäre Analysen <ul style="list-style-type: none"> ○ Auswertung als binärer Endpunkt: EQ-5D-5L VAS Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Baseline), Woche 12 (NRI) [ohne Notfalltherapie] ○ Auswertung als Zeit-bis-Ereignis-Endpunkt: Zeit bis zum ersten EQ-5D-5L VAS Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Baseline) bis Woche 12 (OC) • Sensitivitätsanalyse^a: Auswertung auf Basis der OC <ul style="list-style-type: none"> ○ Auswertung als binärer Endpunkt: EQ-5D-5L VAS Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Baseline) im Studienverlauf (OC) [ohne Notfalltherapie] • Ergänzende Auswertungen^a <ul style="list-style-type: none"> ○ Auswertung als stetiger Endpunkt <ul style="list-style-type: none"> ▪ Änderung der EQ-5D-5L VAS zu Baseline, Woche 12 ▪ Standardisierte AUC der Änderung der EQ-5D-5L VAS bis Woche 12 ○ Deskriptive Auswertung <ul style="list-style-type: none"> ▪ Änderung der EQ-5D-5L VAS zu Baseline im Studienverlauf (OC) ▪ EQ-5D-5L VAS im Studienverlauf (OC) <p><u>Statistische Methoden</u></p> <p>Die Analysen erfolgten auf Basis des RS.</p> <p>Es wurden die folgenden statistischen Auswertungen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Binäre Endpunkte <p>Für die Analyse binärer Endpunkte wurde eine logistische Regression mit Behandlung als fester Effekt verwendet. Die Signifikanz des Behandlungsunterschieds wurde mit dem Wald Test geprüft.</p> <p>Patientinnen und Patienten, die während der Behandlungsphase eine Notfalltherapie erhalten haben, wurden als Non-Responder gewertet. Fehlende Werte wurden mittels NRI ersetzt.</p> <p>Es wurden die absolute Anzahl und der prozentuale Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis angegeben. Für den Vergleich der Behandlungsarme wurden die Effektschätzer OR, RR sowie absolute RD mit jeweiligem 95 %-KI und entsprechendem p-Wert dargestellt.</p> • Zeit-bis-Ereignis-Endpunkte <p>Für die Analyse der Zeit-bis-Ereignis-Endpunkte wurde ein Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als fester Effekt verwendet. Die Signifikanz des Behandlungsunterschieds wurde mit dem Log-Rank Test geprüft.</p> <p>Patientinnen und Patienten ohne Ereignis wurden zum Zeitpunkt der letzten Erhebung zensuriert. Patientinnen und Patienten, die während der Behandlungsphase eine Notfalltherapie erhalten haben, wurden zum Zeitpunkt der Verabreichung der Notfalltherapie zensuriert.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Es wurden die absolute Anzahl und der prozentuale Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis sowie die mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen mit 95 %-KI angegeben. Für den Vergleich der Behandlungsarme wurde der Effektschätzer HR mit 95 %-KI und der p-Wert dargestellt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stetige Endpunkte <p>Für die Analyse stetiger Endpunkte wurde ein MMRM mit Behandlung, Baseline EQ-5D-5L VAS, Region sowie den Interaktionstermen Behandlung*Visite und Baseline EQ-5D-5L VAS*Visite als feste Effekte und Patientin bzw. Patient als zufälliger Effekt und einer unstrukturierten Kovarianzmatrix verwendet. Im MMRM wurden die Erhebungen zu Woche 1 (Tag 8), Woche 2 (Tag 15), Woche 4 (Tag 29), Woche 8 (Tag 57) und Woche 12 (Tag 84) berücksichtigt.</p> <p>Fehlende Werte wurden unter einer MAR-Annahme über das MMRM ersetzt.</p> <p>Es wurden die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Analyse, der MW mit SD zu Baseline und zu Woche 12 sowie die Änderung im Vergleich zu Baseline anhand des LS-Schätzers des MW mit SE angegeben. Für den Vergleich der Behandlungsarme wurden die Effektschätzer LS-MW-Differenz mit 95 %-KI und p-Wert sowie Hedges' g mit 95 %-KI dargestellt.</p> <p>Zudem wurde eine ANCOVA mit Behandlung, Baseline EQ-5D-5L VAS, Region und Dauer der Behandlung in Tagen als feste Effekte und Patientin bzw. Patient als zufälliger Effekt zur Auswertung der AUC verwendet. Die AUC wurde mittels linearer Trapezregel bis zur letztverfügbaren Beobachtung bzw. bis zum letztverfügbaren Zeitpunkt innerhalb der Behandlungsphase von 12 Wochen berechnet und auf die patientenindividuelle maximal mögliche AUC standardisiert. Die standardisierte AUC nahm damit Werte zwischen 0 und 1 an, wobei ein höherer Wert eine stärkere Verbesserung des durch die EQ-5D-5L VAS quantifizierten Morbiditätszustandes anzeigt.</p> <p>Es wurden die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Analyse sowie die standardisierte AUC anhand des MW mit SD und des LS-Schätzers des MW mit SE angegeben. Für den Vergleich der Behandlungsarme wurden die Effektschätzer LS-MW-Differenz mit 95 %-KI und p-Wert sowie Hedges' g mit 95 %-KI dargestellt.</p>
a: Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse und der ergänzenden Auswertungen sind in Anhang 4-H dargestellt.	

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

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

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D-5L VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MG0010	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie MG0010 wurde der Endpunkt „EQ-5D-5L VAS“ verblindet erhoben. Die Analysen erfolgten auf Basis des RS, das aller randomisierten Patientinnen und Patienten einschloss. Das ITT-Prinzip ist umgesetzt, da alle randomisierten Patientinnen und Patienten gemäß ihrer geplanten Studienmedikation analysiert wurden. Die Rücklaufquote lag in beiden Studienarmen zu allen Erhebungszeitpunkten bei über 80 % (siehe Tabelle 4-40). Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, konnten nicht identifiziert werden.

Insgesamt ergibt sich für alle Analysen zum Endpunkt „EQ-5D-5L VAS“ ein niedriges Verzerrungspotenzial.

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

Tabelle 4-40: Ergebnisse für EQ-5D-5L VAS Rücklaufquoten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS)

Messzeitpunkt	Zilucoplan ~0,3 mg/kg		Placebo	
	N	Patientinnen und Patienten mit Rücklauf n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Rücklauf n (%)
Baseline	86	78 (90,7)	88	83 (94,3)
Woche 1 (Tag 8)	86	72 (83,7)	88	82 (93,2)
Woche 2 (Tag 15)	86	74 (86,0)	88	77 (87,5)
Woche 4 (Tag 29)	86	70 (81,4)	88	73 (83,0)
Woche 8 (Tag 57)	86	69 (80,2)	88	73 (83,0)
Woche 12 (Tag 84)	86	71 (82,6)	88	72 (81,8)
~: Äquivalenzdosis				

Tabelle 4-41: Ergebnisse für EQ-5D-5L VAS Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Baseline), Woche 12 (NRI) [ohne Notfalltherapie] aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS)

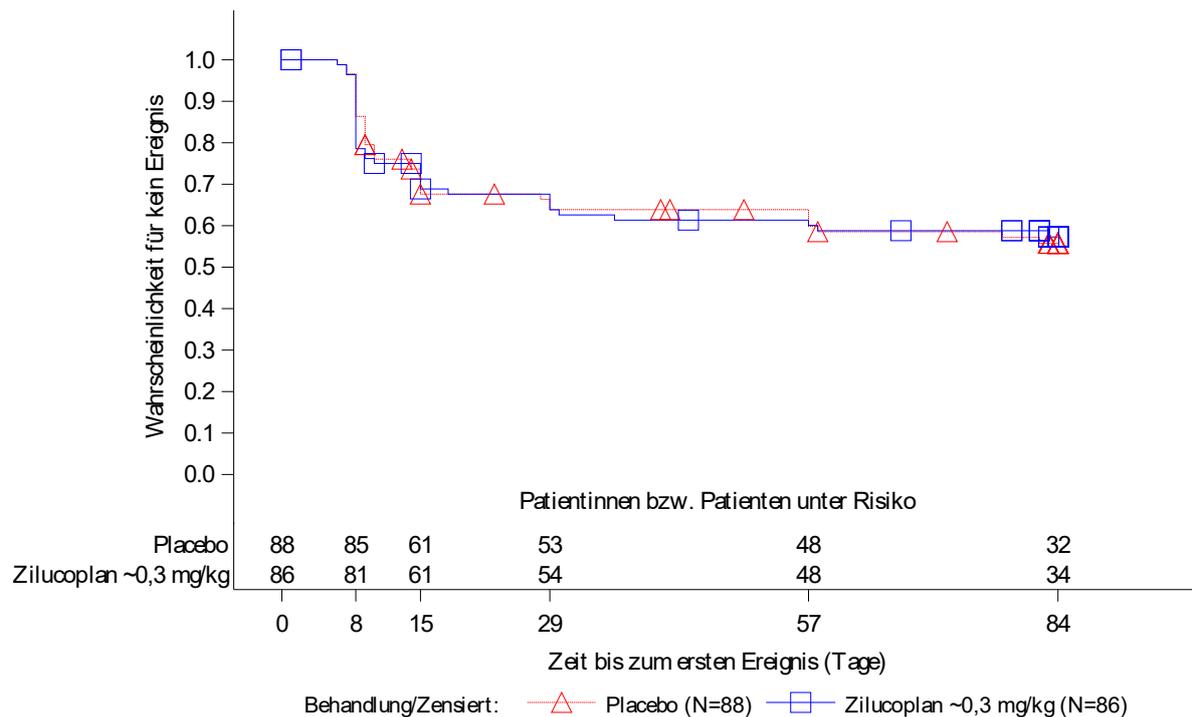
Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
EQ-5D-5L VAS Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	86	28 (32,6)	1,94 [0,95; 3,93]	1,61 [0,98; 2,64]	0,13 [0,00; 0,27]
Placebo	88	19 (21,6)	0,067	0,063	0,057
~: Äquivalenzdosis. Ein OR > 1, ein RR > 1 sowie eine RD > 0 zeigen einen Vorteil für Zilucoplan.					
a: Es wurde eine logistische Regression mit dem Faktor Behandlung angewendet.					
b: Der p-Wert basiert auf dem Wald Test.					

Studie MG0010

Für den Endpunkt „EQ-5D-5L VAS Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte), Woche 12“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied für den Vergleich zwischen Zilucoplan und Placebo (32,6 % vs. 21,6 %, RR [95 %-KI]: 1,61 [0,98; 2,64]; p = 0,063).

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten EQ-5D-5L VAS Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Baseline) bis Woche 12 (OC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS)

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Median (Tage) [95%-KI]	HR ^a [95%-KI] p-Wert
Zeit bis zum ersten EQ-5D-5L VAS Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte im Vergleich zu Baseline)				
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	86	35 (40,7)	NB [36,00; NB]	0,98 [0,62; 1,56] 0,935
Placebo	88	37 (42,0)	NB [57,00; NB]	
~: Äquivalenzdosis. Ein HR > 1 zeigt einen Vorteil für Zilucoplan an.				
a: Es wurde ein Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als fester Effekt verwendet. Zugehörige p-Werte wurden mit einem Log-Rank-Test berechnet.				



~: Äquivalenzdosis.

Abbildung 4-9 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten EQ-5D-5L VAS Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Baseline) bis Woche 12 (OC) – Studie MG0010 (RS)

Studie MG0010

Für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten EQ-5D-5L VAS Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte im Vergleich zu Baseline)“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied von Zilucoplan gegenüber Placebo: HR [95 %-KI] 0,98 [0,62; 1,56], $p = 0,935$.

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.

Metaanalyse

Da zur EQ-5D-5L VAS nur aus einer Studie Ergebnisse vorliegen, kann keine Metaanalyse durchgeführt werden.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.2.3 Quality of Life in Neurological Disorders Short Form Fatigue – RCT

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

Tabelle 4-43: Operationalisierung von Neuro-QoL SF Fatigue

Studie	Operationalisierung
MG0009	In der Studie MG0009 wurde der Neuro-QoL SF Fatigue nicht erhoben.
MG0010	<p>Der patientenberichtete Fragebogen Neuro-QoL SF Fatigue ist ein valides Instrument zur Bewertung der krankheitsbedingten Fatigue und deren Einfluss auf alltägliche Aktivitäten. Der Neuro-QoL SF Fatigue umfasst acht Items. Jedes Item ist auf einer 5-Punkte-Likert-Skala von 1 (niemals), 2 (selten), 3 (manchmal), 4 (oftmals) bis 5 (immer) in Bezug auf die vergangenen 7 Tage zu bewerten. Der Neuro-QoL SF Fatigue Score ergibt sich durch die Addition der Punkte in den einzelnen Items und nimmt somit Werte zwischen 8 und 40 Punkten an. Ein höherer Wert im Neuro-QoL SF Fatigue Score spiegelt eine stärker ausgeprägte Fatigue wider (19).</p> <p><u>Erhebung</u></p> <p>Die Erhebung des Neuro-QoL SF Fatigue erfolgte zu Baseline und anschließend zu Woche 1 (Tag 8), Woche 2 (Tag 15), Woche 4 (Tag 29), Woche 8 (Tag 57) und Woche 12 (Tag 84). Sofern der Einsatz einer Notfalltherapie erforderlich war, wurde der Neuro-QoL SF Fatigue auch im Rahmen der damit verbundenen Visite erhoben.</p> <p><u>Analysen</u></p> <p>Es wurden die folgenden Analysen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primäre Analysen <ul style="list-style-type: none"> ○ Auswertung als binärer Endpunkt: Neuro-QoL SF Fatigue Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Baseline), Woche 12 (NRI) [ohne Notfalltherapie] ○ Auswertung als Zeit-bis-Ereignis-Endpunkt: Zeit bis zum ersten Neuro-QoL SF Fatigue Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Baseline) bis Woche 12 (OC) • Sensitivitätsanalyse^a: Auswertung auf Basis der OC <ul style="list-style-type: none"> ○ Auswertung als binärer Endpunkt: Neuro-QoL SF Fatigue Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Baseline) im Studienverlauf (OC) [ohne Notfalltherapie] • Ergänzende Auswertungen^a <ul style="list-style-type: none"> ○ Auswertung als stetiger Endpunkt <ul style="list-style-type: none"> ▪ Änderung des Neuro-QoL SF Fatigue zu Baseline, Woche 12 ▪ Standardisierte AUC der Änderung des Neuro-QoL SF Fatigue bis Woche 12 ○ Deskriptive Auswertung <ul style="list-style-type: none"> ▪ Änderung des Neuro-QoL SF Fatigue zu Baseline im Studienverlauf (OC) ▪ Neuro-QoL SF Fatigue im Studienverlauf (OC) <p><u>Statistische Methoden</u></p> <p>Die Analysen erfolgten auf Basis des RS.</p> <p>Es wurden die folgenden statistischen Auswertungen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Binäre Endpunkte <p>Für die Analyse binärer Endpunkte wurde eine logistische Regression mit Behandlung als fester Effekt verwendet. Entsprechend der Machbarkeit der statistischen Modelle wurde der Baseline Neuro-QoL SF Fatigue Score zusätzlich als fester Effekt im Modell berücksichtigt. Die Signifikanz des Behandlungsunterschieds wurde mit dem Wald Test geprüft.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Patientinnen und Patienten, die während der Behandlungsphase einen Neuro-QoL SF Fatigue Score von 0 erreichten, wurden unabhängig von der damit verbundenen Verbesserung als Responder gewertet. Patientinnen und Patienten, die während der Behandlungsphase eine Notfalltherapie erhalten haben, wurden als Non-Responder gewertet. Fehlende Werte wurden mittels NRI ersetzt.</p> <p>Es wurden die absolute Anzahl und der prozentuale Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis angegeben. Für den Vergleich der Behandlungsarme wurden die Effektschätzer OR, RR sowie absolute RD mit jeweiligem 95 %-KI und entsprechendem p-Wert dargestellt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit-bis-Ereignis-Endpunkte <p>Für die Analyse der Zeit-bis-Ereignis-Endpunkt wurde ein Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als fester Effekt verwendet. Die Signifikanz des Behandlungsunterschieds wurde mit dem Log-Rank Test geprüft.</p> <p>Patientinnen und Patienten ohne Ereignis wurden zum Zeitpunkt der letzten Erhebung zensiert. Patientinnen und Patienten, die während der Behandlungsphase eine Notfalltherapie erhalten haben, wurden zum Zeitpunkt der Verabreichung der Notfalltherapie zensiert.</p> <p>Es wurden die absolute Anzahl und der prozentuale Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis sowie die mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen mit 95 %-KI angegeben. Für den Vergleich der Behandlungsarme wurde der Effektschätzer HR mit 95 %-KI und der p-Wert dargestellt.</p> • Stetige Endpunkte <p>Für die Analyse stetiger Endpunkte wurde ein MMRM mit Behandlung, Baseline Neuro-QoL SF Fatigue Score, Region sowie den Interaktionstermen Behandlung*Visite und Baseline Neuro-QoL SF Fatigue Score*Visite als feste Effekte und Patientin bzw. Patient als zufälliger Effekt und einer unstrukturierten Kovarianzmatrix verwendet. Im MMRM wurden die Erhebungen zu Woche 1 (Tag 8), Woche 2 (Tag 15), Woche 4 (Tag 29), Woche 8 (Tag 57) und Woche 12 (Tag 84) berücksichtigt.</p> <p>Fehlende Werte wurden unter einer MAR-Annahme über das MMRM ersetzt.</p> <p>Es wurden die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Analyse, der MW mit SD zu Baseline und zu Woche 12 sowie die Änderung im Vergleich zu Baseline anhand des LS-Schätzers des MW mit SE angegeben. Für den Vergleich der Behandlungsarme wurden die Effektschätzer LS-MW-Differenz mit 95 %-KI und p-Wert sowie Hedges' g mit 95 %-KI dargestellt.</p> <p>Zudem wurde eine ANCOVA mit Behandlung, Baseline Neuro-QoL SF Fatigue Score, Region und Dauer der Behandlung in Tagen als feste Effekte und Patientin bzw. Patient als zufälliger Effekt zur Auswertung der AUC verwendet. Die AUC wurde mittels linearer Trapezregel bis zur letztverfügbaren Beobachtung bzw. bis zum letztverfügbaren Zeitpunkt innerhalb der Behandlungsphase von 12 Wochen berechnet und auf die patientenindividuelle maximal mögliche AUC standardisiert. Die standardisierte AUC nahm damit Werte zwischen 0 und 1 an, wobei ein höherer Wert eine stärkere Verbesserung des durch den Neuro-QoL SF Fatigue quantifizierten Morbiditätszustandes anzeigt.</p> <p>Es wurden die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Analyse sowie die standardisierte AUC anhand des MW mit SD und des LS-Schätzers des MW mit SE angegeben. Für den Vergleich der Behandlungsarme wurden die Effektschätzer LS-MW-Differenz mit 95 %-KI und p-Wert sowie Hedges' g mit 95 %-KI dargestellt.</p>
a: Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse und der ergänzenden Auswertungen sind in Anhang 4-H dargestellt.	

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

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

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Neuro-QoL SF 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
MG0010	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie MG0010 wurde der Endpunkt „Neuro-QoL SF Fatigue“ verblindet erhoben. Die Analysen erfolgten auf Basis des RS, das alle randomisierten Patientinnen und Patienten einschloss. Das ITT-Prinzip ist umgesetzt, da alle randomisierten Patientinnen und Patienten gemäß ihrer geplanten Studienmedikation analysiert wurden. Die Rücklaufquote lag in beiden Studienarmen zu allen Erhebungszeitpunkten bei über 81 % (siehe Tabelle 4-45). Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, konnten nicht identifiziert werden.

Insgesamt ergibt sich für alle Analysen zum Endpunkt „Neuro-QoL SF Fatigue“ ein niedriges Verzerrungspotenzial.

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

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Neuro-QoL SF Fatigue Rücklaufquoten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS)

Messzeitpunkt	Zilucoplan ~0,3 mg/kg		Placebo	
	N	Patientinnen und Patienten mit Rücklauf n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Rücklauf n (%)
Baseline	86	78 (90,7)	88	83 (94,3)
Woche 1 (Tag 8)	86	72 (83,7)	88	82 (93,2)
Woche 2 (Tag 15)	86	74 (86,0)	88	77 (87,5)
Woche 4 (Tag 29)	86	70 (81,4)	88	73 (83,0)
Woche 8 (Tag 57)	86	70 (81,4)	88	73 (83,0)

Messzeitpunkt	Zilucoplan ~0,3 mg/kg		Placebo	
	N	Patientinnen und Patienten mit Rücklauf n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Rücklauf n (%)
Woche 12 (Tag 84)	86	71 (82,6)	88	72 (81,8)
~: Äquivalenzdosis				

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Neuro-QoL SF Fatigue Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Baseline), Woche 12 (NRI) [ohne Notfalltherapie] aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS)

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
Neuro-QoL SF Fatigue Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte)					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	86	38 (44,2)	1,82 [0,96; 3,45] 0,068	1,42 [0,99; 2,05] 0,058	0,14 [-0,01; 0,29] 0,061
Placebo	88	29 (33,0)			
~: Äquivalenzdosis. Ein OR > 1, ein RR > 1 sowie eine RD > 0 zeigen einen Vorteil für Zilucoplan.					
a: Es wurde eine logistische Regression mit den Faktoren Behandlung und Baseline Neuro-QoL SF Fatigue angewendet.					
b: Der p-Wert basiert auf dem Wald Test.					

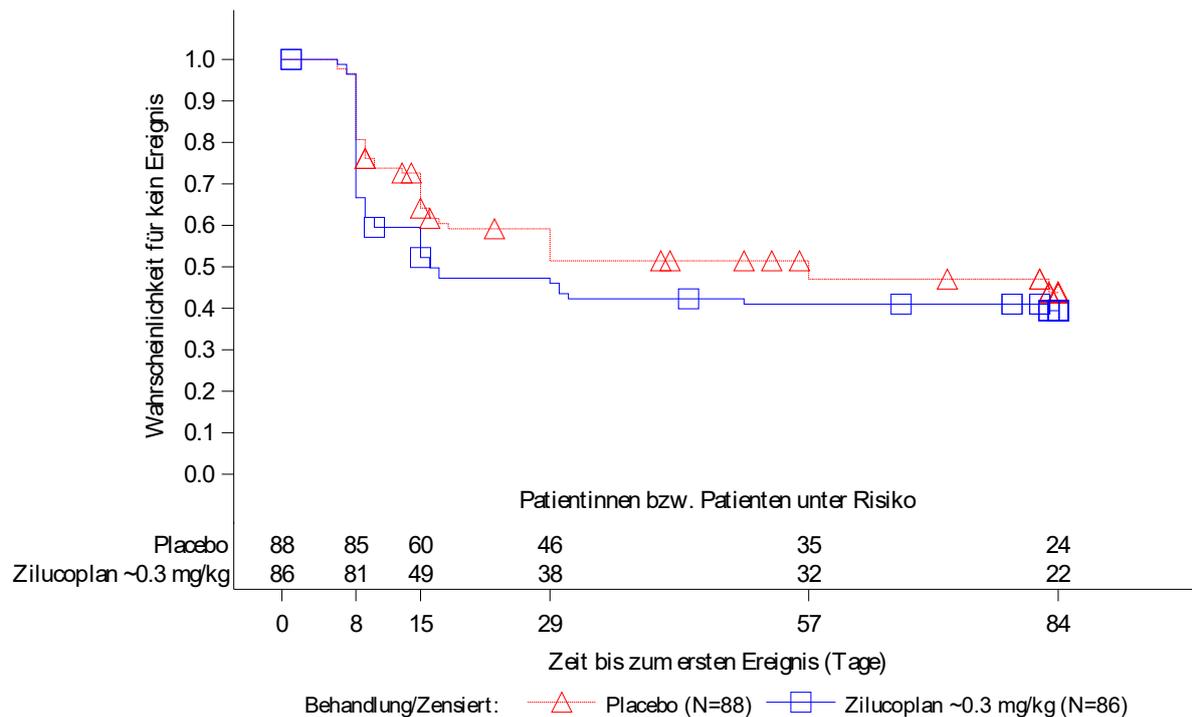
Studie MG0010

Für den Endpunkt „Neuro-QoL SF Fatigue Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte), Woche 12“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied für den Vergleich zwischen Zilucoplan und Placebo (44,2 % vs. 33,0 %, RR [95 %-KI]: 1,42 [0,99; 2,05]; p = 0,058).

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten Neuro-QoL SF Fatigue Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Baseline) bis Woche 12 (OC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS)

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Median (Tage) [95%-KI]	HR ^a [95%-KI] p-Wert
Zeit bis zum ersten Neuro-QoL SF Fatigue Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte im Vergleich zu Baseline)				
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	86	50 (58,1)	16,00 [10,00; 83,00]	1,23 [0,82; 1,84] 0,311
Placebo	88	46 (52,3)	57,00 [17,00; NB]	

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Median (Tage) [95%-KI]	HR ^a [95%-KI] p-Wert
~: Äquivalenzdosis. Ein HR > 1 zeigt einen Vorteil für Zilucoplan an.				
a: Es wurde ein Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als fester Effekt verwendet. Zugehörige p-Werte wurden mit einem Log-Rank Test berechnet.				



~: Äquivalenzdosis.

Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Neuro-QoL SF Fatigue Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Baseline) bis Woche 12 (OC) – Studie MG0010 (RS)

Studie MG0010

Für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Neuro-QoL SF Fatigue Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte im Vergleich zu Baseline)“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied von Zilucoplan gegenüber Placebo: HR [95 %-KI] 1,23 [0,82; 1,84], $p = 0,311$. Dabei betrug die mediane Zeit (in Tagen) bis zum „Neuro-QoL SF Fatigue Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte im Vergleich zu Baseline)“ für Zilucoplan: Median [95 %-KI] 16,00 [10,00; 83,00] und für Placebo: Median [95 %-KI] 57,00 [17,00; NB].

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.

Metaanalyse

Da zum Neuro-QoL SF Fatigue nur aus einer Studie Ergebnisse vorliegen, kann keine Metaanalyse durchgeführt werden.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.2.4 Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Specific Health Problem – RCT

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

Tabelle 4-48: Operationalisierung von WPAI: SHP

Studie	Operationalisierung
MG0009	In der Studie MG0009 wurde der WPAI: SHP nicht erhoben.
MG0010	<p>Der patientenberichtete Fragebogen WPAI: SHP ist ein standardisiertes Instrument zur Erfassung der Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Alltagsaktivitäten durch ein spezifisches Gesundheitsproblem.</p> <p>Der Fragebogen umfasst sechs Fragen, die in vier Domänen zusammengefasst werden: „Abwesenheit von der Arbeit aufgrund der Beeinträchtigung durch die Erkrankung (Absentismus)“, „Beeinträchtigung durch die Erkrankung bei der Arbeit (Präsentismus)“, „Beeinträchtigung der Arbeit durch die Erkrankung (Absentismus und Präsentismus)“ und „Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten durch die Erkrankung“ (23). Für jede Domäne wird ein Score berechnet, der die prozentuale Beeinträchtigung durch die Erkrankung in den vergangenen 7 Tagen angibt. Ein höherer Wert in den Domänen des WPAI: SHP spiegelt eine stärkere Beeinträchtigung und geringere Produktivität wider (24).</p> <p><u>Erhebung</u></p> <p>Die Erhebung des WPAI: SHP erfolgte zu Baseline und anschließend zu Woche 1 (Tag 8), Woche 2 (Tag 15), Woche 4 (Tag 29), Woche 8 (Tag 57) und Woche 12 (Tag 84). Sofern der Einsatz einer Notfalltherapie erforderlich war, wurde der WPAI: SHP auch im Rahmen der damit verbundenen Visite erhoben.</p> <p><u>Analysen</u></p> <p>Es wurden die folgenden Analysen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primäre Analyse <ul style="list-style-type: none"> ○ Auswertung als stetiger Endpunkt: Änderung des WPAI: SHP 'Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten durch die Erkrankung' zu Baseline, Woche 12 • Ergänzende Auswertungen^a <ul style="list-style-type: none"> ○ Deskriptive Auswertung <ul style="list-style-type: none"> ▪ Änderung je Domäne des WPAI: SHP zu Baseline im Studienverlauf (OC) ▪ Domänen des WPAI: SHP im Studienverlauf (OC)

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Auswertung als stetiger Endpunkt: Änderung in den weiteren Domänen des WPAI: SHP zu Baseline, Woche 12 <p><u>Statistische Methoden</u></p> <p>Die Analysen erfolgten auf Basis des RS.</p> <p>Für die Analyse stetiger Endpunkte wurde ein MMRM mit Behandlung, Baseline Score in der jeweiligen Domäne des WPAI: SHP, Region sowie den Interaktionstermen Behandlung*Visite und Baseline Score in der jeweiligen Domäne des WPAI: SHP*Visite als feste Effekte und Patientin bzw. Patient als zufälliger Effekt und einer unstrukturierten Kovarianzmatrix verwendet. Im MMRM wurden die Erhebungen zu Woche 1 (Tag 8), Woche 2 (Tag 15), Woche 4 (Tag 29), Woche 8 (Tag 57) und Woche 12 (Tag 84) berücksichtigt.</p> <p>Fehlende Werte wurden unter einer MAR-Annahme über das MMRM ersetzt.</p> <p>Es wurden die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Analyse, der MW mit SD zu Baseline und zu Woche 12 sowie die Änderung im Vergleich zu Baseline anhand des LS-Schätzers des MW mit SE angegeben. Für den Vergleich der Behandlungsarme wurden die Effektschätzer LS-MW-Differenz mit 95 %-KI und p-Wert sowie Hedges' g mit 95 %-KI dargestellt.</p>
a: Die Ergebnisse der ergänzenden Auswertungen sind in Anhang 4-H dargestellt.	

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

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

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für WPAI: SHP 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
MG0010	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie MG0010 wurde der Endpunkt „WPAI: SHP“ verblindet erhoben. Die Analysen erfolgten auf Basis des RS, das alle randomisierten Patientinnen und Patienten einschloss. Aufgrund der geringen Rücklaufquoten (< 35 %) zu allen Erhebungszeitpunkten in beiden Studienarmen (siehe Tabelle 4-50) ist das ITT-Prinzip nicht adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, konnten nicht identifiziert werden.

Insgesamt ergibt sich für alle Analysen zum Endpunkt „WPAI: SHP“ aufgrund der geringen Rücklaufquoten ein hohes Verzerrungspotenzial.

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

Tabelle 4-50: Ergebnisse für WPAI: SHP 'Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten durch die Erkrankung' Rücklaufquoten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS)

Messzeitpunkt	Zilucoplan ~0,3 mg/kg		Placebo	
	N	Patientinnen und Patienten mit Rücklauf n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Rücklauf n (%)
Baseline	86	30 (34,9)	88	32 (36,4)
Woche 1 (Tag 8)	86	25 (29,1)	88	30 (34,1)
Woche 2 (Tag 15)	86	28 (32,6)	88	28 (31,8)
Woche 4 (Tag 29)	86	27 (31,4)	88	25 (28,4)
Woche 8 (Tag 57)	86	26 (30,2)	88	23 (26,1)
Woche 12 (Tag 84)	86	27 (31,4)	88	23 (26,1)

~: Äquivalenzdosis

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Änderung des WPAI: SHP 'Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten durch die Erkrankung' zu Baseline, Woche 12 (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS)

Studienarm	Baseline		Woche 12		Änderung zu Baseline	Vergleich gegen Placebo	
	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LS-MW (SE)	LS-MW-Differenz ^a [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
Änderung des WPAI: SHP 'Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten durch die Erkrankung' zu Baseline, Woche 12							
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	30	56,67 (27,71)	27	42,59 (28,63)	-13,17 (4,50)	0,63 [-10,95; 12,21] 0,915	0,03 [-0,53; 0,58]
Placebo	32	61,25 (22,11)	23	40,00 (24,12)	-13,80 (4,73)		

~: Äquivalenzdosis. Eine LS-MW-Differenz < 0 zeigt einen Vorteil für Zilucoplan an.

a: Es wurde ein MMRM mit Behandlung, Baseline WPAI: SHP, Region sowie den Interaktionstermen Behandlung*Tag und Baseline WPAI: SHP*Tag als feste Effekte und Studienteilnehmerin bzw. Studienteilnehmer als zufälliger Effekt. Im MMRM wurden die Erhebungen zu Woche 1, 2, 4, 8 und 12 (falls vorhanden) berücksichtigt.

Studie MG0010

Für den Endpunkt „Änderung des WPAI: SHP 'Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten durch die Erkrankung' zu Baseline, Woche 12" zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Zilucoplan und Placebo: LS-MW-Differenz [95 %-KI]: 0,63 [-10,95; 12,21]; p = 0,915. Der LS-MW betrug für den Zilucoplan-Arm -13,17 Punkte und für den Placebo-Arm -13,80 Punkte.

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.

Metaanalyse

Da zum WPAI: SHP nur aus einer Studie Ergebnisse vorliegen, kann keine Metaanalyse durchgeführt werden.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.2.5 Notfalltherapie – RCT

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

Tabelle 4-52: Operationalisierung von Notfalltherapie

Studie	Operationalisierung
MG0009 und MG0010	<p>Der Einsatz einer Notfalltherapie konnte aufgrund einer signifikanten Verschlechterung des klinischen Zustandes der Patientin bzw. des Patienten oder des Risikos einer myasthenen Krise erforderlich sein.</p> <p>Eine Notfalltherapie wurde nach Ermessen der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes eingeleitet. Zur Behandlung waren IVIG, PLEX und SCIG^a vorgesehen.</p> <p><u>Erhebung</u></p> <p>Die Erhebung der Notfalltherapie erfolgte im Rahmen der damit verbundenen Visiten.</p> <p><u>Analysen</u></p> <p>Es wurden die folgenden Analysen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primäre Analysen <ul style="list-style-type: none"> ○ Auswertung als binärer Endpunkt: Notfalltherapie nach 12 Wochen Behandlungszeit und Safety Follow-Up Visite ○ Auswertung als Zeit-bis-Ereignis-Endpunkt: Zeit bis zur ersten Notfalltherapie bis Woche 12 und Safety Follow-Up Visite <p><u>Statistische Methoden</u></p> <p>Die Analysen erfolgten auf Basis des mITT Sets (MG0009) bzw. des RS (MG0010).</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Es wurden die folgenden statistischen Auswertungen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Binäre Endpunkte Für die Analyse binärer Endpunkte wurde eine logistische Regression mit Behandlung als fester Effekt verwendet. Die Signifikanz des Behandlungsunterschieds wurde mit dem Wald Test geprüft. Es wurden die absolute Anzahl und der prozentuale Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis angegeben. Für den Vergleich der Behandlungsarme wurden die Effektschätzer OR, RR sowie absolute RD mit jeweiligem 95 %-KI und entsprechendem p-Wert dargestellt. • Zeit-bis-Ereignis-Endpunkte Für die Analyse der Zeit-bis-Ereignis-Endpunkte wurde ein Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als fester Effekt verwendet. Die Signifikanz des Behandlungsunterschieds wurde mit dem Log-Rank Test geprüft. Patientinnen und Patienten ohne Ereignis wurden zum Zeitpunkt der letzten Erhebung zensiert. Es wurden die absolute Anzahl und der prozentuale Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis sowie die mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen mit 95 %-KI angegeben. Für den Vergleich der Behandlungsarme wurde der Effektschätzer HR mit 95 %-KI und der p-Wert dargestellt.
a: SCIG wurden nur in der Studie MG0009 als Notfalltherapie eingesetzt.	

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 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für QMG in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MG0009	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MG0010	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In den Studien MG0009 und MG0010 wurde der Endpunkt „Notfalltherapie“ verblindet erhoben. Die Analysen erfolgten auf Basis des mITT Sets, das alle randomisierten Patientinnen und Patienten einschloss, die mindestens eine Dosis einer Studienmedikation erhalten haben¹⁸

bzw. auf Basis des RS, das alle randomisierten Patientinnen und Patienten einschloss. Das ITT-Prinzip ist umgesetzt, da alle randomisierten Patientinnen und Patienten gemäß ihrer geplanten Studienmedikation analysiert wurden. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, konnten nicht identifiziert werden.

Insgesamt ergibt sich für alle Analysen zum Endpunkt „Notfalltherapie“ ein niedriges Verzerrungspotenzial.

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

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Notfalltherapie nach 12 Wochen Behandlungszeit und Safety Follow-Up Visite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0009 (mITT Set)

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
Notfalltherapie					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	14	0 (0,0)	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]
Placebo	15	3 (20,0)	ND	ND	ND
~: Äquivalenzdosis. Ein OR > 1, ein RR > 1 sowie eine RD > 0 zeigen einen Vorteil für Zilucoplan.					
a: Es wurde eine logistische Regression mit dem Faktor Behandlung angewendet.					
b: Der p-Wert basiert auf dem Wald Test.					

Tabelle 4-55: Ergebnisse für Notfalltherapie nach 12 Wochen Behandlungszeit und Safety Follow-Up Visite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS)

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
Notfalltherapie					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	86	4 (4,7)	0,38 [0,11; 1,26]	0,41 [0,13; 1,26]	-0,07 [-0,15; 0,01]
Placebo	88	10 (11,4)	0,115	0,118	0,099
~: Äquivalenzdosis. Ein OR > 1, ein RR > 1 sowie eine RD > 0 zeigen einen Vorteil für Zilucoplan.					
a: Es wurde eine logistische Regression mit dem Faktor Behandlung angewendet.					
b: Der p-Wert basiert auf dem Wald Test.					

Studie MG0009

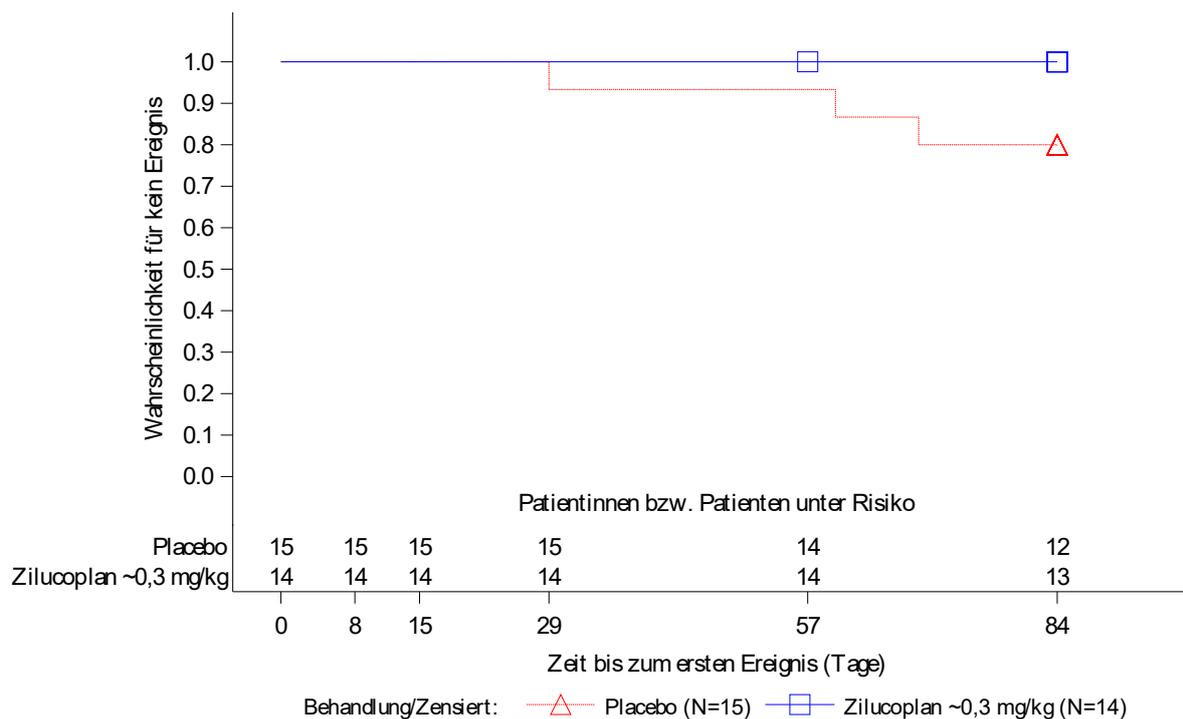
Für den Endpunkt „Notfalltherapie nach 12 Wochen Behandlungszeit und Safety Follow-Up Visite“ konnte kein Effektschätzer berechnet werden, da nur in einem Studienarm Ereignisse aufgetreten waren.

Studie MG0010

Für den Endpunkt „Notfalltherapie nach 12 Wochen Behandlungszeit und Safety Follow-Up Visite“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied für den Vergleich von Zilucoplan und Placebo (4,7 % vs. 11,4 %, RR [95 %-KI]: 0,41 [1,13; 1,26]; p = 0,118).

Tabelle 4-56: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten Notfalltherapie bis Woche 12 und Safety Follow-Up Visite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0009 (mITT Set)

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen (%)	Median (Tage) [95%-KI]	HR ^a [95%-KI] p-Wert
Zeit bis zur ersten Notfalltherapie				
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	14	0	ND [ND; ND]	ND [ND ; ND] ND
Placebo	15	3 (20,0)	ND [ND; ND]	
~: Äquivalenzdosis. Ein HR > 1 zeigt einen Vorteil für Zilucoplan an.				
a: Es wurde ein Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als fester Effekt verwendet. Zugehörige p-Werte wurden mit einem Log-Rank Test berechnet.				

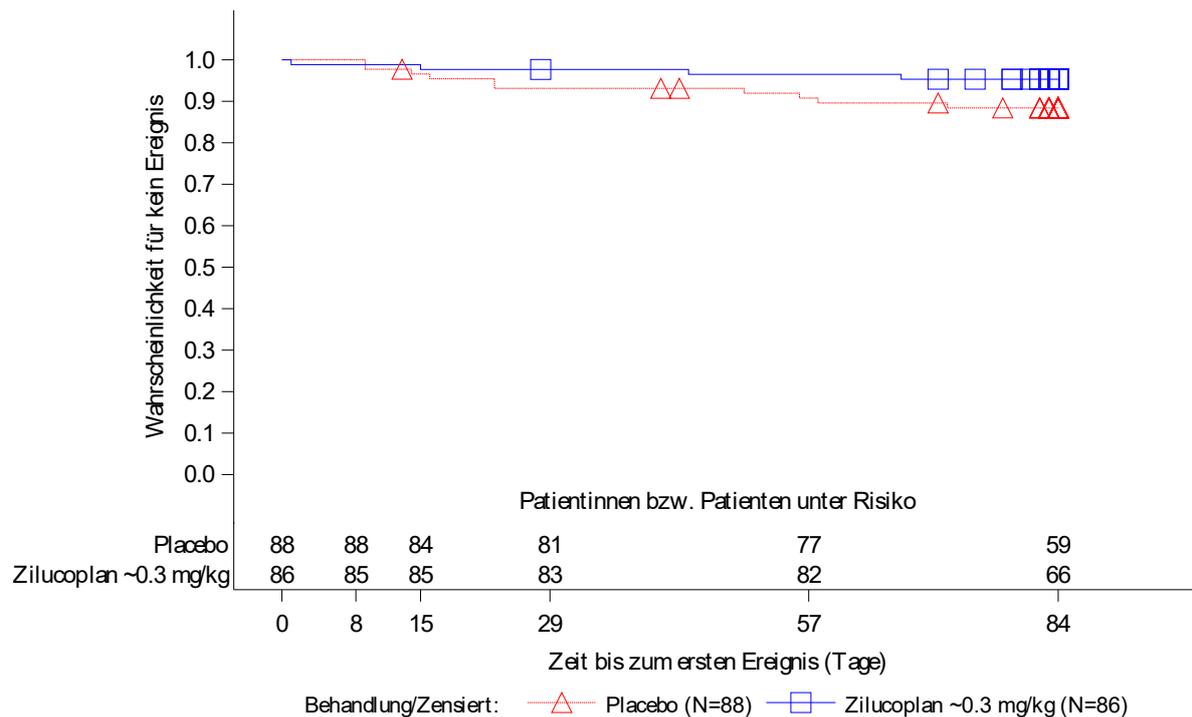


~: Äquivalenzdosis.

Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Notfalltherapie bis Woche 12 und Safety Follow-Up Visite – Studie MG0009 (mITT Set)

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten Notfalltherapie bis Woche 12 und Safety Follow-Up Visite aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS)

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Median (Tage) [95%-KI]	HR ^a [95%-KI] p-Wert
Zeit bis zur ersten Notfalltherapie				
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	86	4 (4,7)	NB [NB; NB]	0,39 [0,12; 1,25] 0,113
Placebo	88	10 (11,4)	NB [NB; NB]	
~: Äquivalenzdosis. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Zilucoplan an.				
a: Es wurde ein Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als fester Effekt verwendet. Zugehörige p-Werte wurden mit einem Log-Rank Test berechnet.				



~: Äquivalenzdosis.

Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Notfalltherapie bis Woche 12 und Safety Follow-Up Visite – Studie MG0010 (RS)

Studie MG0009

Für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Notfalltherapie“ wurde die Berechnung nicht durchgeführt, da mindestens ein Behandlungsarm keine Ereignisse aufweist.

Studie MG0010

Für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Notfalltherapie“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied von Zilucoplan gegenüber Placebo: HR [95 %-KI] 0,39 [0,12; 1,25], $p = 0,113$.

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.

Metaanalyse

Aufgrund der geringen Ereigniszahl in der Studie MG0009 kann keine Metaanalyse durchgeführt werden.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Myasthenia gravis Quality of Life 15 Items - Revised – RCT

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

Tabelle 4-58: Operationalisierung von MG-QoL15r

Studie	Operationalisierung
MG0009 und MG0010	<p>Der patientenberichtete Fragebogen MG-QoL15r ist ein valides, indikationsspezifisches Instrument zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Der Fragebogen untersucht die Mobilität, Symptomatik, das emotionales Wohlbefinden und die allgemeine Zufriedenheit von Patientinnen und Patienten mit MG (35).</p> <p>Der MG-QoL15r umfasst 15 Items. Jedes Item ist auf einer 3-Punkte-Likert-Skala von 0 (überhaupt nicht), 1 (etwas) bis 2 (sehr viel) zu beantworten. Der MG-QoL15r Score ergibt sich durch die Addition der Punkte in den einzelnen Items und nimmt somit Werte zwischen 0 und 30 Punkten an. Ein höherer Wert im MG-QoL15r Score spiegelt eine stärkere Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch die Erkrankung wider (36).</p> <p><u>Erhebung</u></p> <p>Die Erhebung des MG-QoL15r erfolgte zu Baseline und anschließend zu Woche 1 (Tag 8), Woche 2 (Tag 15), Woche 4 (Tag 29), Woche 8 (Tag 57) und Woche 12 (Tag 84). Sofern der Einsatz einer Notfalltherapie erforderlich war, wurde der MG-QoL15r auch im Rahmen der damit verbundenen Visite erhoben.</p> <p><u>Analysen</u></p> <p>Es wurden die folgenden Analysen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primäre Analysen <ul style="list-style-type: none"> ○ Auswertung als binärer Endpunkt: MG-QoL15r Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Baseline), Woche 12 (NRI) [ohne Notfalltherapie] ○ Auswertung als Zeit-bis-Ereignis-Endpunkt: Zeit bis zum ersten MG-QoL15r Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Baseline) bis Woche 12 (OC) • Sensitivitätsanalyse^a: Auswertung auf Basis der OC <ul style="list-style-type: none"> ○ Auswertung als binärer Endpunkt: MG-QoL15r Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Baseline) im Studienverlauf (OC) [ohne Notfalltherapie] • Ergänzende Auswertungen^a <ul style="list-style-type: none"> ○ Auswertung als stetiger Endpunkt <ul style="list-style-type: none"> ▪ Änderung des MG-QoL15r zu Baseline, Woche 12 ▪ Standardisierte AUC der Änderung des MG-QoL15r bis Woche 12 ○ Deskriptive Auswertung <ul style="list-style-type: none"> ▪ Änderung des MG-QoL15r zu Baseline im Studienverlauf (OC) ▪ MG-QoL15r im Studienverlauf (OC) <p><u>Statistische Methoden</u></p> <p>Die Analysen erfolgten auf Basis des mITT Sets (MG0009) bzw. des RS (MG0010).</p> <p>Es wurden die folgenden statistischen Auswertungen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Binäre Endpunkte <p>Für die Analyse binärer Endpunkte wurde eine logistische Regression mit Behandlung als fester Effekt verwendet. Entsprechend der Machbarkeit der statistischen Modelle wurde der</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Baseline MG-QoL15r Score zusätzlich als fester Effekt im Modell berücksichtigt. Die Signifikanz des Behandlungsunterschieds wurde mit dem Wald Test geprüft.</p> <p>Patientinnen und Patienten, die während der Behandlungsphase einen MG-QoL15r Score von 0 erreichten, wurden unabhängig von der damit verbundenen Verbesserung als Responder gewertet. Patientinnen und Patienten, die während der Behandlungsphase eine Notfalltherapie erhalten haben, wurden als Non-Responder gewertet. Fehlende Werte wurden mittels NRI ersetzt.</p> <p>Es wurden die absolute Anzahl und der prozentuale Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis angegeben. Für den Vergleich der Behandlungsarme wurden die Effektschätzer OR, RR sowie absolute RD mit jeweiligem 95 %-KI und entsprechendem p-Wert dargestellt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit-bis-Ereignis-Endpunkte <p>Für die Analyse der Zeit-bis-Ereignis-Endpunkte wurde ein Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als fester Effekt verwendet. Die Signifikanz des Behandlungsunterschieds wurde mit dem Log-Rank Test geprüft.</p> <p>Patientinnen und Patienten ohne Ereignis wurden zum Zeitpunkt der letzten Erhebung zensiert. Patientinnen und Patienten, die während der Behandlungsphase eine Notfalltherapie erhalten haben, wurden zum Zeitpunkt der Verabreichung der Notfalltherapie zensiert.</p> <p>Es wurden die absolute Anzahl und der prozentuale Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis sowie die mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen mit 95 %-KI angegeben. Für den Vergleich der Behandlungsarme wurde der Effektschätzer HR mit 95 %-KI und der p-Wert dargestellt.</p> • Stetige Endpunkte <p>Für die Analyse stetige Endpunkte wurde ein MMRM mit Behandlung, Baseline MG-QoL15r Score, Region sowie den Interaktionstermen Behandlung*Visite und Baseline MG-QoL15r Score*Visite als feste Effekte und Patientin bzw. Patient als zufälliger Effekt und einer unstrukturierten Kovarianzmatrix verwendet. Im MMRM wurden die Erhebungen zu Woche 1 (Tag 8), Woche 2 (Tag 15), Woche 4 (Tag 29), Woche 8 (Tag 57) und Woche 12 (Tag 84) berücksichtigt.</p> <p>Fehlende Werte wurden unter einer MAR-Annahme über das MMRM ersetzt.</p> <p>Es wurden die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Analyse, der MW mit SD zu Baseline und zu Woche 12 sowie die Änderung im Vergleich zu Baseline anhand des LS-Schätzers des MW mit SE angegeben. Für den Vergleich der Behandlungsarme wurden die Effektschätzer LS-MW-Differenz mit 95 %-KI und p-Wert sowie Hedges' g mit 95 %-KI dargestellt.</p> <p>Zudem wurde eine ANCOVA mit Behandlung, Baseline MG-QoL15r Score, Region und Dauer der Behandlung in Tagen als feste Effekte und Patientin bzw. Patient als zufälliger Effekt zur Auswertung der AUC verwendet. Die AUC wurde mittels linearer Trapezregel bis zur letztverfügbaren Beobachtung bzw. bis zum letztverfügbaren Zeitpunkt innerhalb der Behandlungsphase von 12 Wochen berechnet und auf die patientenindividuelle maximal mögliche AUC standardisiert. Die standardisierte AUC nahm damit Werte zwischen 0 und 1 an, wobei ein höherer Wert eine stärkere Verbesserung des durch den MG-QoL15r quantifizierten Lebensqualitätszustandes anzeigt.</p> <p>Es wurden die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Analyse sowie die standardisierte AUC anhand des MW mit SD und des LS-Schätzers des MW mit SE angegeben. Für den Vergleich der Behandlungsarme wurden die Effektschätzer LS-MW-Differenz mit 95 %-KI und p-Wert sowie Hedges' g mit 95 %-KI dargestellt.</p>
	a: Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse und der ergänzenden Auswertungen sind in Anhang 4-H dargestellt.

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

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

Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für MG-QoL15r in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MG0009	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MG0010	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In den Studien MG0009 und MG0010 wurde der Endpunkt „MG-QoL15r“ verblindet erhoben. Die Analysen erfolgten auf Basis des mITT Sets, das alle randomisierten Patientinnen und Patienten einschloss, die mindestens eine Dosis einer Studienmedikation erhalten haben¹⁸ bzw. auf Basis des RS, das alle randomisierten Patientinnen und Patienten einschloss. Das ITT-Prinzip ist umgesetzt, da alle randomisierten Patientinnen und Patienten gemäß ihrer geplanten Studienmedikation analysiert wurden. In beiden Studien lag die Rücklaufquote in beiden Studienarmen zu allen Erhebungszeitpunkten bei über 83 % (siehe Tabelle 4-60 und Tabelle 4-61). Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, konnten nicht identifiziert werden.

Insgesamt ergibt sich für alle Analysen zum Endpunkt „MG-QoL15r“ ein niedriges Verzerrungspotenzial.

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

Tabelle 4-60: Ergebnisse für MG-QoL15r Rücklaufquoten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0009 (mITT Set)

Messzeitpunkt	Zilucoplan ~0,3 mg/kg		Placebo	
	N	Patientinnen und Patienten mit Rücklauf n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Rücklauf n (%)
Baseline	14	14 (100)	15	15 (100)
Woche 1 (Tag 8)	14	14 (100)	15	15 (100)

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

Messzeitpunkt	Zilucoplan ~0,3 mg/kg		Placebo	
	N	Patientinnen und Patienten mit Rücklauf n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Rücklauf n (%)
Woche 2 (Tag 15)	14	14 (100)	15	15 (100)
Woche 4 (Tag 29)	14	14 (100)	15	15 (100)
Woche 8 (Tag 57)	14	13 (92,9)	15	15 (100)
Woche 12 (Tag 84)	14	13 (92,9)	15	15 (100)
~: Äquivalenzdosis				

Tabelle 4-61: Ergebnisse für MG-QoL15r Rücklaufquoten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS)

Messzeitpunkt	Zilucoplan ~0,3 mg/kg		Placebo	
	N	Patientinnen und Patienten mit Rücklauf n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Rücklauf n (%)
Baseline	86	86 (100)	88	88 (100)
Woche 1 (Tag 8)	86	80 (93,0)	88	86 (97,7)
Woche 2 (Tag 15)	86	82 (95,3)	88	82 (93,2)
Woche 4 (Tag 29)	86	79 (91,9)	88	75 (85,2)
Woche 8 (Tag 57)	86	77 (89,5)	88	76 (86,4)
Woche 12 (Tag 84)	86	78 (90,7)	88	73 (83,0)
~: Äquivalenzdosis				

Tabelle 4-62: Ergebnisse für MG-QoL15r Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Baseline), Woche 12 (NRI) [ohne Notfalltherapie] aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0009 (mITT Set)

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
MG-QoL15r Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte)					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	14	8 (57,1)	2,65 [0,58; 12,04] 0,207	1,87 [0,81; 4,32] 0,143	0,23 [-0,13; 0,59] 0,205
Placebo	15	5 (33,3)			
~: Äquivalenzdosis. Ein OR > 1, ein RR > 1 sowie eine RD > 0 zeigen einen Vorteil für Zilucoplan.					
a: Es wurde eine logistische Regression mit den Faktoren Behandlung und Baseline MG-QoL15r angewendet. b: Der p-Wert basiert auf dem Wald Test.					

Tabelle 4-63: Ergebnisse für MG-QoL15r Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Baseline), Woche 12 (NRI) [ohne Notfalltherapie] aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS)

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
MG-QoL15r Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte)					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	86	42 (48,8)	1,79 [0,97; 3,31]	1,39 [0,98; 1,98]	0,14 [0,00; 0,29]
Placebo	88	31 (35,2)	0,063	0,068	0,054
~: Äquivalenzdosis. Ein OR > 1, ein RR > 1 sowie eine RD > 0 zeigen einen Vorteil für Zilucoplan.					
a: Es wurde eine logistische Regression mit dem Faktor Behandlung angewendet.					
b: Der p-Wert basiert auf dem Wald Test.					

Studie MG0009

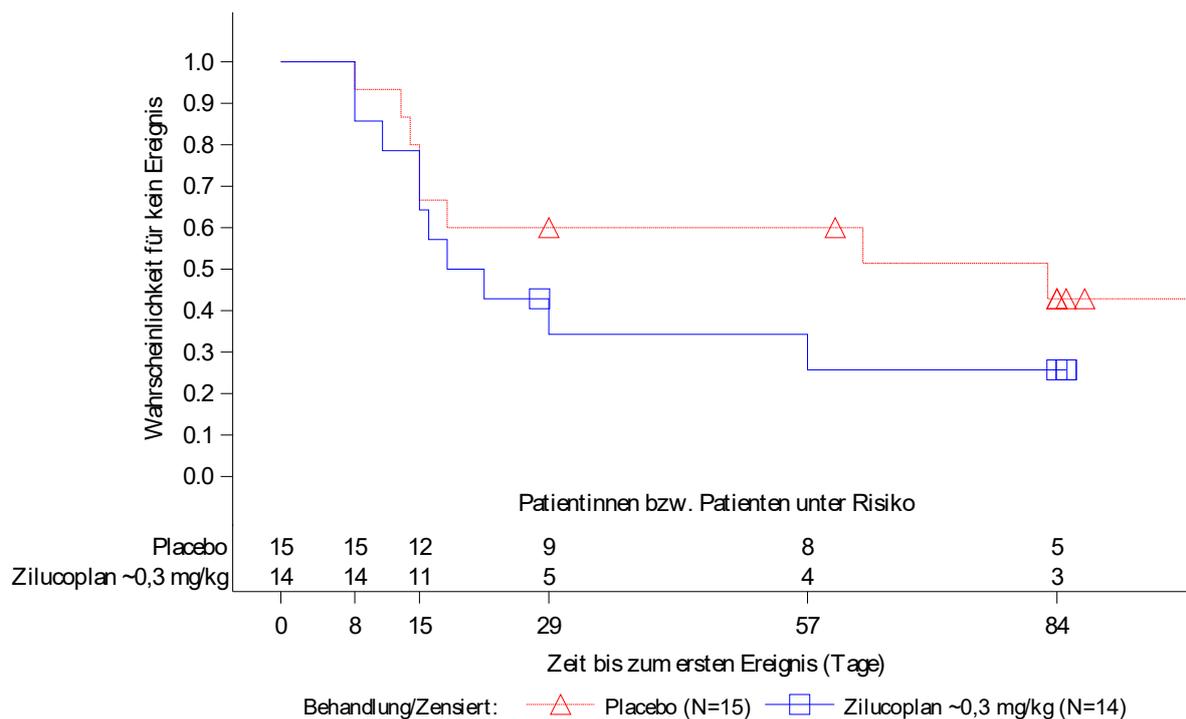
Für den Endpunkt „MG-QoL15r Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte), Woche 12“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied für den Vergleich zwischen Zilucoplan und Placebo (57,1 % vs. 33,3 %, RR [95 %-KI]: 1,87 [0,81; 4,32]; p = 0,143).

Studie MG0010

Für den Endpunkt „MG-QoL15r Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte), Woche 12“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied für den Vergleich zwischen Zilucoplan und Placebo (48,8 % vs. 35,2 %, RR [95 %-KI]: 1,39 [0,98; 1,98]; p = 0,068).

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten MG-QoL15r Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Baseline) bis Woche 12 (OC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0009 (mITT Set)

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Median (Tage) [95%-KI]	HR ^a [95%-KI] p-Wert
Zeit bis zum ersten MG-QoL15r Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte im Vergleich zu Baseline)				
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	14	10 (71,4)	20,00 [11,00; NB]	1,63 [0,64; 4,16] 0,307
Placebo	15	8 (53,3)	83,00 [14,00; NB]	
~: Äquivalenzdosis. Ein HR > 1 zeigt einen Vorteil für Zilucoplan an.				
a: Es wurde ein Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als fester Effekt verwendet. Zugehörige p-Werte wurden mit einem Log-Rank-Test berechnet.				

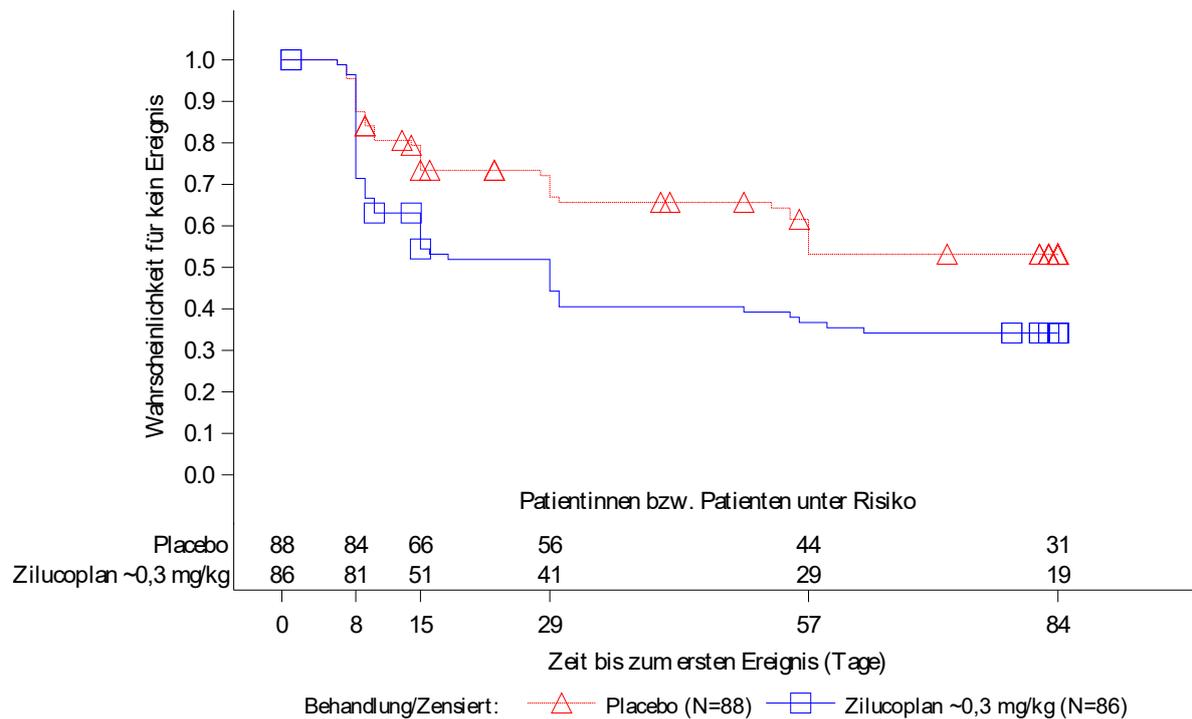


~: Äquivalenzdosis.

Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten MG-QoL15r Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Baseline) bis Woche 12 (OC) – Studie MG0009 (mITT Set)

Tabelle 4-65: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten MG-QoL15r Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Baseline) bis Woche 12 (OC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS)

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Median (Tage) [95%-KI]	HR ^a [95%-KI] p-Wert
Zeit bis zum ersten MG-QoL15r Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte im Vergleich zu Baseline)				
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	86	54 (62,8)	29,00 [15,00; 50,00]	1,76 [1,16; 2,66] 0,008
Placebo	88	38 (43,2)	NB [57,00; NB]	
~: Äquivalenzdosis. Ein HR > 1 zeigt einen Vorteil für Zilucoplan an.				
a: Es wurde ein Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als fester Effekt verwendet. Zugehörige p-Werte wurden mit einem Log-Rank-Test berechnet.				



~: Äquivalenzdosis.

Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten MG-QoL15r Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Baseline) bis Woche 12 (OC) – Studie MG0010 (RS)

Studie MG0009

Für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MG-QoL15r Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte im Vergleich zu Baseline)“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied von Zilucoplan gegenüber Placebo: HR [95 %-KI] 1,63 [0,64; 4,16], $p = 0,307$. Dabei betrug die mediane Zeit (in Tagen) bis zum „MG-QoL15r Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte im Vergleich zu Baseline)“ für Zilucoplan: Median [95 %-KI] 20,00 [11,00; NB] und für Placebo: Median [95 %-KI] 83,00 [14,00; NB].

Studie MG0010

Für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MG-QoL15r Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte im Vergleich zu Baseline)“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Zilucoplan gegenüber Placebo: HR [95 %-KI] 1,76 [1,16; 2,66], $p = 0,008$.

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.

Metaanalyse

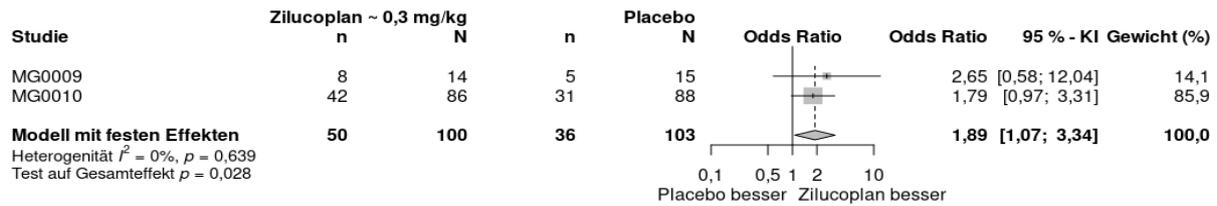


Abbildung 4-15: Forest-Plot (OR [95 %-KI]) für MG-QoL15r Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Baseline), Woche 12 (NRI) [ohne Notfalltherapie] aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo

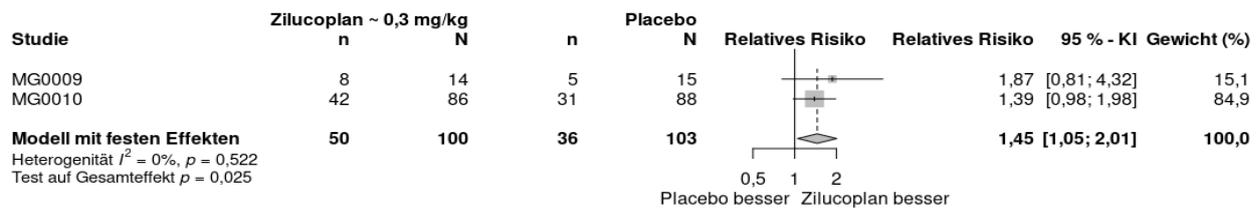


Abbildung 4-16: Forest-Plot (RR [95 %-KI]) für MG-QoL15r Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Baseline), Woche 12 (NRI) [ohne Notfalltherapie] aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo

Für den Endpunkt „MG-QoL15r Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte), Woche 12“ zeigte sich in der Metaanalyse bei homogener Datenlage ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Zilucoplan gegenüber Placebo (RR [95 %-KI]: 1,45 [1,05; 2,01]; $p = 0,025$).

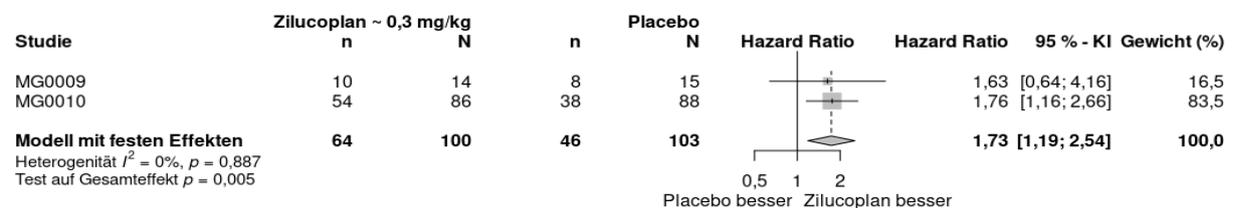


Abbildung 4-17: Forest-Plot (HR [95 %-KI]) für Zeit bis zum ersten MG-QoL15r Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Baseline) bis Woche 12 (OC) aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo

Für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MG-QoL15r Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte im Vergleich zu Baseline)“ zeigte sich in der Metaanalyse bei homogener Datenlage ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Zilucoplan gegenüber Placebo (HR [95 %-KI]: 1,73 [1,19; 2,54]; $p = 0,005$).

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.4 Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse – RCT**4.3.1.3.1.4.1 Übersicht der unerwünschten Ereignisse – RCT**

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

Tabelle 4-66: Operationalisierung von Übersicht der UE

Studie	Operationalisierung
MG0009 und MG0010	<p>Ein UE ist jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das nach Verabreichung mindestens einer Dosis einer Studienmedikation bei Patientinnen und Patienten auftritt und dabei nicht zwingend in einem kausalen Zusammenhang mit der Einnahme des Prüfpräparats steht.</p> <p>Es wurden behandlungsbedingte UE betrachtet, d. h. alle UE, die ab der ersten Dosis einer Studienmedikation bis einschließlich zur letzten Visite zu Woche 12 (Tag 84) bzw. zum Safety Follow-Up auftraten.</p> <p>Alle UE wurden nach MedDRA Version 24.0 kodiert. Die Einstufung des Schweregrads erfolgte standardisiert anhand vorgegebener Kriterien gemäß CTCAE durch die Prüffärztin bzw. den Prüffarzt^a.</p> <p>Anhand der CTCAE-Grade wurden die UE kategorisiert als</p> <ul style="list-style-type: none"> • Milde UE: UE mit CTCAE-Grad 1, • Moderate UE: UE mit CTCAE-Grad 2, • Schwere UE: UE mit CTCAE-Grad ≥ 3. <p>Als SUE wurde jedes UE eingestuft, das zum Tod führte, lebensbedrohend war, eine Hospitalisierung oder die Verlängerung einer Hospitalisierung erforderte, zu einer anhaltenden oder erheblichen Behinderung/Invalidität führte oder in einer kongenitalen Anomalie oder einem Geburtsfehler resultierte.</p> <p><u>Erhebung</u></p> <p>Die Erhebung der UE erfolgte zu Baseline und anschließend zu Woche 1 (Tag 8), Woche 2 (Tag 15), Woche 4 (Tag 29), Woche 8 (Tag 57) und Woche 12 (Tag 84). Sofern der Einsatz einer Notfalltherapie erforderlich war, wurden UE auch im Rahmen der damit verbundenen Visite erhoben. Für Patientinnen und Patienten, die nicht an der Extensionsphase (MG0009) bzw. OLE (MG0010) teilnahmen oder die jeweilige Studie vorzeitig abbrachen, wurden SUE abschließend im Rahmen des Safety Follow-Up^b erhoben.</p> <p><u>Analysen</u></p> <p>Es wurden die folgenden Analysen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primäre Analyse <ul style="list-style-type: none"> ○ Auswertung als binärer Endpunkt <ul style="list-style-type: none"> ▪ UE (Gesamt) ▪ UE differenziert nach Schweregrad - Schwere UE ▪ SUE ▪ UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten ▪ UE, die zum Tod führten • Ergänzende Auswertung^c <ul style="list-style-type: none"> ○ Auswertung als binärer Endpunkt <ul style="list-style-type: none"> ▪ UE differenziert nach Schweregrad <ul style="list-style-type: none"> • Milde UE • Moderate UE ▪ UE, bei denen erkrankungsbezogene Ereignisse unberücksichtigt blieben^d <ul style="list-style-type: none"> • UE (Gesamt)

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Schwere UE • SUE <p><u>Statistische Methoden</u></p> <p>Die Analysen erfolgten auf Basis des SS.</p> <p>Für die Analyse binärer Endpunkte wurde eine logistische Regression mit Behandlung als fester Effekt verwendet. Die Signifikanz des Behandlungsunterschieds wurde mit dem Wald Test geprüft.</p> <p>Es wurden die absolute Anzahl und der prozentuale Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis angegeben. Für den Vergleich der Behandlungsarme wurden die Effektschätzer OR, RR sowie absolute RD mit jeweiligem 95 %-KI und entsprechendem p-Wert dargestellt.</p>
<p>a: Lag keine Einstufung des Schweregrads gemäß CTCAE durch die Prüferin bzw. den Prüfer vor, wurde das UE als schwer eingestuft.</p> <p>b: In den im vorliegenden Modul 4A dargestellten Auswertungen der SUE wurden Ereignisse, die im Rahmen des Safety Follow-Up auftraten, berücksichtigt. Nach der letzten Visite zu Woche 12 (Tag 48) bis zum Ende des Safety Follow-Up wurden nur sehr wenige zusätzliche SUE beobachtet, die keinen Einfluss auf die Ergebnisse der Auswertungen der SUE haben. In einer Auswertung bis Woche 12 (Tag 48), ohne Berücksichtigung dieser zusätzlichen SUE, zeigten sich keine Unterschiede zu den hier vorgelegten Auswertungen.</p> <p>c: Die Ergebnisse der ergänzenden Auswertung sind in Anhang 4-H dargestellt.</p> <p>d: Die in der Auswertung ausgeschlossenen erkrankungsbezogenen Ereignisse wurden post hoc selektiert. Alle potenziell erkrankungsbezogenen Ereignisse sind in Anhang 4-G aufgelistet.</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 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Übersicht der UE 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
MG0009	niedrig	Ja	ja	ja	ja	niedrig
MG0010	niedrig	Ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In den Studien MG0009 und MG0010 wurden UE verblindet erhoben. Die Analysen erfolgten auf Basis des SS, das alle randomisierten Patientinnen und Patienten einschloss, die mindestens eine Dosis einer Studienmedikation erhalten haben. Da nahezu alle in die Studien randomisierten Patientinnen und Patienten behandelt wurden¹⁷, ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, konnten nicht identifiziert werden.

Insgesamt ergibt sich für alle Analysen zu UE ein niedriges Verzerrungspotenzial.

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

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Übersicht der UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0009 (SS)

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
UE (Gesamt)					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	14	12 (85,7)	0,43 [0,03; 5,33]	0,92 [0,71; 1,18]	-0,08 [-0,30; 0,15]
Placebo	15	14 (93,3)	0,510	0,509	0,502
UE differenziert nach Schweregrad - Schwere UE					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	14	4 (28,6)	1,10 [0,22; 5,61]	1,07 [0,33; 3,48]	0,02 [-0,31; 0,34]
Placebo	15	4 (26,7)	0,909	0,909	0,909
SUE					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	14	5 (35,7)	2,22 [0,42; 11,83]	1,79 [0,52; 6,12]	0,16 [-0,17; 0,48]
Placebo	15	3 (20,0)	0,349	0,356	0,339
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	14	0	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]
Placebo	15	1 (6,7)	ND	ND	ND
UE, die zum Tod führten					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	14	0	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]
Placebo	15	0	ND	ND	ND

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

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
~: Äquivalenzdosis. Ein OR < 1, ein RR < 1 sowie eine RD < 0 zeigen einen Vorteil für Zilucoplan.					
a: Es wurde eine logistische Regression mit Behandlung als festem Effekt verwendet.					
b: Der p-Wert basiert auf dem Wald Test.					

Tabelle 4-69: Ergebnisse für Übersicht der UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (SS)

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
UE (Gesamt)					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	86	66 (76,7)	1,38 [0,70; 2,73]	1,09 [0,91; 1,30]	0,06 [-0,07; 0,19]
Placebo	88	62 (70,5)	0,348	0,348	0,345
UE differenziert nach Schweregrad - Schwere UE					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	86	10 (11,6)	0,92 [0,37; 2,30]	0,93 [0,42; 2,08]	-0,01 [-0,11; 0,09]
Placebo	88	11 (12,5)	0,860	0,860	0,860
SUE					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	86	11 (12,8)	0,85 [0,36; 2,01]	0,87 [0,41; 1,83]	-0,02 [-0,12; 0,08]
Placebo	88	13 (14,8)	0,705	0,705	0,704
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	86	4 (4,7)	4,24 [0,46; 38,76]	4,09 [0,47; 35,89]	0,04 [-0,01; 0,08]
Placebo	88	1 (1,1)	0,200	0,203	0,166
UE, die zum Tod führten					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	86	1 (1,2)	1,02 [0,06; 16,63]	1,02 [0,07; 16,10]	0,00 [-0,03; 0,03]
Placebo	88	1 (1,1)	0,987	0,987	0,987
~: Äquivalenzdosis. Ein OR < 1, ein RR < 1 sowie eine RD < 0 zeigen einen Vorteil für Zilucoplan.					
a: Es wurde eine logistische Regression mit Behandlung als festem Effekt verwendet.					
b: Der p-Wert basiert auf dem Wald Test.					

Studie MG0009

Für den Endpunkt „UE (Gesamt)“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Zilucoplan-Arm und dem Placebo-Arm (85,7 % vs. 93,3 %, RR [95 %-KI]: 0,92 [0,71; 1,18]; $p = 0,509$).

Für den Endpunkt „Schwere UE“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Zilucoplan-Arm und dem Placebo-Arm (28,6 % vs. 26,7 %, RR [95 %-KI]: 1,07 [0,33; 3,48]; $p = 0,909$).

Für den Endpunkt „SUE“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Zilucoplan-Arm und dem Placebo-Arm (35,7 % vs. 20,0 %, RR [95 %-KI]: 1,79 [0,52; 6,12]; $p = 0,356$).

UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, traten nur bei einem Patienten im Placebo-Arm auf.

UE, die zum Tod führten, traten nicht auf.

Studie MG0010

Für den Endpunkt „UE (Gesamt)“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Zilucoplan-Arm und dem Placebo-Arm (76,7 % vs. 70,5 %, RR [95 %-KI]: 1,09 [0,91; 1,30]; $p = 0,348$).

Für den Endpunkt „Schwere UE“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Zilucoplan-Arm und dem Placebo-Arm (11,6 % vs. 12,5 %, RR [95 %-KI]: 0,93 [0,42; 2,08]; $p = 0,860$).

Für den Endpunkt „SUE“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Zilucoplan-Arm und dem Placebo-Arm (12,8 % vs. 14,8 %, RR [95 %-KI]: 0,87 [0,41; 1,83]; $p = 0,705$).

Für den Endpunkt „UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Zilucoplan-Arm und dem Placebo-Arm (4,7 % vs. 1,1 %, RR [95 %-KI]: 4,09 [0,47; 35,89]; $p = 0,203$).

Für den Endpunkt „UE, die zum Tod führten“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Zilucoplan-Arm und dem Placebo-Arm (1,2 % vs. 1,1 %, RR [95 %-KI]: 1,02 [0,07; 16,10]; $p = 0,987$).

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.

Metaanalyse

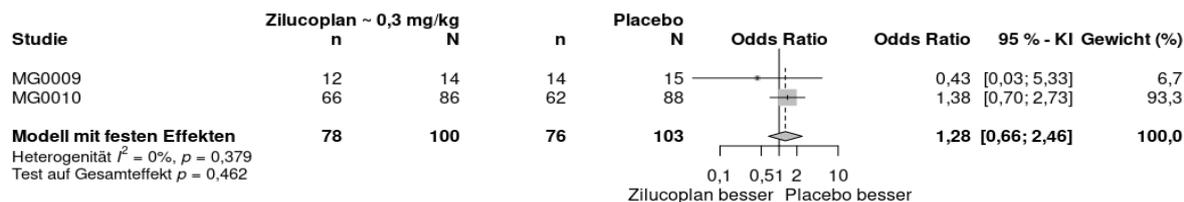


Abbildung 4-18: Forest-Plot (OR [95 %-KI]) für UE (Gesamt) aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo

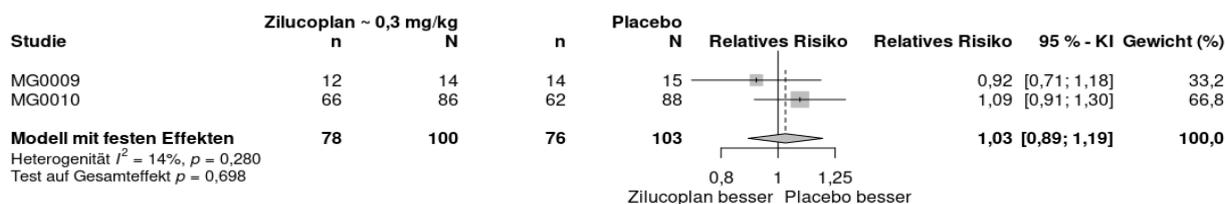


Abbildung 4-19: Forest-Plot (RR [95 %-KI]) für UE (Gesamt) aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo

Für den Endpunkt „UE (Gesamt)“ zeigte sich in der Metaanalyse bei homogener Datenlage kein statistisch signifikanter Unterschied für den Vergleich zwischen Zilucoplan und Placebo (RR [95 %-KI]: 1,03 [0,89; 1,19]; $p = 0,698$).

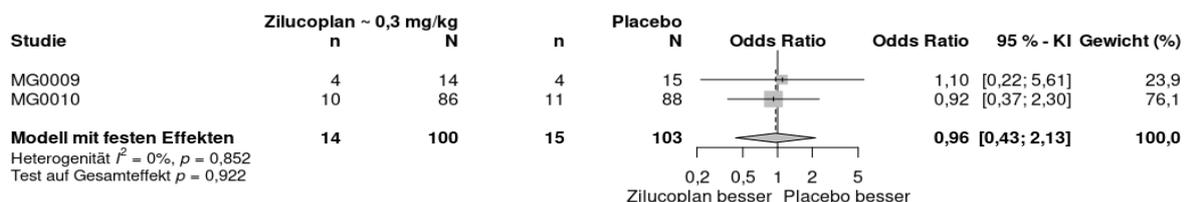


Abbildung 4-20: Forest-Plot (OR [95 %-KI]) für Schwere UE aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo

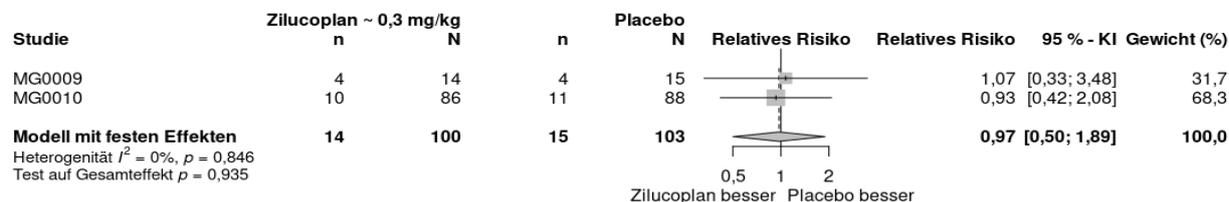


Abbildung 4-21: Forest-Plot (RR [95 %-KI]) für Schwere UE aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo

Für den Endpunkt „Schwere UE“ zeigte sich in der Metaanalyse bei homogener Datenlage kein statistisch signifikanter Unterschied für den Vergleich zwischen Zilucoplan und Placebo (RR [95 %-KI]: 0,97 [0,50; 1,89]; $p = 0,935$).

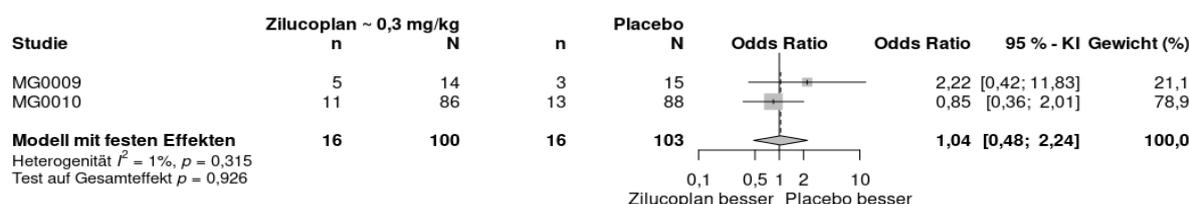


Abbildung 4-22: Forest-Plot (OR [95 %-KI]) für SUE aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo

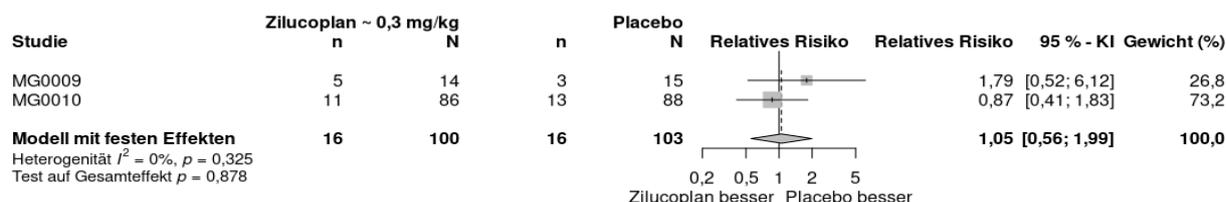


Abbildung 4-23: Forest-Plot (RR [95 %-KI]) für SUE aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo

Für den Endpunkt „SUE“ zeigte sich in der Metaanalyse bei homogener Datenlage kein statistisch signifikanter Unterschied für den Vergleich zwischen Zilucoplan und Placebo (RR [95 %-KI]: 1,05 [0,56; 1,99]; $p = 0,878$).

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.4.2 Detaildarstellung der unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT – RCT

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

Tabelle 4-70: Operationalisierung von Detaildarstellung der UE nach SOC und PT

Studie	Operationalisierung
MG0009 und MG0010	<p>Ein UE ist jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das nach Verabreichung mindestens einer Dosis einer Studienmedikation bei Patientinnen und Patienten auftritt und dabei nicht zwingend in einem kausalen Zusammenhang mit der Einnahme des Prüfpräparats steht.</p> <p>Es wurden behandlungsbedingte UE betrachtet, d. h. alle UE, die ab der ersten Dosis einer Studienmedikation bis einschließlich zur letzten Visite zu Woche 12 (Tag 84) bzw. zum Safety Follow-Up auftraten.</p> <p>Alle UE wurden nach MedDRA Version 24.0 kodiert. Die Einstufung des Schweregrads erfolgte standardisiert anhand vorgegebener Kriterien gemäß CTCAE durch die Prüffärztin bzw. den Prüffarzt^a.</p> <p>Schwere UE wurden definiert als UE mit CTCAE-Grad ≥ 3. Als SUE wurde jedes UE eingestuft, das zum Tod führte, lebensbedrohend war, eine Hospitalisierung oder die Verlängerung einer Hospitalisierung erforderte, zu einer anhaltenden oder erheblichen Behinderung/Invalidität führte oder in einer kongenitalen Anomalie oder einem Geburtsfehler resultierte.</p> <p><u>Erhebung</u></p> <p>Die Erhebung der UE erfolgte zu Baseline und anschließend zu Woche 1 (Tag 8), Woche 2 (Tag 15), Woche 4 (Tag 29), Woche 8 (Tag 57) und Woche 12 (Tag 84). Sofern der Einsatz einer Notfalltherapie erforderlich war, wurden UE auch im Rahmen der damit verbundenen Visite</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>erhoben. Für Patientinnen und Patienten, die nicht an der Extensionsphase (MG0009) bzw. OLE (MG0010) teilnahmen oder die jeweilige Studie vorzeitig abbrachen, wurden SUE abschließend im Rahmen des Safety Follow-Up^b erhoben.</p> <p><u>Analysen</u></p> <p>Es wurden die folgenden Analysen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primäre Analyse <ul style="list-style-type: none"> ○ Auswertung als binärer Endpunkt <ul style="list-style-type: none"> ▪ UE nach SOC und PT mit $\geq 10\%$ Inzidenz an Patientinnen bzw. Patienten in mindestens einem Behandlungsarm ▪ Schwere UE nach SOC und PT mit $\geq 5\%$ Inzidenz an Patientinnen bzw. Patienten in mindestens einem Behandlungsarm ▪ SUE nach SOC und PT mit $\geq 5\%$ Inzidenz an Patientinnen bzw. Patienten in mindestens einem Behandlungsarm • Ergänzende Auswertung^c <ul style="list-style-type: none"> ○ Deskriptive Auswertung: UE nach SOC und PT, die zum Abbruch der Studienmedikation führten <p><u>Statistische Methoden</u></p> <p>Die Analysen erfolgten auf Basis des SS.</p> <p>Für die Analyse binärer Endpunkte wurde eine logistische Regression mit Behandlung als fester Effekt verwendet. Die Signifikanz des Behandlungsunterschieds wurde mit dem Wald Test geprüft.</p> <p>Es wurden die absolute Anzahl und der prozentuale Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis angegeben. Für den Vergleich der Behandlungsarme wurden die Effektschätzer OR, RR sowie absolute RD mit jeweiligem 95 %-KI und entsprechendem p-Wert dargestellt.</p>
<p>a: Lag keine Einstufung des Schweregrads gemäß CTCAE durch die Prüffärztin bzw. den Prüfarzt vor, wurde das UE als schwer eingestuft.</p> <p>b: In den im vorliegenden Modul 4A dargestellten Auswertungen der SUE wurden Ereignisse, die im Rahmen des Safety Follow-Up auftraten, berücksichtigt. Nach der letzten Visite zu Woche 12 (Tag 48) bis zum Ende des Safety Follow-Up wurden nur sehr wenige zusätzliche SUE beobachtet, die keinen Einfluss auf die Ergebnisse der Auswertungen der SUE haben. In einer Auswertung bis Woche 12 (Tag 48), ohne Berücksichtigung dieser zusätzlichen SUE, zeigten sich keine Unterschiede zu den hier vorgelegten Auswertungen.</p> <p>c: Die Ergebnisse der ergänzenden Auswertung sind in Anhang 4-H dargestellt.</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 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Detaildarstellung der UE nach SOC und PT 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
MG0009	niedrig	Ja	ja	ja	ja	niedrig
MG0010	niedrig	Ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In den Studien MG0009 und MG0010 wurden UE verblindet erhoben. Die Analysen erfolgten auf Basis des SS, das alle randomisierten Patientinnen und Patienten einschloss, die mindestens eine Dosis einer Studienmedikation erhalten haben. Da nahezu alle in die Studien randomisierten Patientinnen und Patienten behandelt wurden¹⁷, ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, konnten nicht identifiziert werden.

Insgesamt ergibt sich für alle Analysen zu UE ein niedriges Verzerrungspotenzial.

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

Tabelle 4-72: Ergebnisse für Detaildarstellung der UE nach SOC und PT mit ≥ 10 % Inzidenz an Patientinnen bzw. Patienten in mindestens einem Behandlungsarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0009 (SS)

SOC PT Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	14	3 (21,4)	0,75 [0,14; 4,17]	0,80 [0,22; 2,97]	-0,05 [-0,36; 0,26]
Placebo	15	4 (26,7)	0,742	0,743	0,741
Blauer Fleck an der Injektionsstelle					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	14	0	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]
Placebo	15	2 (13,3)	ND	ND	ND

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

SOC PT Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	14	2 (14,3)	1,08 [0,13; 8,95]	1,07 [0,17; 6,61]	0,01 [-0,24; 0,26]
Placebo	15	2 (13,3)	0,941	0,941	0,941
Dyspnoe					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	14	0	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]
Placebo	15	2 (13,3)	ND	ND	ND
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	14	5 (35,7)	1,53 [0,31; 7,44]	1,34 [0,45; 4,00]	0,09 [-0,25; 0,43]
Placebo	15	4 (26,7)	0,600	0,601	0,598
Kontaktdermatitis					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	14	2 (14,3)	2,33 [0,19; 29,04]	2,14 [0,22; 21,10]	0,08 [-0,15; 0,30]
Placebo	15	1 (6,7)	0,510	0,514	0,502
Pruritus					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	14	0	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]
Placebo	15	2 (13,3)	ND	ND	ND
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	14	1 (7,1)	0,50 [0,04; 6,22]	0,54 [0,05; 5,28]	-0,06 [-0,28; 0,16]
Placebo	15	2 (13,3)	0,590	0,593	0,579
Erkrankungen des Nervensystems					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	14	5 (35,7)	0,37 [0,08; 1,67]	0,60 [0,26; 1,35]	-0,24 [-0,60; 0,11]
Placebo	15	9 (60,0)	0,196	0,212	0,177
Kopfschmerzen					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	14	3 (21,4)	0,75 [0,14; 4,17]	0,80 [0,22; 2,97]	-0,05 [-0,36; 0,26]
Placebo	15	4 (26,7)	0,742	0,743	0,741
Myasthenia gravis					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	14	1 (7,1)	0,31 [0,03; 3,38]	0,36 [0,04; 3,04]	-0,13 [-0,37; 0,11]
Placebo	15	3 (20,0)	0,335	0,346	0,300

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

SOC PT Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
Schwindelgefühl					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	14	0	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]
Placebo	15	4 (26,7)	ND	ND	ND
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	14	2 (14,3)	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]
Placebo	15	0	ND	ND	ND
Plattenepithelkarzinom					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	14	2 (14,3)	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]
Placebo	15	0	ND	ND	ND
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	14	6 (42,9)	3,00 [0,58; 15,61]	2,14 [0,66; 6,97]	0,23 [-0,10; 0,56]
Placebo	15	3 (20,0)	0,192	0,205	0,173
Psychiatrische Erkrankungen					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	14	3 (21,4)	1,09 [0,18; 6,58]	1,07 [0,26; 4,45]	0,01 [-0,28; 0,31]
Placebo	15	3 (20,0)	0,924	0,924	0,924
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenenerkrankungen					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	14	2 (14,3)	0,67 [0,09; 4,73]	0,71 [0,14; 3,66]	-0,06 [-0,33; 0,22]
Placebo	15	3 (20,0)	0,685	0,687	0,682
Gelenkschwellung					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	14	0	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]
Placebo	15	2 (13,3)	ND	ND	ND
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	14	1 (7,1)	0,31 [0,03; 3,38]	0,36 [0,04; 3,04]	-0,13 [-0,37; 0,11]
Placebo	15	3 (20,0)	0,335	0,346	0,300
Untersuchungen					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	14	3 (21,4)	0,75 [0,14; 4,17]	0,80 [0,22; 2,97]	-0,05 [-0,36; 0,26]
Placebo	15	4 (26,7)	0,742	0,743	0,741

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

SOC PT Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
Amylase erhöht					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	14	2 (14,3)	2,33 [0,19; 29,04] 0,510	2,14 [0,22; 21,10] 0,514	0,08 [-0,15; 0,30] 0,502
Placebo	15	1 (6,7)			
Lipase erhöht					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	14	1 (7,1)	0,50 [0,04; 6,22] 0,590	0,54 [0,05; 5,28] 0,593	-0,06 [-0,28; 0,16] 0,579
Placebo	15	2 (13,3)			
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	14	2 (14,3)	2,33 [0,19; 29,04] 0,510	2,14 [0,22; 21,10] 0,514	0,08 [-0,15; 0,30] 0,502
Placebo	15	1 (6,7)			
~: Äquivalenzdosis. Ein OR < 1, ein RR < 1 sowie eine RD < 0 zeigen einen Vorteil für Zilucoplan.					
a: Es wurde eine logistische Regression mit Behandlung als festem Effekt verwendet					
b: Der p-Wert basiert auf dem Wald Test.					

Tabelle 4-73: Ergebnisse für Detaildarstellung der UE nach SOC und PT mit ≥ 10 % Inzidenz an Patientinnen bzw. Patienten in mindestens einem Behandlungsarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (SS)

SOC PT Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	86	32 (37,2)	2,01 [1,04; 3,91] 0,038	1,64 [1,02; 2,63] 0,041	0,14 [0,01; 0,28] 0,035
Placebo	88	20 (22,7)			
Blauer Fleck an der Injektionsstelle					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	86	14 (16,3)	1,94 [0,77; 4,90] 0,159	1,79 [0,79; 4,05] 0,162	0,07 [-0,03; 0,17] 0,152
Placebo	88	8 (9,1)			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	86	7 (8,1)	0,78 [0,28; 2,19] 0,634	0,80 [0,31; 2,04] 0,635	-0,02 [-0,11; 0,06] 0,633
Placebo	88	9 (10,2)			

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

SOC PT Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	86	14 (16,3)	1,52 [0,63; 3,63]	1,43 [0,67; 3,05]	0,05 [-0,05; 0,15]
Placebo	88	10 (11,4)	0,349	0,351	0,347
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	86	17 (19,8)	0,96 [0,46; 2,01]	0,97 [0,53; 1,75]	-0,01 [-0,13; 0,11]
Placebo	88	18 (20,5)	0,910	0,910	0,910
Diarrhoe					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	86	9 (10,5)	5,03 [1,05; 23,98]	4,60 [1,02; 20,70]	0,08 [0,01; 0,15]
Placebo	88	2 (2,3)	0,043	0,046	0,025
Erkrankungen des Nervensystems					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	86	26 (30,2)	1,03 [0,54; 1,98]	1,02 [0,65; 1,61]	0,01 [-0,13; 0,14]
Placebo	88	26 (29,5)	0,921	0,921	0,921
Kopfschmerzen					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	86	13 (15,1)	0,94 [0,41; 2,14]	0,95 [0,47; 1,90]	-0,01 [-0,12; 0,10]
Placebo	88	14 (15,9)	0,885	0,885	0,885
Myasthenia gravis					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	86	9 (10,5)	1,17 [0,43; 3,19]	1,15 [0,47; 2,85]	0,01 [-0,07; 0,10]
Placebo	88	8 (9,1)	0,760	0,760	0,760
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	86	23 (26,7)	1,64 [0,80; 3,38]	1,47 [0,84; 2,59]	0,09 [-0,04; 0,21]
Placebo	88	16 (18,2)	0,178	0,180	0,174
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	86	16 (18,6)	1,11 [0,51; 2,42]	1,09 [0,58; 2,07]	0,02 [-0,10; 0,13]
Placebo	88	15 (17,0)	0,788	0,788	0,788
Untersuchungen					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	86	12 (14,0)	1,88 [0,70; 5,02]	1,75 [0,73; 4,24]	0,06 [-0,03; 0,15]
Placebo	88	7 (8,0)	0,210	0,213	0,204

SOC PT Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	86	12 (14,0)	1,62 [0,63; 4,19]	1,53 [0,66; 3,57]	0,05 [-0,05; 0,14]
Placebo	88	8 (9,1)	0,318	0,320	0,314
~: Äquivalenzdosis. Ein OR < 1, ein RR < 1 sowie eine RD < 0 zeigen einen Vorteil für Zilucoplan.					
a: Es wurde eine logistische Regression mit Behandlung als festem Effekt verwendet.					
b: Der p-Wert basiert auf dem Wald Test.					

Studie MG0009

Für sämtliche häufige UE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied für den Vergleich zwischen Zilucoplan und Placebo.

Studie MG0010

Für die folgenden häufigen UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied für den Vergleich zwischen Zilucoplan und Placebo:

Für den Endpunkt „UE aus der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Zilucoplan gegenüber Placebo (22,7 % vs. 37,2 %, RR [95 %-KI]: 1,64 [1,02; 2,63]; p = 0,041).

Für den Endpunkt „UE mit dem PT Diarrhoe“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Zilucoplan gegenüber Placebo (2,3 % vs. 10,5 %, RR [95 %-KI]: 4,60 [1,02; 20,70]; p = 0,046).

Tabelle 4-74: Ergebnisse für Detaildarstellung der schweren UE nach SOC und PT mit ≥ 5 % Inzidenz an Patientinnen bzw. Patienten in mindestens einem Behandlungsarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (SS)

SOC PT Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	14	1 (7,1)	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]
Placebo	15	0	ND	ND	ND

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

SOC PT Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	14	1 (7,1)	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]
Placebo	15	0	ND	ND	ND
Erkrankungen des Nervensystems					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	14	0	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]
Placebo	15	3 (20,0)	ND	ND	ND
Myasthenia gravis					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	14	0	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]
Placebo	15	3 (20,0)	ND	ND	ND
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	14	2 (14,3)	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]
Placebo	15	0	ND	ND	ND
Abdominalabszess					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	14	1 (7,1)	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]
Placebo	15	0	ND	ND	ND
Divertikulitis					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	14	1 (7,1)	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]
Placebo	15	0	ND	ND	ND
Zellulitis					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	14	1 (7,1)	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]
Placebo	15	0	ND	ND	ND
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	14	1 (7,1)	1,08 [0,06; 19,05]	1,07 [0,07; 15,54]	0,00 [-0,18; 0,19]
Placebo	15	1 (6,7)	0,960	0,960	0,960
Dehydratation					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	14	1 (7,1)	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]
Placebo	15	0	ND	ND	ND

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

SOC PT Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
Hyperglykämie					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	14	0	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]
Placebo	15	1 (6,7)	ND	ND	ND
Untersuchungen					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	14	1 (7,1)	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]
Placebo	15	0	ND	ND	ND
Blutkultur positiv					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	14	1 (7,1)	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]
Placebo	15	0	ND	ND	ND
~: Äquivalenzdosis. Ein OR < 1, ein RR < 1 sowie eine RD < 0 zeigen einen Vorteil für Zilucoplan.					
a: Es wurde eine logistische Regression mit Behandlung als fester Effekt verwendet					
b: Der p-Wert basiert auf dem Wald Test.					

Tabelle 4-75: Ergebnisse für Detaildarstellung der schweren UE nach SOC und PT mit $\geq 5\%$ Inzidenz an Patientinnen bzw. Patienten in mindestens einem Behandlungsarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (SS)

SOC PT Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
Erkrankungen des Nervensystems					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	86	3 (3,5)	0,60 [0,14; 2,59]	0,61 [0,15; 2,49]	-0,02 [-0,08; 0,04]
Placebo	88	5 (5,7)	0,494	0,495	0,488
~: Äquivalenzdosis. Ein OR < 1, ein RR < 1 sowie eine RD < 0 zeigen einen Vorteil für Zilucoplan.					
a: Es wurde eine logistische Regression mit Behandlung als fester Effekt verwendet.					
b: Der p-Wert basiert auf dem Wald Test.					

Studie MG0009

Für sämtliche häufige schwere UE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied für den Vergleich zwischen Zilucoplan und Placebo.

Studie MG0010

Für sämtliche häufige schwere UE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied für den Vergleich zwischen Zilucoplan und Placebo.

Tabelle 4-76: Ergebnisse für Detaildarstellung der SUE nach SOC und PT mit $\geq 5\%$ Inzidenz an Patientinnen bzw. Patienten in mindestens einem Behandlungsarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (SS)

SOC PT Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
Erkrankungen des Nervensystems					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	86	2 (2,3)	0,28 [0,06; 1,37]	0,29 [0,06; 1,37]	-0,06 [-0,12; 0,01]
Placebo	88	7 (8,0)	0,114	0,118	0,089
Myasthenia gravis					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	86	2 (2,3)	0,40 [0,07; 2,09]	0,41 [0,08; 2,05]	-0,03 [-0,09; 0,02]
Placebo	88	5 (5,7)	0,275	0,278	0,256
~: Äquivalenzdosis. Ein OR < 1, ein RR < 1 sowie eine RD < 0 zeigen einen Vorteil für Zilucoplan.					
a: Es wurde eine logistische Regression mit Behandlung als fester Effekt verwendet.					
b: Der p-Wert basiert auf dem Wald Test.					

Studie MG0009

Für sämtliche häufige SUE konnte kein Effektschätzer berechnet werden, da die Ereignisse jeweils nur in einem Studienarm aufgetreten waren (siehe Tabelle 4-154).

Studie MG0010

Für sämtliche häufige SUE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied für den Vergleich zwischen Zilucoplan und Placebo.

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

Metaanalyse

Eine Metaanalyse wurde für häufige UE, schwere UE und SUE nach SOC und PT durchgeführt, für die sich in der Auswertung der Einzelstudienresultate mindestens einer Studie ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigte.

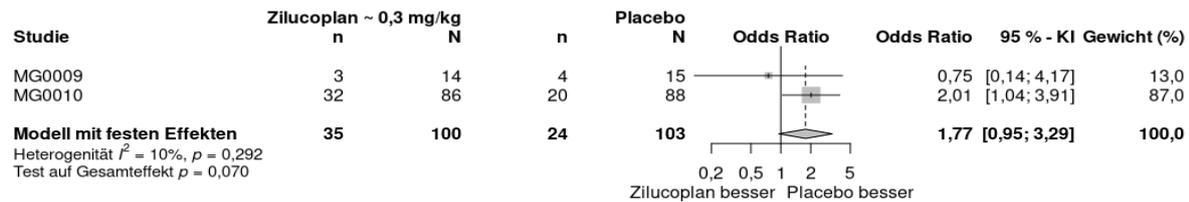


Abbildung 4-24: Forest-Plot (OR [95 %-KI]) für UE aus der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo

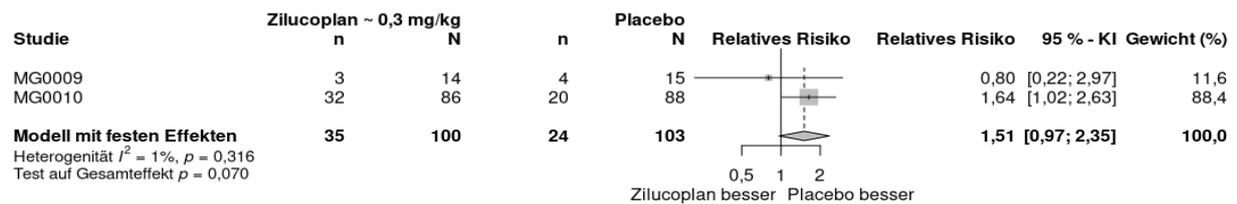


Abbildung 4-25: Forest-Plot (RR [95 %-KI]) für UE aus der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo

Für den Endpunkt „UE aus der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ zeigte sich in der Metaanalyse bei homogener Datenlage kein statistisch signifikanter Unterschied für den Vergleich zwischen Zilucoplan und Placebo (RR [95 %-KI]: 1,51 [0,97; 2,35]; $p = 0,070$).

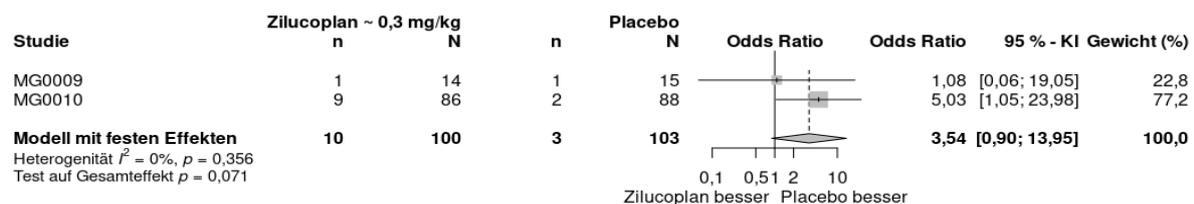


Abbildung 4-26: Forest-Plot (OR [95 %-KI]) für UE mit dem PT Diarrhoe aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo

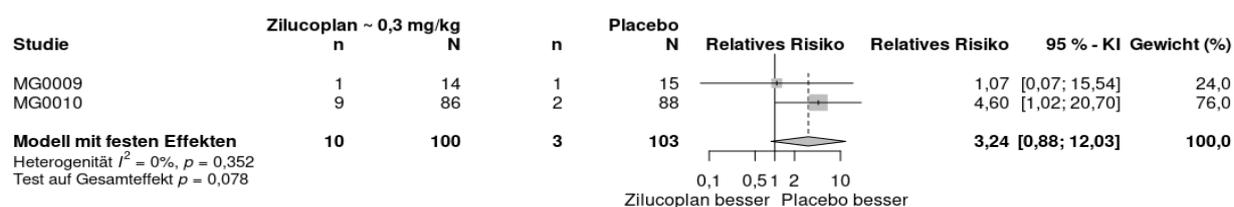


Abbildung 4-27: Forest-Plot (RR [95 %-KI]) für UE mit dem PT Diarrhoe aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo

Für den Endpunkt „UE mit dem PT Diarrhoe“ zeigte sich in der Metaanalyse bei homogener Datenlage kein statistisch signifikanter Unterschied für den Vergleich zwischen Zilucoplan und Placebo (RR [95 %-KI]: 3,24 [0,88; 12,03]; $p = 0,078$).

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.4.3 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – RCT

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

Tabelle 4-77: Operationalisierung von UE von besonderem Interesse

Studie	Operationalisierung
MG0009	In der Studie MG0009 wurden UE von besonderem Interesse nicht erhoben.
MG0010	<p>Ein UE ist jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das nach Verabreichung mindestens einer Dosis einer Studienmedikation bei Patientinnen und Patienten auftritt und dabei nicht zwingend in einem kausalen Zusammenhang mit der Einnahme des Prüfpräparats steht.</p> <p>Es wurden behandlungsbedingte UE betrachtet, d. h. alle UE, die ab der ersten Dosis einer Studienmedikation bis einschließlich zur letzten Visite zu Woche 12 (Tag 84) bzw. zum Safety Follow-Up auftraten.</p> <p>Alle UE wurden nach MedDRA Version 24.0 kodiert. Die Einstufung des Schweregrads erfolgte standardisiert anhand vorgegebener Kriterien gemäß CTCAE durch die Prüffärztin bzw. den Prüffarzt^a.</p> <p>Nicht schwere UE wurden definiert als UE mit CTCAE-Grad < 3 und schwere UE als UE mit CTCAE-Grad ≥ 3. Als SUE wurde jedes UE eingestuft, das zum Tod führte, lebensbedrohend war, eine Hospitalisierung oder die Verlängerung einer Hospitalisierung erforderte, zu einer anhaltenden oder erheblichen Behinderung/Invalidität führte oder in einer kongenitalen Anomalie oder einem Geburtsfehler resultierte.</p> <p>Es wurden die folgenden UE von besonderem Interesse^a betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infektionen • Neisseria-Infektionen • Allergische Reaktionen • Anaphylaktische Reaktionen • Reaktionen an der Injektionsstelle • Arzneimittelbedingte Erkrankungen der Leber • Malignitäten

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Malignitäten und nicht spezifische Tumore <p><u>Erhebung</u></p> <p>Die Erhebung der UE erfolgte zu Baseline und anschließend zu Woche 1 (Tag 8), Woche 2 (Tag 15), Woche 4 (Tag 29), Woche 8 (Tag 57) und Woche 12 (Tag 84). Sofern der Einsatz einer Notfalltherapie erforderlich war, wurden UE auch im Rahmen der damit verbundenen Visite erhoben. Für Patientinnen und Patienten, die nicht an der Extensionsphase (MG0009) bzw. OLE (MG0010) teilnahmen oder die jeweilige Studie vorzeitig abbrachen, wurden SUE abschließend im Rahmen des Safety Follow-Up^b erhoben.</p> <p><u>Analysen</u></p> <p>Es wurden die folgenden Analysen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primäre Analyse <ul style="list-style-type: none"> ○ Auswertung als binärer Endpunkt <ul style="list-style-type: none"> ▪ UE von besonderem Interesse ▪ Nicht schwere UE von besonderem Interesse ▪ Schwere UE von besonderem Interesse ▪ SUE von besonderem Interesse <p><u>Statistische Methoden</u></p> <p>Die Analysen erfolgten auf Basis des SS.</p> <p>Für die Analyse binärer Endpunkte wurde eine logistische Regression mit Behandlung als fester Effekt verwendet. Die Signifikanz des Behandlungsunterschieds wurde mit dem Wald Test geprüft.</p> <p>Es wurden die absolute Anzahl und der prozentuale Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis angegeben. Für den Vergleich der Behandlungsarme wurden die Effektschätzer OR, RR sowie absolute RD mit jeweiligem 95 %-KI und entsprechendem p-Wert dargestellt.</p>
	<p>a: Details zur Definition und Selektion der UE von besonderem Interesse sind in Anhang 4-G beschrieben.</p> <p>b: In den im vorliegenden Modul 4A dargestellten Auswertungen der SUE wurden Ereignisse, die im Rahmen des Safety Follow-Up auftraten, berücksichtigt. Nach der letzten Visite zu Woche 12 (Tag 48) bis zum Ende des Safety Follow-Up wurden nur sehr wenige zusätzliche SUE beobachtet, die keinen Einfluss auf die Ergebnisse der Auswertungen der SUE haben. In einer Auswertung bis Woche 12 (Tag 48), ohne Berücksichtigung dieser zusätzlichen SUE, zeigten sich keine Unterschiede zu den hier vorgelegten Auswertungen.</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 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE von besonderem Interesse 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
MG0010	niedrig	Ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie MG0010 wurden UE verblindet erhoben. Die Analysen erfolgten auf Basis des SS, das alle randomisierten Patientinnen und Patienten einschloss, die mindestens eine Dosis einer Studienmedikation erhalten haben. Da alle in die Studie randomisierten Patientinnen und Patienten behandelt wurden, ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, konnten nicht identifiziert werden.

Insgesamt ergibt sich für alle Analysen zu UE ein niedriges Verzerrungspotenzial.

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

Tabelle 4-79: Ergebnisse für UE von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (SS)

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
Infektionen					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	86	23 (26,7)	1,64 [0,80; 3,38]	1,47 [0,84; 2,59]	0,09 [-0,04; 0,21]
Placebo	88	16 (18,2)	0,178	0,180	0,174
Neisseria-Infektionen					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	86	0	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]
Placebo	88	0	ND	ND	ND

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
Allergische Reaktionen					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	86	8 (9,3)	1,03 [0,37; 2,87] 0,962	1,02 [0,40; 2,60] 0,962	0,00 [-0,08; 0,09] 0,962
Placebo	88	8 (9,1)			
Anaphylaktische Reaktionen					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	86	0	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]
Placebo	88	0	ND	ND	ND
Reaktionen an der Injektionsstelle					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	86	23 (26,7)	2,11 [0,99; 4,50] 0,054	1,81 [0,98; 3,34] 0,057	0,12 [0,00; 0,24] 0,049
Placebo	88	13 (14,8)			
Arzneimittelbedingte Erkrankungen der Leber					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	86	3 (3,5)	3,14 [0,32; 30,84] 0,325	3,07 [0,33; 28,94] 0,327	0,02 [-0,02; 0,07] 0,302
Placebo	88	1 (1,1)			
Malignitäten					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	86	1 (1,2)	1,02 [0,06; 16,63] 0,987	1,02 [0,07; 16,10] 0,987	0,00 [-0,03; 0,03] 0,987
Placebo	88	1 (1,1)			
Malignitäten und nicht spezifizierte Tumore					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	86	1 (1,2)	1,02 [0,06; 16,63] 0,987	1,02 [0,07; 16,10] 0,987	0,00 [-0,03; 0,03] 0,987
Placebo	88	1 (1,1)			
~: Äquivalenzdosis. Ein OR < 1, ein RR < 1 sowie eine RD < 0 zeigen einen Vorteil für Zilucoplan.					
a: Es wurde eine logistische Regression mit Behandlung als fester Effekt verwendet.					
b: Der p-Wert basiert auf dem Wald Test.					

Studie MG0010

Für den Endpunkt „Infektionen“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Zilucoplan-Arm und dem Placebo-Arm (26,7 % vs. 18,2 %, RR [95 %-KI]: 1,47 [0,84; 2,59]; p = 0,180).

Neisseria-Infektionen traten nicht auf.

Für den Endpunkt „Allergische Reaktionen“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Zilucoplan-Arm und dem Placebo-Arm (9,3 % vs. 9,1 %, RR [95 %-KI]: 1,02 [0,40; 2,60]; p = 0,962).

Anaphylaktische Reaktionen traten nicht auf.

Für den Endpunkt „Reaktionen an der Injektionsstelle“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Zilucoplan-Arm und dem Placebo-Arm (26,7 % vs. 14,8 %, RR [95 %-KI]: 1,81 [0,98; 3,34]; p = 0,057).

Für den Endpunkt „Arzneimittelbedingte Erkrankungen der Leber“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Zilucoplan-Arm und dem Placebo-Arm (3,5 % vs. 1,1 %, RR [95 %-KI]: 3,07 [0,33; 28,94]; p = 0,327).

Für den Endpunkt „Malignitäten“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Zilucoplan-Arm und dem Placebo-Arm (1,2 % vs. 1,1 %, RR [95 %-KI]: 1,02 [0,07; 16,10]; p = 0,987).

Für den Endpunkt „Malignitäten und nicht spezifizierte Tumore“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Zilucoplan-Arm und dem Placebo-Arm (1,2 % vs. 1,1 %, RR [95 %-KI]: 1,02 [0,07; 16,10]; p = 0,987).

Tabelle 4-80: Ergebnisse für nicht schwere UE von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (SS)

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
Infektionen					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	86	19 (22,1)	1,64 [0,75; 3,56] 0,215	1,50 [0,79; 2,84] 0,218	0,07 [-0,04; 0,19] 0,211
Placebo	88	13 (14,8)			
Neisseria-Infektionen					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	86	0	ND [ND; ND] ND	ND [ND; ND] ND	ND [ND; ND] ND
Placebo	88	0			
Allergische Reaktionen					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	86	8 (9,3)	1,03 [0,37; 2,87] 0,962	1,02 [0,40; 2,60] 0,962	0,00 [-0,08; 0,09] 0,962
Placebo	88	8 (9,1)			
Anaphylaktische Reaktionen					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	86	0	ND [ND; ND] ND	ND [ND; ND] ND	ND [ND; ND] ND
Placebo	88	0			

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
Reaktionen an der Injektionsstelle					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	86	23 (26,7)	2,11 [0,99; 4,50]	1,81 [0,98; 3,34]	0,12 [0,00; 0,24]
Placebo	88	13 (14,8)	0,054	0,057	0,049
Arzneimittelbedingte Erkrankungen der Leber					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	86	3 (3,5)	3,14 [0,32; 30,84]	3,07 [0,33; 28,94]	0,02 [-0,02; 0,07]
Placebo	88	1 (1,1)	0,325	0,327	0,302
Malignitäten					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	86	1 (1,2)	1,02 [0,06; 16,63]	1,02 [0,07; 16,10]	0,00 [-0,03; 0,03]
Placebo	88	1 (1,1)	0,987	0,987	0,987
Malignitäten und nicht spezifizierte Tumore					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	86	1 (1,2)	1,02 [0,06; 16,63]	1,02 [0,07; 16,10]	0,00 [-0,03; 0,03]
Placebo	88	1 (1,1)	0,987	0,987	0,987
~: Äquivalenzdosis. Ein OR < 1, ein RR < 1 sowie eine RD < 0 zeigen einen Vorteil für Zilucoplan.					
a: Es wurde eine logistische Regression mit Behandlung als fester Effekt verwendet.					
b: Der p-Wert basiert auf dem Wald Test.					

Studie MG0010

Für den Endpunkt „Infektionen“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Zilucoplan-Arm und dem Placebo-Arm (22,1 % vs. 14,8 %, RR [95 %-KI]: 1,50 [0,79; 2,84]; p = 0,218).

Neisseria-Infektionen traten nicht auf.

Für den Endpunkt „Allergische Reaktionen“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Zilucoplan-Arm und dem Placebo-Arm (9,3 % vs. 9,1 %, RR [95 %-KI]: 1,02 [0,40; 2,60]; p = 0,962).

Anaphylaktische Reaktionen traten nicht auf.

Für den Endpunkt „Reaktionen an der Injektionsstelle“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Zilucoplan-Arm und dem Placebo-Arm (26,7 % vs. 14,8 %, RR [95 %-KI]: 1,81 [0,98; 3,34]; p = 0,057).

Für den Endpunkt „Arzneimittelbedingte Erkrankungen der Leber“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Zilucoplan-Arm und dem Placebo-Arm (3,5 % vs. 1,1 %, RR [95 %-KI]: 3,07 [0,33; 28,94]; p = 0,327).

Für den Endpunkt „Malignitäten“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Zilucoplan-Arm und dem Placebo-Arm (1,2 % vs. 1,1 %, RR [95 %-KI]: 1,02 [0,07; 16,10]; p = 0,987).

Für den Endpunkt „Malignitäten und nicht spezifizierte Tumore“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Zilucoplan-Arm und dem Placebo-Arm (1,2 % vs. 1,1 %, RR [95 %-KI]: 1,02 [0,07; 16,10]; p = 0,987).

Tabelle 4-81: Ergebnisse für schwere UE von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (SS)

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
Infektionen					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	86	4 (4,7)	1,38 [0,30; 6,37] 0,678	1,36 [0,31; 5,92] 0,678	0,01 [-0,05; 0,07] 0,677
Placebo	88	3 (3,4)			
Neisseria-Infektionen					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	86	0	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]
Placebo	88	0	ND	ND	ND
Allergische Reaktionen					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	86	0	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]
Placebo	88	0	ND	ND	ND
Anaphylaktische Reaktionen					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	86	0	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]
Placebo	88	0	ND	ND	ND
Reaktionen an der Injektionsstelle					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	86	0	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]
Placebo	88	0	ND	ND	ND
Arzneimittelbedingte Erkrankungen der Leber					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	86	0	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]
Placebo	88	0	ND	ND	ND

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

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
Malignitäten					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	86	0	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]
Placebo	88	0	ND	ND	ND
Malignitäten und nicht spezifizierte Tumore					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	86	0	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]
Placebo	88	0	ND	ND	ND
~: Äquivalenzdosis. Ein OR < 1, ein RR < 1 sowie eine RD < 0 zeigen einen Vorteil für Zilucoplan.					
a: Es wurde eine logistische Regression mit Behandlung als fester Effekt verwendet.					
b: Der p-Wert basiert auf dem Wald Test.					

Studie MG0010

Für den Endpunkt „Infektionen“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Zilucoplan-Arm und dem Placebo-Arm (4,7 % vs. 3,4 %, RR [95 %-KI]: 1,36 [0,31; 5,92]; p = 0,678).

Schwere Neisseria-Infektionen, Allergische Reaktionen, Anaphylaktische Reaktionen, Reaktionen an der Injektionsstelle, Arzneimittelbedingte Erkrankungen der Leber, Malignitäten und Malignitäten und nicht spezifizierte Tumore traten nicht auf.

Tabelle 4-82: Ergebnisse für SUE von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (SS)

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
Infektionen					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	86	4 (4,7)	1,02 [0,25; 4,23]	1,02 [0,26; 3,96]	0,00 [-0,06; 0,06]
Placebo	88	4 (4,5)	0,973	0,973	0,973
Neisseria-Infektionen					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	86	0	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]
Placebo	88	0	ND	ND	ND

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
Allergische Reaktionen					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	86	1 (1,2)	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]
Placebo	88	0	ND	ND	ND
Anaphylaktische Reaktionen					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	86	0	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]
Placebo	88	0	ND	ND	ND
Reaktionen an der Injektionsstelle					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	86	0	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]
Placebo	88	0	ND	ND	ND
Arzneimittelbedingte Erkrankungen der Leber					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	86	0	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]
Placebo	88	0	ND	ND	ND
Malignitäten					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	86	1 (1,2)	1,02 [0,06; 16,63]	1,02 [0,07; 16,10]	0,00 [-0,03; 0,03]
Placebo	88	1 (1,1)	0,987	0,987	0,987
Malignitäten und nicht spezifizierte Tumore					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	86	1 (1,2)	1,02 [0,06; 16,63]	1,02 [0,07; 16,10]	0,00 [-0,03; 0,03]
Placebo	88	1 (1,1)	0,987	0,987	0,987
~: Äquivalenzdosis. Ein OR < 1, ein RR < 1 sowie eine RD < 0 zeigen einen Vorteil für Zilucoplan.					
a: Es wurde eine logistische Regression mit Behandlung als fester Effekt verwendet					
b: Der p-Wert basiert auf dem Wald Test.					

Studie MG0010

Für den Endpunkt „Infektionen“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Zilucoplan-Arm und dem Placebo-Arm (4,7 % vs. 4,5 %, RR [95 %-KI]: 1,02 [0,26; 3,96]; p = 0,973).

Schwerwiegende Neisseria-Infektionen, Allergische Reaktionen, Anaphylaktische Reaktionen, Reaktionen an der Injektionsstelle, Arzneimittelbedingte Erkrankungen der Leber traten nicht auf.

Für den Endpunkt „Malignitäten“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Zilucoplan-Arm und dem Placebo-Arm (1,2 % vs. 1,1 %, RR [95 %-KI]: 1,02 [0,07; 16,10]; $p = 0,987$).

Für den Endpunkt „Malignitäten und nicht spezifizierte Tumore“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Zilucoplan-Arm und dem Placebo-Arm (1,2 % vs. 1,1 %, RR [95 %-KI]: 1,02 [0,07; 16,10]; $p = 0,987$).

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.

Metaanalyse

Da UE von besonderem Interesse nur in einer Studie erhoben wurden, kann keine Metaanalyse durchgeführt werden.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

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 (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und

¹⁶ unbesetzt

Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.

- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann 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.

Für alle in Tabelle 4-83 aufgeführten Endpunkte wurden Subgruppenanalysen durchgeführt. Für die Studie MG0009 waren a priori keine Subgruppenanalysen geplant. Für die vorliegende Nutzenbewertungen wurde die Machbarkeit von Subgruppenanalysen entsprechend den für die Studie MG0010 präspezifizierten Subgruppen und Subgruppenkategorien (siehe Tabelle 4-6) überprüft. Die Subgruppe „Refraktäre MG“ konnte für die Studie MG0009 post hoc nicht untersucht werden, da hierzu keine Daten erfasst wurden. Subgruppenanalysen entsprechend der primären binären Analysen der patientenrelevanten Endpunkte waren für die Studie MG0009 aufgrund zu geringer Ereigniszahlen nicht durchführbar. Für die Zeit-bis-Ereignis-Endpunkte konnten für die Studie MG0009 Subgruppenanalysen nach „Geschlecht“, „Krankheitsdauer in Jahren“, „Baseline MG-ADL Score“, „Baseline QMG Score“ und „Vorherige Thymektomie“ durchgeführt werden. Für alle weiteren Subgruppen waren ebenfalls aufgrund zu geringer Ereigniszahlen keine Subgruppenanalysen durchführbar. Soweit möglich basieren die in den Abschnitten 4.3.1.3.2.1 bis 4.3.1.3.2.4 dargestellten Subgruppenanalysen auf den metaanalytisch zusammengefassten Daten der Studien MG0009 und MG0010. Anderenfalls wurden die Subgruppenergebnisse der Studie MG0010 dargestellt. Weitere

Subgruppenanalysen, u. a. auch zu ergänzenden Auswertungen, finden sich in Anhang 4-I. Darüber hinaus wurde für die Verträglichkeitsendpunkte der Studie MG0010 auch die Subgruppe „COVID-19“ mit den Subgruppenkategorien „< Stichtag 20.03.2020“ vs. „≥ Stichtag 20.03.2020“ und „Ja“ vs. „Nein“ ausgewertet und in Anhang 4-I bereitgestellt.

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

Tabelle 4-83: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	Gewicht	BMI	Ethnische Herkunft	Geografische Region	MGFA Krankheitsklassifikation	Krankheitsdauer in Jahren	Baseline MG-ADL Score	Baseline QMG Score	Stadium chronischer Nierenerkrankung	Refraktäre MG	Myasthene Krise vorhanden	Vorherige Thymektomie	Vorherige Therapie mit Steroiden	Therapie mit Steroiden zu Baseline	Vorherige Therapie mit Immunsuppressiva ohne Steroide	Therapie mit Immunsuppressiva zu Baseline ohne Steroide	Vorherige Therapie mit IVIG oder SCIG oder PLEX	Thymomdiagnose
Mortalität^a																				
MG0009	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○	○	○	○	○	○	○	○
MG0010	●	●	○	○	●	○	●	●	○	○	●	●	○	○	○	○	○	○	○	○
Morbidität																				
MG-ADL																				
MG0009	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○	○	○	○	○	○	○	○
MG0010 ^b	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
EQ-5D-5L VAS																				
MG0009	In der Studie MG0009 wurde die EQ-5D-5L VAS nicht erhoben.																			
MG0010	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Neuro-QoL SF Fatigue																				
MG0009	In der Studie MG0009 wurde der Neuro-QoL SF Fatigue nicht erhoben.																			
MG0010	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

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

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	Gewicht	BMI	Ethnische Herkunft	Geografische Region	MGFA Krankheitsklassifikation	Krankheitsdauer in Jahren	Baseline MG-ADL Score	Baseline QMG Score	Stadium chronischer Nierenerkrankung	Refraktäre MG	Myasthene Krise vorhanden	Vorherige Thymektomie	Vorherige Therapie mit Steroiden	Therapie mit Steroiden zu Baseline	Vorherige Therapie mit Immunsuppressiva ohne Steroide	Therapie mit Immunsuppressiva zu Baseline ohne Steroide	Vorherige Therapie mit IVIG oder SCIG oder PLEX	Thymomdiagnose
WPAI: SHP																				
MG0009	In der Studie MG0009 wurde der WPAI: SHP nicht erhoben.																			
MG0010	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Notfalltherapie																				
MG0009	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○	○	○	○	○	○	○	○
MG0010	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: MG-QoL15r																				
MG0009	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○	○	○	○	○	○	○	○
MG0010 ^b	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Verträglichkeit: UE																				
MG0009	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○	○	○	○	○	○	○	○
MG0010 ^c	●	●	○	○	●	○	●	●	○	○	●	●	○	○	○	○	○	○	○	○
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse, ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse, ×: Post hoc nicht durchführbare Subgruppenanalyse</p> <p>a: Todesfälle wurde im Rahmen der UE, die zum Tod führten, dokumentiert.</p> <p>b: A priori geplant waren Subgruppenanalysen für die Analyse der Änderung der jeweiligen Skala zu Baseline bis Woche 12.</p> <p>c: A priori geplant waren Subgruppenanalysen für die deskriptive Auswertung der UE (Gesamt), schweren UE, SUE, UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten und UE, die zum Tod führten sowie UE, schwere UE, SUE und UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten nach SOC und PT.</p>																				

Subgruppenanalysen wurden für Subgruppen durchgeführt, bei denen jede Subgruppenkategorie mindestens zehn Patientinnen bzw. Patienten umfasste und bei binären Daten in einer Subgruppenkategorie mindestens zehn Ereignisse aufgetreten waren. Zu UE nach SOC und PT wurden Subgruppenanalysen nur für SOC und PT, für die sich in der Auswertung der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigte, durchgeführt.

Da in der Studie MG0010 nicht in allen Subgruppenkategorien mindestens zehn Patientinnen bzw. Patienten eingeschlossen waren, entfallen die Subgruppenanalysen nach „Gewicht“, „BMI“, „Ethnische Herkunft“, „MGFA Krankheitsklassifikation“, „Stadium chronischer Nierenerkrankung“ und „Therapie mit Immunsuppressiva zu Baseline ohne Steroide“ (siehe Tabelle 4-84).

Tabelle 4-84: Anzahl der Patientinnen und Patienten in den einzelnen Subgruppenkategorien der relevanten Subgruppen – Studie MG0010 (RS)

Subgruppe	Subgruppenkategorien ^a	Anzahl der Patientinnen und Patienten	
		Zilucoplan ~0,3 mg/kg	Placebo
Alter	< 65 Jahre	64	62
	≥ 65 Jahre	22	26
Geschlecht	Männlich	34	41
	Weiblich	52	57
Gewicht	< 43 kg	0	1
	43 - < 56 kg	5	5
	56 - < 77 kg	21	25
	77 - < 150 kg	60	54
	≥ 150 kg	0	3
BMI	< 18,5 kg/m ²	0	3
	18,5 - < 25 kg/m ²	17	21
	25 - < 30 kg/m ²	24	25
	30 - < 40 kg/m ²	34	29
	≥ 40 kg/m ²	11	10
Ethnische Herkunft ^b	Asiatisch	7	14
	Schwarz	6	7
	Weiß	66	62
	Andere/gemischt	0	0
Geografische Region	Nordamerika	45	46
	Europa	34	33
	Ostasien	7	9

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

Subgruppe	Subgruppenkategorien ^a	Anzahl der Patientinnen und Patienten	
		Zilucoplan ~0,3 mg/kg	Placebo
MGFA Krankheitsklassifikation	Klasse II (IIa, IIb)	22	27
	Klasse III (IIIa, IIIb)	60	57
	Klasse IV (IVa, IVb)	4	4
Krankheitsdauer in Jahren	< Median (5,0)	40	46
	≥ Median (5,0)	46	42
Baseline MG-ADL Score	≤ 9	33	33
	≥ 10	53	55
Baseline QMG Score	≤ 17	38	38
	≥ 18	48	50
Stadium chronischer Nierenerkrankung ^c	Normale Nierenfunktion	47	50
	Mild eingeschränkte Funktion	31	30
	Moderat eingeschränkte Funktion	8	7
	Schwer eingeschränkte Funktion	0	1
	Terminale Niereninsuffizienz	0	0
Refraktäre MG	Ja	44	44
	Nein	42	44
Myasthene Krise vorhanden	Ja	28	29
	Nein	57	59
Vorherige Thymektomie	Ja	45	37
	Nein	41	51
Vorherige Therapie mit Steroiden	Ja	77	74
	Nein	9	14
Therapie mit Steroiden zu Baseline	Ja	60	51
	Nein	26	37
Vorherige Therapie mit Immunsuppressiva ohne Steroide	Ja	83	78
	Nein	3	10
Therapie mit Immunsuppressiva zu Baseline ohne Steroide	Ja	86	88
	Nein	0	0
Vorherige Therapie mit IVIG oder SCIG oder PLEX	Ja	57	63
	Nein	29	25

Subgruppe	Subgruppenkategorien ^a	Anzahl der Patientinnen und Patienten	
		Zilucoplan ~0,3 mg/kg	Placebo
Thymomdiagnose	Ja	21	18
	Nein	65	70
<p>~: Äquivalenzdosis</p> <p>a: Die Kategorie „Fehlend“ wurde in den Analysen nicht berücksichtigt.</p> <p>b: Da in der Kategorie „Indigene Amerikaner oder Ureinwohner Alaskas“ nur eine Patientin bzw. ein Patient eingeschlossen war, wurde diese in den Analysen nicht berücksichtigt.</p> <p>c: Normal: eGFR \geq 90 mL/min/1,73 m², mild: eGFR 60 - 89 mL/min/1,73 m² (CKD Stage 2), moderat: eGFR 30 - 59 mL/min/1,73 m² (CKD Stage 3), schwer: eGFR 15 - 29 mL/min/1,73 m² (CKD Stage 3), terminale Niereninsuffizienz: eGFR < 15 mL/min/1,73 m²</p>			

In den Abschnitten 4.3.1.3.2.1 bis 4.3.1.3.2.4 sind zunächst die Ergebnisse aller Interaktionstests dargestellt. Lag eine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert < 0,05) vor, wurden die Ergebnisse für den entsprechenden Endpunkt anschließend getrennt nach Subgruppenkategorien im Detail präsentiert. Detaillierte Ergebnisse zu Subgruppenanalysen ohne statistisch signifikante Interaktion sind in Anhang 4-I dargestellt.

In der Gesamtbetrachtung aller Subgruppenanalysen zeigte sich über sämtliche Endpunkte hinweg keine Häufung für eine Effektmodifikation durch bestimmte Subgruppen. Ein Einfluss auf die Behandlungseffekte durch die untersuchten Subgruppen wurde daher ausgeschlossen.

4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen zur Mortalität – RCT

Todesfälle wurde im Rahmen der UE, die zum Tod führten, dokumentiert. Da in der Gesamtpopulation weniger als zehn Ereignisse aufgetreten sind, entfallen Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt.

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

4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen zur Morbidität – RCT

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-85 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-85: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalysen zur Morbidität

Endpunkt bzgl. Woche 12	p-Wert des Interaktionstests ^a													
	Alter	Geschlecht	Geografische Region	Krankheitsdauer in Jahren	Baseline MG-ADL Score	Baseline QMG Score	Refraktäre MG	Myasthene Krise vorhanden	Vorherige Thymektomie	Vorherige Therapie mit Steroiden	Therapie mit Steroiden zu Baseline	Vorherige Therapie mit Immunsuppressiva ohne Steroide	Vorherige Therapie mit IVIG oder SCIG oder PLEX	Thymomdiagnose
MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte im Vergleich zu Baseline) [ohne Notfalltherapie]	0,996	0,449	0,251	0,104	0,954	0,401	0,049	0,139	0,607	0,704	0,946	NB	0,622	0,344
MG-ADL = 0 oder MG-ADL = 1 [ohne Notfalltherapie]	0,123	NA	NA	0,401	0,919	0,916	NA	NA	0,344	0,152	0,083	0,263	0,975	0,622
Zeit bis zum ersten MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte im Vergleich zu Baseline)	0,981	0,987 ^b	0,437	0,085 ^b	0,644 ^b	0,011^b	0,780	0,096	0,647 ^b	0,439	0,372	0,685	0,414	0,669

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

Endpunkt bzgl. Woche 12	p-Wert des Interaktionstests ^a													
	Alter	Geschlecht	Geografische Region	Krankheitsdauer in Jahren	Baseline MG-ADL Score	Baseline QMG Score	Refraktäre MG	Myasthene Krise vorhanden	Vorherige Thymektomie	Vorherige Therapie mit Steroiden	Therapie mit Steroiden zu Baseline	Vorherige Therapie mit Immunsuppressiva ohne Steroide	Vorherige Therapie mit IVIG oder SCIG oder PLEX	Thymodiagnose
EQ-5D-5L VAS Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte im Vergleich zu Baseline) [ohne Notfalltherapie]	0,575	0,624	0,313	0,154	0,786	0,763	0,274	0,718	0,075	0,626	0,878	0,403	0,597	0,549
Zeit bis zum ersten EQ-5D-5L VAS Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte im Vergleich zu Baseline)	0,140	0,573	0,237	0,476	0,435	0,861	0,476	0,301	0,016	0,718	0,621	0,801	0,707	0,651
Neuro-QoL SF Fatigue Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte im Vergleich zu Baseline) [ohne Notfalltherapie]	0,072	0,858	0,126	0,746	0,944	0,510	0,549	0,489	0,142	0,872	0,900	0,058	0,228	0,971
Zeit bis zum ersten Neuro-QoL SF Fatigue Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte im Vergleich zu Baseline)	0,507	0,481	0,485	0,318	0,191	0,642	0,403	0,798	0,023	0,164	0,510	0,543	0,111	0,617
Änderung des WPAI: SHP 'Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten durch die Erkrankung' zu Baseline	NA	0,946	NA	0,970	0,646	0,385	0,348	0,954	0,902	NA	0,935	NA	0,965	0,611

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

Endpunkt bzgl. Woche 12	p-Wert des Interaktionstests ^a												
	Alter	Geschlecht	Geografische Region	Krankheitsdauer in Jahren	Baseline MG-ADL Score	Baseline QMG Score	Refraktäre MG	Myasthene Krise vorhanden	Vorherige Thymektomie	Vorherige Therapie mit Steroiden	Therapie mit Steroiden zu Baseline	Vorherige Therapie mit Immunsuppressiva ohne Steroide	Vorherige Therapie mit IVIG oder SCIG oder PLEX
Notfalltherapie nach 12 Wochen Behandlungszeit und Safety Follow-Up Visite	Da in der Gesamtpopulation nur wenige Ereignisse aufgetreten sind, wurde auf Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt verzichtet.												
Zeit bis zur ersten Notfalltherapie	Da in der Gesamtpopulation nur wenige Ereignisse aufgetreten sind, wurde auf Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt verzichtet.												
<p>p-Werte < 0,05 fett geschrieben</p> <p>a: Sofern nicht anders gekennzeichnet, sind die Ergebnisse des Interaktionstests auf Basis der Daten der Studie MG0010 dargestellt. Der p-Wert basiert auf dem Interaktionsterm Subgruppe*Behandlung bzw. Subgruppe*Behandlung*Visite aus dem jeweiligen Modell.</p> <p>b: Ergebnis des Interaktionstests der metanalytisch zusammengefassten Daten der Studien MG0009 und MG0010. Der p-Wert basiert auf dem Heterogenitätstest der Effektschätzer der Subgruppenkategorien auf Basis von Cochran´s Q-Statistik.</p>													

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

4.3.1.3.2.1 Myasthenia gravis Activities of Daily Living – RCT

Tabelle 4-86: Subgruppenergebnisse für MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Baseline), Woche 12 (NRI) [ohne Notfalltherapie] aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS)

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte)						
Refraktäre MG (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,049						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	44	26 (59,1)	4,33 [1,75; 10,76] 0,002	2,36 [1,34; 4,17] 0,003	0,34 [0,15; 0,53] < 0,001
	Placebo	44	11 (25,0)			
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	42	24 (57,1)	1,46 [0,62; 3,42] 0,383	1,20 [0,80; 1,80] 0,384	0,09 [-0,12; 0,30] 0,380
	Placebo	44	21 (47,7)			
~: Äquivalenzdosis. Ein OR > 1, ein RR > 1 sowie eine RD > 0 zeigen einen Vorteil für Zilucoplan.						
a: Es wurde eine logistische Regression mit dem fixen Effekt Behandlung und Subgruppe*Behandlung als Interaktionsterm verwendet.						
b: Der p-Wert basiert auf dem Wald Test.						
c: Der p-Wert des Interaktionstests basiert auf dem Interaktionsterm Subgruppe*Behandlung.						

Für den Endpunkt „MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte), Woche 12“ gab es ein Anzeichen für eine Effektmodifikation durch die Subgruppe „Refraktäre MG“. Für Patientinnen und Patienten der Kategorie „Ja“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied, der auf einen Vorteil von Zilucoplan im Vergleich zu Placebo schließen lässt. Für Patientinnen und Patienten der Kategorie „Nein“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Die Subgruppe „Refraktäre MG“ konnte für die Studie MG0009 post hoc nicht untersucht werden, da hierzu keine Daten erfasst wurden.

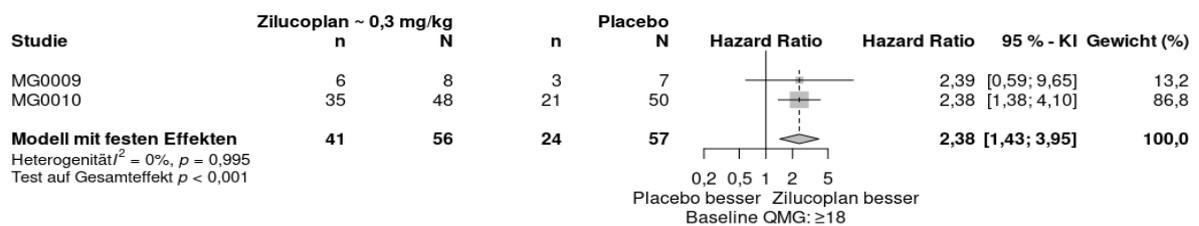
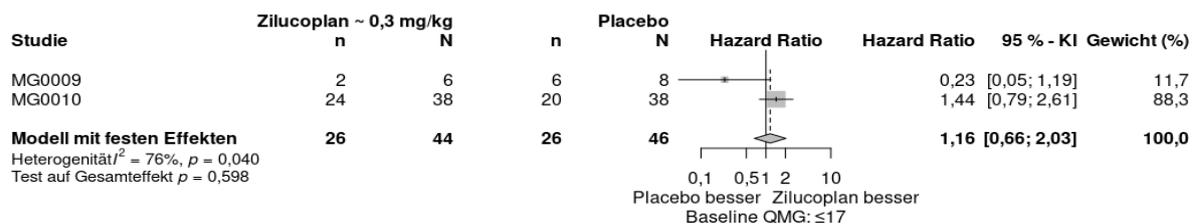


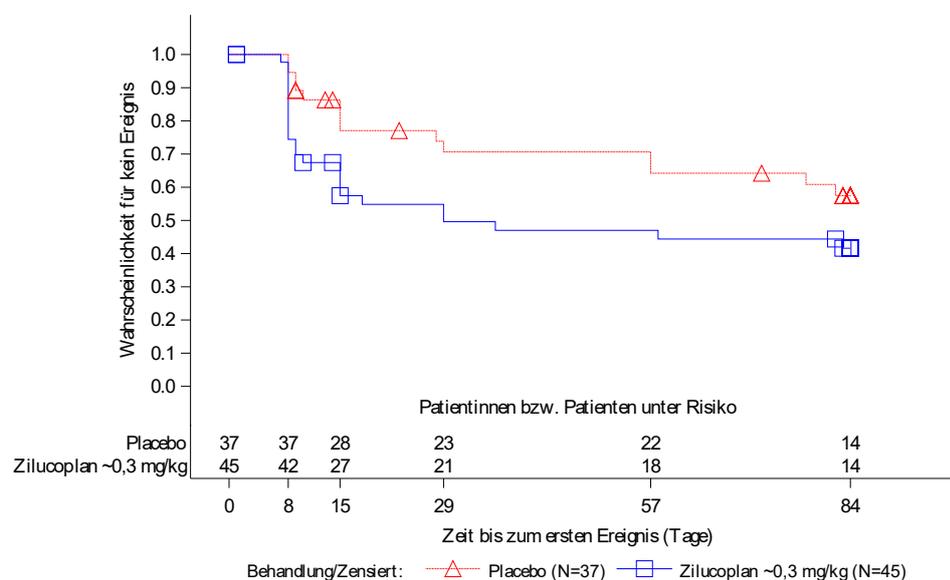
Abbildung 4-28: Forest-Plot (HR [95 %-KI]) für Zeit bis zum ersten MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Baseline) bis Woche 12 (OC) nach Subgruppe Baseline QMG Score aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo

Für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte im Vergleich zu Baseline)“ gab es in der Metaanalyse ein Anzeichen für eine Effektmodifikation durch die Subgruppe „Baseline QMG Score“. Für Patientinnen und Patienten der Kategorie „ ≥ 18 “ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied, der auf einen Vorteil von Zilucoplan im Vergleich zu Placebo schließen lässt. Für Patientinnen und Patienten der Kategorie „ ≤ 17 “ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

4.3.1.3.2.2.2 Euro-Quality of Life 5-Dimensions, 5-Level Visuelle Analogskala – RCT

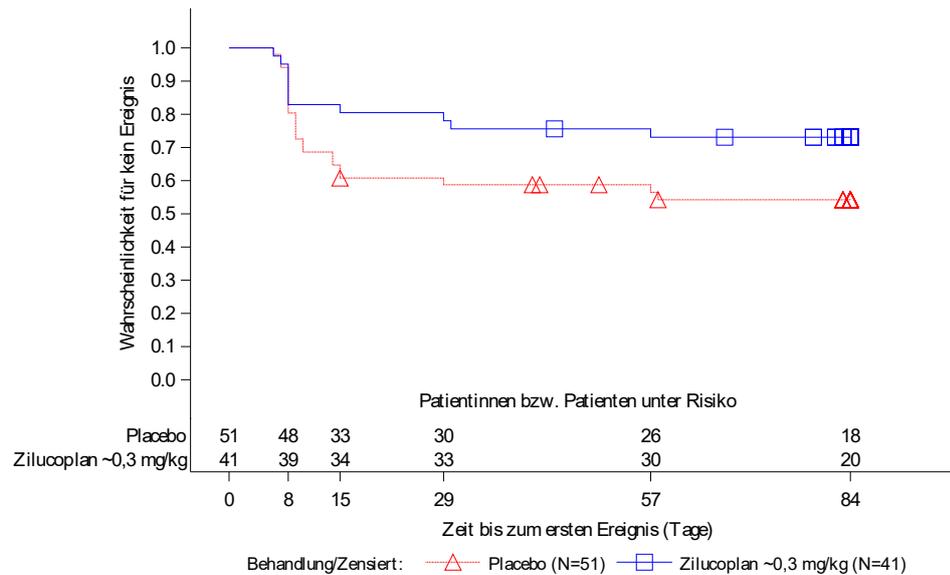
Tabelle 4-87: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zum ersten EQ-5D-5L VAS Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Baseline) bis Woche 12 (OC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS)

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Median (Tage) [95%-KI]	HR ^a [95%-KI] p-Wert
Zeit bis zum ersten EQ-5D-5L VAS Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte im Vergleich zu Baseline)					
Vorherige Thyrektomie (Ja, Nein)					
Interaktionstest ^b p = 0,016					
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	45	24 (53,3)	29,00 [15,00; NB]	1,74 [0,90; 3,36] 0,101
	Placebo	37	14 (37,8)	NB [57,00; NB]	
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	41	11 (26,8)	NB [NB; NB]	0,53 [0,26; 1,09] 0,086
	Placebo	51	23 (45,1)	NB [14,00; NB]	
~: Äquivalenzdosis. Ein HR > 1 zeigt einen Vorteil für Zilucoplan an.					
a: Es wurde ein Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung, Subgruppe und Subgruppe*Behandlung als feste Effekte verwendet. Zugehörige p-Werte wurden mit einem Log-Rank Test berechnet.					
b: Der p-Wert des Interaktionstests basiert auf dem Interaktionsterm Subgruppe*Behandlung.					



~: Äquivalenzdosis.

Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten EQ-5D-5L VAS Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Baseline) bis Woche 12 (OC) nach Subgruppe Vorherige Thyrektomie: Ja – Studie MG0010 (RS)



~: Äquivalenzdosis.

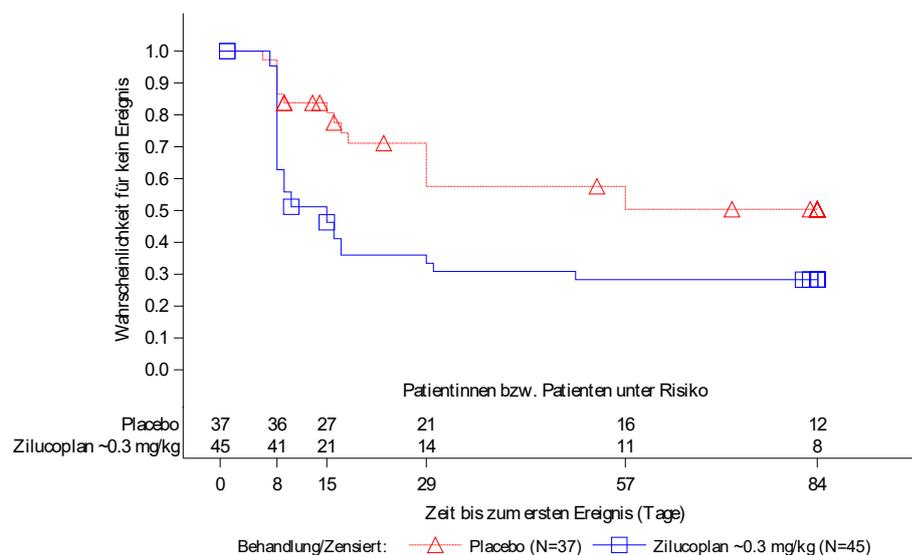
Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten EQ-5D-5L VAS Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Baseline) bis Woche 12 (OC) nach Subgruppe Vorherige Thymektomie: Nein – Studie MG0010 (RS)

Für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten EQ-5D-5L VAS Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte im Vergleich zu Baseline)“ gab es ein Anzeichen für eine Effektmodifikation durch die Subgruppe „Vorherige Thymektomie“. Für Patientinnen und Patienten der Kategorie „Ja“ wie auch für Patientinnen und Patienten der Kategorie „Nein“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

4.3.1.3.2.2.3 Quality of Life Neurological Disorders Short Form Fatigue – RCT

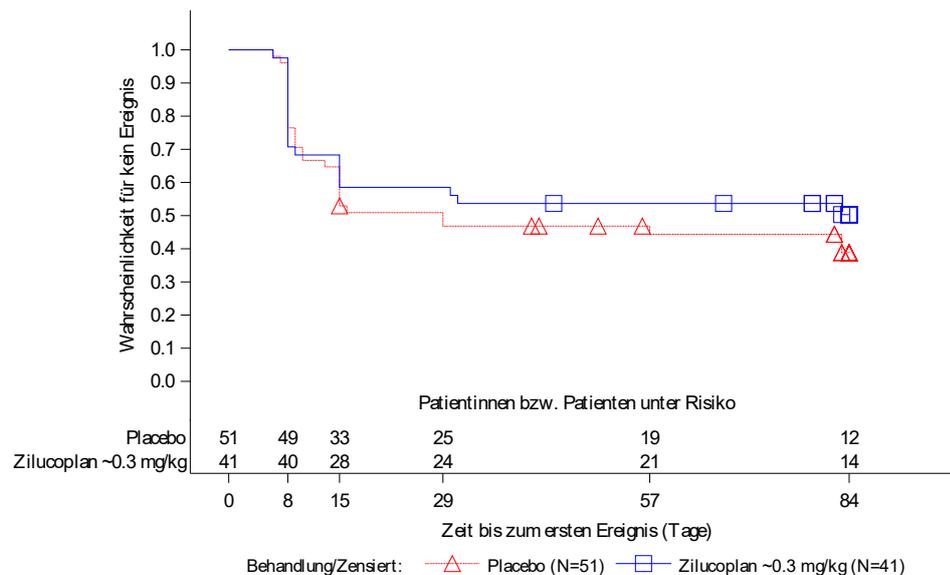
Tabelle 4-88: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zum ersten Neuro-QoL SF Fatigue Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Baseline) bis Woche 12 (OC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS)

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Median (Tage) [95%-KI]	HR ^a [95%-KI] p-Wert
Zeit bis zum ersten Neuro-QoL SF Fatigue Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte im Vergleich zu Baseline)					
Vorherige Thymektomie (Ja, Nein)					
Interaktionstest ^b p = 0,023					
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	45	30 (66,7)	15,00 [8,00; 29,00]	2,12 [1,15; 3,90] 0,016
	Placebo	37	16 (43,2)	NB [29,00; NB]	
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	41	20 (48,8)	NB [15,00; NB]	0,79 [0,45; 1,39] 0,412
	Placebo	51	30 (58,8)	29,00 [13,00; NB]	
~: Äquivalenzdosis. Ein HR > 1 zeigt einen Vorteil für Zilucoplan an.					
a: Es wurde ein Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung, Subgruppe und Subgruppe*Behandlung als feste Effekte verwendet. Zugehörige p-Werte wurden mit einem Log-Rank Test berechnet.					
b: Der p-Wert des Interaktionstests basiert auf dem Interaktionsterm Subgruppe*Behandlung.					



~: Äquivalenzdosis.

Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Neuro-QoL SF Fatigue Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Baseline) bis Woche 12 (OC) nach Subgruppe Vorherige Thymektomie: Ja – Studie MG0010 (RS)



~: Äquivalenzdosis.

Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten Neuro-QoL SF Fatigue Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Baseline) bis Woche 12 (OC) nach Subgruppe Vorherige Thymektomie: Nein – Studie MG0010 (RS)

Für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Neuro-QoL SF Fatigue Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte im Vergleich zu Baseline)“ gab es ein Anzeichen für eine Effektmodifikation durch die Subgruppe „Vorherige Thymektomie“. Für Patientinnen und Patienten der Kategorie „Ja“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied, der auf einen Vorteil von Zilucoplan im Vergleich zu Placebo schließen lässt. Für Patientinnen und Patienten der Kategorie „Nein“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

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

4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Myasthenia gravis Quality of Life 15 Items - Revised – RCT

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-89 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-89: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Endpunkt bzgl. Woche 12	p-Wert des Interaktionstests ^a													
	Alter	Geschlecht	Geografische Region	Krankheitsdauer in Jahren	Baseline MG-ADL Score	Baseline QMG Score	Refraktäre MG	Myasthene Krise vorhanden	Vorherige Thymektomie	Vorherige Therapie mit Steroiden	Therapie mit Steroiden zu Baseline	Vorherige Therapie mit Immunsuppressiva ohne Steroide	Vorherige Therapie mit IVIG oder SCIG oder PLEX	Thymondiagnose
MG-QoL15r Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte im Vergleich zu Baseline) [ohne Notfalltherapie]	0,021	0,928	0,137	0,054	0,204	0,918	0,263	0,471	0,264	0,789	0,738	0,521	0,522	0,263
Zeit bis zum ersten MG-QoL15r Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte im Vergleich zu Baseline)	0,602	0,510 ^b	0,746	0,057 ^b	0,459 ^b	0,221 ^b	0,566	0,741	0,195 ^b	0,538	0,444	0,924	0,382	0,594
p-Werte < 0,05 fett geschrieben a: Sofern nicht anders gekennzeichnet, sind die Ergebnisse des Interaktionstests auf Basis der Daten der Studie MG0010 dargestellt. Der p-Wert basiert auf dem Interaktionsterm Subgruppe*Behandlung bzw. Subgruppe*Behandlung*Visite aus dem jeweiligen Modell. b: Ergebnis des Interaktionstests der metanalytisch zusammengefassten Daten der Studien MG0009 und MG0010. Der p-Wert basiert auf dem Heterogenitätstest der Effektschätzer der Subgruppenkategorien auf Basis von Cochran´s Q-Statistik.														

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Tabelle 4-90: Subgruppenergebnisse für MG-QoL15r Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Baseline), Woche 12 (NRI) [ohne Notfalltherapie] aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS)

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
MG-QoL15r Ansprechen (Verbesserung um ≥ 9 Punkte)						
Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)						
Interaktionstest ^c p = 0,021						
< 65 Jahre	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	64	34 (53,1)	2,77 [1,33; 5,78]	1,83 [1,16; 2,88]	0,24 [0,07; 0,41]
	Placebo	62	18 (29,0)	0,007	0,009	0,005
≥ 65 Jahre	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	22	8 (36,4)	0,57 [0,18; 1,82]	0,73 [0,37; 1,43]	-0,14 [-0,41; 0,14]
	Placebo	26	13 (50,0)	0,344	0,354	0,337
~: Äquivalenzdosis. Ein OR > 1, ein RR > 1 sowie eine RD > 0 zeigen einen Vorteil für Zilucoplan.						
a: Es wurde eine logistische Regression mit dem fixen Effekt Behandlung und Subgruppe*Behandlung als Interaktionsterm verwendet.						
b: Der p-Wert basiert auf dem Wald Test.						
c: Der p-Wert des Interaktionstests basiert auf dem Interaktionsterm Subgruppe*Behandlung.						

Für den Endpunkt „MG-QoL15r Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte), Woche 12“ gab es ein Anzeichen für eine Effektmodifikation durch die Subgruppe „Alter“. Für Patientinnen und Patienten der Kategorie „< 65 Jahre“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied, der auf einen Vorteil von Zilucoplan im Vergleich zu Placebo schließen lässt. Für Patientinnen und Patienten der Kategorie „ ≥ 65 Jahre“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Für die Studie MG0009 waren Subgruppenanalysen aufgrund zu geringer Ereigniszahlen post hoc nicht durchführbar.

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

4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalysen zur Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse – RCT

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-91 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-91: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zur Verträglichkeit

Endpunkt	p-Wert des Interaktionstests ^a													
	Alter	Geschlecht	Geografische Region	Krankheitsdauer in Jahren	Baseline MG-ADL Score	Baseline QMG Score	Refraktäre MG	Myasthene Krise vorhanden	Vorherige Thymektomie	Vorherige Therapie mit Steroiden	Therapie mit Steroiden zu Baseline	Vorherige Therapie mit Immunsuppressiva ohne Steroide	Vorherige Therapie mit IVIG oder SCIG oder PLEX	Thymomdiagnose
Übersicht der UE														
UE (Gesamt)	0,805	0,035	0,539	0,944	0,985	0,205	0,501	0,266	0,027	0,104	0,772	NB	0,613	0,282
UE differenziert nach Schweregrad - Schwere UE	< 0,001	0,646	0,125	0,615	0,653	0,893	0,479	0,556	0,096	0,680	0,724	0,322	0,902	0,104
SUE	0,038	0,402	0,432	0,890	0,727	0,093	0,666	0,302	0,614	0,923	0,296	0,295	0,567	0,174
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten	Da in der Gesamtpopulation weniger als zehn Ereignisse aufgetreten sind, entfallen Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt.													

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

Endpunkt	p-Wert des Interaktionstests ^a													
	Alter	Geschlecht	Geografische Region	Krankheitsdauer in Jahren	Baseline MG-ADL Score	Baseline QMG Score	Refraktäre MG	Myasthene Krise vorhanden	Vorherige Thymektomie	Vorherige Therapie mit Steroiden	Therapie mit Steroiden zu Baseline	Vorherige Therapie mit Immunsuppressiva ohne Steroide	Vorherige Therapie mit IVIG oder SCIG oder PLEX	Thymomdiagnose
Detaildarstellung der UE nach SOC und PT														
UE mit $\geq 10\%$ Inzidenz an Patientinnen bzw. Patienten in mindestens einem Behandlungsarm														
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0,728	0,965	0,665	0,802	0,615	0,624	0,494	0,168	0,943	0,556	0,578	0,978	0,389	0,481
Diarrhoe	0,477	0,461	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0,421	NA	NB	NA	NA
Schwere UE mit $\geq 5\%$ Inzidenz an Patientinnen bzw. Patienten in mindestens einem Behandlungsarm														
Da sich in der Auswertung der schweren UE nach SOC und PT in der Gesamtpopulation keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigten, entfallen Subgruppenanalysen für diese Endpunkte.														
SUE mit $\geq 5\%$ Inzidenz an Patientinnen bzw. Patienten in mindestens einem Behandlungsarm														
Da sich in der Auswertung der SUE nach SOC und PT in der Gesamtpopulation keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigten, entfallen Subgruppenanalysen für diese Endpunkte.														
UE von besonderem Interesse														
UE von besonderem Interesse														
Infektionen	0,086	0,515	NB	0,706	0,501	0,563	0,044	0,966	0,360	0,533	0,575	0,708	0,352	0,545
Neisseria-Infektionen	Da in der Gesamtpopulation weniger als zehn Ereignisse aufgetreten sind, entfallen Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt.													
Allergische Reaktionen	NB	0,107	NB	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0,275	0,006	0,450	0,744	0,726

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

Endpunkt	p-Wert des Interaktionstests ^a													
	Alter	Geschlecht	Geografische Region	Krankheitsdauer in Jahren	Baseline MG-ADL Score	Baseline QMG Score	Refraktäre MG	Myasthene Krise vorhanden	Vorherige Thymektomie	Vorherige Therapie mit Steroiden	Therapie mit Steroiden zu Baseline	Vorherige Therapie mit Immunsuppressiva ohne Steroide	Vorherige Therapie mit IVIG oder SCIG oder PLEX	Thymodiagnose
Anaphylaktische Reaktionen	Da in der Gesamtpopulation weniger als zehn Ereignisse aufgetreten sind, entfallen Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt.													
Reaktionen an der Injektionsstelle	0,691	0,621	0,118	0,849	0,542	0,548	0,922	0,890	0,626	0,432	0,465	0,341	0,612	0,323
Arzneimittelbedingte Erkrankungen der Leber	Da in der Gesamtpopulation weniger als zehn Ereignisse aufgetreten sind, entfallen Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt.													
Malignitäten	Da in der Gesamtpopulation weniger als zehn Ereignisse aufgetreten sind, entfallen Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt.													
Malignitäten und nicht spezifische Tumore	Da in der Gesamtpopulation weniger als zehn Ereignisse aufgetreten sind, entfallen Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt.													
Nicht schwere UE von besonderem Interesse														
Infektionen	0,182	0,832	NB	0,920	0,506	0,871	0,023	0,563	0,461	0,556	0,843	0,188	0,193	0,591
Neisseria-Infektionen	Da in der Gesamtpopulation weniger als zehn Ereignisse aufgetreten sind, entfallen Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt.													
Allergische Reaktionen	NB	0,107	NB	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0,275	0,006	0,450	0,744	0,726
Anaphylaktische Reaktionen	Da in der Gesamtpopulation weniger als zehn Ereignisse aufgetreten sind, entfallen Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt.													
Reaktionen an der Injektionsstelle	0,691	0,621	0,118	0,849	0,542	0,548	0,922	0,890	0,626	0,432	0,465	0,341	0,612	0,323
Arzneimittelbedingte Erkrankungen der Leber	Da in der Gesamtpopulation weniger als zehn Ereignisse aufgetreten sind, entfallen Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt.													
Malignitäten	Da in der Gesamtpopulation weniger als zehn Ereignisse aufgetreten sind, entfallen Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt.													

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

Endpunkt	p-Wert des Interaktionstests ^a												
	Alter	Geschlecht	Geografische Region	Krankheitsdauer in Jahren	Baseline MG-ADL Score	Baseline QMG Score	Refraktäre MG	Myasthene Krise vorhanden	Vorherige Thymektomie	Vorherige Therapie mit Steroiden	Therapie mit Steroiden zu Baseline	Vorherige Therapie mit Immunsuppressiva ohne Steroide	Vorherige Therapie mit IVIG oder SCIG oder PLEX
Malignitäten und nicht spezifische Tumore	Da in der Gesamtpopulation weniger als zehn Ereignisse aufgetreten sind, entfallen Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt.												
Schwere UE von besonderem Interesse													
Infektionen	Da in der Gesamtpopulation weniger als zehn Ereignisse aufgetreten sind, entfallen Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt.												
Neisseria-Infektionen	Da in der Gesamtpopulation weniger als zehn Ereignisse aufgetreten sind, entfallen Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt.												
Allergische Reaktionen	Da in der Gesamtpopulation weniger als zehn Ereignisse aufgetreten sind, entfallen Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt.												
Anaphylaktische Reaktionen	Da in der Gesamtpopulation weniger als zehn Ereignisse aufgetreten sind, entfallen Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt.												
Reaktionen an der Injektionsstelle	Da in der Gesamtpopulation weniger als zehn Ereignisse aufgetreten sind, entfallen Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt.												
Arzneimittelbedingte Erkrankungen der Leber	Da in der Gesamtpopulation weniger als zehn Ereignisse aufgetreten sind, entfallen Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt.												
Malignitäten	Da in der Gesamtpopulation weniger als zehn Ereignisse aufgetreten sind, entfallen Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt.												
Malignitäten und nicht spezifische Tumore	Da in der Gesamtpopulation weniger als zehn Ereignisse aufgetreten sind, entfallen Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt.												

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

Endpunkt	p-Wert des Interaktionstests ^a												
	Alter	Geschlecht	Geografische Region	Krankheitsdauer in Jahren	Baseline MG-ADL Score	Baseline QMG Score	Refraktäre MG	Myasthene Krise vorhanden	Vorherige Thymektomie	Vorherige Therapie mit Steroiden	Therapie mit Steroiden zu Baseline	Vorherige Therapie mit Immunsuppressiva ohne Steroide	Vorherige Therapie mit IVIG oder SCIG oder PLEX
SUE von besonderem Interesse													
Infektionen	Da in der Gesamtpopulation weniger als zehn Ereignisse aufgetreten sind, entfallen Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt.												
Neisseria-Infektionen	Da in der Gesamtpopulation weniger als zehn Ereignisse aufgetreten sind, entfallen Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt.												
Allergische Reaktionen	Da in der Gesamtpopulation weniger als zehn Ereignisse aufgetreten sind, entfallen Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt.												
Anaphylaktische Reaktionen	Da in der Gesamtpopulation weniger als zehn Ereignisse aufgetreten sind, entfallen Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt.												
Reaktionen an der Injektionsstelle	Da in der Gesamtpopulation weniger als zehn Ereignisse aufgetreten sind, entfallen Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt.												
Arzneimittelbedingte Erkrankungen der Leber	Da in der Gesamtpopulation weniger als zehn Ereignisse aufgetreten sind, entfallen Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt.												
Malignitäten	Da in der Gesamtpopulation weniger als zehn Ereignisse aufgetreten sind, entfallen Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt.												
Malignitäten und nicht spezifische Tumore	Da in der Gesamtpopulation weniger als zehn Ereignisse aufgetreten sind, entfallen Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt.												
p-Werte < 0,05 fett geschrieben													
a: Der p-Wert basiert auf dem Interaktionsterm Subgruppe*Behandlung aus dem logistischen Regressionsmodell.													

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

4.3.1.3.2.4.1 Übersicht der unerwünschten Ereignisse – RCT

Tabelle 4-92: Subgruppenergebnisse für Übersicht der UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (SS)

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
UE (Gesamt)						
Geschlecht (Männlich, Weiblich)						
Interaktionstest ^c p = 0,035						
Männlich	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	34	21 (61,8)	0,59 [0,22; 1,57]	0,84 [0,61; 1,17]	-0,11 [-0,33; 0,10]
	Placebo	41	30 (73,2)	0,294	0,304	0,292
Weiblich	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	52	45 (86,5)	3,01 [1,10; 8,23]	1,27 [1,02; 1,59]	0,18 [0,02; 0,35]
	Placebo	47	32 (68,1)	0,031	0,035	0,026

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

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
Vorherige Thymektomie (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,027						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	45	40 (88,9)	3,84 [1,21; 12,21]	1,32 [1,03; 1,68]	0,21 [0,04; 0,39]
	Placebo	37	25 (67,6)	0,023	0,029	0,018
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	41	26 (63,4)	0,66 [0,27; 1,59]	0,87 [0,66; 1,17]	-0,09 [-0,28; 0,10]
	Placebo	51	37 (72,5)	0,350	0,359	0,350
UE differenziert nach Schweregrad - Schwere UE						
Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)						
Interaktionstest ^c p < 0,001						
< 65 Jahre	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	64	5 (7,8)	0,39 [0,13; 1,21]	0,44 [0,16; 1,19]	-0,10 [-0,21; 0,02]
	Placebo	62	11 (17,7)	0,103	0,107	0,092
≥ 65 Jahre	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	22	5 (22,7)	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]
	Placebo	26	0	ND	ND	ND
SUE						
Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)						
Interaktionstest ^c p = 0,038						
< 65 Jahre	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	64	7 (10,9)	0,51 [0,19; 1,40]	0,57 [0,24; 1,34]	-0,08 [-0,21; 0,04]
	Placebo	62	12 (19,4)	0,192	0,196	0,185
≥ 65 Jahre	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	22	4 (18,2)	5,56 [0,57; 53,96]	4,73 [0,57; 39,24]	0,14 [-0,03; 0,32]
	Placebo	26	1 (3,8)	0,139	0,150	0,113
~: Äquivalenzdosis. Ein OR < 1, ein RR < 1 sowie eine RD < 0 zeigen einen Vorteil für Zilucoplan.						
a: Es wurde eine logistische Regression mit dem fixen Effekt Behandlung und Subgruppe*Behandlung als Interaktionsterm verwendet.						
b: Der p-Wert basiert auf dem Wald Test.						
c: Der p-Wert des Interaktionstests basiert auf dem Interaktionsterm Subgruppe*Behandlung.						

Für den Endpunkt „UE (Gesamt)“ gab es ein Anzeichen für eine Effektmodifikation durch die Subgruppe „Geschlecht“. Für Patientinnen und Patienten der Kategorie „Weiblich“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied, der in einem Nachteil von Zilucoplan gegenüber Placebo resultiert. Für Patientinnen und Patienten der Kategorie „Männlich“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Es gab ein weiteres Anzeichen für eine Effektmodifikation

durch die Subgruppe „Vorherige Thymektomie“. Für Patientinnen und Patienten der Kategorie „Ja“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied, der in einem Nachteil von Zilucoplan gegenüber Placebo resultiert. Für Patientinnen und Patienten der Kategorie „Nein“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Für den Endpunkt „Schwere UE“ gab es ein Anzeichen für eine Effektmodifikation durch die Subgruppe „Alter“. Für Patientinnen und Patienten der Kategorie „< 65 Jahre“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Für die Kategorie „≥ 65 Jahre“ konnte kein Effektschätzer berechnet werden.

Für den Endpunkt „SUE“ gab es ein Anzeichen für eine Effektmodifikation durch die Subgruppe „Alter“. Für Patientinnen und Patienten der Kategorie „< 65 Jahre“ wie auch für Patientinnen und Patienten der Kategorie „≥ 65 Jahre“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Für die Studie MG0009 waren Subgruppenanalysen aufgrund zu geringer Ereigniszahlen post hoc nicht durchführbar.

4.3.1.3.2.4.2 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – RCT

Tabelle 4-93: Subgruppenergebnisse für UE von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (SS)

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
Infektionen						
Refraktäre MG (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,044						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	44	8 (18,2)	0,76 [0,27; 2,14]	0,80 [0,35; 1,84]	-0,05 [-0,21; 0,12]
	Placebo	44	10 (22,7)	0,598	0,598	0,597
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	42	15 (35,7)	3,52 [1,21; 10,23]	2,62 [1,12; 6,11]	0,22 [0,04; 0,40]
	Placebo	44	6 (13,6)	0,021	0,026	0,014
Allergische Reaktionen						
Therapie mit Steroiden zu Baseline (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,006						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	60	3 (5,0)	0,33 [0,08; 1,35]	0,36 [0,10; 1,34]	-0,09 [-0,20; 0,02]
	Placebo	51	7 (13,7)	0,124	0,128	0,118
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	26	5 (19,2)	8,57 [0,94; 78,41]	7,12 [0,88; 57,39]	0,17 [0,01; 0,33]
	Placebo	37	1 (2,7)	0,057	0,065	0,043

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
~: Äquivalenzdosis. Ein OR < 1, ein RR < 1 sowie eine RD < 0 zeigen einen Vorteil für Zilucoplan.						
a: Es wurde eine logistische Regression mit dem fixen Effekt Behandlung und Subgruppe*Behandlung als Interaktionsterm verwendet.						
b: Der p-Wert basiert auf dem Wald Test.						
c: Der p-Wert des Interaktionstests basiert auf dem Interaktionsterm Subgruppe*Behandlung.						

Für den Endpunkt „Infektionen“ gab es ein Anzeichen für eine Effektmodifikation durch die Subgruppe „Refraktäre MG“. Für Patientinnen und Patienten der Kategorie „Nein“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied, der in einem Nachteil von Zilucoplan gegenüber Placebo resultiert. Für Patientinnen und Patienten der Kategorie „Ja“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Für den Endpunkt „Allergische Reaktionen“ gab es ein Anzeichen für eine Effektmodifikation durch die Subgruppe „Therapie mit Steroiden zu Baseline“. Für Patientinnen und Patienten der Kategorie „Ja“ wie auch für Patientinnen und Patienten der Kategorie „Nein“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Tabelle 4-94: Subgruppenergebnisse für nicht schwere UE von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (SS)

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
Infektionen						
Refraktäre MG (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,023						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	44	5 (11,4)	0,58 [0,17; 1,93]	0,63 [0,22; 1,76]	-0,07 [-0,22; 0,08]
	Placebo	44	8 (18,2)	0,371	0,374	0,365
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	42	14 (33,3)	3,90 [1,26; 12,08]	2,93 [1,16; 7,43]	0,22 [0,05; 0,39]
	Placebo	44	5 (11,4)	0,018	0,023	0,012

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
Allergische Reaktionen						
Therapie mit Steroiden zu Baseline (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,006						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	60	3 (5,0)	0,33 [0,08; 1,35]	0,36 [0,10; 1,34]	-0,09 [-0,20; 0,02]
	Placebo	51	7 (13,7)	0,124	0,128	0,118
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	26	5 (19,2)	8,57 [0,94; 78,41]	7,12 [0,88; 57,39]	0,17 [0,01; 0,33]
	Placebo	37	1 (2,7)	0,057	0,065	0,043
~: Äquivalenzdosis. Ein OR < 1, ein RR < 1 sowie eine RD < 0 zeigen einen Vorteil für Zilucoplan.						
a: Es wurde eine logistische Regression mit dem fixen Effekt Behandlung und Subgruppe*Behandlung als Interaktionsterm verwendet.						
b: Der p-Wert basiert auf dem Wald Test.						
c: Der p-Wert des Interaktionstests basiert auf dem Interaktionsterm Subgruppe*Behandlung.						

Für den Endpunkt „Infektionen“ gab es ein Anzeichen für eine Effektmodifikation durch die Subgruppe „Refraktäre MG“. Für Patientinnen und Patienten der Kategorie „Nein“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied, der in einem Nachteil von Zilucoplan gegenüber Placebo resultiert. Für Patientinnen und Patienten der Kategorie „Ja“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Für den Endpunkt „Allergische Reaktionen“ gab es ein Anzeichen für eine Effektmodifikation durch die Subgruppe „Therapie mit Steroiden zu Baseline“. Für Patientinnen und Patienten der Kategorie „Ja“ wie auch für Patientinnen und Patienten der Kategorie „Nein“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-95: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	Quelle
MG0009	Studienprotokoll (65)
	SAP (66)
	Studienbericht (58)
	ClinicalTrials.gov (55)

Studie	Quelle
	Zusatzauswertungen (59)
	Publikation (52)
MG0010	Studienprotokoll (67)
	SAP (68)
	Studienbericht (61)
	ClinicalTrials.gov (56)
	EU-CTR (2019-001564-30) (57)
	Zusatzauswertungen (62)
	Publikationen (53, 54)
Metaanalyse der Studien MG0009 und MG0010	Zusatzauswertungen (60)

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-96: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
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 4-97: 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>
Nicht zutreffend.					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-98: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
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 4-99: 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
Nicht zutreffend.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-100: 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)
Nicht zutreffend.	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1

(Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-101: 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		
Nicht zutreffend.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-102: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
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.

Tabelle 4-103: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
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 4-104: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend.				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

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

- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-105: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
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.

Tabelle 4-106: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
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.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Da zur Bewertung des Zusatznutzens von Zilucoplan gegenüber der zVT keine RCT vorliegen, wurden die randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelt-verblindeten Zulassungsstudien MG0009 und MG0010 von Zilucoplan als bestverfügbare Evidenz vollumfänglich dargestellt und der Zusatznutzen von Zilucoplan gegenüber Placebo eingeordnet. Nach der Klassifizierung der Evidenzstufen gemäß § 5 Absatz 6 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung entsprechen die beiden Studien dem Evidenzlevel Ib (69). Sofern möglich, wurden die Ergebnisse der Studien MG0009 und MG0010 mittels Metaanalyse zusammengefasst, sodass die Bewertung des Zusatznutzens von Zilucoplan gegenüber Placebo in diesen Fällen auf den Ergebnissen der metaanalytischen Zusammenfassung zweier qualitativ hochwertiger RCT basiert.

Die Ergebnisse der beiden Studien sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Für beide Studien wurde eine Randomisierung mit adäquat erzeugter Randomisierungssequenz durchgeführt. Durch den Einsatz eines computergestützten Randomisierungsalgorithmus war eine zentrale und unabhängige Verdeckung der Gruppenzuteilung gewährleistet. In beiden Studien waren sowohl Patientinnen und Patienten als auch das behandelnde Personal hinsichtlich der Behandlungszuteilung verblindet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte konnten nicht identifiziert werden. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der Studien MG0009 und MG0010 als niedrig eingestuft.

Der Bewertung des Zusatznutzens von Zilucoplan gegenüber Placebo liegen valide und patientenrelevant Endpunkte zugrunde (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2). Der zur Erfassung der Morbidität eingesetzte Fragebogen MG-ADL ist ein in der vorliegenden Indikation etabliertes Instrument zur objektiven Beurteilung der Krankheitsaktivität und -schwere, von funktionellen Beeinträchtigungen durch die MG und des Ansprechens auf die Behandlung. Die EQ-5D-5L VAS ist ein allgemein anerkanntes und regelhaft in klinischen Studien eingesetztes valides Messinstrument für die Morbidität. Auch bei dem zur Beurteilung der häufig mit gMG assoziierten Symptomatik Fatigue eingesetzten Fragebogen Neuro-QoL SF Fatigue handelt es sich um ein valides Bewertungsinstrument. Bei der Erfassung der Notfalltherapie wurden einheitliche Vorgaben berücksichtigt. Der valide und indikationsspezifische Fragebogen MG-QoL15r wurde zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eingesetzt. Für die Beurteilung der Verträglichkeit wurden UE nach standardisierten und international verbindlichen Vorgaben erfasst. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial aller zuvor genannten Endpunkte ist demnach entsprechend als niedrig einzustufen. Der Fragebogen WPAI: SHP ist als valides Instrument zur Erfassung der Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und der Alltagsaktivitäten durch ein spezifisches Gesundheitsproblem anerkannt. Aufgrund der geringen Rücklaufquoten wurde das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt dennoch als hoch bewertet.

Ergänzend wurde ein indirekter Vergleich von Zilucoplan gegenüber Ravulizumab (über den Brückenkomparator Placebo) durchgeführt (siehe Anhang 4-J), der zur Einordnung des Zusatznutzens von Zilucoplan gegenüber der zVT dient. Vor dem Hintergrund des hohen therapeutischen Bedarfs bei der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit gMG, die AChR-Antikörper-positiv sind, können in der Gesamtbetrachtung der vorgelegten Evidenz Aussagen zum Zusatznutzen von Zilucoplan als Zusatztherapie zur Standardbehandlung für die Patientinnen und Patienten im AWG getroffen werden.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden

Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Der medizinische Nutzen von Zilucoplan hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit wurde im Rahmen des europäischen Zulassungsverfahrens für die Behandlung der gMG bei erwachsenen Patientinnen und Patienten von der EMA festgestellt und bestätigt. Im vorliegenden Dossier erfolgte die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens der Behandlung mit Zilucoplan als Zusatztherapie zur Standardbehandlung der gMG bei Patientinnen und Patienten, die AChR-Antikörper-positiv sind.

Da zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Zilucoplan gegenüber der zVT keine RCT vorliegen, wurden die randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelt-verblindeten Zulassungsstudien MG0009 und MG0010 von Zilucoplan als bestverfügbare Evidenz vollumfänglich dargestellt und der Zusatznutzen von Zilucoplan gegenüber Placebo eingeordnet. Ergänzend dazu wurde ein indirekter Vergleich von Zilucoplan gegenüber Ravulizumab (über den Brückenkomparator Placebo) durchgeführt (siehe Anhang 4-J), der zur Einordnung des Zusatznutzens von Zilucoplan im Vergleich zur zVT dient. Vor dem Hintergrund des hohen therapeutischen Bedarfs bei der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit gMG, die AChR-Antikörper-positiv sind, können in der Gesamtbetrachtung der vorgelegten Evidenz Aussagen zum Zusatznutzen von Zilucoplan als Zusatztherapie zur Standardbehandlung für die Patientinnen und Patienten im AWG getroffen werden.

Zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens wurden im vorliegenden Modul 4A (gemäß des 5. Kapitels § 3 der VerfO des G-BA) Ergebnisse von patientenrelevanten Endpunkten der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit herangezogen (5). Nachfolgend werden die Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von Zilucoplan der Metaanalyse der Studien MG0009 und MG0010 (siehe Tabelle 4-107) und des indirekten Vergleichs (siehe Tabelle 4-108) zusammengefasst dargestellt. Abschließend wird der Zusatznutzen von Zilucoplan als Zusatztherapie zur Standardbehandlung der gMG vor dem Hintergrund des hohen therapeutischen Bedarfs bei der Behandlung von Patientinnen und Patienten, die AChR-Antikörper-positiv sind, dargelegt.

Ergebnisse zum Zusatznutzen von Zilucoplan gegenüber Placebo

Tabelle 4-107: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Zilucoplan gegenüber Placebo – Metaanalyse der Zulassungsstudien MG0009 und MG0010

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert
Morbidität: MG-ADL			
MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte)			
Zilucoplan $\sim 0,3$ mg/kg	100	56 (56,0)	RR: 1,52 [1,12; 2,07]; 0,008
Placebo	103	38 (36,9)	
MG-ADL = 0 oder MG-ADL = 1			
Zilucoplan $\sim 0,3$ mg/kg	100	17 (17,0)	RR: 2,52 [1,10; 5,77]; 0,028
Placebo	103	7 (6,8)	
Zeit bis zum ersten MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte im Vergleich zu Baseline)			
Zilucoplan $\sim 0,3$ mg/kg	100	67 (67,0)	HR: 1,68 [1,16; 2,43]; 0,006
Placebo	103	50 (48,5)	
Ergänzende Auswertungen			
Zilucoplan $\sim 0,3$ mg/kg	100		<i>Änderung des MG-ADL zu Baseline^a</i> Hedges' g: -0,51 [-0,81; -0,22]; < 0,001
Placebo	103		<i>Standardisierte AUC der Änderung des MG-ADL^b</i> Hedges' g: 0,52 [0,24; 0,80]; < 0,001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: MG-QoL15r			
MG-QoL15r Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte)			
Zilucoplan $\sim 0,3$ mg/kg	100	50 (50,0)	RR: 1,45 [1,05; 2,01]; 0,025
Placebo	103	36 (35,0)	
Zeit bis zum ersten MG-QoL15r Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte im Vergleich zu Baseline)			
Zilucoplan $\sim 0,3$ mg/kg	100	64 (64,0)	HR: 1,73 [1,19; 2,54]; 0,005
Placebo	103	46 (44,7)	

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert
<i>Ergänzende Auswertungen</i>			
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	100		<u>Änderung des MG-QoL15r zu Baseline^a</u> Hedges' g: -0,38 [-0,68; -0,09]; 0,011
Placebo	103		<u>Standardisierte AUC der Änderung des MG-QoL15r^b</u> Hedges' g: 0,43 [0,15; 0,71]; 0,003
p-Werte < 0,05 fett geschrieben a: Eine LS-MW-Differenz bzw. ein Hedges' g < 0 zeigt einen Vorteil für Zilucoplan an. b: Eine LS-MW-Differenz bzw. ein Hedges' g > 0 zeigt einen Vorteil für Zilucoplan an.			

Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit gMG, die AChR-Antikörper-positiv sind, konnte der medizinische Zusatznutzen von Zilucoplan gegenüber Placebo auf Basis der Metaanalyse der Zulassungsstudien MG0009 und MG0010 für die patientenrelevanten Endpunkte „MG-ADL“ und „MG-QoL15r“ gezeigt werden.

Die Behandlung mit Zilucoplan ermöglicht eine im Vergleich zu Placebo starke und zügige Verringerung der Krankheitslast und in der Folge eine schnelle Verbesserung hinsichtlich der krankheitsspezifischen Symptomatik sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten mit gMG. Die Behandlungsvorteile von Zilucoplan im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo hinsichtlich der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität konnten durch verschiedene Auswertungen belegt und bestätigt werden.

Für den Endpunkt „MG-ADL“ zeigten sich konsistent über alle Auswertungen hinweg statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten von Zilucoplan gegenüber Placebo. Wie die Auswertungen der Verbesserung im MG-ADL Score um ≥ 4 Punkte und der Verbesserung des MG-ADL Score zu 0 Punkten oder 1 Punkt zeigten, wird durch die Behandlung mit Zilucoplan eine umfassende Abschwächung der krankheitsspezifischen Symptomatik erreicht. Insbesondere der schnelle Wirkeintritt von Zilucoplan konnte anhand der Zeit bis zur Verbesserung des MG-ADL gezeigt werden. Vor dem Hintergrund der starken Einschränkungen bei der Ausführung alltäglicher Aktivitäten bei Patientinnen und Patienten mit gMG (70), sind die Ergebnisse als klinisch bedeutsam einzuordnen. Im Rahmen einer kombinierten Analyse der 12-Wochen-Daten der Studien MG0009 und MG0010 sowie der 24-Wochen-Daten aus der OLE MG0011 wurde durch eine Extrapolation zudem die Nachhaltigkeit der Wirksamkeit von Zilucoplan im Vergleich zu Placebo hinsichtlich der mittels MG-ADL untersuchten Symptomatik analysiert. Die Konsistenz und Robustheit in den Ergebnissen der verschiedenen Analyseansätze unterstützen die Annahme, dass die beobachteten statistisch signifikanten Behandlungsvorteile von Zilucoplan zu Woche 12 bis zu 24 Wochen erhalten bleiben (71).

Auch in den Auswertungen des Endpunkts „MG-QoL15r“ zeigten sich durchweg statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Behandlung mit Zilucoplan im Vergleich zur

Behandlung mit Placebo in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen und Patienten im AWG. Insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität und -schwere ist ein möglichst schneller Wirkeintritt von Bedeutung, um beginnenden Exazerbationen und den damit einhergehenden negativen Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität so früh wie möglich vorbeugen zu können.

Ergebnisse zum Zusatznutzen von Zilucoplan gegenüber der zVT

Tabelle 4-108: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Zilucoplan gegenüber der zVT – indirekter Vergleich von Zilucoplan gegenüber Ravulizumab

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert
Morbidität			
MG-ADL			
MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte)			
Zilucoplan $\sim 0,3$ mg/kg	100	56 (56,0)	RR: 1,01 [0,61; 1,67]; 0,962
Ravulizumab	83	36 (43,4)	
Ergänzende Auswertung			
Zilucoplan $\sim 0,3$ mg/kg	100		<u>Änderung des MG-ADL zu Baseline^a</u>
Ravulizumab	83		Hedges' g: -0,18 [-0,60; 0,24]; 0,413
EQ-5D-5L VAS			
EQ-5D-5L VAS Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)			
Zilucoplan $\sim 0,3$ mg/kg	86	28 (32,6)	RR: 1,01 [0,46; 2,19]; 0,989
Ravulizumab	84	22 (26,2)	
Ergänzende Auswertung			
Zilucoplan $\sim 0,3$ mg/kg	71		<u>Änderung des E5-5D-5L VAS zu Baseline^a</u>
Ravulizumab	84		Hedges' g: 0,17 [-0,28; 0,62]; 0,464
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: MG-QoL15r			
MG-QoL15r Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte)			
Zilucoplan $\sim 0,3$ mg/kg	100	50 (50,0)	RR: 1,12 [0,65; 1,90]; 0,702
Ravulizumab	84	24 (27,6)	
Ergänzende Auswertung			
Zilucoplan $\sim 0,3$ mg/kg	100		<u>Änderung des MG-QoL15r zu Baseline^a</u>
Ravulizumab	84		Hedges' g: -0,12 [-0,54; 0,30]; 0,585
a: Ein Hedges' g < 0 zeigt einen Vorteil für Zilucoplan an.			

Gegenüber der zVT konnte auf Basis des indirekten Vergleichs der Ergebnisse der Metaanalyse der Studien MG0009 und MG0010 zu Zilucoplan und der Studie ALXN1210-MG-306 zu

Ravulizumab ein numerischer Vorteil von Zilucoplan für die patientenrelevanten Endpunkte „MG-ADL“, „EQ-5D-5L VAS“ und „MG-QoL15r“ gezeigt werden.

In den Auswertungen der Endpunkte „MG-ADL“, „EQ-5D-5L VAS“ und „MG-QoL15r“ zeigten sich konsistent numerische Vorteile für die Behandlung mit Zilucoplan gegenüber der Behandlung mit Ravulizumab. Die numerischen Vorteile von Zilucoplan gegenüber Ravulizumab deuten auf eine mögliche Verbesserung in der Ausführung von Alltagsaktivitäten, des allgemeinen Gesundheitszustandes und damit einhergehend eine Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität hin. Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs von Zilucoplan gegenüber der zVT stützen den Zusatznutzen von Zilucoplan für die Patientinnen und Patienten im AWG.

Gesamtschau zum Zusatznutzen von Zilucoplan

Die gMG ist eine seltene, chronische und potenziell lebensbedrohliche Autoimmunerkrankung, deren Leitsymptom eine stark ausgeprägte Schwäche der Muskulatur ist, die zu Störungen beim Sehen, Sprechen, Kauen, Schlucken und des Bewegungsapparates führt. Durch die hohe Krankheitsaktivität und -schwere werden alltägliche Aktivitäten für Patientinnen und Patienten zu einer enormen Herausforderung und schränken die Lebensqualität maßgeblich ein. Das Therapieziel bei gMG ist die bestmögliche Krankheitskontrolle unter Wiederherstellung der Lebensqualität der Patientinnen und Patienten. Es besteht ein hoher Bedarf an neuen, schnell wirksamen und die Lebensqualität verbessernden Immuntherapeutika, die die Patientinnen und Patienten weniger stark durch Nebenwirkungen belasten als die bisher verfügbaren Therapieoptionen.

Auf Basis der Zulassungsstudien MG0009 und MG0010 von Zilucoplan konnte der medizinische Zusatznutzen von Zilucoplan gegenüber Placebo gezeigt werden. Die Behandlung mit Zilucoplan ermöglicht eine im Vergleich zu Placebo starke und zügige Verringerung der Krankheitslast und in der Folge eine schnelle Verbesserung hinsichtlich der krankheitsspezifischen Symptomatik sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten mit gMG. Vor dem Hintergrund der starken Einschränkungen bei der Ausführung alltäglicher Aktivitäten bei Patientinnen und Patienten mit gMG, sind die anhand des Endpunkts „MG-ADL“ gezeigten positiven Effekte der Behandlung mit Zilucoplan im Vergleich zur Behandlung mit Placebo auf die Symptomatik als klinisch bedeutsam einzuordnen. Die Ergebnisse zum Endpunkt „MG-QoL15r“ zeigen die durch die Behandlung mit Zilucoplan erreichte schnelle Verringerung der Krankheitslast und Verbesserung der Lebensqualität. In den Studien MG0009 und MG0010 zeigten sich dabei keine Nachteile in Bezug auf UE von Zilucoplan gegenüber Placebo.

Der Zusatznutzen von Zilucoplan für die Patientinnen und Patienten im AWG wird auch durch die Ergebnisse des indirekten Vergleichs von Zilucoplan gegenüber der zVT Ravulizumab gestärkt: Es zeigten sich konsistent numerische Vorteile von Zilucoplan gegenüber Ravulizumab hinsichtlich der Morbidität anhand der Endpunkte „MG-ADL“ und „EQ-5D-5L VAS“ wie auch der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des Endpunkts „MG-QoL15r“.

Aufgrund des innovativen dualen Wirkmechanismus wirkt Zilucoplan unmittelbar, sodass eine zügige Verringerung der Krankheitslast und in der Folge eine schnelle Verbesserung der krankheitsspezifischen Symptomatik erreicht werden kann. Durch die Behandlung mit Zilucoplan wird eine relevante Verbesserung des therapiebedingten Nutzens im Sinne einer schnellen und effizienten Verringerung der Krankheitslast, einer umfassenden Abschwächung schwerwiegender Symptome und einer Verbesserung der Lebensqualität erzielt, was mit dem Erhalt der Eigenständigkeit in der Ausführung von zentralen Alltagsaktivitäten einhergeht. Insgesamt liegt aufgrund der für die Patientinnen und Patienten spürbaren Abschwächung der schwerwiegenden Symptome und der deutlichen Verbesserung in der Krankheitsaktivität sowie des Gesundheitszustandes und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, bei gleichzeitig guter Verträglichkeit, ein **Zusatznutzen** von Zilucoplan gegenüber der zVT vor, der **nicht quantifizierbar** ist, da die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt (69).

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 4.4.1 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 4-109: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Zusatztherapie zur Standardbehandlung der gMG bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die Anti-AChR-Antikörper-positiv sind	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 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 Surrogate-Threshold-Effekts (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.

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.

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

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

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. UCB Pharma GmbH. Fachinformation Zilbrysq® 16,6 mg/23 mg/32,4 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand der Fachinformation Dezember 2023 [Data on File]; 2023.
2. Howard JF. Myasthenia gravis: the role of complement at the neuromuscular junction. *Ann N Y Acad Sci* 2018; 1412(1):113–28. doi: 10.1111/nyas.13522.
3. Kaminski HJ, Ruff RL. Ocular muscle involvement by myasthenia gravis. *Ann Neurol* 1997; 41(4):419–20. doi: 10.1002/ana.410410402.
4. Ricardo A, Arata M, DeMarco S, Dhamnaskar K, Hammer R, Fridkis-Hareli M et al. Preclinical Evaluation of RA101495, a Potent Cyclic Peptide Inhibitor of C5 for the Treatment of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Blood* 2015; 126(23):939. doi: 10.1182/blood.V126.23.939.939.
5. G-BA. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses: (Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert am 20. Juli 2023, in Kraft getreten am 8. November 2023); 2023 [Stand: 15.12.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3280/VerfO_2023-07-20_iK_2023-11-08.pdf.
6. Wolfe GI, Herbelin L, Nations SP, Foster B, Bryan WW, Barohn RJ. Myasthenia gravis activities of daily living profile. *Neurology* 1999; 52(7):1487–9. doi: 10.1212/wnl.52.7.1487.

7. Muppidi S, Silvestri NJ, Tan R, Riggs K, Leighton T, Phillips GA. Utilization of MG-ADL in myasthenia gravis clinical research and care. *Muscle Nerve* 2022; 65(6):630–9. doi: 10.1002/mus.27476.
8. Thomsen JLS, Andersen H. Outcome Measures in Clinical Trials of Patients With Myasthenia Gravis. *Front Neurol* 2020; 11:596382. doi: 10.3389/fneur.2020.596382.
9. G-BA. Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Efgartigimod alfa (Myasthenia gravis, AChR-Antikörper+); 2023 [Stand: 15.12.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9272/2023-02-16_AM-RL-XII_Efgartigimod-alfa_D-858_TrG.pdf.
10. Muppidi S, Wolfe GI, Conaway M, Burns TM. MG-ADL: still a relevant outcome measure. *Muscle Nerve* 2011; 44(5):727–31. doi: 10.1002/mus.22140.
11. Muppidi S. The myasthenia gravis-specific activities of daily living profile. *Ann N Y Acad Sci* 2012; 1274:114–9. doi: 10.1111/j.1749-6632.2012.06817.x.
12. EuroQoL Research Foundation. EQ-5D-5L User Guide: Version 3.0.; 2019 [Stand: 15.12.2023]. Verfügbar unter: <https://euroqol.org/publications/user-guides>.
13. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, Schmitt C, Callaghan MU, Young G et al. Efficacy of Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N Engl J Med* 2017; 377(9):809–18. doi: 10.1056/NEJMoa1703068.
14. Curtis JR, McInnes IB, Rahman P, Gladman DD, Yang F, Peterson S et al. The Effect of Guselkumab on General Health State in Biologic-Naïve Patients with Active Psoriatic Arthritis Through Week 52 of the Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled DISCOVER-2 Trial. *Adv Ther* 2022; 39(10):4632–44. doi: 10.1007/s12325-022-02269-0.
15. Brown PD, Gondi V, Pugh S, Tome WA, Wefel JS, Armstrong TS et al. Hippocampal Avoidance During Whole-Brain Radiotherapy Plus Memantine for Patients With Brain Metastases: Phase III Trial NRG Oncology CC001. *J Clin Oncol* 2020; 38(10):1019–29. doi: 10.1200/JCO.19.02767.
16. Fedgchin M, Trivedi M, Daly EJ, Melkote R, Lane R, Lim P et al. Efficacy and Safety of Fixed-Dose Esketamine Nasal Spray Combined With a New Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: Results of a Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study (TRANSFORM-1). *Int J Neuropsychopharmacol* 2019; 22(10):616–30. doi: 10.1093/ijnp/pyz039.
17. Adams D, Suhr OB, Dyck PJ, Litchy WJ, Leahy RG, Chen J et al. Trial design and rationale for APOLLO, a Phase 3, placebo-controlled study of patisiran in patients with hereditary ATTR amyloidosis with polyneuropathy. *BMC Neurol* 2017; 17(1):181. doi: 10.1186/s12883-017-0948-5.
18. G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V –

- Fingolimod (neues Anwendungsgebiet); 2016 [Stand: 15.12.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3789/2016-05-19_AM-RL-XII_Fingolimod_nAWG_D-198_TrG.pdf.
19. NINDS. User Manual for the Quality of Life in Neurological Disorders (Neuro-QoL) Measures, Version 2.0; 2015 [Stand: 15.12.2023]. Verfügbar unter: https://www.sralab.org/sites/default/files/2017-06/Neuro-QOL_User_Manual_v2_24Mar2015.pdf.
 20. Paul RH, Cohen RA, Goldstein JM, Gilchrist JM. Fatigue and its impact on patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2000; 23(9):1402–6. doi: 10.1002/1097-4598(200009)23:9<1402::aid-mus11>3.0.co;2-b.
 21. Hoffmann S, Ramm J, Grittner U, Kohler S, Siedler J, Meisel A. Fatigue in myasthenia gravis: risk factors and impact on quality of life. *Brain Behav* 2016; 6(10):e00538. doi: 10.1002/brb3.538.
 22. Tran C, Bril V, Katzberg HD, Barnett C. Fatigue is a relevant outcome in patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2018; 58(2):197–203. doi: 10.1002/mus.26069.
 23. Reilly MC. Reilly Associates: WPAI General Information; 2019 [Stand: 15.12.2023]. Verfügbar unter: http://www.reillyassociates.net/wpai_general.html.
 24. Reilly MC. Reilly Associates: WPAI Scoring; 2019 [Stand: 15.12.2023]. Verfügbar unter: http://www.reillyassociates.net/WPAI_Scoring.html.
 25. G-BA. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2023-B-073. Zusatztherapie zur Standardtherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis (gMG), die Anti-Acetylcholin-Rezeptor (AChR)-Antikörper (AK) positiv sind [Data on File]; 2023.
 26. G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Nirmatrelvir/Ritonavir(COVID-19); 2022 [Stand: 15.12.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9107/2022-12-15_AM-RL-XII_Nirmatrelvir-Ritonavir_D-835_TrG.pdf.
 27. G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Mepolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Hypereosinophiles Syndrom); 2022 [Stand: 15.12.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8517/2022-05-19_AM-RL-XII_Mepolizumab_D-748_TrG.pdf.
 28. G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Fremanezumab; 2019 [Stand: 15.12.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6093/2019-11-07_AM-RL-XII_Fremanezumab_D-460_TrG.pdf.

29. Reilly MC, Gooch KL, Wong RL, Kupper H, van der Heijde D. Validity, reliability and responsiveness of the Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire in ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49(4):812–9. doi: 10.1093/rheumatology/kep457.
30. Reilly MC, Tanner A, Meltzer EO. Work, Classroom and Activity Impairment Instruments. *Clinical Drug Investigation* 1996; 11(5):278–88. doi: 10.2165/00044011-199611050-00004.
31. Reilly MC, Lavin PT, Kahler KH, Pariser DM. Validation of the Dermatology Life Quality Index and the Work Productivity and Activity Impairment-Chronic Hand Dermatitis questionnaire in chronic hand dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48(1):128–30. doi: 10.1067/mjd.2003.128.
32. Wahlqvist P, Carlsson J, Stålhammar N-O, Wiklund I. Validity of a Work Productivity and Activity Impairment questionnaire for patients with symptoms of gastro-esophageal reflux disease (WPAI-GERD)--results from a cross-sectional study. *Value Health* 2002; 5(2):106–13. doi: 10.1046/j.1524-4733.2002.52101.x.
33. Wiendl H, Meisel A, Keller CW, Hoffmann S. Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome, S2k-Leitlinie, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie; 2022 [Stand: 15.12.2023]. Verfügbar unter: www.dgn.org/leitlinien.
34. Neumann B, Angstwurm K, Mergenthaler P, Kohler S, Schönenberger S, Bösel J et al. Myasthenic crisis demanding mechanical ventilation: A multicenter analysis of 250 cases. *Neurology* 2020; 94(3):e299-e313. doi: 10.1212/WNL.00000000000008688.
35. Burns TM, Conaway MR, Cutter GR, Sanders DB. Less is more, or almost as much: a 15-item quality-of-life instrument for myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2008; 38(2):957–63. doi: 10.1002/mus.21053.
36. Burns TM, Sadjadi R, Utsugisawa K, Gwathmey KG, Joshi A, Jones S et al. International clinimetric evaluation of the MG-QOL15, resulting in slight revision and subsequent validation of the MG-QOL15r. *Muscle Nerve* 2016; 54(6):1015–22. doi: 10.1002/mus.25198.
37. Barnett C, Herbelin L, Dimachkie MM, Barohn RJ. Measuring Clinical Treatment Response in Myasthenia Gravis. *Neurol Clin* 2018; 36(2):339–53. doi: 10.1016/j.ncl.2018.01.006.
38. Burns TM, Grouse CK, Wolfe GI, Conaway MR, Sanders DB. The MG-QOL15 for following the health-related quality of life of patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2011; 43(1):14–8. doi: 10.1002/mus.21883.
39. Posner K, Brown GK, Stanley B, Brent DA, Yershova KV, Oquendo MA et al. The Columbia-Suicide Severity Rating Scale: initial validity and internal consistency findings from three multisite studies with adolescents and adults. *Am J Psychiatry* 2011; 168(12):1266–77. doi: 10.1176/appi.ajp.2011.10111704.

40. Posner K, Brent D, Lucas C, Gould M, Stanley B, Brown G et al. Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS): Version 14.01.2009; 2009 [Stand: 15.12.2023]. Verfügbar unter: <https://cssrs.columbia.edu/wp-content/uploads/C-SSRS-1-14-09-Already-Enrolled-Subjects.pdf>.
41. Nilsson ME, Suryawanshi S, Gassmann-Mayer C, Dubrava S, McSorley P, Jiang K. Columbia–Suicide Severity Rating Scale Scoring and Data Analysis Guide: Version 2.0; 2013 [Stand: 15.12.2023]. Verfügbar unter: <https://cssrs.columbia.edu/wp-content/uploads/ScoringandDataAnalysisGuide-for-Clinical-Trials-1.pdf>.
42. Schneider-Gold C, Hagenacker T, Melzer N, Ruck T. Understanding the burden of refractory myasthenia gravis. *Ther Adv Neurol Disord* 2019; 12(k. A.):1-16. doi: 10.1177/1756286419832242.
43. Engel-Nitz NM, Boscoe A, Wolbeck R, Johnson J, Silvestri NJ. Burden of illness in patients with treatment refractory myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2018. doi: 10.1002/mus.26114.
44. Leonardi M, Raggi A, Antozzi C, Confalonieri P, Maggi L, Cornelio F et al. The relationship between health, disability and quality of life in myasthenia gravis: results from an Italian study. *J Neurol* 2010; 257(1):98–102. doi: 10.1007/s00415-009-5279-z.
45. Raggi A, Leonardi M, Antozzi C, Confalonieri P, Maggi L, Cornelio F et al. Concordance between severity of disease, disability and health-related quality of life in myasthenia gravis. *Neurol Sci* 2010; 31(1):41–5. doi: 10.1007/s10072-009-0167-y.
46. Kulkantrakorn K, Sawanyawisuth K, Tiamkao S. Factors correlating quality of life in patients with myasthenia gravis. *Neurol Sci* 2010; 31(5):571–3. doi: 10.1007/s10072-010-0285-6.
47. Magni G, Micaglio GF, Lalli R, Bejato L, Candeago MR, Merskey H et al. Psychiatric disturbances associated with myasthenia gravis. *Acta Psychiatr Scand* 1988; 77(4):443–5. doi: 10.1111/j.1600-0447.1988.tb05148.x.
48. Paradis CM, Friedman S, Lazar RM, Kula RW. Anxiety disorders in a neuromuscular clinic. *Am J Psychiatry* 1993; 150(7):1102–4. doi: 10.1176/ajp.150.7.1102.
49. Suzuki Y, Utsugisawa K, Suzuki S, Nagane Y, Masuda M, Kabasawa C et al. Factors associated with depressive state in patients with myasthenia gravis: a multicentre cross-sectional study. *BMJ Open* 2011; 1(2):e000313. doi: 10.1136/bmjopen-2011-000313.
50. Deeks J, Higgins J. *Statistical Algorithms in Review Manager 5. Statistical Algorithms in Review Manager 5* 2007.
51. Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, Rothstein HR. *Introduction to Meta-Analysis*: Wiley; 2009.
52. Howard JF, Nowak RJ, Wolfe GI, Freimer ML, Vu TH, Hinton JL et al. Clinical Effects of the Self-administered Subcutaneous Complement Inhibitor Zilucoplan in Patients With Moderate to Severe Generalized Myasthenia Gravis: Results of a Phase 2 Randomized,

- Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2020; 77(5):582–92. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.5125.
53. Howard JF, Bresch S, Genge A, Hewamadduma C, Hinton J, Hussain Y et al. Safety and efficacy of zilucoplan in patients with generalised myasthenia gravis (RAISE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Neurol* 2023; 22(5):395–406. doi: 10.1016/S1474-4422(23)00080-7.
54. Utsugisawa K, Deguchi K, Konno S, Masuda M, Minami N, Murai H et al. Efficacy and safety of zilucoplan in Japanese patients with generalized myasthenia gravis: A subgroup analysis of the phase III randomized RAISE study. *Clinical & Exp Neuroim* 2023. doi: 10.1111/cen3.12766.
55. ClinicalTrials.gov. Safety and Efficacy Study of RA101495 in Subjects With Generalized Myasthenia Gravis: NCT03315130; 2022 [Stand: 15.12.2023]. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03315130>.
56. ClinicalTrials.gov. Safety, Tolerability, and Efficacy of Zilucoplan in Subjects With Generalized Myasthenia Gravis (RAISE): NCT04115293; 2023 [Stand: 15.12.2023]. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04115293>.
57. EU-CTR. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Study to Confirm the Safety, Tolerability, and Efficacy of Zilucoplan in Subjects with Generalized Myasthenia Gravis: 2019-001564-30 / NCT04115293; 2023 [Stand: 15.12.2023]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001564-30.
58. UCB Pharma GmbH. CSR MG0009: A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Preliminary Efficacy of RA101495 in Subjects with Generalized Myasthenia Gravis [Data on File]; 2022.
59. UCB Pharma GmbH. Zusatzauswertungen MG0009 [Data on File]; 2023.
60. UCB Pharma GmbH. Zusatzauswertungen Metaanalyse der Studien MG0009 und MG0010 [Data on File]; 2023.
61. UCB Pharma GmbH. CSR MG0010: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Confirm the Safety, Tolerability, and Efficacy of Zilucoplan in Subjects with Generalized Myasthenia Gravis [Data on File]; 2022.
62. UCB Pharma GmbH. Zusatzauswertungen MG0010 [Data on File]; 2023.
63. Mevius A, Jöres L, Biskup J, Heidbrede T, Mahic M, Wilke T et al. Epidemiology and treatment of myasthenia gravis: a retrospective study using a large insurance claims dataset in Germany. *Neuromuscul Disord* 2023; 33(4):324–33. doi: 10.1016/j.nmd.2023.02.002.
64. Deutsches Myasthenie Register. Auswertung zum Myasthenieregister für die Erfassungsjahre 2021/2022 [Data on File]; 2023.
65. UCB Pharma GmbH. Protocol MG0009: A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Preliminary

- Efficacy of RA101495 in Subjects with Generalized Myasthenia Gravis. Version 3.0/10-Apr-2019 [Data on File]; 2019.
66. UCB Pharma GmbH. SAP MG0009: A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Preliminary Efficacy of RA101495 in Subjects with Generalized Myasthenia Gravis [Data on File]; 2021.
 67. UCB Pharma GmbH. Protocol MG0010: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Confirm the Safety, Tolerability, and Efficacy of Zilucoplan in Subjects with Generalized Myasthenia Gravis. Version 2.0/18.Dec.2020 [Data on File]; 2020.
 68. UCB Pharma GmbH. SAP MG0010: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Confirm the Safety, Tolerability, and Efficacy of Zilucoplan in Subjects with Generalized Myasthenia Gravis [Data on File]; 2021.
 69. BMG. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV); 2010 [Stand: 15.12.2023]. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>.
 70. Jacob S. Refractory Myasthenia Gravis – Patient Burden and the Need for New Therapeutic Targets. *European Neurological Review* 2018; 13(1):18. doi: 10.17925/ENR.2018.13.1.18.
 71. UCB Pharma GmbH. Model-Informed Analysis Report [Data on File]; 2022.
 72. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6):683–91. doi: 10.1016/s0895-4356(97)00049-8.
 73. Alexion Pharma Germany GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Ravulizumab (Ultomiris®) Modul 4 A - Generalisierte Myasthenia gravis: Stand: 17.10.2022; 2022 [Stand: 15.12.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6209/2022_10_17_Modul4A_Ravulizumab.pdf.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²⁴] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²⁴ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

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

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	15.12.2023	
Zeitsegment	1974 to 2023 December 13	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Zilucoplan.mp. or zilucoplan/	142
2	(RA101495 or RA-101495 or RA 101495).mp.	28
3	1 or 2	148
4	random*.tw.	2.008.665
5	placebo*.mp.	529.894
6	double-blind*.tw.	247.511
7	4 or 5 or 6	2.288.801
8	3 and 7	46

Datenbankname	Ovid MEDLINE and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	15.12.2023	
Zeitsegment	1946 to December 07, 2023	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Zilucoplan.mp.	24
2	(RA101495 or RA-101495 or RA 101495).mp.	2
3	1 or 2	24
4	randomized controlled trial.pt.	604.826
5	randomized.mp.	1.047.266
6	placebo.mp.	251.860
7	4 or 5 or 6	1.118.527
8	3 and 7	12

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	15.12.2023	
Zeitsegment	November 2023	
Suchfilter	Es wurde kein Filter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Zilucoplan.mp.	29
2	(RA101495 or RA-101495 or RA 101495).mp.	9
3	1 or 2	34

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 etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/Studienergebnisdatenbank (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

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

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	15.12.2023
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	RA101495 OR Zilucoplan [intervention/treatment]
Treffer	13

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register (nur für Studien, die vor dem 31.01.2022 iniiert wurden)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	15.12.2023
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	RA101495 OR Zilucoplan
Treffer	8

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	Clinical Trials Information System (nur für Studien, die nach dem 31.01.2022 initiiert wurden)
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials
Datum der Suche	15.12.2023
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	RA101495 OR Zilucoplan
Treffer	0

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	15.12.2023
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	RA101495 OR Zilucoplan
Treffer	30

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency
Internetadresse	https://clinicaldata.ema.europa.eu
Datum der Suche	15.12.2023
Eingabeoberfläche	Standard Search (General Purpose)
Suchstrategie	RA101495 OR Zilucoplan
Treffer	0

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	Arzneimittel-Informationssystem
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html
Datum der Suche	15.12.2023
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	RA101495 OR Zilucoplan (in Stoffname)
Treffer	0

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 Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

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

Nicht zutreffend.

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 Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

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

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
ClinicalTrials.gov	13	11 (Nr. 1 bis 11)	2
EU-CTR	8	7 (Nr. 12 bis 18)	1
ICTRP	30	30 (Nr. 19 bis 48)	0
Summe	51	48	3

Nr.	Studien-ID	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
1)	NCT03078582	Phase 2 Safety and Efficacy Study of Zilucoplan (RA101495) to Treat PNH Patients. NCT03078582. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03078582 , abgerufen am: 15.12.2023.	A7
2)	NCT03030183	Phase 2 Safety and Efficacy Study of Zilucoplan (RA101495) to Treat PNH Patients Who Have an Inadequate Response to Eculizumab. NCT03030183. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03030183 , abgerufen am: 15.12.2023.	A1
3)	NCT04025632	Safety and Efficacy Study of Zilucoplan in Subjects With Immune-Mediated Necrotizing Myopathy. NCT04025632. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04025632 , abgerufen am: 15.12.2023.	A1
4)	NCT04590586	Study of Multiple Candidate Agents for the Treatment of COVID-19 in Hospitalized Patients. NCT04590586. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04590586 , abgerufen am: 15.12.2023.	A1
5)	NCT06055959	A Study to Evaluate Subcutaneous Zilucoplan in Pediatric Participants With Generalized Myasthenia Gravis. NCT06055959. Verfügbar unter:	A7

Nr.	Studien-ID	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT06055959 , abgerufen am: 15.12.2023.	
6)	NCT05514873	An Open-label Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of Subcutaneous Zilucoplan in Participants With Generalized Myasthenia Gravis Who Were Previously Receiving Intravenous Complement Component 5 Inhibitors. NCT05514873. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05514873 , abgerufen am: 15.12.2023.	A5
7)	NCT03225287	Extension Study of RA101495 for Patients With PNH Who Have Completed a Zilucoplan (RA101495) Clinical Study. NCT03225287. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03225287 , abgerufen am: 15.12.2023.	A1
8)	NCT04297683	HEALEY ALS Platform Trial - Master Protocol. NCT04297683. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04297683 , abgerufen am: 15.12.2023.	A1
9)	NCT04436497	HEALEY ALS Platform Trial - Regimen A Zilucoplan. NCT04436497. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04436497 , abgerufen am: 15.12.2023.	A1
10)	NCT04225871	Open-Label Extension of Zilucoplan in Subjects With Generalized Myasthenia Gravis. NCT04225871. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04225871 , abgerufen am: 15.12.2023.	A5
11)	NCT04382755	Zilucoplan® in Improving Oxygenation, Short-, Longterm Outcome of COVID19 Patients With Acute Hypoxic Respiratory Failure. NCT04382755. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04382755 , abgerufen am: 15.12.2023.	A1
EU-CTR			
12)	2016-003523-34	A Multicenter, Open-label, Uncontrolled, Extension Study of RA101495 in Subjects with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Who Have Completed a RA101495 Clinical Study. 2016-003523-34. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003523-34 , abgerufen am: 15.12.2023.	A7
13)	2016-003522-16	A Phase 2 Multicenter, Open-Label, Uncontrolled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Efficacy, Pharmacokinetics, And Pharmacodynamics of RA101495 in Subjects with Paroxysmal Nocturnal Hemoglo. 2016-003522-16. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003522-16 , abgerufen am: 15.12.2023.	A7
14)	2019-001497-29	A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of Zilucoplan in Subjects with Immune-Mediated Necrotizing Myopathy. 2019-001497-29. Verfügbar unter:	A1

Nr.	Studien-ID	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001497-29 , abgerufen am: 15.12.2023.	
15)	2019-001565-33	A Phase 3, Multicenter, Open-Label Extension Study of Zilucoplan in Subjects with Generalized Myasthenia Gravis. 2019-001565-33. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001565-33 , abgerufen am: 15.12.2023.	A5
16)	2020-002130-33	A prospective, randomized, open-label, interventional study to investigate the efficacy of complement C5 inhibition with Zilucoplan® in improving oxygenation and short- and long-term outcome of COV. 2020-002130-33. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002130-33 , abgerufen am: 15.12.2023.	A1
17)	2020-001736-95	ACCORD 2: A Multicentre, Seamless, Phase 2 Adaptive Randomisation Platform Study to Assess the Efficacy and Safety of Multiple Candidate Agents for the Treatment of COVID 19 in Hospitalised Patients. 2020-001736-95. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001736-95 , abgerufen am: 15.12.2023.	A7
18)	2018-003956-19	Phase 3, Multicenter, Open-Label, Single-Arm Study to Confirm the Safety and Efficacy of Zilucoplan in Treatment-Naïve Subjects with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. 2018-003956-19. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003956-19 , abgerufen am: 15.12.2023.	A1
WHO ICTRP Search Portal			
19)	EUCTR2016-003522-16-FI	Study of RA101495 in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). 2016-003522-16. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003522-16-FI , abgerufen am: 15.12.2023.	A1
20)	EUCTR2019-001564-30-GB	A Study to Confirm the Safety, Tolerability, and Efficacy of Zilucoplan in Patients with Generalized Myasthenia Gravis. 2019-001564-30. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001564-30-GB , abgerufen am: 15.12.2023.	A7
21)	EUCTR2019-001565-33-GB	Open-Label Extension Study of Zilucoplan in Subjects with Generalized Myasthenia Gravis. 2019-001565-33. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001565-33-GB , abgerufen am: 15.12.2023.	A7
22)	EUCTR2018-003956-19-FI	Study of Zilucoplan in Treatment-Naïve Subjects with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). 2018-003956-19. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003956-19-FI , abgerufen am: 15.12.2023.	A1

Nr.	Studien-ID	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
23)	ACTRN12615001143516	A first in human study assessing the safety and pharmacokinetics (blood levels) of RA101495. ACTRN12615001143516. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615001143516 , abgerufen am: 15.12.2023.	A1
24)	EUCTR2020-001736-95-GB	A Phase 2 Study for the Treatment of COVID 19 in Hospitalised Patients. 2020-001736-95. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001736-95-GB , abgerufen am: 15.12.2023.	A1
25)	EUCTR2019-001564-30-ES	A Study to Confirm the Safety, Tolerability, and Efficacy of Zilucoplan in Patients with Generalized Myasthenia Gravis. 2019-001564-30. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001564-30-ES , abgerufen am: 15.12.2023.	A7
26)	EUCTR2019-001565-33-ES	Open-Label Extension Study of Zilucoplan in Subjects with Generalized Myasthenia Gravis. 2019-001565-33. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001565-33-ES , abgerufen am: 15.12.2023.	A7
27)	EUCTR2016-003523-34-FI	Extension Study of RA101495 in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). 2016-003523-34. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003523-34-FI , abgerufen am: 15.12.2023.	A1
28)	EUCTR2020-002130-33-BE	Zilucoplan® in patients with acute hypoxic respiratory failure due to COVID-19. 2020-002130-33. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002130-33-BE , abgerufen am: 15.12.2023.	A7
29)	EUCTR2019-001564-30-DE	A Study to Confirm the Safety, Tolerability, and Efficacy of Zilucoplan in Patients with Generalized Myasthenia Gravis. 2019-001564-30. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001564-30-DE , abgerufen am: 15.12.2023.	A7
30)	EUCTR2019-001497-29-FR	A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of Zilucoplan in Subjects with Immune-Mediated Necrotizing Myopathy. 2019-001497-29. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001497-29-FR , abgerufen am: 15.12.2023.	A7
31)	EUCTR2019-001497-29-NL	A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of Zilucoplan in Subjects with Immune-Mediated Necrotizing Myopathy. 2019-001497-29. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001497-29-NL , abgerufen am: 15.12.2023.	A7
32)	NCT04436497	HEALEY ALS Platform Trial - Regimen A Zilucoplan-NCT04436497. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04436497 , abgerufen am: 15.12.2023.	A7

Nr.	Studien-ID	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
33)	NCT03078582	Phase 2 Safety and Efficacy Study of Zilucoplan (RA101495) to Treat PNH Patients. NCT03078582. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03078582 , abgerufen am: 15.12.2023.	A1
34)	NCT03030183	Phase 2 Safety and Efficacy Study of Zilucoplan (RA101495) to Treat PNH Patients Who Have an Inadequate Response to Eculizumab. NCT03030183. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03030183 , abgerufen am: 15.12.2023.	A7
35)	NCT03315130	Safety and Efficacy Study of RA101495 in Subjects With Generalized Myasthenia Gravis. NCT03315130. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03315130 , abgerufen am: 15.12.2023.	A7
36)	NCT04025632	Safety and Efficacy Study of Zilucoplan in Subjects With Immune-Mediated Necrotizing Myopathy. NCT04025632. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04025632 , abgerufen am: 15.12.2023.	A7
37)	NCT04590586	Study of Multiple Candidate Agents for the Treatment of COVID-19 in Hospitalized Patients. NCT04590586. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04590586 , abgerufen am: 15.12.2023.	A7
38)	NCT04382755	Zilucoplan® in Improving Oxygenation and Short- and Long-term Outcome of COVID-19 Patients With Acute Hypoxic Respiratory Failure ZILU-COV. NCT04382755. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04382755 , abgerufen am: 15.12.2023.	A7
39)	JPRN-jRCT2080225129	A Phase 3, Multicenter, Open-label, Continuation Study of Zilucoplan in Patients With Systemic Myasthenia Gravis. JPRN-jRCT2080225129. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080225129 , abgerufen am: 15.12.2023.	A7
40)	JPRN-jRCT2080225130	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Study to Confirm the Safety, Tolerability and Efficacy of Zilucoplan in Patients With Systemic Myasthenia Gravis. JPRN-jRCT2080225130. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080225130 , abgerufen am: 15.12.2023.	A7
41)	EUCTR2019-001564-30-NO	A Study to Confirm the Safety, Tolerability, and Efficacy of Zilucoplan in Patients with Generalized Myasthenia Gravis. 2019-001564-30. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001564-30-NO , abgerufen am: 15.12.2023.	A7

Nr.	Studien-ID	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
42)	NCT06055959	A Study to Evaluate Subcutaneous Zilucoplan in Pediatric Participants With Generalized Myasthenia Gravis. NCT06055959. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06055959 , abgerufen am: 15.12.2023.	A1
43)	NCT05514873	An Open-label Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of Subcutaneous Zilucoplan in Participants With Generalized Myasthenia Gravis Who Were Previously Receiving Intravenous Complement Component 5 Inhibitors. NCT05514873. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05514873 , abgerufen am: 15.12.2023.	A7
44)	NCT03225287	Extension Study of RA101495 for Patients With PNH Who Have Completed a Zilucoplan (RA101495) Clinical Study. NCT03225287. Studiennummer des Sponsors: RA101495-01.202. Ra Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03225287 , abgerufen am: 15.12.2023.	A7
45)	NCT04297683	HEALEY ALS Platform Trial - Master Protocol. NCT04297683. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04297683 , abgerufen am: 15.12.2023.	A7
46)	NCT04225871	Open-Label Extension of Zilucoplan in Subjects With Generalized Myasthenia Gravis. NCT04225871. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04225871 , abgerufen am: 15.12.2023.	A7
47)	EUCTR2019-001565-33-NO	Open-Label Extension Study of Zilucoplan in Subjects with Generalized Myasthenia Gravis. 2019-001565-33. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001565-33-NO , abgerufen am: 15.12.2023.	A7
48)	NCT04115293	Safety, Tolerability, and Efficacy of Zilucoplan in Subjects With Generalized Myasthenia Gravis. NCT04115293. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04115293 , abgerufen am: 15.12.2023.	A7

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 4-110 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 4-110 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-110 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MG0009

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<ul style="list-style-type: none"> Bewertung der Verträglichkeit von Zilucoplan bei Patientinnen und Patienten mit gMG Vorläufige Bewertung der Wirksamkeit von Zilucoplan bei Patientinnen und Patienten mit gMG
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Randomisierte, doppelt-verblindete, Placebo-kontrollierte, multizentrische Phase II-Studie mit drei parallelen Behandlungsgruppen und 1:1:1-Zuteilungsverhältnis</p> <p>Am Ende der Behandlungsphase der verblindeten Phase der Studie hatten alle Patientinnen und Patienten die Möglichkeit, das Studienmedikament weiterhin in der OLE der Studie zu bekommen, sofern sie die Einschlusskriterien für die OLE erfüllten. Gemäß CSP Version 3.0 haben in der OLE alle Patientinnen und Patienten 0,3 mg/kg Zilucoplan pro Tag erhalten.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Das originale Protokoll vom 14.06.2017 wurde zweimal wie folgt geändert:</p> <p>Amendment 1 (19.10.2017)</p> <ul style="list-style-type: none"> Um den Anforderungen der FDA gerecht zu werden, wurden die Regeln für das Absetzen der Studienmedikation bei Haut- oder Mundläsionen festgelegt. Spezifizierung der Anleitung zur Anpassung der Standardtherapie für gMG während der OLE und Klarstellung, dass physiotherapeutische Eingriffe und medizinische Geräte unter den Begleitmedikationen im eCRF dargestellt sind Präzisere Formulierung des Designs und der Rationale für die OLE der Studie Präzisere Formulierung der Eignungskriterien für die Weiterbeteiligung in der OLE Präzisere Formulierung hinsichtlich der Bereitstellung von Biopsien während der OLE Klarstellung, dass die verblindete Phase der Studie gesperrt und entblindet wird, während die OLE weiterläuft und dass die Interimanalysen nicht für die verblindete Phase geplant wurden, aber während der OLE durchgeführt werden können

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Um die Zeitpunkte und Ereignisse für Visiten nach der Tag E84 Visite zu spezifizieren, wurden Tabellen hinzugefügt. • Um pharmakokinetische und -dynamische Stichprobenahmen zu beschreiben, wurden Tabellen hinzugefügt. • Präzisere Formulierung zum Austausch der Patientinnen und Patienten für die OLE • Klarstellung, dass die Stratifizierung zum Zeitpunkt des Screenings erfolgt • Klarstellung, dass die Randomisierung vor Tag 1 (d.h. vor Baseline) erfolgt • Festlegung des pharmakokinetischen und -dynamischen Probeentnahmeplans für Patientinnen und Patienten, die eine Notfalltherapie benötigen • Klarstellung, wie die Verblindung einer Patientin bzw. eines Patienten aufgehoben werden kann • Für allgemeine Klarstellungen wurden administrative Korrekturen vorgenommen. <p>Amendment 2 (10.04.2019)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Präzise Formulierung der Rationale für die Umstellung aller Patientinnen und Patienten auf die Dosis von 0,3 mg/kg Zilucoplan pro Tag in der OLE • Klarstellung, dass die Patientinnen und Patienten nach Woche E84 monatlich in das Studienzentrum zurückkehren müssen, um das Prüfpräparat zu holen • Allgemeine Verbesserung der Klarheit und Korrektheit, einschließlich Änderungen zu: <ul style="list-style-type: none"> ○ Notfall-Entblindung während der verblindeten Phase ○ Meldung besonderer Situationen über das entsprechende Formular ○ Klarstellung, dass Patientinnen und Patienten, die der Teilnahme an der OLE zustimmten, die Bewertung der Wirksamkeitsskalen durchführen müssen (auch wenn die Visite auf eine monatliche Visite fiel)
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Männer oder Frauen im Alter von ≥ 18 Jahren und < 75 Jahren 2. Schriftliche Einverständniserklärung, einschließlich Unterschrift und Datierung 3. Diagnose von gMG (MGFA Krankheitsklassifikation II bis IVa) zum Zeitpunkt des Screenings 4. Positiver Serologienachweis auf AChR-Antikörper 5. QMG Score von ≥ 12 Punkten zum Zeitpunkt des Screenings und zu Baseline (keine Acetylcholinesterase-Hemmer-Therapie seit mindestens 10 Stunden) mit einem Score von ≥ 2 Punkten in ≥ 4 Items 6. Keine Änderung der Kortikosteroid-Dosierung seit mindestens 30 Tagen vor Baseline oder keine erwartete Änderung während der 12-wöchigen Behandlungsphase

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>7. Keine Änderung in der immunsuppressiven Therapie, einschließlich der Dosis, seit mindestens 30 Tagen vor Baseline oder keine erwartete Änderung während der 12-wöchigen Behandlungsphase</p> <p>8. Frauen im gebärfähigen Alter mussten einen negativen Serum-Schwangerschaftstest zum Zeitpunkt des Screenings und einen negativen Urin-Schwangerschaftstest innerhalb von 24 Stunden vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation vorweisen</p> <p>9. Sexuell aktive Frauen (d. h. Frauen, die nicht postmenopausal waren oder sich keiner Hysterektomie, bilateraler Oophorektomie oder bilateraler Eileiterunterbindung unterzogen haben) und alle Männer (die nicht durch Vasektomie sterilisiert wurden) mussten sich bereit erklären, während der Studie wirksam zu verhüten</p> <p>Ausschlusskriterien</p> <p>1. Thyrektomie innerhalb von 12 Monaten vor Baseline oder geplant während der 12-wöchigen Behandlungsphase</p> <p>2. Abnorme Schilddrüsenfunktion gemäß den lokalen Richtlinien</p> <p>3. Bekannte positive Serologienachweise auf MuSK oder Lipoprotein-Rezeptor-verwandtes Peptid 4</p> <p>4. Minimaler Manifestationsstatus der gMG gemäß klinischer Beurteilung durch die Prüferin bzw. den Prüfer</p> <p>5. eGFR < 60 ml/min/1,73 m² (gemäß Modification of Diet in Renal Disease-Gleichung) zum Zeitpunkt des Screenings</p> <p>6. Erhöhte Leberfunktionstests, definiert als Gesamtbilirubin oder Transaminasen (Aspartat-Aminotransferase/Alanin-Aminotransferase > 2 × Upper Limit of Normal)</p> <p>7. Anamnese einer Meningokokken-Erkrankung</p> <p>8. Aktuell oder kürzlich bestehende, innerhalb von 2 Wochen vor Baseline, aufgetretene systemische Infektion oder Infektion, die innerhalb von 4 Wochen vor Baseline eine intravenöse Verabreichung von Antibiotika erforderte</p> <p>9. Schwangere oder Stillende oder die Absicht, während der Studie schwanger zu werden</p> <p>10. Operation mit Vollnarkose innerhalb von 2 Wochen vor der Screening-Visite oder geplante Operation mit Vollnarkose während der 12-wöchigen Behandlungsphase</p> <p>11. Vorherige Behandlung mit einem experimentellen Präparat oder einem anderen Komplementinhibitor innerhalb von 30 Tagen oder 5 Halbwertszeiten des Wirkstoffs (je nachdem, was länger ist) vor Baseline</p> <p>12. Vorherige Behandlung mit Rituximab innerhalb von 6 Monaten vor Baseline</p> <p>13. Laufende Behandlung mit IVIG, SCIG oder PLEX und frühere Behandlung innerhalb von 4 Wochen vor Baseline</p> <p>14. Aktives Neoplasma (außer benignem Thymom), das eine Operation, Chemotherapie oder Bestrahlung innerhalb der letzten 12 Monate erforderte (Patienten mit Vorgeschichte einer bösartigen Erkrankung, die sich einer kurativen Resektion unterzogen oder sonst kein Rezidiv innerhalb von 12 Monaten vor der Screening-Visite hatten, können in die Studie eingeschlossen werden)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>15. Behobene Schwäche („ausgebrannte“ gMG) gemäß klinischer Beurteilung durch die Prüffärztin bzw. den Prüfarzt</p> <p>16. Vorherige oder aktuell bestehende, signifikante, medizinische, psychiatrische Anomalien, die die Patientin bzw. den Patienten nach Ansicht der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes für die Teilnahme an der Studie ungeeignet machen</p> <p>17. Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Studie mit einer experimentell-therapeutischen Intervention (Teilnahme an Beobachtungsstudien und/oder Registerstudien ist erlaubt)</p> <p>18. Nicht in der Lage oder nicht willens, die Anforderungen der Studie zu erfüllen</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	29 Zentren (26 Zentren in den USA und 3 Zentren in Europa)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Zilucoplan ~0,3 mg/kg 0,3 mg/kg Zilucoplan, subkutane Selbstinjektion, einmal täglich, gewichtsabhängige Dosierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0,30 - 0,39 mg/kg bei einem Gewicht von ≥ 43 - < 56 kg • 0,30 - 0,41 mg/kg bei einem Gewicht von ≥ 56 - < 77 kg • 0,30 - 0,42 mg/kg bei einem Gewicht von ≥ 77 - < 109 kg <p>Patientinnen und Patienten mit einem höheren Körpergewicht (≥ 109 kg) werden in Absprache mit der medizinischen Monitorin bzw. dem medizinischen Monitor behandelt</p> <p>Zilucoplan ~0,1 mg/kg 0,1 mg/kg Zilucoplan, subkutane Selbstinjektion, einmal täglich, gewichtsabhängige Dosierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0,10 - 0,14 mg/kg bei einem Gewicht von ≥ 43 - < 61 kg • 0,10 - 0,14 mg/kg bei einem Gewicht von ≥ 61 - < 88 kg • 0,11 - 0,14 mg/kg bei einem Gewicht von ≥ 88 - < 109 kg <p>Patientinnen und Patienten mit einem höheren Körpergewicht (≥ 109 kg) werden in Absprache mit der medizinischen Monitorin bzw. dem medizinischen Monitor behandelt</p> <p>Placebo Placebo, subkutane Selbstinjektion, einmal täglich, Darreichung an die Zilucoplan-Dosierungen angepasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0,574 ml Placebo zu 0,3 mg/kg Zilucoplan • 0,220 ml Placebo zu 0,1 mg/kg Zilucoplan
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Endpunkt Änderung im QMG Score im Vergleich zu Baseline bis Woche 12</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung im MG-ADL Score im Vergleich zu Baseline bis Woche 12 • Minimale Symptombelastung zu Woche 12, definiert als MG-ADL Score von 0 oder 1 • Änderung im MG-QoL15r Score im Vergleich zu Baseline bis Woche 12

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Änderung im MG-C Score im Vergleich zu Baseline bis Woche 12 • Erreichen einer ≥ 3 Punkte Reduktion im QMG Score bis Woche 12 • Bedarf an Notfalltherapien während der 12-wöchigen Behandlungsphase <p>Pharmakodynamik-Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Test zur Lyse von roten Blutkörperchen von Schafen zur Bewertung der Aktivierung des klassischen Komplementwegs • C5-Spiegel <p>Explorative Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auswertung der funktionellen Subskalen (okulär, bulbär, respiratorisch und Gliedmaßen/axial) von QMG, MG-ADL, MG-QoL15r und MG-C • Auswertung mechanistischer Biomarker • Pharmakogenomische Auswertungen • Responderanalysen zu QMG, MG-ADL, MG-QoL15r und MG-C
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Berechnung der Stichprobengröße wurde durch den primären Endpunkt bestimmt.</p> <p>Unter der Annahme einer LS-MW-Differenz zwischen den Behandlungsarmen von 4,5, einer SD von 5,0 und 12 Patientinnen und Patienten je Behandlungsarm, wurde für den primären Endpunkt eine Power von etwa 81 % erreicht, um einen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (einseitiger T-Test, $\alpha = 0,10$) zu zeigen.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Die im Anschluss an die verblindete Phase der Studie durchgeführte Interimanalyse wurde als Begründung für die Umstellung aller Patientinnen und Patienten auf die Dosis von 0,3 mg/kg Zilucoplan pro Tag in der OLE der Studie herangezogen. Für die OLE wurde die Interimanalyse geplant und durchgeführt.</p> <p>Für einen vorzeitigen Studienabbruch musste eines der folgenden Kriterien erfüllt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rücktritt durch die Patientin bzw. den Patienten • Verstoß gegen das Protokoll/Nichtbefolgung (definiert als Weigerung oder Unfähigkeit, sich an die Anforderungen der Studie zu halten) • Schwangerschaft während der Behandlung mit der Prüfintervention • Studienabbruch auf Verlangen des Sponsors, der Aufsichtsbehörden oder des IRB/IEC • Lost-to-Follow-Up • Unverträglichkeit des Prüfpräparats
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Randomisierung unter Verwendung eines computergestützten Randomisierungsalgorithmus
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung im Verhältnis 1:1:1, stratifiziert nach QMG Score zum Zeitpunkt des Screenings (≤ 17 vs. ≥ 18)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Verblindete Zuteilung unter Verwendung eines computergestützten Randomisierungsalgorithmus
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?	Randomisierung unter Verwendung eines computergestützten Randomisierungsalgorithmus
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 Gewährleistung der Verblindung durch identisch aussehende Studienmedikationen
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Verwendung von Placebo, das der aktiven Studienmedikation optisch gleicht und auf dieselbe Art und Weise verabreicht wird
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Primäre Analyse des primären Endpunkts Die primäre Analyse des primären Endpunktes wurde auf Basis des mITT Sets, die alle randomisierten Patientinnen und Patienten umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, durchgeführt. Für die Analyse des primären Endpunkts wurde ein ANCOVA mit den Faktoren Behandlungsgruppe und QMG Score zu Baseline als feste Effekte und Patientin bzw. Patient als zufälliger Effekt verwendet. Die primäre Analyse ist der Vergleich von 0,3 mg/kg Zilucoplan pro Tag und Placebo basierend auf der ANCOVA-Analyse mit einseitigem Signifikanzniveau von 0,10.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>LS-MW der Behandlungsgruppen und LS-MW-Differenz zwischen Zilucoplan und Placebo zu Woche 12 werden zusammen mit dem jeweiligem 80 %-KI und einseitigem p-Werte angegeben.</p> <p>Fehlende Werte wurden mittels LOCF-Methode ersetzt.</p> <p>Primäre Analyse der sekundären Endpunkte</p> <p>Die primäre Analyse der sekundären Endpunkte wurde auf Basis des mITT Sets analog zur Analyse des primären Endpunkts durchgeführt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Im CSP wurden keine Subgruppenanalysen präspezifiziert.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>Zilucoplan ~0,3 mg/kg</p> <p>a) 15 b) 14 c) 14</p> <p>Zilucoplan ~0,1 mg/kg</p> <p>a) 15 b) 15 c) 15</p> <p>Placebo</p> <p>a) 15 b) 15 c) 15</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart (Abbildung 4-33)
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Erste Visite der ersten Patientin bzw. des ersten Patienten: 28.11.2017</p> <p>Letzte Visite der letzten Patientin bzw. des letzten Patienten: 19.11.2020</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.
<p>~: Äquivalenzdosis a: Nach CONSORT 2010</p>		

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

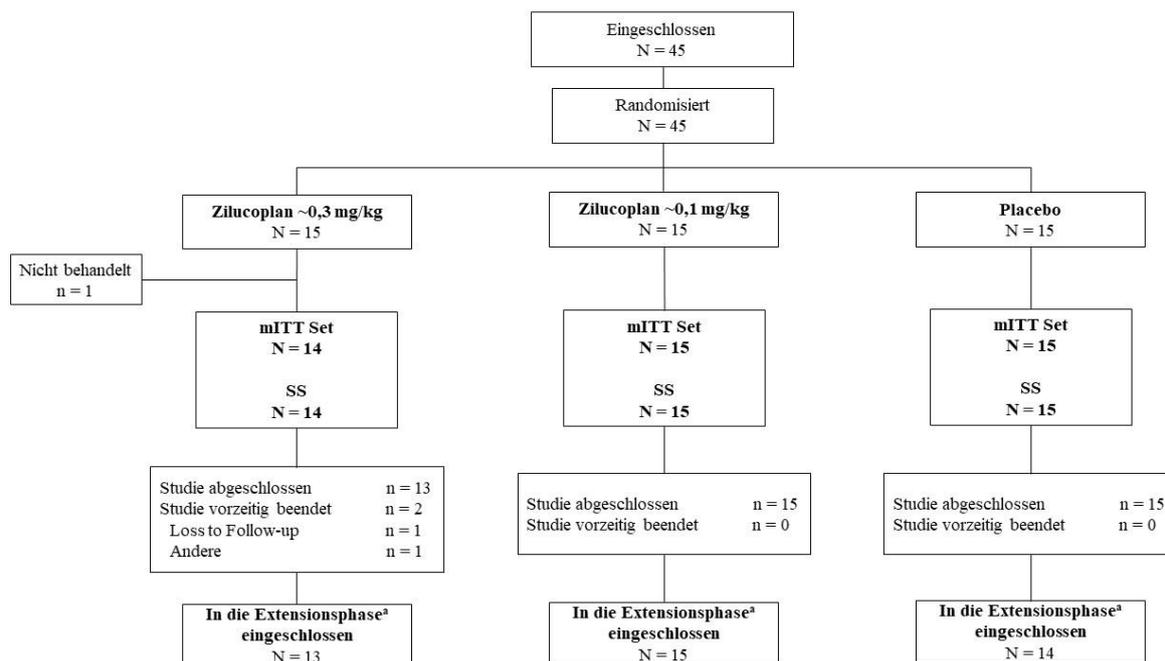


Abbildung 4-33 (Anhang): Flow-Chart nach CONSORT zum Patientenfluss der Studie MG0009

a: In der Extensionsphase wurden alle Patientinnen und Patienten mit Zilucoplan ~0,3 mg/kg behandelt.

Tabelle 4-111 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MG0010

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Zielsetzung Bewertung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Zilucoplan im Vergleich zu Placebo bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit gMG</p> <p>Hypothese Für den primären Endpunkt wurde die statistische Nullhypothese, dass der Behandlungsunterschied zwischen Zilucoplan und Placebo hinsichtlich der Änderung des MG-ADL Score im Vergleich zu Baseline zu Woche 12 des MG-ADL null ist, definiert. Die statistische Alternativhypothese besagt, dass der Behandlungsunterschied zwischen Zilucoplan und Placebo hinsichtlich der Änderung des MG-ADL Score im Vergleich zu Baseline zu Woche 12 des MG-ADL von null verschieden ist.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelt-verblindete, Placebo-kontrollierte, multizentrische Phase III-Studie mit zwei parallelen Behandlungsgruppen und 1:1-Zuteilungsverhältnis

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Das originale Protokoll vom 08.04.2019 wurde einmal wie folgt geändert:</p> <p>Amendment 1 (18.12.2020)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Um eine höhere Variabilität (als ursprünglich angenommen) des primären Endpunkts zu ermöglichen und die Aussagekraft der Studie zu erhalten, wurde die Stichprobengröße von 130 Patientinnen und Patienten (65 je Behandlungsarm) auf 156 Patientinnen und Patienten (78 je Behandlungsarm) erhöht • Um eine umfassende Auswertung aller verfügbaren doppelverblindet erfassten Daten durchzuführen und damit auch die Zulassungsanträge für die MG-Zielindikation vorzubereiten, wurde eine unverblindete Zwischenanalyse aufgenommen, die durchgeführt wird, nachdem die letzte Patientin bzw. der letzte Patient Woche 12 abgeschlossen hat oder nachdem die letzte Patientin bzw. der letzte Patient die Studie vorzeitig (vor Woche 12) abgebrochen hat • Die früheren länderspezifischen Protokolländerungen (Frankreich, Deutschland, Italien, Japan, Norwegen, Vereinigtes Königreich) wurden in einem globalen Protokoll zusammengefasst • Die Ziele und Endpunkte wurden entsprechend der aktuellen UCB-Praxis für die Kategorisierung und Beschreibung von Studienzielen, Estimands und Endpunkten überarbeitet • Das Protokoll wurde aktualisiert, um Vorschriften für die COVID-19-Pandemie mit aufzunehmen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Falls Patientinnen und Patienten nicht an den Studienort zurückkommen konnten, bewertete die Prüferärztin bzw. der Prüferarzt die Verträglichkeit per Telefon bzw. Videoanruf. Bei Patientinnen und Patienten, die für die Fortsetzung der Behandlung weiterhin geeignet waren, wurde Bereitschaft Namen, Adresse, Telefonnummer und E-Mail an den beauftragten Kurier weiterzugeben, geprüft. Wenn der Versand genehmigt wurde, erklärte die Prüferärztin bzw. der Prüferarzt den Patientinnen und Patienten alles Notwendige zur Handhabung und Verabreichung der Studienmedikation und wie alle nicht verwendeten Prüfpräparate beim nächsten Besuch vor Ort abgegeben werden. ○ Ad hoc-Kontakte mit den Patientinnen und Patienten waren unter Umständen erforderlich, um den aktuellen Gesundheitszustand zu erfassen, die Nebenwirkungen zu verfolgen und um über etwaige Schutzmaßnahmen zu informieren, die von der klinischen Einrichtung infolge der COVID-19-Pandemie ergriffen wurden. ○ Für Patientinnen und Patienten, die aus der Studie ausscheiden wollten und nicht in die Klinik kommen konnten, wurde eine Visite eingeplant, um die abschließenden Sicherheitsbewertungen schnellstmöglich durchzuführen. ○ Für Patientinnen und Patienten, die eine andere Einrichtung wegen eines medizinischen Problems aufsuchten, sollte die Prüferärztin bzw. der Prüferarzt Kontakt mit der behandelnden Ärztin bzw. dem behandelnden Arzt aufnehmen, um eine detaillierte Erklärung über den Zustand der Patientin bzw.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>des Patienten und ihre bzw. seine Teilnahme an der klinischen Studie zu geben. Die Patientinnen und Patienten und/oder Betreuerinnen und Betreuer wurden daran erinnert, diesen Besuch vollständig zu dokumentieren und die Aufzeichnungen von diesem Besuch aufzubewahren.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Administrative Anpassungen
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Männer oder Frauen im Alter von ≥ 18 Jahren und < 75 Jahre alt 2. Schriftliche Einverständniserklärung, einschließlich Unterschrift und Datierung 3. Diagnose von gMG (MGFA Krankheitsklassifikation II bis IV) zum Zeitpunkt des Screenings 4. Positiver Serologienachweis auf AChR-Antikörper 5. MG-ADL Score von ≥ 6 Punkten zum Zeitpunkt des Screenings und zu Baseline 6. QMG Score von ≥ 12 Punkten zum Zeitpunkt des Screenings und zu Baseline (keine Acetylcholinesterase-Hemmer-Therapie seit mindestens 10 Stunden) mit einem Score von ≥ 2 Punkten in ≥ 4 Items 7. Keine Änderung der Kortikosteroid-Dosierung seit mindestens 30 Tagen vor Baseline oder keine erwartete Änderung während der 12-wöchigen Behandlungsphase 8. Keine Änderung in der immunsuppressiven Therapie, einschließlich der Dosis, seit mindestens 30 Tagen vor der Baseline oder keine erwartete Änderung während der 12-wöchigen Behandlungsphase 9. Impfung mit einem quadrivalenten Meningokokken-Impfstoff und, sofern verfügbar, mit einem Impfstoff gegen Meningokokken Serotyp-B mindestens 14 Tage vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation. Bei Patientinnen und Patienten, für die es klinisch indiziert war, sollte auch eine Auffrischungsimpfung gegen Neisseria meningitidis, gemäß der lokalen Standardtherapie, erfolgen 10. Frauen im gebärfähigen Alter mussten einen negativen Serum-Schwangerschaftstest zum Zeitpunkt des Screenings und einen negativen Urin-Schwangerschaftstest innerhalb von 24 Stunden vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation vorweisen 11. Sexuell aktive Frauen (d. h. Frauen, die nicht postmenopausal waren oder sich keiner Hysterektomie, bilateraler Oophorektomie oder bilateraler Eileiterunterbindung unterzogen haben) und alle Männer (die nicht durch Vasektomie sterilisiert wurden) mussten sich bereit erklären, während der Studie und des Safety Follow-Up von 40 Tagen nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation wirksam zu verhüten. Postmenopausale Frauen wurden für Zwecke des Protokolls als Frauen definiert, die seit 12 Monaten keine Menstruation hatten, ohne dass es dafür eine andere medizinische Ursache gab. Ein hoher Spiegel des follikelstimulierenden Hormons im postmenopausalen Bereich konnte bei Frauen, die keine hormonellen Verhütungsmittel oder Hormonersatztherapie einnahmen, zur Bestätigung eines postmenopausalen Zustandes

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>herangezogen werden. Im Fall des Nicht-Ausbleibens der Menstruation für 12 Monate war eine Messung des follikelstimulierenden Hormons nicht ausreichend.</p> <p>Ausschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Thymektomie innerhalb von 12 Monaten vor Baseline oder geplant während der 12-wöchigen Behandlungsphase 2. Abnorme Schilddrüsenfunktion gemäß den lokalen Richtlinien 3. Bekannte positive Serologienachweise auf MuSK 4. Minimaler Manifestationsstatus der gMG gemäß klinischer Beurteilung durch die Prüferärztin bzw. den Prüferarzt 5. Behobene Schwäche („ausgebrannte“ gMG) gemäß klinischer Beurteilung durch die Prüferärztin bzw. den Prüferarzt 6. Vorherige Meningokokken-Erkrankung 7. Aktuell oder kürzlich bestehende, innerhalb von 2 Wochen vor Baseline, aufgetretene systemische Infektion oder Infektion, die innerhalb von 4 Wochen vor Baseline eine intravenöse Verabreichung von Antibiotika erforderte 8. Schwangere oder Stillende oder die Absicht, während der Studie schwanger zu werden 9. Operation mit Vollnarkose innerhalb von 2 Wochen vor der Screening-Visite oder geplante Operation mit Vollnarkose während der 12-wöchigen Behandlungsphase 10. Vorherige Behandlung mit einem Komplementinhibitor 11. Vorherige Behandlung mit einem experimentellen Präparat innerhalb von 30 Tagen oder 5 Halbwertszeiten des Wirkstoffs (je nachdem, was länger ist) vor Baseline 12. Vorherige Behandlung mit Rituximab innerhalb von 12 Monaten vor Baseline oder geplante Behandlung, während der 12-wöchigen Behandlungsphase (dieses Ausschlusskriterium wurde aus Sicherheitsgründen eingeführt, da es keine Daten gibt, die zeigen, dass eine Komplementinhibition im Zusammenhang mit der Eliminierung von B-Zellen durch Rituximab sicher ist) 13. Vorherige Behandlung mit IVIG, SCIG oder PLEX innerhalb von 4 Wochen vor der Baseline 14. Aktives Malignom (außer kurativ reseziertem Plattenepithel- oder Basalzellkarzinom der Haut), das eine Operation, Chemotherapie oder Bestrahlung innerhalb der letzten 12 Monate erforderte (Patienten mit Vorgeschichte einer bösartigen Erkrankung, die sich einer kurativen Resektion unterzogen oder sonst kein Rezidiv innerhalb von 12 Monaten vor der Screening-Visite hatten, können in die Studie eingeschlossen werden) 15. Vorherige oder aktuell bestehende, signifikante, medizinische, psychiatrische oder labortechnische Anomalien, die die Patientin bzw. den Patienten nach Ansicht der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes für die Teilnahme an der Studie ungeeignet machen 16. Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Studie mit einer experimentell-therapeutischen Intervention (Teilnahme an Beobachtungsstudien und/oder Registerstudien ist erlaubt)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>17. Nicht in der Lage oder nicht willens, die Anforderungen der Studie zu erfüllen</p> <p>18. Überempfindlichkeit gegen Zilucoplan, einen seiner Hilfsstoffe oder gegen Placebo</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	75 Zentren in den folgenden Ländern: Kanada, USA, Frankreich, Deutschland, Italien, Norwegen, Polen, Spanien, Vereinigtes Königreich, Japan
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Zilucoplan ~0,3 mg/kg</p> <p>0,3 mg/kg Zilucoplan, subkutane Selbstinjektion, einmal täglich, gewichtsabhängige Dosierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0,30 - 0,39 mg/kg bei einem Gewicht von ≥ 43 - < 56 kg • 0,30 - 0,41 mg/kg bei einem Gewicht von ≥ 56 - < 77 kg • 0,22 - 0,42 mg/kg bei einem Gewicht von ≥ 77 - < 150 kg <p>Patientinnen und Patienten mit einem höheren Körpergewicht (≥ 150 kg) oder einem niedrigeren Körpergewicht (< 43 kg) werden in Absprache mit der medizinischen Monitorin bzw. dem medizinischen Monitor behandelt</p> <p>Placebo</p> <p>0,574 ml Placebo, subkutane Selbstinjektion, einmal täglich, Darreichung an Zilucoplan angepasst</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Endpunkt</p> <p>Änderung im MG-ADL Score im Vergleich zu Baseline bis Woche 12</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung im QMG Score im Vergleich zu Baseline bis Woche 12 • Änderung im MG-C Score im Vergleich zu Baseline bis Woche 12 • Änderung im MG-QoL15r Score im Vergleich zu Baseline bis Woche 12 • Zeit bis zur ersten Verabreichung einer Notfalltherapie während der 12-wöchigen Behandlungsphase • Minimale Symptombelastung zu Woche 12, definiert als MG-ADL Score von 0 oder 1, ohne Verabreichung einer Notfalltherapie • Erreichen einer ≥ 3 Punkte Reduktion im MG-ADL Score bis Woche 12 ohne Verabreichung einer Notfalltherapie • Erreichen einer ≥ 5 Punkte Reduktion im QMG Score bis Woche 12 ohne Verabreichung einer Notfalltherapie <p>Explorative Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erreichen eines minimalen Manifestationsstatus gemäß MGFA-PIS in Woche 12 ohne Notfalltherapie • Änderung im WPAI: SHP im Vergleich zu Baseline bis Woche 12 • Änderung im EQ-5D-5L im Vergleich zu Baseline bis Woche 12

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Änderung im Neuro-QOL SF Fatigue im Vergleich zu Baseline bis Woche 12 • Änderung in den funktionellen Subskalen (okulär, bulbär, respiratorisch und Gliedmaßen/axial) von QMG, MG-ADL, MG-QoL15r und MG-C im Vergleich zu Baseline zu Woche 12 • Responderanalysen zu QMG, MG-ADL, MG-QoL15r und MG-C
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Berechnung der Stichprobengröße wurde durch den primären Endpunkt bestimmt.</p> <p>Unter der Annahme einer LS-MW-Differenz zwischen den Behandlungsarmen von 2,3, einer SD von 3,7 und 78 Patientinnen und Patienten je Behandlungsarm, wurde für den primären Endpunkt eine Power von etwa 94 % erreicht, um einen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ($\alpha = 0,05$) zu zeigen.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Eine unverblindete Interimanalyse wurde durchgeführt, nachdem die letzte Patientin bzw. der letzte Patient Woche 12 abgeschlossen hatte oder nachdem die letzte Patientin bzw. der letzte Patient die Studie vorzeitig vor Erreichen von Woche 12 abgebrochen hatte. Die Interimanalyse wurde zum Zweck der umfassenden Auswertung aller verfügbaren Doppelblinddaten zur Vorbereitung der Zulassungsanträge für die gMG-Indikation durchgeführt.</p> <p>Für einen vorzeitigen Studienabbruch musste eine der folgenden Kriterien erfüllt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rücktritt durch die Patientin bzw. den Patienten • Verstoß gegen das Protokoll/Nichtbefolgung (definiert als Weigerung oder Unfähigkeit, sich an die Anforderungen der Studie zu halten) • Schwangerschaft während der Behandlung mit der Prüfintervention • Studienabbruch auf Verlangen des Sponsors, der Aufsichtsbehörden oder des IRB/IEC • Entscheidung der Ärztin bzw. des Arztes • Lost-to-Follow-Up • Tod • Sicherheit/bestes Interesse der Patientin bzw. des Patienten nach Entscheidung der Prüfarztin bzw. des Prüfarztes oder des Sponsors • Unverträglichkeit des Prüfpräparats
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Randomisierung unter Verwendung eines computergestützten Randomisierungsalgorithmus

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung im Verhältnis 1:1, stratifiziert nach Region (Nordamerika vs. Lateinamerika vs. Europa vs. Ostasien), Baseline MG-ADL Score (≤ 9 vs. ≥ 10) und Baseline QMG Score (≤ 17 vs. ≥ 18)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Randomisierung unter Verwendung eines computergestützten Randomisierungsalgorithmus
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?	Randomisierung unter Verwendung eines computergestützten Randomisierungsalgorithmus
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 Gewährleistung der Verblindung durch identisch aussehende Studienmedikationen
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Verwendung von Placebo, das der aktiven Studienmedikation optisch gleicht und auf dieselbe Art und Weise verabreicht wird
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Primäre Analyse des primären Endpunkts Die primäre Analyse des primären Endpunktes wurde auf Basis des RS, die alle randomisierten Patientinnen und Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und mindestens einen MG-ADL Score nach der ersten Behandlung hatten, durchgeführt. Für die Analyse des primären Endpunkts wurde ein MMRM mit den Faktoren Behandlungsgruppe, MG-ADL Score zu Baseline, QMG Score zu Baseline, geografische Region, Interaktion aus Behandlung und Visite und Interaktion aus MG-ADL Score zu Baseline und Visite als feste Effekte und Patientin bzw. Patient als zufälliger Effekt verwendet. In der Analyse wurden die Wochen 1, 2, 4, 8 und 12 eingeschlossen. Die Kovariaten Behandlungsgruppe und

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>geografische Region gehen als kategorial, Visite als ordinale (kategoriale) und MG-ADL und QMG Scores zu Baseline als kontinuierliche Variablen in das Modell ein. Es wird eine unstrukturierte Kovarianzmatrix für die wiederholten Messungen verwendet. Sollte das Modell nicht konvergieren, wird eine auto-regressive Kovarianzmatrix erster Ordnung verwendet. Die Kenward-Roger-Approximation wird zur Schätzung der Freiheitsgrade im Nenner verwendet.</p> <p>LS-MW der Behandlungsgruppen und die LS-MW-Differenz zwischen Zilucoplan und Placebo zu Woche 12 werden zusammen mit dem jeweiligen zweiseitigen 95 %-KI und p-Werten angegeben. Statistische Ergebnisse wie LS-MW und SE werden von Woche 1 bis Woche 12 dargestellt.</p> <p>Fehlende Werte und Werte nach Verabreichung einer Notfalltherapie wurden mittels MI ersetzt.</p> <p>Primäre Analyse der sekundären Endpunkte</p> <p>Die primäre Analyse der sekundären Endpunkte wurde auf Basis des RS durchgeführt. Die Analyse der kontinuierlichen sekundären Endpunkte wurde analog zur Analyse des primären Endpunkts durchgeführt.</p> <p>Für die Analyse binärer Endpunkte wurde eine logistische Regression mit Behandlungsgruppe als Faktor und dem jeweiligem Score zu Baseline als Kovariate verwendet. Fehlende Werte wurden mittels MI ersetzt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Die folgenden Subgruppen wurden im CSP präspezifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abstammung (kaukasisch vs. schwarz vs. asiatisch vs. andere) • Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) • Geschlecht (männlich vs. weiblich) • Krankheitsdauer (< Median vs. ≥ Median) • MGFA Krankheitsklassifikation zu Baseline (Klasse II vs. III vs. IV) • Stadium chronischer Nierenerkrankung (normale Nierenfunktion [eGFR ≥ 90 mL/min/1,73 m²] vs. mild eingeschränkte Funktion [eGFR 60 - 89 mL/min/1,73 m² [CKD Stage 2]] vs. moderat eingeschränkte Funktion [eGFR 30 - 59 mL/min/1,73 m² [CKD Stage 3]] vs. schwer eingeschränkte Funktion [eGFR 15 - 29 mL/min/1,73 m² [CKD Stage 4]] vs. terminale Niereninsuffizienz [eGFR < 15 mL/min/1,73 m²]) • Refraktäre MG (ja vs. nein) <p>Darüber hinaus wurden die folgenden Subgruppen für die primären und sekundären Endpunkte präspezifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Baseline MG-ADL Score (≤ 9 vs. ≥ 10) • Baseline QMG Score (≤ 17 vs. ≥ 18) • Geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Ostasien) • Ethnizität (Hispanoamerikaner bzw. Lateinamerikaner ja vs. nein) • Gewicht in kg (< 43 vs. 43 bis 56 vs. 56 bis < 77 vs. 77 bis < 150 vs. ≥ 150) • BMI in kg/m² (< 18,5 vs. 18,5 bis < 25 vs. ≥ 25 bis < 30 vs. ≥ 30 bis < 40 vs. ≥ 40)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Zilucoplan ~0,3 mg/kg a) 86 b) 86 c) 86 Placebo a) 88 b) 88 c) 88
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart (Abbildung 4-34)
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Erste Visite der ersten Patientin bzw. des ersten Patienten: 17.09.2019 Letzte Visite der letzten Patientin bzw. des letzten Patienten: 30.12.2021
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.
~: Äquivalenzdosis a: Nach CONSORT 2010		

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

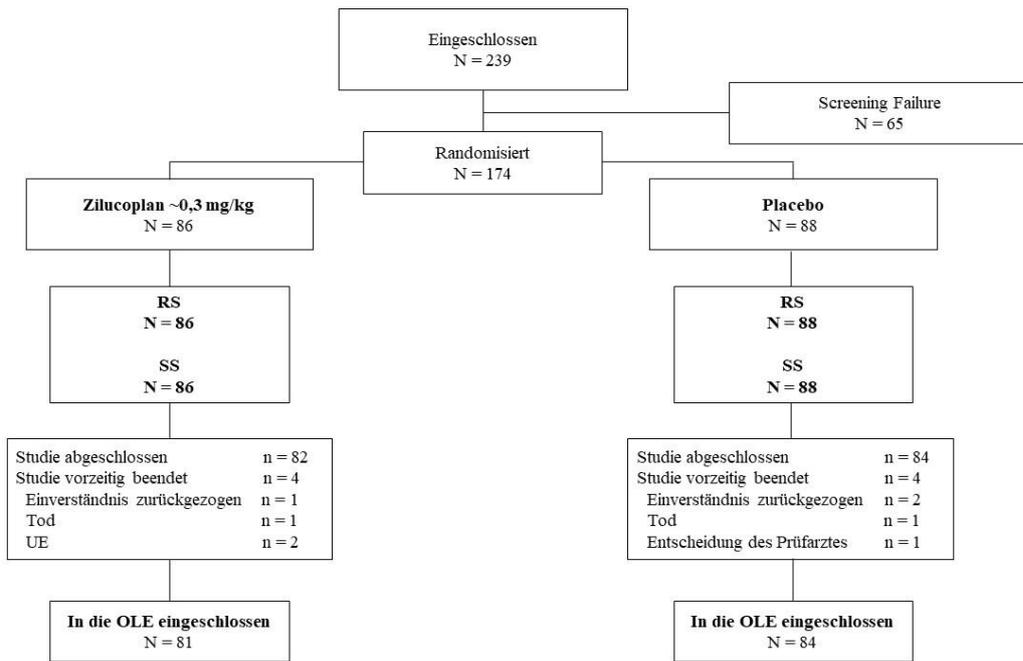


Abbildung 4-34 (Anhang): Flow-Chart nach CONSORT zum Patientenfluss der Studie MG0010

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

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

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

Tabelle 4-112 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MG0009

Studie: MG0009

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
MG0009 Studienbericht	MG0009 CSR
MG0009 Studienprotokoll	MG0009 CSP
MG0009 Statistischer Analyseplan	MG0009 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 neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hochBegründung für die Einstufung:

In der Studie MG0009 wurde eine Randomisierung mit adäquat erzeugter Randomisierungssequenz durchgeführt. Durch einen computergestützten Randomisierungsalgorithmus war eine zentrale und unabhängige Verdeckung der Gruppenzuteilung gewährleistet. Sowohl Patientinnen und Patienten als auch das behandelnde Personal waren hinsichtlich der Behandlungszuteilung verblindet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte konnten nicht identifiziert werden.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der Studie MG0009 als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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:

In der Studie MG0009 wurden Todesfälle im Rahmen der Auswertung der UE, die zum Tod führten, dokumentiert. UE wurden verblindet erhoben. Die Analysen erfolgten auf Basis des SS, das alle randomisierten Patientinnen und Patienten einschloss, die mindestens eine Dosis einer Studienmedikation erhalten haben. Da nahezu alle in die Studien randomisierten Patientinnen und Patienten behandelt wurden, ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte konnten nicht identifiziert werden.

Insgesamt ergibt sich für alle Analysen zu UE ein niedriges Verzerrungspotenzial.

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

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:

In der Studie MG0009 wurde der Endpunkt „MG-ADL“ verblindet erhoben. Die Analysen erfolgten auf Basis des mITT Sets, das alle randomisierten Patientinnen und Patienten einschloss, die mindestens eine Dosis einer Studienmedikation erhalten haben. Das ITT-Prinzip ist umgesetzt, da alle randomisierten Patientinnen und Patienten gemäß ihrer geplanten Studienmedikation analysiert wurden. Die Rücklaufquote lag in beiden Studienarmen zu allen Erhebungszeitpunkten bei über 85 %. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, konnten nicht identifiziert werden. Insgesamt ergibt sich für alle Analysen zum Endpunkt „MG-ADL“ ein niedriges Verzerrungspotenzial.

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

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:

In der Studie MG0009 wurde der Endpunkt „Notfalltherapie“ verblindet erhoben. Die Analysen erfolgten auf Basis des mITT Sets, das alle randomisierten Patientinnen und Patienten einschloss, die mindestens eine Dosis einer Studienmedikation erhalten haben. Das ITT-Prinzip ist umgesetzt, da alle randomisierten Patientinnen und Patienten gemäß ihrer geplanten Studienmedikation analysiert wurden. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, konnten nicht identifiziert werden. Insgesamt ergibt sich für alle Analysen zum Endpunkt „Notfalltherapie“ ein niedriges Verzerrungspotenzial.

Endpunkt: MG-QoL15r**5. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. 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:

In der Studie MG0009 wurde der Endpunkt „MG QoL15r“ verblindet erhoben. Die Analysen erfolgten auf Basis des mITT Sets, das alle randomisierten Patientinnen und Patienten einschloss, die mindestens eine Dosis einer Studienmedikation erhalten haben. Das ITT-Prinzip ist umgesetzt, da alle randomisierten Patientinnen und Patienten gemäß ihrer geplanten Studienmedikation analysiert wurden. Die Rücklaufquote lag in beiden Studienarmen zu allen Erhebungszeitpunkten bei über 83 %. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, konnten nicht identifiziert werden. Insgesamt ergibt sich für alle Analysen zum Endpunkt „MG QoL15r“ ein niedriges Verzerrungspotenzial.

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

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:

In der Studie MG0009 wurden UE verblindet erhoben. Die Analysen erfolgten auf Basis des SS, das alle randomisierten Patientinnen und Patienten einschloss, die mindestens eine Dosis einer Studienmedikation erhalten haben. Da nahezu alle in die Studien randomisierten Patientinnen und Patienten behandelt wurden, ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, konnten nicht identifiziert werden.

Insgesamt ergibt sich für alle Analysen zu UE ein niedriges Verzerrungspotenzial.

Endpunkt: Detaildarstellung der UE nach SOC und PT**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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:

In der Studie MG0009 wurden UE verblindet erhoben. Die Analysen erfolgten auf Basis des SS, das alle randomisierten Patientinnen und Patienten einschloss, die mindestens eine Dosis einer Studienmedikation erhalten haben. Da nahezu alle in die Studien randomisierten Patientinnen und Patienten behandelt wurden, ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, konnten nicht identifiziert werden.

Insgesamt ergibt sich für alle Analysen zu UE ein niedriges Verzerrungspotenzial.

Tabelle 4-113 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MG0010

Studie: MG0010

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
MG0010 Studienbericht	MG0010 CSR
MG0010 Studienprotokoll	MG0010 CSP
MG0010 Statistischer Analyseplan	MG0010 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 neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hochBegründung für die Einstufung:

In der Studie MG0010 wurde eine Randomisierung mit adäquat erzeugter Randomisierungssequenz durchgeführt. Durch einen computergestützten Randomisierungsalgorithmus war eine zentrale und unabhängige Verdeckung der Gruppenzuteilung gewährleistet. Sowohl Patientinnen und Patienten als auch das behandelnde Personal waren hinsichtlich der Behandlungszuteilung verblindet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte konnten nicht identifiziert werden.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der Studie MG0010 als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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:

In der Studie MG0010 wurden Todesfälle im Rahmen der Auswertung der UE, die zum Tod führten, dokumentiert. UE wurden verblindet erhoben. Die Analysen erfolgten auf Basis des SS, das alle randomisierten Patientinnen und Patienten einschloss, die mindestens eine Dosis einer Studienmedikation erhalten haben. Da nahezu alle in die Studien randomisierten Patientinnen und Patienten behandelt wurden, ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte konnten nicht identifiziert werden.

Insgesamt ergibt sich für alle Analysen zu UE ein niedriges Verzerrungspotenzial.

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

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:

In der Studie MG0010 wurde der Endpunkt „MG-ADL“ verblindet erhoben. Die Analysen erfolgten auf Basis des RS, das alle randomisierten Patientinnen und Patienten einschloss. Das ITT-Prinzip ist umgesetzt, da alle randomisierten Patientinnen und Patienten gemäß ihrer geplanten Studienmedikation analysiert wurden. Die Rücklaufquote lag in beiden Studienarmen zu allen Erhebungszeitpunkten bei über 85 %. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, konnten nicht identifiziert werden. Insgesamt ergibt sich für alle Analysen zum Endpunkt „MG-ADL“ ein niedriges Verzerrungspotenzial.

Endpunkt: EQ-5D-5L VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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:

In der Studie MG0010 wurde der Endpunkt „EQ-5D-5L VAS“ verblindet erhoben. Die Analysen erfolgten auf Basis des RS, das aller randomisierten Patientinnen und Patienten einschloss. Das ITT-Prinzip ist umgesetzt, da alle randomisierten Patientinnen und Patienten gemäß ihrer geplanten Studienmedikation analysiert wurden. Die Rücklaufquote lag in beiden Studienarmen zu allen Erhebungszeitpunkten bei über 80 %. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, konnten nicht identifiziert werden.

Insgesamt ergibt sich für alle Analysen zum Endpunkt „EQ-5D-5L VAS“ ein niedriges Verzerrungspotenzial.

Endpunkt: Neuro-QoL SF Fatigue**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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:

In der Studie MG0010 wurde der Endpunkt „Neuro QoL SF Fatigue“ verblindet erhoben. Die Analysen erfolgten auf Basis des RS, das alle randomisierten Patientinnen und Patienten einschloss. Das ITT-Prinzip ist umgesetzt, da alle randomisierten Patientinnen und Patienten gemäß ihrer geplanten Studienmedikation analysiert wurden. Die Rücklaufquote lag in beiden Studienarmen zu allen Erhebungszeitpunkten bei über 81 %. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, konnten nicht identifiziert werden. Insgesamt ergibt sich für alle Analysen zum Endpunkt „Neuro QoL SF Fatigue“ ein niedriges Verzerrungspotenzial.

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

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der geringen Rücklaufquoten zu allen Erhebungszeitpunkten in beiden Studienarmen (< 35 %) ist das ITT-Prinzip nicht adäquat umgesetzt.

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:

In der Studie MG0010 wurde der Endpunkt „WPAI: SHP“ verblindet erhoben. Die Analysen erfolgten auf Basis des RS, das alle randomisierten Patientinnen und Patienten einschloss. Aufgrund der geringen Rücklaufquoten (< 35 %) zu allen Erhebungszeitpunkten in beiden Studienarmen ist das ITT-Prinzip nicht adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, konnten nicht identifiziert werden. Insgesamt ergibt sich für alle Analysen zum Endpunkt „WPAI: SHP“ aufgrund der geringen Rücklaufquoten ein hohes Verzerrungspotenzial.

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

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:

In der Studie MG0010 wurde der Endpunkt „Notfalltherapie“ verblindet erhoben. Die Analysen erfolgten auf Basis des RS, das alle randomisierten Patientinnen und Patienten einschloss. Das ITT-Prinzip ist umgesetzt, da alle randomisierten Patientinnen und Patienten gemäß ihrer geplanten Studienmedikation analysiert wurden. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, konnten nicht identifiziert werden. Insgesamt ergibt sich für alle Analysen zum Endpunkt „Notfalltherapie“ ein niedriges Verzerrungspotenzial.

Endpunkt: MG-QoL15r**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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:

In der Studie MG0010 wurde der Endpunkt „MG QoL15r“ verblindet erhoben. Die Analysen erfolgten auf Basis des RS, das alle randomisierten Patientinnen und Patienten einschloss. Das ITT-Prinzip ist umgesetzt, da alle randomisierten Patientinnen und Patienten gemäß ihrer geplanten Studienmedikation analysiert wurden. Die Rücklaufquote lag in beiden Studienarmen zu allen Erhebungszeitpunkten bei über 83 %. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, konnten nicht identifiziert werden. Insgesamt ergibt sich für alle Analysen zum Endpunkt „MG QoL15r“ ein niedriges Verzerrungspotenzial.

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

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:

In der Studie MG0010 wurden UE verblindet erhoben. Die Analysen erfolgten auf Basis des SS, das alle randomisierten Patientinnen und Patienten einschloss, die mindestens eine Dosis einer Studienmedikation erhalten haben. Da nahezu alle in die Studien randomisierten Patientinnen und Patienten behandelt wurden, ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, konnten nicht identifiziert werden.

Insgesamt ergibt sich für alle Analysen zu UE ein niedriges Verzerrungspotenzial.

Endpunkt: Detaildarstellung der UE nach SOC und PT**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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:

In der Studie MG0010 wurden UE verblindet erhoben. Die Analysen erfolgten auf Basis des SS, das alle randomisierten Patientinnen und Patienten einschloss, die mindestens eine Dosis einer Studienmedikation erhalten haben. Da nahezu alle in die Studien randomisierten Patientinnen und Patienten behandelt wurden, ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, konnten nicht identifiziert werden.

Insgesamt ergibt sich für alle Analysen zu UE ein niedriges Verzerrungspotenzial.

Endpunkt: UE von besonderem Interesse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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:

In der Studie MG0010 wurden UE verblindet erhoben. Die Analysen erfolgten auf Basis des SS, das alle randomisierten Patientinnen und Patienten einschloss, die mindestens eine Dosis einer Studienmedikation erhalten haben. Da alle in die Studie randomisierten Patientinnen und Patienten behandelt wurden, ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, konnten nicht identifiziert werden. Insgesamt ergibt sich für alle Analysen zu UE ein niedriges Verzerrungspotenzial.

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 (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

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

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

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

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Definitionen

Unerwünschte Ereignisse mit Erkrankungsbezug

Die in Tabelle 4-114 aufgeführten Ereignisse wurden post hoc aus den in den Studien MG0009 und MG0010 erhobenen UE selektiert und als potenziell erkrankungsbezogen eingestuft.

Tabelle 4-114 (Anhang): Potenziell erkrankungsbezogene PT mit zugehöriger SOC – Studien MG0009 und MG0010

Potenziell erkrankungsbezogene PT	SOC
Doppeltsehen, Augenlidptosis	Augenerkrankungen
Ermüdung	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Muskuläre Schwäche	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen
Myasthenia gravis	Erkrankungen des Nervensystems
Dyspnoe, Belastungsdyspnoe	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Zur Selektion der UE von besonderem Interesse wurden für die Studie MG0010 die in Tabelle 4-115 aufgeführten Definitionen und Selektionskriterien präspezifiziert.

Tabelle 4-115 (Anhang): Definition und Selektion der UE von besonderem Interesse – Studie MG0010

UE von besonderem Interesse	Selektionskriterien
1. Infektionen	UE aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen
2. Neisseria-Infektionen	UE mit dem HLT Neisseria-Infektionen
3. Allergische Reaktionen	SMQ Überempfindlichkeit (enger Gültigkeitsbereich)
4. Anaphylaktische Reaktionen (siehe auch Tabelle 4-116)	<p>SMQ Anaphylaktische Reaktionen und</p> <p>UE, die mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen, wenn die verschiedenen Begriffe (innerhalb jeder Unterkategorie) am selben Tag oder an zwei aufeinanderfolgenden Tagen auftreten, unter der Voraussetzung, dass die Behandlung mit einer Studienmedikation am ersten dieser beiden Tage noch läuft.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Wenn eine Patientin bzw. eine Patient ein UE der Kategorie A meldet, wird das Ereignis als anaphylaktische Reaktion gekennzeichnet. 2. Wenn eine Patientin bzw. ein Patient ein UE der Kategorie B UND ein UE der Kategorie C meldet und beide UE das gleiche Anfangsdatum haben oder an zwei aufeinanderfolgenden Tagen auftreten, werden beide Ereignisse als anaphylaktische Reaktionen gekennzeichnet. <p>Wenn eine Patientin bzw. ein Patient ein UE der Kategorie D UND (entweder ein UE der Kategorie B ODER ein UE der Kategorie C) meldet und beide UE das gleiche Anfangsdatum haben oder an zwei aufeinanderfolgenden Tagen auftreten, werden beide Ereignisse als anaphylaktische Reaktionen gekennzeichnet.</p>

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

5. Reaktionen an der Injektionsstelle	UE mit dem HLT Reaktionen an der Injektionsstelle oder dem HLT Reaktionen am Verabreichungsort NEC
6. Arzneimittelbedingte Erkrankungen der Leber	UE aus der SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber – Umfassende Suche (enger Gültigkeitsbereich), jedoch ohne die Sub-SMQ Neubildungen der Leber, gutartig (einschl. Zysten und Polypen) und die Sub-SMQ Neubildungen der Leber, bösartig und nicht spezifiziert
7. Malignitäten	UE aus der SMQ Maligne Tumore
8. Malignitäten und nicht spezifische Tumore	UE aus den SMQ Malignitäten oder unspezifische Tumore oder Maligne Tumore

Tabelle 4-116 (Anhang): Kategorien anaphylaktischer Reaktionen – Studie MG0010

Kategorie	Eingeschlossene Low Level und Preferred Terms
A	Anaphylaktische Reaktion, Anaphylaktischer Schock, Anaphylaktische Transfusionsreaktion, Anaphylaktoide Reaktion, Anaphylaktoider Schock, Kreislaufkollaps, Dialysemembranreaktion, Kounis-Syndrom, Schock, Schocksymptom, Typ-I-Allergie
B	Akute respiratorische Insuffizienz, Asthma, Bronchialödem, Bronchospasmus, Herz- und Atem-Distress, Brustkorbbeschwerden, Ersticken, Gefühl des Erstickens, Zirkumorales Ödem, Husten, Zyanose, Dyspnoe, Hyperventilation, Unregelmäßige Atmung, Laryngeale Dyspnoe, Kehlkopfödem, Laryngospasmus, Laryngotracheales Ödem, Schwellung im Mund, Obstruktion der oberen Atemwege, Ödem des Mundes, Oropharyngealspasmus, Oropharyngeale Schwellung, Atemstillstand, Atemstörung, Respiratorische Dyskinesie, Respiratorische Insuffizienz, Reversible Atemwegsobstruktion, Fremdkörpergefühl, Niesen, Stridor, Geschwollene Zunge, Tachypnoe, Engegefühl des Halses, Zungenödem, Luftröhrenobstruktion, Ödem der Luftröhre, Obstruktion der oberen Luftwege, Giemen
C	Allergisches Ödem, Angioödem, Erythem, Augenödem, Augenjucken, Schwellung des Auges, Augenlidödem, Gesichtsoedem, Generalisiertes Erythem, Urtikaria an der Injektionsstelle, Lippenödem, Lippe geschwollen, Nodulärer Ausschlag, Okuläre Hyperämie, Ödem, Periorbitalödem, Pruritus, Allergischer Pruritus, Generalisierter Pruritus, Ausschlag, Erythematöser Hautausschlag, Generalisierter Ausschlag, Ausschlag mit Juckreiz, Hautschwellung, Schwellendes Gesicht, Urtikaria, Lichen urticatus
D	Blutdruck erniedrigt, Blutdruck diastolisch erniedrigt, Blutdruck systolisch erniedrigt, Herzstillstand, Herz- und Atemstillstand, Kardiovaskuläre Insuffizienz, Diastolische Hypotonie, Hypotonie

Anhang 4-H: Sensitivitätsanalysen und ergänzende Auswertungen**Anhang 4-H1: Morbidität – RCT****Anhang 4-H1.1: Myasthenia gravis Activities of Daily Living – RCT**

Tabelle 4-117 (Anhang): Ergebnisse (Sensitivitätsanalyse) für MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Baseline) im Studienverlauf (OC) [ohne Notfalltherapie] aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0009 (mITT Set)

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte)					
<i>Woche 1 (Tag 8)</i>					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	14	3 (21,4)	0,55 [0,10; 2,89] 0,476	0,64 [0,19; 2,20] 0,482	-0,12 [-0,44; 0,20] 0,467
Placebo	15	5 (33,3)			
<i>Woche 2 (Tag 15)</i>					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	14	4 (28,6)	0,46 [0,10; 2,13] 0,319	0,61 [0,23; 1,65] 0,331	-0,18 [-0,53; 0,17] 0,305
Placebo	15	7 (46,7)			
<i>Woche 4 (Tag 29)</i>					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	14	4 (28,6)	0,80 [0,16; 3,88] 0,782	0,86 [0,29; 2,56] 0,783	-0,05 [-0,38; 0,29] 0,781
Placebo	15	5 (33,3)			
<i>Woche 8 (Tag 57)</i>					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	13	6 (46,2)	1,64 [0,33; 8,18] 0,544	1,28 [0,56; 2,97] 0,559	0,14 [-0,23; 0,50] 0,464
Placebo	15	6 (40,0)			
<i>Woche 12 (Tag 84)</i>					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	13	6 (46,2)	1,44 [0,31; 6,76] 0,647	1,16 [0,50; 2,71] 0,727	0,10 [-0,27; 0,48] 0,596
Placebo	15	6 (40,0)			
~: Äquivalenzdosis. Ein OR > 1, ein RR > 1 sowie eine RD > 0 zeigen einen Vorteil für Zilucoplan.					
a: Es wurde eine logistische Regression mit den Faktoren Behandlung und Baseline MG-ADL angewendet.					
b: Der p-Wert basiert auf dem Wald Test.					

Tabelle 4-118 (Anhang): Ergebnisse (Sensitivitätsanalyse) für MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Baseline) im Studienverlauf (OC) [ohne Notfalltherapie] aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS)

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte)					
<i>Woche 1 (Tag 8)</i>					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	84	33 (39,3)	4,21 [1,96; 9,06] < 0,001	2,68 [1,53; 4,69] < 0,001	0,27 [0,15; 0,39] < 0,001
Placebo	87	13 (14,9)			
<i>Woche 2 (Tag 15)</i>					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	86	39 (45,3)	2,68 [1,38; 5,22] 0,004	1,83 [1,20; 2,78] 0,005	0,21 [0,07; 0,35] 0,002
Placebo	86	22 (25,6)			
<i>Woche 4 (Tag 29)</i>					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	85	50 (58,8)	4,33 [2,22; 8,43] < 0,001	2,33 [1,57; 3,46] < 0,001	0,33 [0,20; 0,47] < 0,001
Placebo	84	22 (26,2)			
<i>Woche 8 (Tag 57)</i>					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	84	48 (57,1)	2,13 [1,15; 3,96] 0,016	1,50 [1,08; 2,08] 0,016	0,19 [0,04; 0,34] 0,014
Placebo	85	33 (38,8)			
<i>Woche 12 (Tag 84)</i>					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	84	50 (59,5)	2,42 [1,30; 4,51] 0,005	1,58 [1,14; 2,19] 0,007	0,22 [0,07; 0,37] 0,004
Placebo	85	32 (37,6)			
~: Äquivalenzdosis. Ein OR > 1, ein RR > 1 sowie eine RD > 0 zeigen einen Vorteil für Zilucoplan.					
a: Es wurde eine logistische Regression mit den Faktoren Behandlung und Baseline MG-ADL angewendet.					
b: Der p-Wert basiert auf dem Wald Test.					

Tabelle 4-119 (Anhang): Ergebnisse (Sensitivitätsanalyse) für MG-ADL = 0 oder 1 im Studienverlauf (OC) [ohne Notfalltherapie] aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0009 (mITT Set)

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
MG-ADL = 0 oder MG-ADL = 1					
<i>Woche 1 (Tag 8)</i>					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	14	1 (7,1)	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]
Placebo	15	0 (0,0)	ND	ND	ND
<i>Woche 2 (Tag 15)</i>					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	14	1 (7,1)	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]
Placebo	15	0 (0,0)	ND	ND	ND
<i>Woche 4 (Tag 29)</i>					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	14	1 (7,1)	1,08 [0,06; 19,05]	1,07 [0,07; 15,54]	0,00 [-0,18; 0,19]
Placebo	15	1 (6,7)	0,960	0,960	0,960
<i>Woche 8 (Tag 57)</i>					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	13	3 (23,1)	1,95 [0,27; 13,98]	1,73 [0,34; 8,81]	0,10 [-0,19; 0,38]
Placebo	15	2 (13,3)	0,506	0,509	0,505
<i>Woche 12 (Tag 84)</i>					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	13	5 (38,5)	4,06 [0,63; 26,13]	2,88 [0,67; 12,45]	0,25 [-0,06; 0,57]
Placebo	15	2 (13,3)	0,140	0,156	0,119
~: Äquivalenzdosis. Ein OR > 1, ein RR > 1 sowie eine RD > 0 zeigen einen Vorteil für Zilucoplan.					
a: Es wurde eine logistische Regression mit den Faktoren Behandlung und Baseline MG-ADL angewendet.					
b: Der p-Wert basiert auf dem Wald Test.					

Tabelle 4-120 (Anhang): Ergebnisse (Sensitivitätsanalyse) für MG-ADL = 0 oder 1 im Studienverlauf (OC) [ohne Notfalltherapie] aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS)

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
MG-ADL = 0 oder MG-ADL = 1					
<i>Woche 1 (Tag 8)</i>					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	84	4 (4,8)	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]
Placebo	87	0 (0,0)	ND	ND	ND
<i>Woche 2 (Tag 15)</i>					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	86	6 (7,0)	3,15 [0,62; 16,07]	3,00 [0,62; 14,45]	0,05 [-0,02; 0,11]
Placebo	86	2 (2,3)	0,168	0,171	0,145
<i>Woche 4 (Tag 29)</i>					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	85	8 (9,4)	2,81 [0,72; 10,96]	2,64 [0,72; 9,59]	0,06 [-0,02; 0,13]
Placebo	84	3 (3,6)	0,138	0,142	0,120
<i>Woche 8 (Tag 57)</i>					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	84	15 (17,9)	4,40 [1,40; 13,89]	3,79 [1,31; 10,96]	0,13 [0,04; 0,22]
Placebo	85	4 (4,7)	0,011	0,014	0,006
<i>Woche 12 (Tag 84)</i>					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	84	12 (14,3)	2,67 [0,90; 7,94]	2,43 [0,89; 6,59]	0,08 [-0,01; 0,17]
Placebo	85	5 (5,9)	0,078	0,082	0,067
~: Äquivalenzdosis. Ein OR > 1, ein RR > 1 sowie eine RD > 0 zeigen einen Vorteil für Zilucoplan.					
a: Es wurde eine logistische Regression mit den Faktoren Behandlung und Baseline MG-ADL angewendet.					
b: Der p-Wert basiert auf dem Wald Test.					

Tabelle 4-121 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für Änderung des MG-ADL zu Baseline, Woche 12 (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0009 (mITT Set)

Studienarm	Baseline		Woche 12		Änderung zu Baseline	Vergleich gegen Placebo	
	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LS-MW (SE)	LS-MW-Differenz ^a [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	14	7,57 (2,62)	13	4,15 (4,00)	-3,67 (0,97)	-1,24 [-3,86; 1,38] 0,363	-0,35 [-1,10; 0,40]
Placebo	15	8,80 (3,63)	15	6,13 (3,64)	-2,44 (0,92)		

~: Äquivalenzdosis. Eine LS-MW-Differenz < 0 zeigt einen Vorteil für Zilucoplan an.

a: Es wurde ein MMRM-Modell mit Behandlung, Baseline MG-ADL, Region, Behandlung/Visite (Interaktion), Baseline MG-ADL/Visite (Interaktion) als feste Effekte und Studienteilnehmerin bzw. Studienteilnehmer als zufälliger Effekt verwendet. Das MMRM berücksichtigt die Wochen 1, 2, 4, 8 und 12.

Tabelle 4-122 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für Änderung des MG-ADL zu Baseline, Woche 12 (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS)

Studienarm	Baseline		Woche 12		Änderung zu Baseline	Vergleich gegen Placebo	
	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LS-MW (SE)	LS-MW-Differenz ^a [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	86	10,31 (2,51)	80	5,40 (3,90)	-4,63 (0,44)	-2,10 [-3,22; -0,99] < 0,001	-0,54 [-0,87; -0,22]
Placebo	88	10,86 (3,40)	75	7,61 (4,49)	-2,53 (0,44)		

~: Äquivalenzdosis. Eine LS-MW-Differenz < 0 zeigt einen Vorteil für Zilucoplan an.

a: Es wurde ein MMRM-Modell mit Behandlung, Baseline MG-ADL, Region, Behandlung/Visite (Interaktion), Baseline MG-ADL/Visite (Interaktion) als feste Effekte und Studienteilnehmerin bzw. Studienteilnehmer als zufälliger Effekt verwendet. Das MMRM berücksichtigt die Wochen 1, 2, 4, 8 und 12.

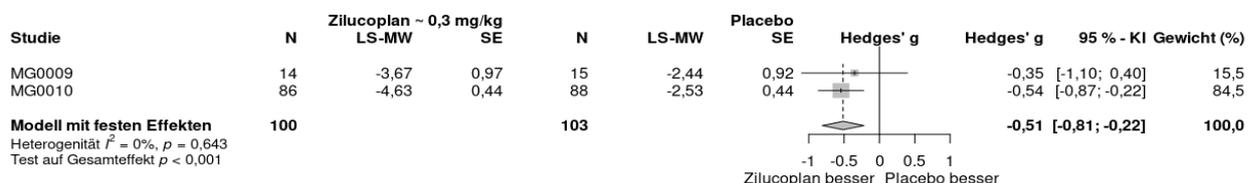


Abbildung 4-35 (Anhang): Forest-Plot (Hedges' g [95 %-KI]; ergänzende Auswertung) für Änderung des MG-ADL zu Baseline, Woche 12 (MMRM) aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo

Tabelle 4-123 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für standardisierte AUC der Änderung des MG-ADL bis Woche 12 (ANCOVA) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0009 (mITT Set)

Studienarm	Standardisierte AUC			Vergleich gegen Placebo	
	n	MW (SD)	LS-MW (SE)	LS-MW-Differenz ^a [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	14	0,38 (0,26)	0,41 (0,07)	0,14 [-0,05; 0,33] 0,141	0,57 [-0,17; 1,32]
Placebo	15	0,29 (0,26)	0,26 (0,06)		

~: Äquivalenzdosis. Eine LS-MW-Differenz > 0 zeigt einen Vorteil für Zilucoplan an.

a: Es wurde eine ANCOVA mit Behandlung, Baseline MG-ADL, Region, Dauer der Behandlung (Tage) als feste Effekte und Studienteilnehmerin bzw. Studienteilnehmer als zufälliger Effekt verwendet.

Tabelle 4-124 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für standardisierte AUC der Änderung des MG-ADL bis Woche 12 (ANCOVA) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS)

Studienarm	Standardisierte AUC			Vergleich gegen Placebo	
	n	MW (SD)	LS-MW (SE)	LS-MW-Differenz ^a [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	86	0,40 (0,27)	0,37 (0,03)	0,15 [0,07; 0,22] < 0,001	0,51 [0,21; 0,81]
Placebo	88	0,25 (0,23)	0,23 (0,03)		

~: Äquivalenzdosis. Eine LS-MW-Differenz > 0 zeigt einen Vorteil für Zilucoplan an.

a: Es wurde eine ANCOVA mit Behandlung, Baseline MG-ADL, Region, Dauer der Behandlung (Tage) als feste Effekte und Studienteilnehmerin bzw. Studienteilnehmer als zufälliger Effekt verwendet.

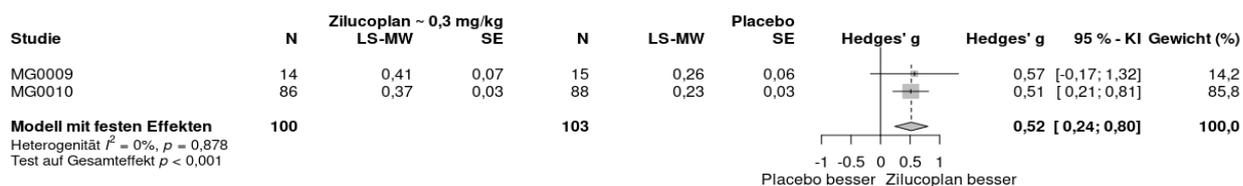


Abbildung 4-36 (Anhang): Forest-Plot (Hedges' g [95 %-KI]; ergänzende Auswertung) für standardisierte AUC der Änderung des MG-ADL bis Woche 12 (ANCOVA) aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo

Tabelle 4-125 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für Änderung des MG-ADL zu Baseline im Studienverlauf (OC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0009 (mITT Set)

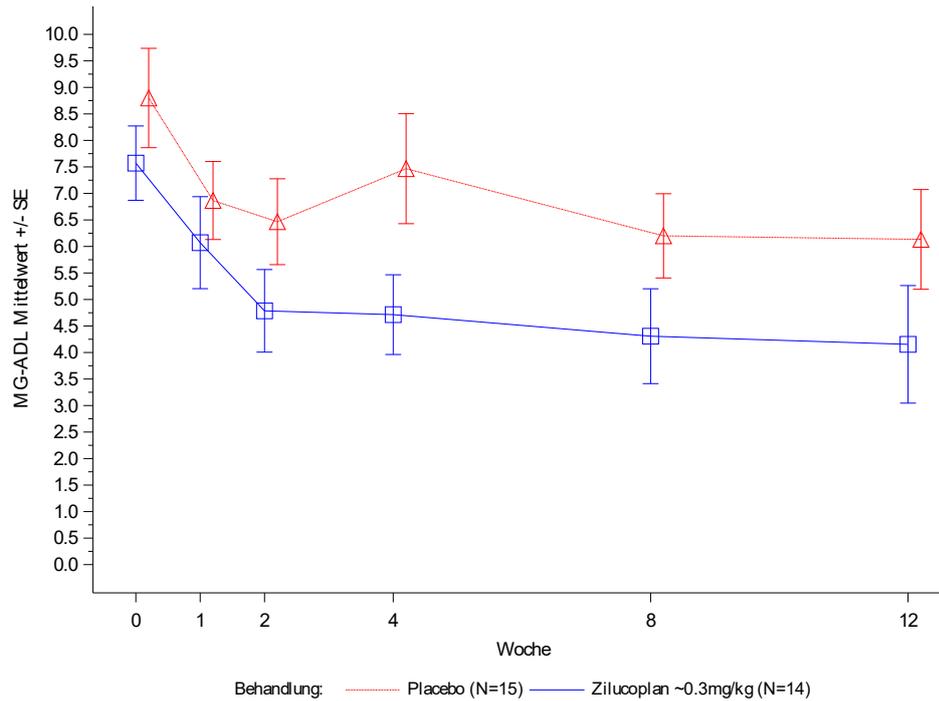
Messzeitpunkt	Zilucoplan ~0,3 mg/kg (N = 14)		Placebo (N = 15)	
	n	Änderung zu Baseline MW (SD)	n	Änderung zu Baseline MW (SD)
Woche 1 (Tag 8)	14	-1,5 (2,71)	15	-1,9 (2,81)
Woche 2 (Tag 15)	14	-2,8 (2,81)	15	-2,3 (3,90)
Woche 4 (Tag 29)	14	-2,9 (3,11)	15	-1,3 (5,22)
Woche 8 (Tag 57)	13	-3,4 (3,28)	15	-2,6 (4,03)
Woche 12 (Tag 84)	13	-3,5 (3,48)	15	-2,7 (4,30)

~: Äquivalenzdosis. Eine negative Mittelwertdifferenz zu Baseline zeigt eine Verbesserung an.

Tabelle 4-126 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für Änderung des MG-ADL zu Baseline im Studienverlauf (OC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS)

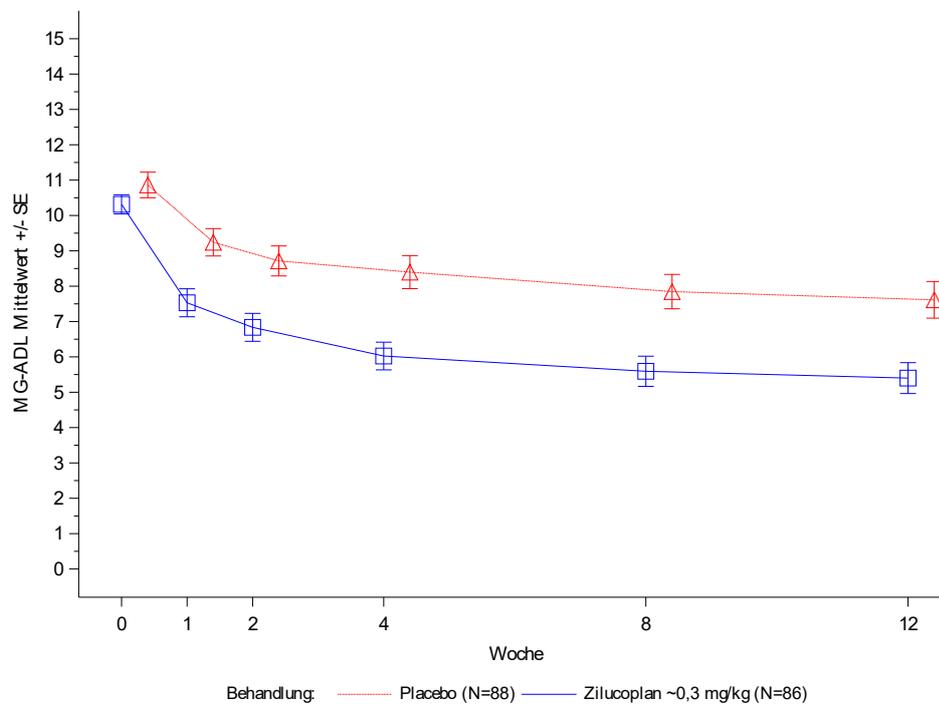
Messzeitpunkt	Zilucoplan ~0,3 mg/kg (N = 86)		Placebo (N = 88)	
	n	Änderung zu Baseline MW (SD)	n	Änderung zu Baseline MW (SD)
Woche 1 (Tag 8)	83	-2,8 (3,15)	87	-1,6 (2,42)
Woche 2 (Tag 15)	85	-3,5 (3,53)	84	-2,1 (2,91)
Woche 4 (Tag 29)	83	-4,3 (3,50)	78	-2,3 (3,24)
Woche 8 (Tag 57)	81	-4,7 (3,88)	78	-2,9 (3,33)
Woche 12 (Tag 84)	80	-4,8 (3,79)	75	-3,2 (3,63)

~: Äquivalenzdosis. Eine negative Mittelwertdifferenz zu Baseline zeigt eine Verbesserung an.



~: Äquivalenzdosis.

Abbildung 4-37 (Anhang): MG-ADL (MW +/- SE) im Studienverlauf (OC) – Studie MG0009 (mITT Set)



~: Äquivalenzdosis

Abbildung 4-38 (Anhang): MG-ADL (MW +/- SE) im Studienverlauf (OC) – Studie MG0010 (RS)

Tabelle 4-127 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für MG-ADL = 0 oder 1 zu irgendeinem Zeitpunkt und einschließlich bis Studienende (OC) [ohne Notfalltherapie] aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0009 (mITT Set)

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
MG-ADL = 0 oder MG-ADL = 1					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	14	5 (35,7)	3,61 [0,57; 22,90]	2,68 [0,62; 11,64]	0,22 [-0,08; 0,53]
Placebo	15	2 (13,3)	0,173	0,189	0,149
~: Äquivalenzdosis. Ein OR > 1, ein RR > 1 sowie eine RD > 0 zeigen einen Vorteil für Zilucoplan.					
a: Es wurde eine logistische Regression mit den Faktoren Behandlung und Baseline MG-ADL angewendet b: Der p-Wert basiert auf dem Wald Test.					

Tabelle 4-128 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für MG-ADL = 0 oder 1 zu irgendeinem Zeitpunkt und einschließlich bis Studienende (OC) [ohne Notfalltherapie] aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS)

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
MG-ADL = 0 oder MG-ADL = 1					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	86	19 (22,1)	3,28 [1,30; 8,28]	2,78 [1,23; 6,27]	0,14 [0,04; 0,25]
Placebo	88	7 (8,0)	0,012	0,014	0,008
~: Äquivalenzdosis. Ein OR > 1, ein RR > 1 sowie eine RD > 0 zeigen einen Vorteil für Zilucoplan.					
a: Es wurde eine logistische Regression mit den Faktoren Behandlung und Baseline MG-ADL angewendet. b: Der p-Wert basiert auf dem Wald Test.					

Anhang 4-H1.4: Euro-Quality of Life 5-Dimensions, 5-Level Visuelle Analogskala – RCT

Tabelle 4-129 (Anhang): Ergebnisse (Sensitivitätsanalyse) für EQ-5D-5L VAS Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Baseline) im Studienverlauf (OC) [ohne Notfalltherapie] aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS)

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
EQ-5D-5L VAS Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)					
<i>Woche 1 (Tag 8)</i>					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	81	21 (25,9)	1,08 [0,54; 2,18]	1,06 [0,63; 1,79]	0,02 [-0,12; 0,15]
Placebo	86	21 (24,4)	0,822	0,822	0,823
<i>Woche 2 (Tag 15)</i>					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	83	23 (27,7)	1,46 [0,70; 3,06]	1,37 [0,81; 2,32]	0,08 [-0,06; 0,22]
Placebo	84	20 (23,8)	0,311	0,237	0,257
<i>Woche 4 (Tag 29)</i>					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	80	24 (30,0)	1,43 [0,69; 2,96]	1,30 [0,80; 2,14]	0,08 [-0,06; 0,23]
Placebo	81	22 (27,2)	0,332	0,292	0,255
<i>Woche 8 (Tag 57)</i>					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	79	20 (25,3)	1,37 [0,65; 2,89]	1,26 [0,72; 2,20]	0,06 [-0,08; 0,20]
Placebo	83	19 (22,9)	0,410	0,415	0,386
<i>Woche 12 (Tag 84)</i>					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	82	28 (34,1)	2,02 [0,99; 4,12]	1,64 [1,00; 2,69]	0,15 [0,00; 0,29]
Placebo	83	19 (22,9)	0,053	0,050	0,045
~: Äquivalenzdosis. Ein OR > 1, ein RR > 1 sowie eine RD > 0 zeigen einen Vorteil für Zilucoplan.					
a: Es wurde eine logistische Regression mit dem Faktor Behandlung angewendet.					
b: Der p-Wert basiert auf dem Wald Test.					

Tabelle 4-130 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für Änderung der EQ-5D-5L VAS zu Baseline, Woche 12 (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS)

Studienarm	Baseline		Woche 12		Änderung zu Baseline	Vergleich gegen Placebo	
	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LS-MW (SE)	LS-MW-Differenz ^a [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	78	57,45 (18,11)	71	66,80 (18,93)	9,44 (2,20)	4,78 [-0,83; 10,40] 0,097	0,26 [-0,07; 0,59]
Placebo	83	52,89 (19,65)	72	60,47 (22,56)	4,66 (2,16)		

~: Äquivalenzdosis. Eine LS-MW-Differenz > 0 zeigt einen Vorteil für Zilucoplan an.

a: Es wurde ein MMRM-Modell mit Behandlung, Baseline EQ-5D-5L VAS, Region und Behandlung/Tag und EQ-5D-5L VAS Baseline/Tag als Interaktionsterme als feste Effekte und Studienteilnehmerin bzw. Studienteilnehmer als zufälliger Effekt verwendet. Das MMRM berücksichtigte die Wochen 1, 2, 4, 8 und 12 (falls vorhanden).

Tabelle 4-131 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für standardisierten AUC der Änderung der EQ-5D-5L VAS bis Woche 12 (ANCOVA) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS)

Studienarm	Standardisierte AUC			Vergleich gegen Placebo	
	n	MW (SD)	LS-MW (SE)	LS-MW-Differenz ^a [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	77	0,06 (0,09)	0,06 (0,01)	-0,01 [-0,05; 0,02] 0,450	-0,11 [-0,42; 0,20]
Placebo	83	0,07 (0,13)	0,08 (0,01)		

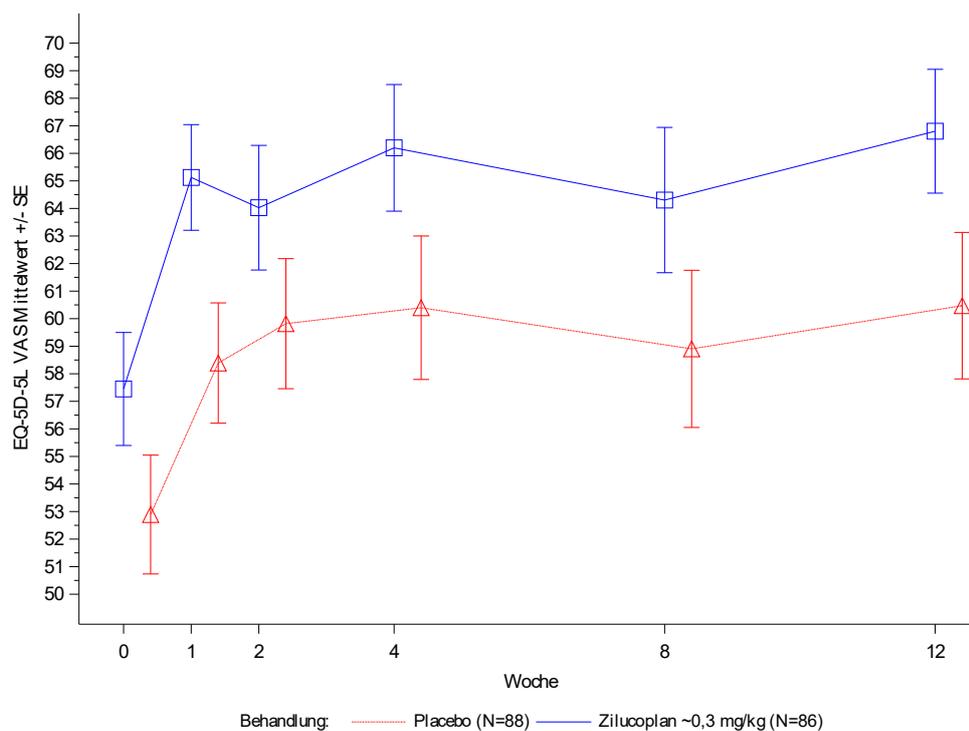
~: Äquivalenzdosis. Eine LS-MW-Differenz > 0 zeigt einen Vorteil für Zilucoplan an.

a: Es wurde eine ANCOVA mit Behandlung, Baseline EQ-5D-5L VAS, Region, Dauer der Behandlung (Tage) als feste Effekte und Studienteilnehmerin bzw. Studienteilnehmer als zufälliger Effekt verwendet.

Tabelle 4-132 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für Änderung der EQ-5D-5L VAS zu Baseline im Studienverlauf (OC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS)

Messzeitpunkt	Zilucoplan ~0,3 mg/kg (N = 86)		Placebo (N = 88)	
	n	Änderung zu Baseline MW (SD)	n	Änderung zu Baseline MW (SD)
Woche 1 (Tag 8)	72	7,4 (14,76)	82	5,7 (15,61)
Woche 2 (Tag 15)	74	6,8 (19,86)	77	6,1 (14,05)
Woche 4 (Tag 29)	70	8,7 (17,43)	73	6,5 (16,28)
Woche 8 (Tag 57)	69	5,1 (17,86)	73	4,5 (18,92)
Woche 12 (Tag 84)	71	9,1 (18,20)	72	6,4 (17,86)

~: Äquivalenzdosis. Eine positive Mittelwertdifferenz zu Baseline zeigt eine Verbesserung an.



~: Äquivalenzdosis

Abbildung 4-39 (Anhang): EQ-5D-5L VAS (MW +/- SE) im Studienverlauf (OC) – Studie MG0010 (RS)

Anhang 4-H1.5: Quality of Live in Neurological Disorders Short Form Fatigue – RCT

Tabelle 4-133 (Anhang): Ergebnisse (Sensitivitätsanalyse) für Neuro-QoL SF Fatigue Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Baseline) im Studienverlauf (OC) [ohne Notfalltherapie] aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS)

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
Neuro-QoL SF Fatigue Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte)					
<i>Woche 1 (Tag 8)</i>					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	81	34 (42,0)	1,98 [1,03; 3,80]	1,57 [1,02; 2,42]	0,15 [0,01; 0,29]
Placebo	86	23 (26,7)	0,039	0,042	0,036
<i>Woche 2 (Tag 15)</i>					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	83	37 (44,6)	1,38 [0,74; 2,55]	1,21 [0,84; 1,75]	0,08 [-0,07; 0,23]
Placebo	84	31 (36,9)	0,313	0,315	0,312
<i>Woche 4 (Tag 29)</i>					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	80	40 (50,0)	1,95 [1,01; 3,80]	1,47 [1,06; 2,04]	0,16 [0,00; 0,31]
Placebo	81	31 (38,3)	0,048	0,023	0,049
<i>Woche 8 (Tag 57)</i>					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	80	35 (43,8)	1,60 [0,83; 3,06]	1,32 [0,91; 1,92]	0,11 [-0,04; 0,27]
Placebo	83	29 (34,9)	0,158	0,146	0,161
<i>Woche 12 (Tag 84)</i>					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	82	38 (46,3)	1,97 [1,02; 3,78]	1,48 [1,03; 2,11]	0,16 [0,01; 0,31]
Placebo	83	29 (34,9)	0,043	0,033	0,036
~: Äquivalenzdosis. Ein OR > 1, ein RR > 1 sowie eine RD > 0 zeigen einen Vorteil für Zilucoplan.					
A: Es wurde eine logistische Regression mit dem Faktor Behandlung angewendet.					
b: Der p-Wert basiert auf dem Wald Test.					

Tabelle 4-134 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für Änderung des Neuro-QoL SF Fatigue zu Baseline, Woche 12 (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS)

Studienarm	Baseline		Woche 12		Änderung zu Baseline	Vergleich gegen Placebo	
	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LS-MW (SE)	LS-MW-Differenz ^a [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	78	29,38 (7,44)	71	22,94 (8,50)	-6,10 (0,89)	-3,16 [-5,40; -0,92] 0,006	-0,42 [-0,76; -0,09]
Placebo	83	29,72 (6,88)	72	26,06 (8,24)	-2,93 (0,87)		

~: Äquivalenzdosis. Eine LS-MW-Differenz < 0 zeigt einen Vorteil für Zilucoplan an.

a: Es wurde ein MMRM-Modell mit Behandlung, Baseline Neuro-QoL SF Fatigue, Region und Behandlung/Tag und Baseline Neuro-QoL SF Fatigue/Tag als Interaktionsterme als feste Effekte und Studienteilnehmerin bzw. Studienteilnehmer als zufälliger Effekt verwendet. Das MMRM berücksichtigte die Wochen 1, 2, 4, 8 und 12 (falls vorhanden).

Tabelle 4-135 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für standardisierte AUC der Änderung des Neuro-QoL SF Fatigue bis Woche 12 (ANCOVA) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS)

Studienarm	Standardisierte AUC			Vergleich gegen Placebo	
	n	MW (SD)	LS-MW (SE)	LS-MW-Differenz ^a [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	77	0,21 (0,18)	0,21 (0,02)	0,08 [0,03; 0,12] 0,002	0,43 [0,12; 0,75]
Placebo	83	0,13 (0,13)	0,13 (0,02)		

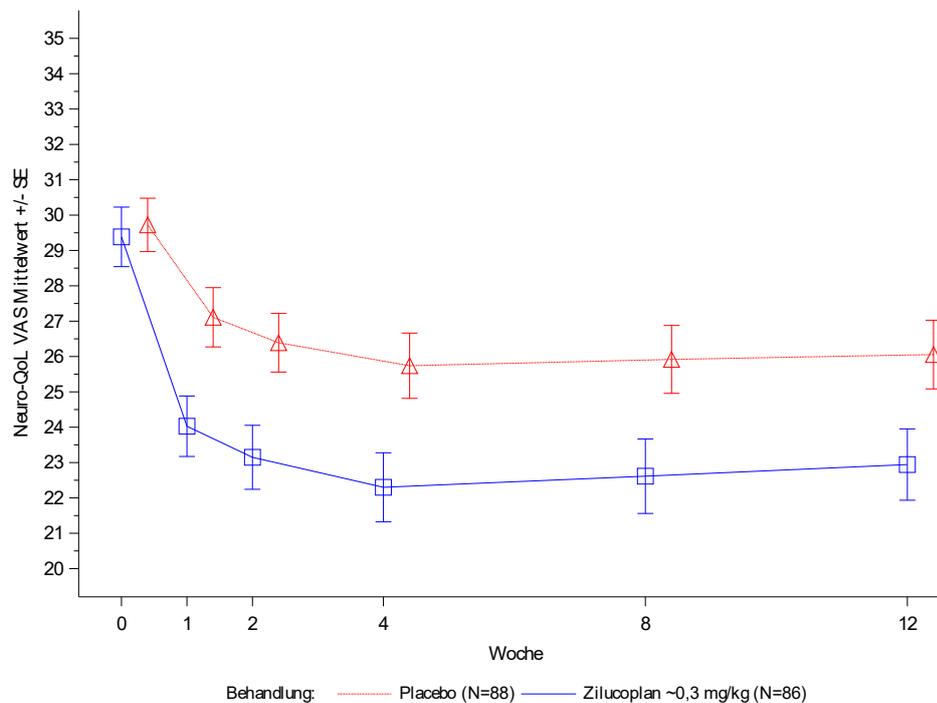
~: Äquivalenzdosis. Eine LS-MW-Differenz > 0 zeigt einen Vorteil für Zilucoplan an.

a: Es wurde eine ANCOVA mit Behandlung, Baseline Neuro-QoL SF Fatigue, Region, Dauer der Behandlung (Tage) als feste Effekte und Studienteilnehmerin bzw. Studienteilnehmer als zufälliger Effekt verwendet.

Tabelle 4-136 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für Änderung des Neuro-QoL SF Fatigue zu Baseline im Studienverlauf (OC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS)

Messzeitpunkt	Zilucoplan ~0,3 mg/kg (N = 86)		Placebo (N = 88)	
	n	Änderung zu Baseline MW (SD)	n	Änderung zu Baseline MW (SD)
Woche 1 (Tag 8)	72	-5,4 (6,80)	82	-2,5 (5,19)
Woche 2 (Tag 15)	74	-6,4 (7,53)	77	-3,1 (5,79)
Woche 4 (Tag 29)	70	-7,0 (7,69)	73	-3,6 (6,54)
Woche 8 (Tag 57)	70	-6,4 (7,54)	73	-3,5 (6,18)
Woche 12 (Tag 84)	71	-6,0 (7,86)	72	-3,5 (6,90)

~: Äquivalenzdosis. Eine negative Mittelwertdifferenz zu Baseline zeigt eine Verbesserung an.



~: Äquivalenzdosis

Abbildung 4-40 (Anhang): Neuro-QoL SF Fatigue (MW +/- SE) im Studienverlauf (OC) – Studie MG0010 (RS)

Anhang 4-H1.6: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Specific Health Problem – RCT

Tabelle 4-137 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für Änderung des WPAI: SHP 'Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten durch die Erkrankung' zu Baseline im Studienverlauf (OC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS)

Messzeitpunkt	Zilucoplan ~0,3 mg/kg (N = 86)		Placebo (N = 88)	
	n	Änderung zu Baseline MW (SD)	n	Änderung zu Baseline MW (SD)
Woche 1 (Tag 8)	25	-10,8 (22,53)	30	-11,3 (19,95)
Woche 2 (Tag 15)	28	-15,7 (24,41)	28	-14,6 (24,72)
Woche 4 (Tag 29)	27	-15,9 (25,00)	25	-10,8 (27,83)
Woche 8 (Tag 57)	26	-14,2 (26,10)	23	-15,2 (26,26)
Woche 12 (Tag 84)	27	-13,7 (24,04)	23	-19,1 (23,53)

~: Äquivalenzdosis. Eine negative Mittelwertdifferenz zu Baseline zeigt eine Verbesserung an.

Tabelle 4-138 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für Änderung des WPAI: SHP 'Abwesenheit von der Arbeit aufgrund der Beeinträchtigung durch die Erkrankung (Absentismus)' zu Baseline im Studienverlauf (OC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS)

Messzeitpunkt	Zilucoplan ~0,3 mg/kg (N = 86)		Placebo (N = 88)	
	n	Änderung zu Baseline MW (SD)	n	Änderung zu Baseline MW (SD)
Woche 1 (Tag 8)	23	-6,8 (24,61)	28	-5,3 (25,80)
Woche 2 (Tag 15)	26	1,4 (26,52)	25	-7,6 (28,21)
Woche 4 (Tag 29)	23	-3,4 (33,86)	23	-2,1 (28,52)
Woche 8 (Tag 57)	23	-1,6 (34,00)	19	-9,9 (24,63)
Woche 12 (Tag 84)	25	-5,2 (32,84)	21	-6,6 (29,31)

~: Äquivalenzdosis. Eine negative Mittelwertdifferenz zu Baseline zeigt eine Verbesserung an.

Tabelle 4-139 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für Änderung des WPAI: SHP 'Beeinträchtigung durch die Erkrankung bei der Arbeit (Präsentismus)' zu Baseline im Studienverlauf (OC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS)

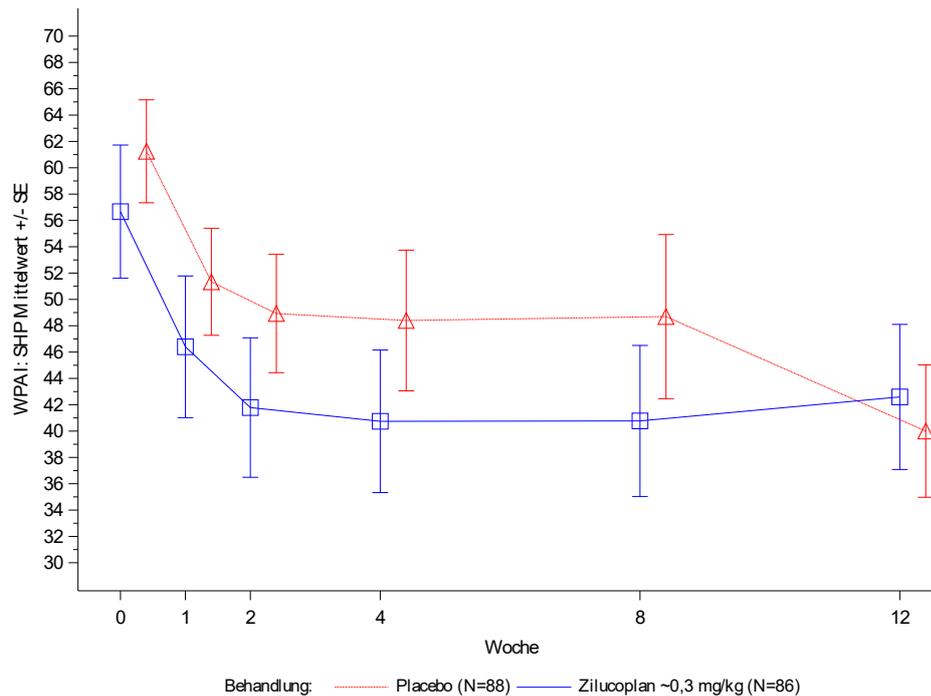
Messzeitpunkt	Zilucoplan ~0,3 mg/kg (N = 86)		Placebo (N = 88)	
	n	Änderung zu Baseline MW (SD)	n	Änderung zu Baseline MW (SD)
Woche 1 (Tag 8)	21	-12,4 (25,48)	25	-6,0 (22,55)
Woche 2 (Tag 15)	23	-18,3 (26,05)	23	-10,4 (24,77)
Woche 4 (Tag 29)	21	-21,9 (25,02)	22	-9,5 (28,70)
Woche 8 (Tag 57)	20	-17,0 (25,36)	18	-17,2 (26,75)
Woche 12 (Tag 84)	22	-21,4 (22,32)	21	-14,3 (28,56)

~: Äquivalenzdosis. Eine negative Mittelwertdifferenz zu Baseline zeigt eine Verbesserung an.

Tabelle 4-140 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für Änderung des WPAI: SHP 'Beeinträchtigung der Arbeit durch die Erkrankung (Absentismus und Präsentismus)' zu Baseline im Studienverlauf (OC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS)

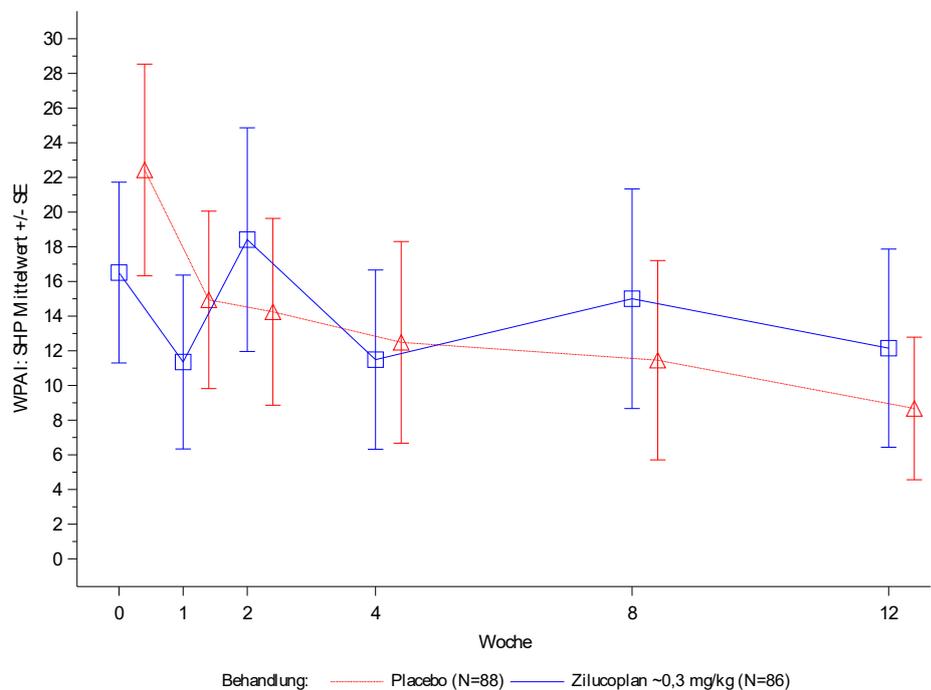
Messzeitpunkt	Zilucoplan ~0,3 mg/kg (N = 86)		Placebo (N = 88)	
	n	Änderung zu Baseline MW (SD)	n	Änderung zu Baseline MW (SD)
Woche 1 (Tag 8)	21	-11,5 (26,42)	25	-6,0 (25,01)
Woche 2 (Tag 15)	23	-16,6 (27,56)	23	-10,3 (28,16)
Woche 4 (Tag 29)	21	-21,3 (26,53)	22	-12,3 (30,32)
Woche 8 (Tag 57)	20	-15,9 (26,72)	18	-19,9 (32,20)
Woche 12 (Tag 84)	22	-21,6 (23,89)	21	-16,3 (33,75)

~: Äquivalenzdosis. Eine negative Mittelwertdifferenz zu Baseline zeigt eine Verbesserung an.



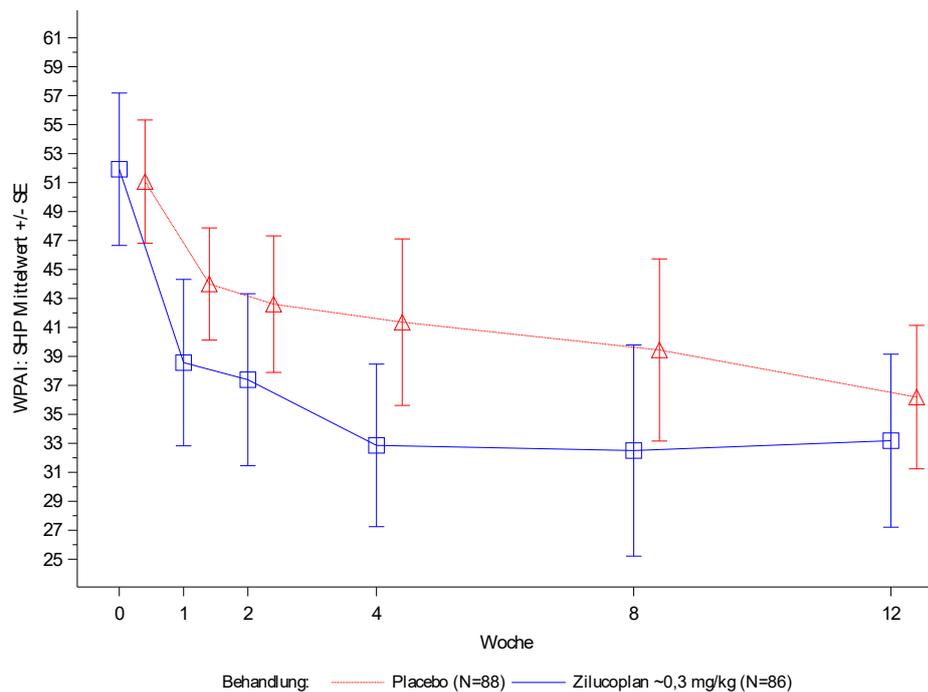
~: Äquivalenzdosis

Abbildung 4-41 (Anhang): WPAI: SHP 'Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten durch die Erkrankung' (MW +/- SE) im Studienverlauf (OC) – Studie MG0010 (RS)



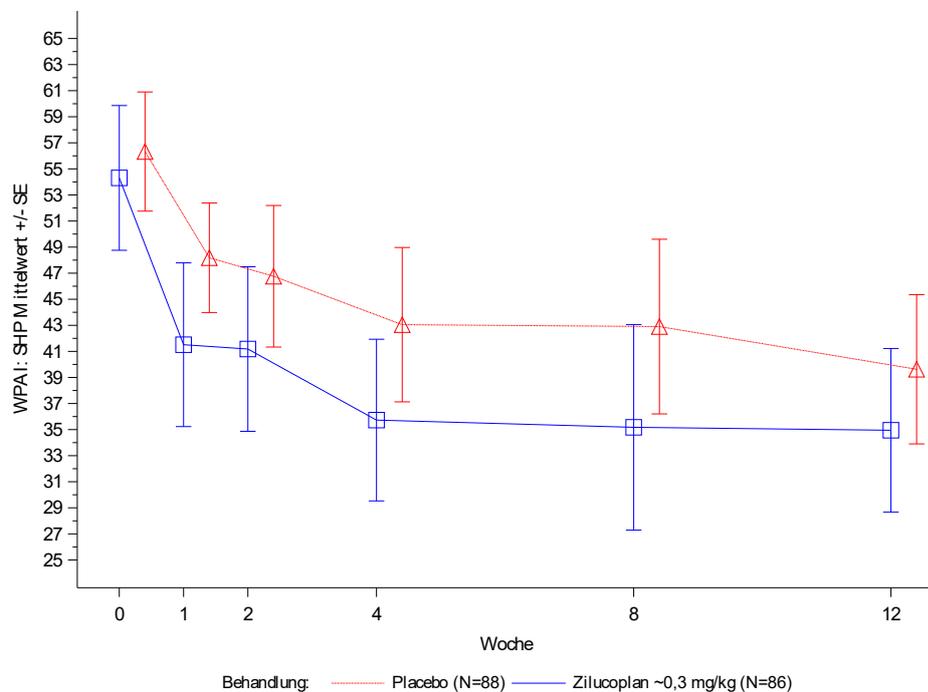
~: Äquivalenzdosis

Abbildung 4-42 (Anhang): WPAI: SHP 'Abwesenheit von der Arbeit aufgrund der Beeinträchtigung durch die Erkrankung (Absentismus)' (MW +/- SE) im Studienverlauf (OC) – Studie MG0010 (RS)



~: Äquivalenzdosis

Abbildung 4-43 (Anhang): WPAI: SHP 'Beeinträchtigung durch die Erkrankung bei der Arbeit (Präsentismus)' (MW +/- SE) im Studienverlauf (OC) – Studie MG0010 (RS)



~: Äquivalenzdosis

Abbildung 4-44 (Anhang): WPAI: SHP 'Beeinträchtigung der Arbeit durch die Erkrankung (Absentismus und Präsentismus)' (MW +/- SE) im Studienverlauf (OC) – Studie MG0010 (RS)

Tabelle 4-141 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für Änderung in den weiteren Domänen des WPAI: SHP zu Baseline, Woche 12 (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS)

Studienarm	Baseline		Woche 12		Änderung zu Baseline	Vergleich gegen Placebo	
	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LS-MW (SE)	LS-MW-Differenz ^a [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
Änderung des WPAI: SHP 'Absentismus' zu Baseline, Woche 12							
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	28	16,51 (27,59)	25	12,15 (28,58)	-3,78 (5,91)	-1,44 [-16,86; 13,97] 0,855	-0,05 [-0,63; 0,53]
Placebo	30	22,43 (33,44)	21	8,67 (18,84)	-2,34 (5,99)		
Änderung des WPAI: SHP 'Präsentismus' zu Baseline, Woche 12							
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	26	51,92 (26,84)	22	33,18 (28,01)	-21,76 (5,38)	-8,58 [-21,92; 4,77] 0,214	-0,34 [-0,95; 0,26]
Placebo	28	51,07 (22,50)	21	36,19 (22,69)	-13,19 (5,36)		
Änderung des WPAI: SHP 'Absentismus und Präsentismus' zu Baseline, Woche 12							
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	26	54,31 (28,31)	22	34,95 (29,42)	-22,45 (6,04)	-9,98 [-24,91; 4,95] 0,197	-0,36 [-0,96; 0,24]
Placebo	28	56,33 (24,19)	21	39,63 (26,23)	-12,47 (5,97)		
~: Äquivalenzdosis. Eine LS-MW-Differenz < 0 zeigt einen Vorteil für Zilucoplan an.							
a: Es wurde ein MMRM-Modell mit Behandlung, Baseline WPAI: SHP, Region und Behandlung/Tag und Baseline WPAI: SHP/Tag als Interaktionsterme als feste Effekte und Studienteilnehmerin bzw. Studienteilnehmer als zufälliger Effekt verwendet. Das MMRM berücksichtigte die Wochen 1, 2, 4, 8 und 12 (falls vorhanden).							

Anhang 4-H2: Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Myasthenia gravis Quality of Life 15 Items - Revised – RCT

Tabelle 4-142 (Anhang): Ergebnisse (Sensitivitätsanalyse) für MG-QoL15r Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Baseline) im Studienverlauf (OC) [ohne Notfalltherapie] aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0009 (mITT Set)

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
MG-QoL15r Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte)					
<i>Woche 1 (Tag 8)</i>					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	14	3 (21,4)	3,82 [0,35; 41,96]	3,21 [0,38; 27,40]	0,15 [-0,10; 0,40]
Placebo	15	1 (6,7)	0,273	0,286	0,246
<i>Woche 2 (Tag 15)</i>					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	14	7 (50,0)	1,49 [0,34; 6,50]	1,28 [0,57; 2,92]	0,10 [-0,26; 0,46]
Placebo	15	6 (40,0)	0,597	0,550	0,598
<i>Woche 4 (Tag 29)</i>					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	14	7 (50,0)	2,74 [0,57; 13,10]	2,06 [0,78; 5,41]	0,22 [-0,13; 0,57]
Placebo	15	4 (26,7)	0,207	0,144	0,214
<i>Woche 8 (Tag 57)</i>					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	13	9 (69,2)	4,50 [0,91; 22,15]	2,08 [0,93; 4,63]	0,36 [0,01; 0,71]
Placebo	15	5 (33,3)	0,064	0,074	0,042
<i>Woche 12 (Tag 84)</i>					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	13	8 (61,5)	3,20 [0,68; 15,07]	1,85 [0,80; 4,25]	0,28 [-0,07; 0,64]
Placebo	15	5 (33,3)	0,141	0,150	0,121
~: Äquivalenzdosis. Ein OR > 1, ein RR > 1 sowie eine RD > 0 zeigen einen Vorteil für Zilucoplan.					
a: Es wurde eine logistische Regression mit den Faktoren Behandlung und Baseline MG-QoL15r angewendet. b: Der p-Wert basiert auf dem Wald Test.					

Tabelle 4-143 (Anhang): Ergebnisse (Sensitivitätsanalyse) für MG-QoL15r Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Baseline) im Studienverlauf (OC) [ohne Notfalltherapie] aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS)

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
MG-QoL15r Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte)					
<i>Woche 1 (Tag 8)</i>					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	81	31 (38,3)	2,52 [1,26; 5,04] 0,009	1,94 [1,17; 3,22] 0,011	0,19 [0,05; 0,32] 0,007
Placebo	86	17 (19,8)			
<i>Woche 2 (Tag 15)</i>					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	83	32 (38,6)	2,85 [1,39; 5,87] 0,004	2,10 [1,27; 3,47] 0,004	0,17 [0,03; 0,31] 0,014
Placebo	84	16 (19,0)			
<i>Woche 4 (Tag 29)</i>					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	81	42 (51,9)	3,06 [1,56; 5,98] 0,001	1,89 [1,26; 2,85] 0,002	0,25 [0,11; 0,40] < 0,001
Placebo	81	22 (27,2)			
<i>Woche 8 (Tag 57)</i>					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	80	44 (55,0)	2,42 [1,28; 4,58] 0,006	1,67 [1,16; 2,39] 0,005	0,21 [0,06; 0,36] 0,005
Placebo	83	28 (33,7)			
<i>Woche 12 (Tag 84)</i>					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	82	42 (51,2)	1,81 [0,97; 3,39] 0,063	1,38 [0,98; 1,96] 0,067	0,15 [0,00; 0,29] 0,057
Placebo	83	31 (37,3)			
~: Äquivalenzdosis. Ein OR > 1, ein RR > 1 sowie eine RD > 0 zeigen einen Vorteil für Zilucoplan.					
a: Es wurde eine logistische Regression mit dem Faktor Behandlung angewendet.					
b: Der p-Wert basiert auf dem Wald Test.					

Tabelle 4-144 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für Änderung des MG-QoL15r zu Baseline, Woche 12 (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0009 (mITT Set)

Studienarm	Baseline		Woche 12		Änderung zu Baseline	Vergleich gegen Placebo	
	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LS-MW (SE)	LS-MW-Differenz ^a [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	14	16,50 (7,34)	13	9,92 (6,84)	-5,56 (1,91)	-2,29 [-7,45; 2,88] 0,394	-0,33 [-1,08; 0,42]
Placebo	15	15,93 (7,42)	15	12,67 (8,87)	-3,27 (1,81)		

~: Äquivalenzdosis. Eine LS-MW-Differenz < 0 zeigt einen Vorteil für Zilucoplan an.

a: Es wurde ein MMRM-Modell mit Behandlung, Baseline MG-QoL15r, Region und Behandlung/Tag und Baseline MG-QoL15r/Tag als Interaktionsterme als feste Effekte und Studienteilnehmerin bzw. Studienteilnehmer als zufälliger Effekt verwendet. Das MMRM berücksichtigt die Wochen 1, 2, 4, 8 und 12.

Tabelle 4-145 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für Änderung des MG-QoL15r zu Baseline, Woche 12 (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS)

Studienarm	Baseline		Woche 12		Änderung zu Baseline	Vergleich gegen Placebo	
	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LS-MW (SE)	LS-MW-Differenz ^a [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	86	18,56 (6,55)	78	12,18 (7,90)	-6,02 (0,79)	-2,71 [-4,72; -0,69] 0,009	-0,39 [-0,72; -0,07]
Placebo	88	18,92 (6,82)	73	14,86 (8,09)	-3,32 (0,79)		

~: Äquivalenzdosis. Eine LS-MW-Differenz < 0 zeigt einen Vorteil für Zilucoplan an.

a: Es wurde ein MMRM-Modell mit Behandlung, Baseline MG-QoL15r, Region und Behandlung/Tag und Baseline MG-QoL15r/Tag als Interaktionsterme als feste Effekte und Studienteilnehmerin bzw. Studienteilnehmer als zufälliger Effekt verwendet. Das MMRM berücksichtigte die Wochen 1, 2, 4, 8 und 12 (falls vorhanden).

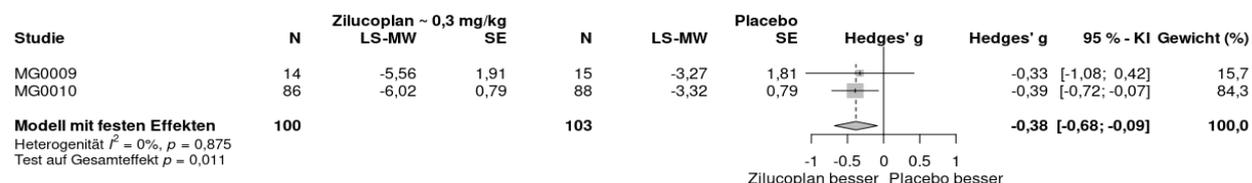


Abbildung 4-45 (Anhang): Forest-Plot (Hedges' g [95 %-KI]; ergänzende Auswertung) für Änderung des MG-QoL15r zu Baseline, Woche 12 (MMRM) aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo

Tabelle 4-146 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für standardisierten AUC der Änderung des MG-QoL15r bis Woche 12 (ANCOVA) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0009 (mITT Set)

Studienarm	Standardisierte AUC			Vergleich gegen Placebo	
	n	MW (SD)	LS-MW (SE)	LS-MW-Differenz ^a [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	14	0,33 (0,28)	0,35 (0,06)	0,14 [-0,03; 0,31] 0,093	0,66 [-0,09; 1,40]
Placebo	15	0,23 (0,19)	0,21 (0,06)		

~: Äquivalenzdosis. Eine LS-MW-Differenz > 0 zeigt einen Vorteil für Zilucoplan an.

a: Es wurde eine ANCOVA mit Behandlung, Baseline MG-QoL15r, Region, Dauer der Behandlung (Tage) als feste Effekte und Studienteilnehmerin bzw. Studienteilnehmer als zufälliger Effekt verwendet.

Tabelle 4-147 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für standardisierten AUC der Änderung des MG-QoL15r bis Woche 12 (ANCOVA) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS)

Studienarm	Standardisierte AUC			Vergleich gegen Placebo	
	n	MW (SD)	LS-MW (SE)	LS-MW-Differenz ^a [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	85	0,32 (0,26)	0,30 (0,03)	0,11 [0,04; 0,18] 0,003	0,39 [0,09; 0,69]
Placebo	88	0,20 (0,21)	0,20 (0,03)		

~: Äquivalenzdosis. Eine LS-MW-Differenz > 0 zeigt einen Vorteil für Zilucoplan an.

a: Es wurde eine ANCOVA mit Behandlung, Baseline MG-QoL15r, Region, Dauer der Behandlung (Tage) als feste Effekte und Studienteilnehmerin bzw. Studienteilnehmer als zufälliger Effekt verwendet.

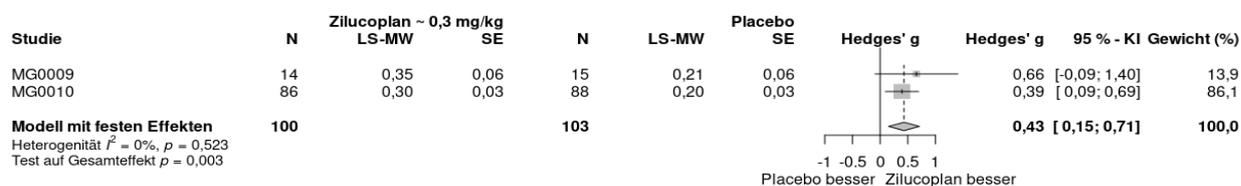


Abbildung 4-46 (Anhang): Forest-Plot (Hedges' g [95 % -KI]; ergänzende Auswertung) für standardisierten AUC der Änderung des MG-QoL15r bis Woche 12 (ANCOVA) aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo

Tabelle 4-148 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für Änderung des MG-QoL15r zu Baseline im Studienverlauf (OC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0009 (mITT Set)

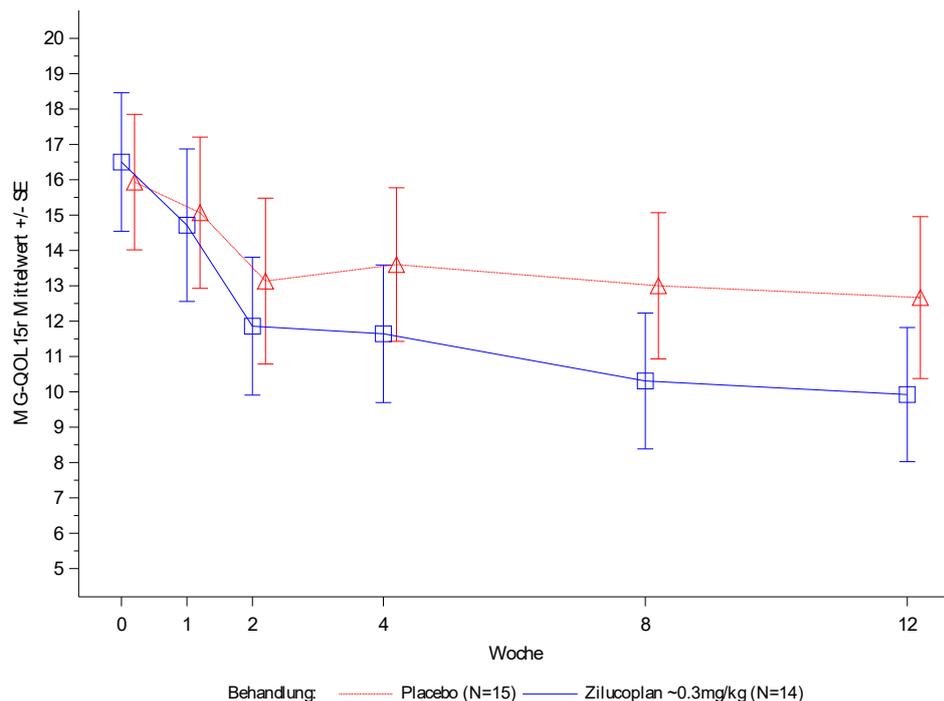
Messzeitpunkt	Zilucoplan ~0,3 mg/kg (N = 14)		Placebo (N = 15)	
	n	Änderung zu Baseline MW (SD)	n	Änderung zu Baseline MW (SD)
Woche 1 (Tag 8)	14	-1,8 (3,64)	15	-0,9 (3,02)
Woche 2 (Tag 15)	14	-4,6 (7,00)	15	-2,8 (3,97)
Woche 4 (Tag 29)	14	-4,9 (7,99)	15	-2,3 (3,89)
Woche 8 (Tag 57)	13	-5,6 (8,06)	15	-2,9 (4,83)
Woche 12 (Tag 84)	13	-6,0 (8,03)	15	-3,3 (6,20)

~: Äquivalenzdosis. Eine negative Mittelwertdifferenz zu Baseline zeigt eine Verbesserung an.

Tabelle 4-149 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für Änderung des MG-QoL15r zu Baseline im Studienverlauf (OC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS)

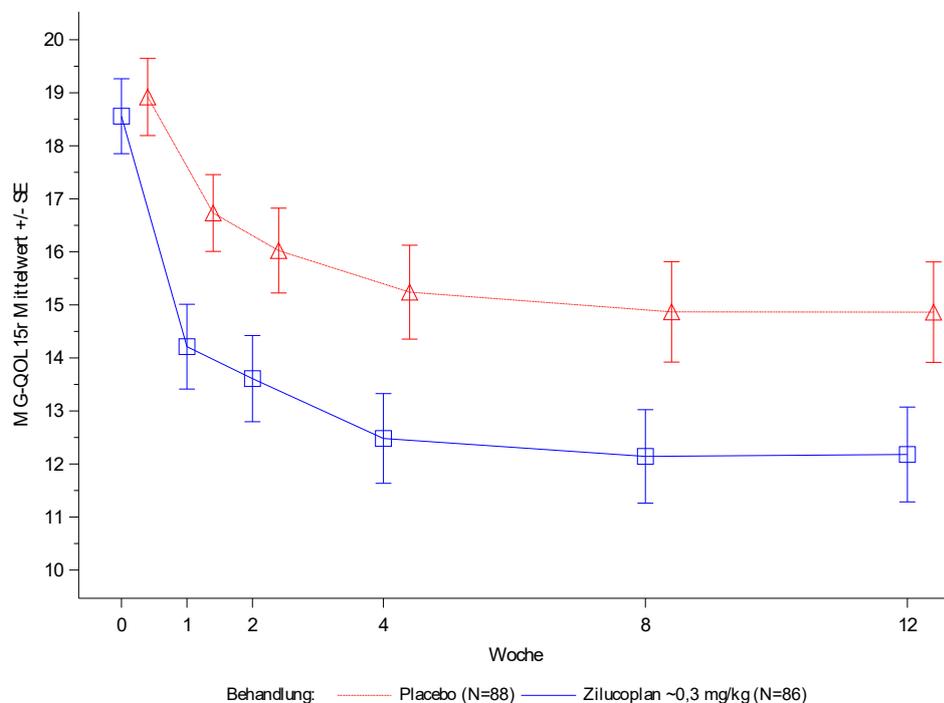
Messzeitpunkt	Zilucoplan ~0,3 mg/kg (N = 86)		Placebo (N = 88)	
	n	Änderung zu Baseline MW (SD)	n	Änderung zu Baseline MW (SD)
Woche 1 (Tag 8)	80	-4,4 (5,93)	86	-2,3 (4,21)
Woche 2 (Tag 15)	82	-5,1 (6,49)	82	-2,9 (4,55)
Woche 4 (Tag 29)	79	-6,1 (6,75)	75	-3,5 (5,78)
Woche 8 (Tag 57)	77	-6,1 (6,50)	76	-3,5 (6,12)
Woche 12 (Tag 84)	78	-6,3 (7,08)	73	-4,3 (6,46)

~: Äquivalenzdosis. Eine negative Mittelwertdifferenz zu Baseline zeigt eine Verbesserung an.



~: Äquivalenzdosis.

Abbildung 4-47 (Anhang): MG-QoL15r (MW +/- SE) im Studienverlauf (OC) – Studie MG0009 (mITT Set)



~: Äquivalenzdosis

Abbildung 4-48 (Anhang): MG-QoL15r (MW +/- SE) im Studienverlauf (OC) – Studie MG0010 (RS)

Anhang 4-H3: Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse – RCT**Anhang 4-H3.1: Übersicht der unerwünschten Ereignisse – RCT**

Tabelle 4-150 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für UE differenziert nach Schweregrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0009 (SS)

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
UE differenziert nach Schweregrad					
Milde UE					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	14	5 (35,7)	1,53 [0,31; 7,44] 0,600	1,34 [0,45; 4,00] 0,601	0,09 [-0,25; 0,43] 0,598
Placebo	15	4 (26,7)			
Moderate UE					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	14	3 (21,4)	0,41 [0,08; 2,11] 0,286	0,54 [0,16; 1,74] 0,299	-0,19 [-0,51; 0,14] 0,267
Placebo	15	6 (40,0)			
~: Äquivalenzdosis. Ein OR < 1, ein RR < 1 sowie eine RD < 0 zeigen einen Vorteil für Zilucoplan.					
A: Es wurde eine logistische Regression mit Behandlung als festem Effekt verwendet.					
b: Der p-Wert basiert auf dem Wald Test.					

Tabelle 4-151 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für UE differenziert nach Schweregrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (SS)

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
UE differenziert nach Schweregrad					
Milde UE					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	86	36 (41,9)	1,46 [0,79; 2,72]	1,27 [0,86; 1,87]	0,09 [-0,05; 0,23]
Placebo	88	29 (33,0)	0,226	0,227	0,223
Moderate UE					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	86	20 (23,3)	0,91 [0,45; 1,82]	0,93 [0,55; 1,58]	-0,02 [-0,14; 0,11]
Placebo	88	22 (25,0)	0,788	0,788	0,788
~: Äquivalenzdosis. Ein OR < 1, ein RR < 1 sowie eine RD < 0 zeigen einen Vorteil für Zilucoplan.					
A: Es wurde eine logistische Regression mit Behandlung als festem Effekt verwendet.					
b: Der p-Wert basiert auf dem Wald Test.					

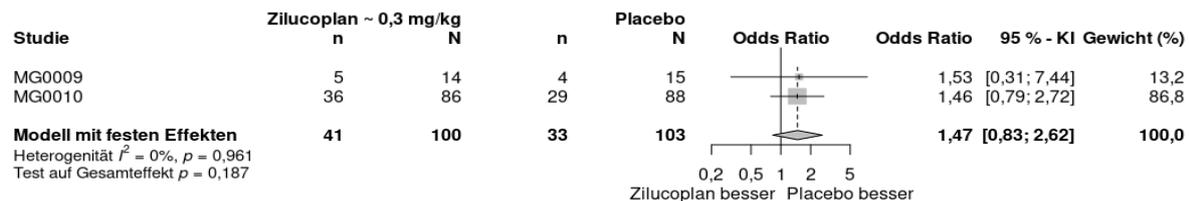


Abbildung 4-49 (Anhang): Forest-Plot (OR [95 %-KI]; ergänzende Auswertung) für Milde UE aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo

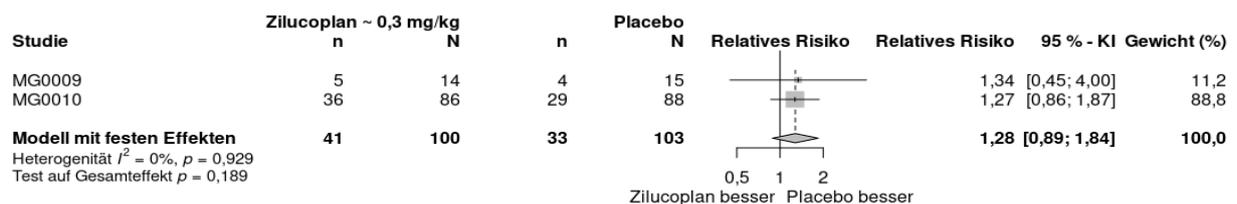


Abbildung 4-50 (Anhang): Forest-Plot (RR [95 %-KI]; ergänzende Auswertung) für Milde UE aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo

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

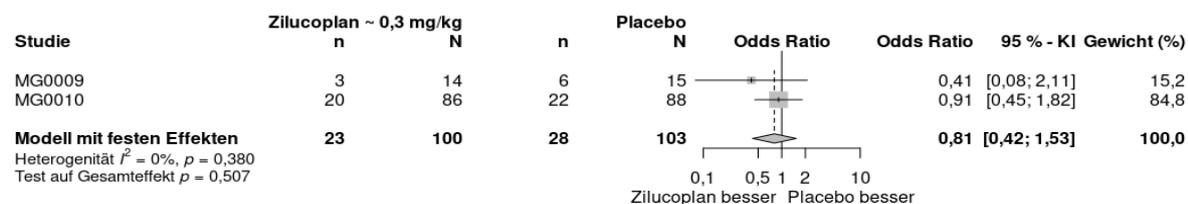


Abbildung 4-51 (Anhang): Forest-Plot (OR [95 %-KI]; ergänzende Auswertung) für Moderate UE aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo

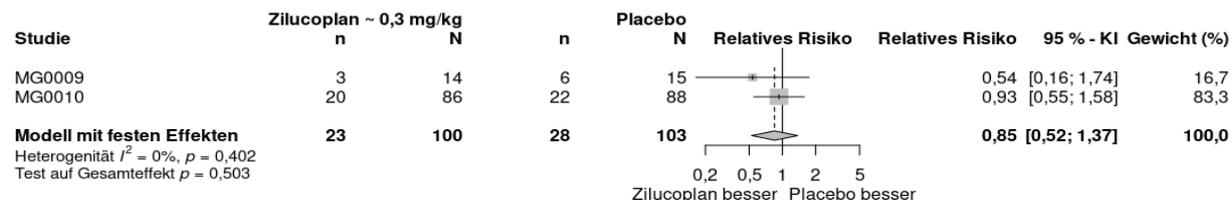


Abbildung 4-52 (Anhang): Forest-Plot (RR [95 %-KI]; ergänzende Auswertung) für Moderate UE aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo

Tabelle 4-152 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für UE, bei denen erkrankungsbezogene Ereignisse unberücksichtigt blieben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0009 (SS)

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
UE (Gesamt)					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	14	12 (85,7)	0,43 [0,03; 5,33]	0,92 [0,71; 1,18]	-0,08 [-0,30; 0,15]
Placebo	15	14 (93,3)	0,510	0,509	0,502
UE differenziert nach Schweregrad - Schwere UE					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	14	4 (28,6)	5,60 [0,54; 57,95]	4,29 [0,54; 33,85]	0,22 [-0,05; 0,49]
Placebo	15	1 (6,7)	0,148	0,168	0,109
SUE					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	14	5 (35,7)	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]
Placebo	15	0	ND	ND	ND
~: Äquivalenzdosis.					
a: Es wurde eine logistische Regression mit Behandlung als festem Effekt verwendet					
b: Der p-Wert basiert auf dem Wald Test.					

Tabelle 4-153 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für UE, bei denen erkrankungsbezogene Ereignisse unberücksichtigt blieben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (SS)

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
UE (Gesamt)					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	86	66 (76,7)	1,62 [0,83; 3,17] 0,157	1,14 [0,95; 1,38] 0,157	0,10 [-0,04; 0,23] 0,152
Placebo	88	59 (67,0)			
UE differenziert nach Schweregrad - Schwere UE					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	86	9 (10,5)	1,35 [0,48; 3,81] 0,568	1,32 [0,51; 3,37] 0,568	0,03 [-0,06; 0,11] 0,567
Placebo	88	7 (8,0)			
SUE					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	86	10 (11,6)	1,32 [0,49; 3,51] 0,584	1,28 [0,53; 3,09] 0,584	0,03 [-0,07; 0,12] 0,583
Placebo	88	8 (9,1)			
~: Äquivalenzdosis. Ein OR < 1, ein RR < 1 sowie eine RD < 0 zeigen einen Vorteil für Zilucoplan.					
A: Es wurde eine logistische Regression mit Behandlung als festem Effekt verwendet.					
b: Der p-Wert basiert auf dem Wald Test.					

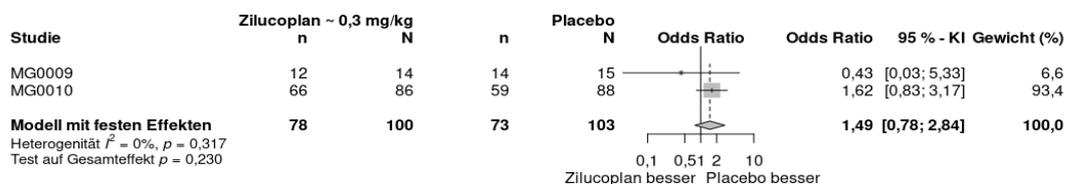


Abbildung 4-53 (Anhang): Forest-Plot (OR [95 %-KI]; ergänzende Auswertung) für UE (Gesamt), bei denen erkrankungsbezogene Ereignisse unberücksichtigt blieben aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo

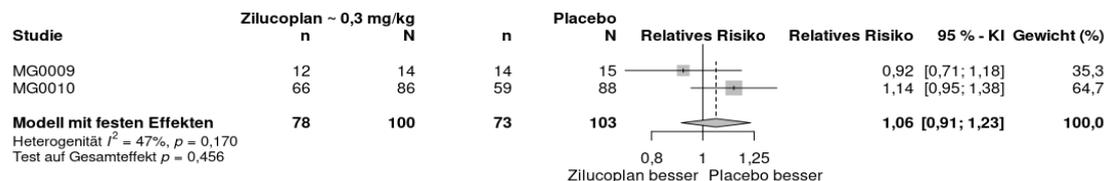


Abbildung 4-54 (Anhang): Forest-Plot (RR [95 %-KI]; ergänzende Auswertung) für UE (Gesamt), bei denen erkrankungsbezogene Ereignisse unberücksichtigt blieben aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo

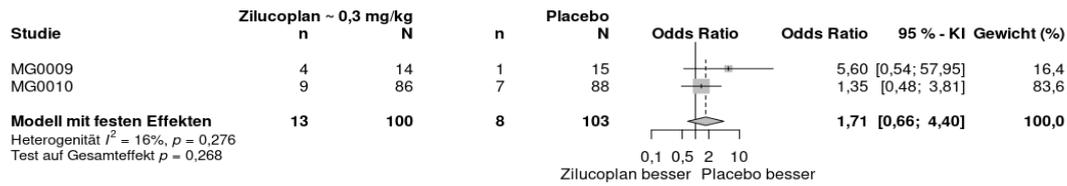


Abbildung 4-55 (Anhang): Forest-Plot (OR [95 %-KI]; ergänzende Auswertung) für Schwere UE, bei denen erkrankungsbezogene Ereignisse unberücksichtigt blieben aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo

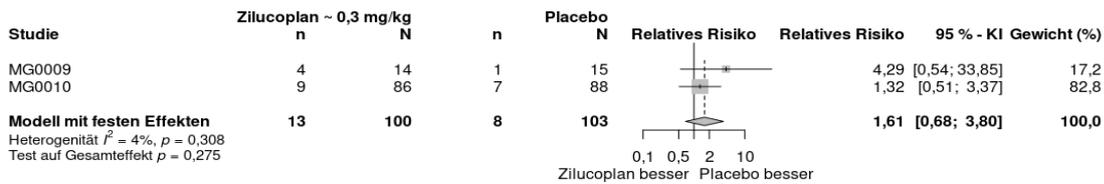


Abbildung 4-56 (Anhang): Forest-Plot (RR [95 %-KI]; ergänzende Auswertung) für Schwere UE, bei denen erkrankungsbezogene Ereignisse unberücksichtigt blieben aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo

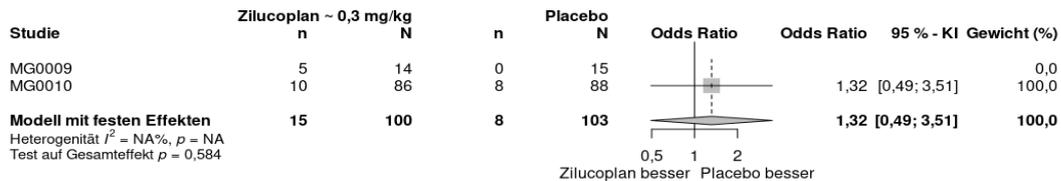


Abbildung 4-57 (Anhang): Forest-Plot (OR [95 %-KI]; ergänzende Auswertung) für SUE, bei denen erkrankungsbezogene Ereignisse unberücksichtigt blieben aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo

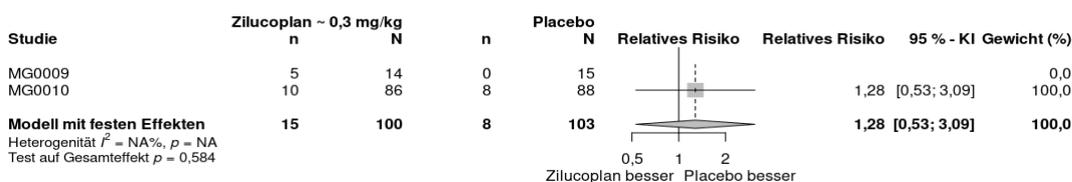


Abbildung 4-58 (Anhang): Forest-Plot (OR [95 %-KI]; ergänzende Auswertung) für SUE, bei denen erkrankungsbezogene Ereignisse unberücksichtigt blieben aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo

Anhang 4-H3.2: Detaildarstellung der unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – RCT

Tabelle 4-154 (Anhang): Ergebnisse für Detaildarstellung der SUE nach SOC und PT mit $\geq 5\%$ Inzidenz an Patientinnen bzw. Patienten in mindestens einem Behandlungsarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0009 (SS)

SOC PT Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	14	1 (7,1)	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]
Placebo	15	0	ND	ND	ND
Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	14	1 (7,1)	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]
Placebo	15	0	ND	ND	ND
Erkrankungen des Nervensystems					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	14	0	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]
Placebo	15	3 (20,0)	ND	ND	ND
Myasthenia gravis					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	14	0	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]
Placebo	15	3 (20,0)	ND	ND	ND
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	14	2 (14,3)	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]
Placebo	15	0	ND	ND	ND
Abdominalabszess					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	14	1 (7,1)	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]
Placebo	15	0	ND	ND	ND
Divertikulitis					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	14	1 (7,1)	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]
Placebo	15	0	ND	ND	ND

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

SOC PT Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
Zellulitis					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	14	1 (7,1)	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]
Placebo	15	0	ND	ND	ND
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	14	1 (7,1)	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]
Placebo	15	0	ND	ND	ND
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	14	1 (7,1)	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]
Placebo	15	0	ND	ND	ND
Untersuchungen					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	14	1 (7,1)	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]
Placebo	15	0	ND	ND	ND
Blutkultur positiv					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	14	1 (7,1)	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]
Placebo	15	0	ND	ND	ND
~: Äquivalenzdosis. Ein OR < 1, ein RR < 1 sowie eine RD < 0 zeigen einen Vorteil für Zilucoplan.					
a: Es wurde eine logistische Regression mit Behandlung als fester Effekt verwendet					
b: Der p-Wert basiert auf dem Wald Test.					

Tabelle 4-155 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für Detaildarstellung der UE nach SOC und PT, die zum Abbruch der Studienmedikation führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0009 (SS)

SOC PT	Zilucoplan ~0,3 mg/kg N = 14 n (%)	Placebo N = 15 n (%)
Erkrankungen des Nervensystems	0	1 (6,7)
Myasthenia gravis	0	1 (6,7)
~: Äquivalenzdosis.		

Tabelle 4-156 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für Detaildarstellung der UE nach SOC und PT, die zum Abbruch der Studienmedikation führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (SS)

SOC PT	Zilucoplan ~0,3 mg/kg N = 86 n (%)	Placebo N = 88 n (%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (2,3)	0
Aphthoeses Ulkus	1 (1,2)	0
Mundulzeration	1 (1,2)	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (1,2)	0
COVID-19	1 (1,2)	0
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen	0	1 (1,1)
Hyperemesis gravidarum	0	1 (1,1)
Untersuchungen	1 (1,2)	0
Leberenzym erhöht	1 (1,2)	0
~: Äquivalenzdosis.		

Anhang 4-H4: Ergänzend dargestellter Endpunkt: Columbia-Suicide Severity Rating Scale – RCT

Tabelle 4-157 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für C-SSRS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS)

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
Selbstmordgedanken					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	86	2 (2,3)	2,05 [0,18; 23,01]	2,02 [0,19; 21,90]	0,01 [-0,03; 0,05]
Placebo	87	1 (1,1)	0,561	0,562	0,554
Selbstmordverhalten					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	86	0 (0,0)	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]
Placebo	87	0 (0,0)	ND	ND	ND
Selbstmordgedanken oder -verhalten					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	86	2 (2,3)	2,05 [0,18; 23,01]	2,02 [0,19; 21,90]	0,01 [-0,03; 0,05]
Placebo	87	1 (1,1)	0,561	0,562	0,554
Selbstverletzung ohne Selbstmordintention					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	86	0 (0,0)	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]
Placebo	87	0 (0,0)	ND	ND	ND
~: Äquivalenzdosis. Ein OR < 1, ein RR < 1 sowie eine RD < 0 zeigen einen Vorteil für Zilucoplan.					
a: Es wurde eine logistische Regression mit Behandlung als fester Effekt verwendet.					
b: Der p-Wert basiert auf dem Wald Test.					

Anhang 4-I: Weitere Subgruppenanalysen**Anhang 4-I1: Morbidität – RCT****Anhang 4-I1.1: Myasthenia gravis Activities of Daily Living – RCT**

Tabelle 4-158 (Anhang): Weitere Subgruppenergebnisse für MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Baseline), Woche 12 (NRI) [ohne Notfalltherapie] aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS)

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte)						
Geschlecht (Männlich, Weiblich)						
Interaktionstest ^c p = 0,449						
Männlich	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	34	23 (67,6)	3,62 [1,39; 9,46] 0,009	1,85 [1,16; 2,94] 0,010	0,31 [0,10; 0,53] 0,005
	Placebo	41	15 (36,6)			
Weiblich	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	52	27 (51,9)	1,91 [0,85; 4,27] 0,117	1,44 [0,91; 2,28] 0,124	0,16 [-0,04; 0,35] 0,110
	Placebo	47	17 (36,2)			
Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)						
Interaktionstest ^c p = 0,996						
< 65 Jahre	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	64	35 (54,7)	2,36 [1,15; 4,84] 0,020	1,61 [1,07; 2,44] 0,023	0,21 [0,04; 0,38] 0,016
	Placebo	62	21 (33,9)			
≥ 65 Jahre	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	22	15 (68,2)	2,92 [0,89; 9,58] 0,077	1,61 [0,95; 2,74] 0,079	0,26 [-0,01; 0,53] 0,062
	Placebo	26	11 (42,3)			
Geografische Region (Nordamerika, Europa, Ostasien)						
Interaktionstest ^c p = 0,251						
Nordamerika	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	45	26 (57,8)	1,78 [0,78; 4,08] 0,174	1,33 [0,88; 2,01] 0,178	0,14 [-0,06; 0,35] 0,168
	Placebo	46	20 (43,5)			
Europa	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	34	20 (58,8)	2,86 [1,06; 7,73] 0,039	1,76 [1,01; 3,08] 0,046	0,25 [0,02; 0,49] 0,030
	Placebo	33	11 (33,3)			
Ostasien	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	7	4 (57,1)	10,67 [0,82; 138,22] 0,070	5,14 [0,73; 36,37] 0,101	0,46 [0,04; 0,88] 0,032
	Placebo	9	1 (11,1)			

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

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
Körpergewicht (< 43 kg, 43 - < 56 kg, 56 - < 77 kg, 77 - < 150 kg, ≥ 150 kg)						
NA						
BMI (< 18,5 kg/m ² , 18,5 - < 25kg/m ² , ≥ 25 - < 30 kg/m ² , ≥ 30 - < 40kg/m ² , ≥ 40kg/m ²)						
NA						
Ethnische Herkunft (Asiatisch, Schwarz, Weiß, Andere/gemischt)						
NA						
Krankheitsdauer in Jahren (Median = 5,0 Jahre) (< Median, ≥ Median)						
Interaktionstest ^c p = 0,104						
< Median	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	40	20 (50,0)	1,42 [0,61; 3,34]	1,21 [0,76; 1,92]	0,09 [-0,12; 0,30]
	Placebo	46	19 (41,3)	0,420	0,419	0,418
≥ Median	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	46	30 (65,2)	4,18 [1,71; 10,21]	2,11 [1,28; 3,47]	0,34 [0,15; 0,54]
	Placebo	42	13 (31,0)	0,002	0,003	< 0,001
Stadien chronischer Nierenerkrankung (Normal, Mild, Moderat, Schwer)						
NA						
MGFA Krankheitsklassifikation (Klasse II (IIa, IIb), Klasse III (IIIa, IIIb), Klasse IV (IVa, IVb))						
NA						
Baseline MG-ADL Score (≤ 9, ≥ 10)						
Interaktionstest ^c p = 0,954						
≤ 9	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	33	21 (63,6)	2,69 [1,00; 7,28]	1,62 [0,98; 2,65]	0,24 [0,01; 0,48]
	Placebo	33	13 (39,4)	0,051	0,058	0,042
≥ 10	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	53	29 (54,7)	2,29 [1,05; 4,97]	1,58 [1,02; 2,46]	0,20 [0,02; 0,39]
	Placebo	55	19 (34,5)	0,036	0,040	0,031

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

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
Baseline QMG Score ($\leq 17, \geq 18$)						
Interaktionstest ^c p = 0,401						
≤ 17	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	38	22 (57,9)	1,89 [0,76; 4,70]	1,37 [0,87; 2,18]	0,16 [-0,06; 0,38]
	Placebo	38	16 (42,1)	0,170	0,176	0,163
≥ 18	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	48	28 (58,3)	2,97 [1,30; 6,80]	1,82 [1,14; 2,92]	0,26 [0,07; 0,45]
	Placebo	50	16 (32,0)	0,010	0,012	0,007
Refraktäre MG (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,049						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	44	26 (59,1)	4,33 [1,75; 10,76]	2,36 [1,34; 4,17]	0,34 [0,15; 0,53]
	Placebo	44	11 (25,0)	0,002	0,003	< 0,001
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	42	24 (57,1)	1,46 [0,62; 3,42]	1,20 [0,80; 1,80]	0,09 [-0,12; 0,30]
	Placebo	44	21 (47,7)	0,383	0,384	0,380
Myasthene Krise vorhanden (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,139						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	28	16 (57,1)	1,43 [0,50; 4,06]	1,18 [0,72; 1,94]	0,09 [-0,17; 0,35]
	Placebo	29	14 (48,3)	0,503	0,504	0,501
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	57	34 (59,6)	3,37 [1,56; 7,24]	1,96 [1,26; 3,04]	0,29 [0,12; 0,46]
	Placebo	59	18 (30,5)	0,002	0,003	< 0,001
Vorherige Thymektomie (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,607						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	45	26 (57,8)	2,85 [1,15; 7,07]	1,78 [1,05; 3,02]	0,25 [0,04; 0,46]
	Placebo	37	12 (32,4)	0,024	0,032	0,017
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	41	24 (58,5)	2,19 [0,95; 5,06]	1,49 [0,97; 2,29]	0,19 [-0,01; 0,39]
	Placebo	51	20 (39,2)	0,067	0,067	0,060

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

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
Vorherige Therapie mit Steroiden (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,704						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	77	44 (57,1)	2,32 [1,21; 4,46]	1,57 [1,10; 2,24]	0,21 [0,05; 0,36]
	Placebo	74	27 (36,5)	0,012	0,014	0,009
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	9	6 (66,7)	3,60 [0,62; 21,03]	1,87 [0,81; 4,33]	0,31 [-0,09; 0,71]
	Placebo	14	5 (35,7)	0,155	0,146	0,127
Therapie mit Steroiden zu Baseline (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,946						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	60	33 (55,0)	2,44 [1,13; 5,30]	1,65 [1,05; 2,59]	0,22 [0,04; 0,40]
	Placebo	51	17 (33,3)	0,023	0,029	0,019
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	26	17 (65,4)	2,77 [0,98; 7,85]	1,61 [1,00; 2,61]	0,25 [0,01; 0,49]
	Placebo	37	15 (40,5)	0,055	0,051	0,044
Vorherige Therapie mit Immunsuppressiva ohne Steroide (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = NB						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	83	47 (56,6)	2,33 [1,24; 4,40]	1,58 [1,11; 2,24]	0,21 [0,06; 0,36]
	Placebo	78	28 (35,9)	0,009	0,011	0,007
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	3	3 (100)	ND [ND; ND]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]
	Placebo	10	4 (40,0)	ND	NB	NB
Vorherige Therapie mit IVIG oder SCIG oder PLEX (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,622						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	57	33 (57,9)	2,23 [1,08; 4,64]	1,52 [1,03; 2,23]	0,20 [0,02; 0,37]
	Placebo	63	24 (38,1)	0,031	0,033	0,027
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	29	17 (58,6)	3,01 [0,98; 9,22]	1,83 [0,96; 3,50]	0,27 [0,01; 0,52]
	Placebo	25	8 (32,0)	0,054	0,067	0,042

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

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
Thymomdiagnose (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,344						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	21	13 (61,9)	4,22 [1,09; 16,40] 0,037	2,23 [0,98; 5,04] 0,055	0,34 [0,05; 0,63] 0,023
	Placebo	18	5 (27,8)			
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	65	37 (56,9)	2,10 [1,06; 4,19] 0,034	1,48 [1,03; 2,12] 0,036	0,18 [0,02; 0,35] 0,030
	Placebo	70	27 (38,6)			
~: Äquivalenzdosis. Ein OR > 1, ein RR > 1 sowie eine RD > 0 zeigen einen Vorteil für Zilucoplan.						
a: Es wurde eine logistische Regression mit dem fixen Effekt Behandlung und Subgruppe*Behandlung als Interaktionsterm verwendet.						
b: Der p-Wert basiert auf dem Wald Test.						
c: Der p-Wert des Interaktionstests basiert auf dem Interaktionsterm Subgruppe*Behandlung.						

Tabelle 4-159 (Anhang): Weitere Subgruppenergebnisse für MG-ADL = 0 oder 1, Woche 12 (NRI) [ohne Notfalltherapie] aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS)

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
MG-ADL = 0 oder MG-ADL = 1						
Geschlecht (Männlich, Weiblich)						
NA						
Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)						
Interaktionstest ^c p = 0,123						
< 65 Jahre	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	64	12 (18,8)	3,35 [1,02; 11,02] 0,047	2,91 [0,99; 8,53] 0,052	0,12 [0,01; 0,24] 0,034
	Placebo	62	4 (6,5)			
≥ 65 Jahre	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	22	0	ND [ND; ND] ND	ND [ND; ND] ND	ND [ND; ND] ND
	Placebo	26	1 (3,8)			
Geografische Region (Nordamerika, Europa, Ostasien)						
NA						

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

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
Körpergewicht (< 43 kg, 43 - < 56 kg, 56 - < 77 kg, 77 - < 150 kg, ≥ 150 kg)						
NA						
BMI (< 18,5 kg/m ² , 18,5 - < 25kg/m ² , ≥ 25 - < 30 kg/m ² , ≥ 30 - < 40kg/m ² , ≥ 40kg/m ²)						
NA						
Ethnische Herkunft (Asiatisch, Schwarz, Weiß, Andere/gemischt)						
NA						
Krankheitsdauer in Jahren (Median = 5,0 Jahre) (< Median, ≥ Median)						
Interaktionstest ^c p = 0,401						
< Median	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	40	2 (5,0)	1,16 [0,16; 8,62]	1,15 [0,17; 7,79]	0,01 [-0,08; 0,10]
	Placebo	46	2 (4,3)	0,886	0,886	0,887
≥ Median	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	46	10 (21,7)	3,61 [0,92; 14,17]	3,04 [0,90; 10,31]	0,15 [0,00; 0,29]
	Placebo	42	3 (7,1)	0,066	0,074	0,045
Stadien chronischer Nierenerkrankung (Normal, Mild, Moderat, Schwer)						
NA						
MGFA Krankheitsklassifikation (Klasse II (IIa, IIb), Klasse III (IIIa, IIIb), Klasse IV (IVa, IVb))						
NA						
Baseline MG-ADL Score (≤ 9, ≥ 10)						
Interaktionstest ^c p = 0,919						
≤ 9	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	33	7 (21,2)	2,69 [0,63; 11,49]	2,33 [0,66; 8,25]	0,12 [-0,05; 0,29]
	Placebo	33	3 (9,1)	0,181	0,189	0,164
≥ 10	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	53	5 (9,4)	2,76 [0,51; 14,90]	2,59 [0,53; 12,80]	0,06 [-0,03; 0,15]
	Placebo	55	2 (3,6)	0,238	0,242	0,222

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

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
Baseline QMG Score ($\leq 17, \geq 18$)						
Interaktionstest ^c p = 0,916						
≤ 17	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	38	7 (18,4)	2,63 [0,63; 11,08]	2,33 [0,65; 8,36]	0,11 [-0,04; 0,26]
	Placebo	38	3 (7,9)	0,186	0,193	0,169
≥ 18	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	48	5 (10,4)	2,79 [0,51; 15,13]	2,60 [0,53; 12,79]	0,06 [-0,04; 0,17]
	Placebo	50	2 (4,0)	0,234	0,238	0,218
Refraktäre MG (Ja, Nein)						
NA						
Myasthene Krise vorhanden (Ja, Nein)						
NA						
Vorherige Thymektomie (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,344						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	45	8 (17,8)	1,78 [0,49; 6,47]	1,64 [0,54; 5,03]	0,07 [-0,08; 0,22]
	Placebo	37	4 (10,8)	0,379	0,383	0,363
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	41	4 (9,8)	5,41 [0,58; 50,38]	4,98 [0,58; 42,82]	0,08 [-0,02; 0,18]
	Placebo	51	1 (2,0)	0,138	0,144	0,121
Vorherige Therapie mit Steroiden (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,152						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	77	12 (15,6)	3,23 [0,99; 10,52]	2,88 [0,97; 8,54]	0,10 [0,01; 0,20]
	Placebo	74	4 (5,4)	0,052	0,056	0,038
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	9	0	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]
	Placebo	14	1 (7,1)	ND	ND	ND

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

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
Therapie mit Steroiden zu Baseline (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,083						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	60	9 (15,0)	8,82 [1,08; 72,23]	7,65 [1,00; 58,36]	0,13 [0,03; 0,23]
	Placebo	51	1 (2,0)	0,042	0,050	0,009
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	26	3 (11,5)	1,08 [0,22; 5,27]	1,07 [0,26; 4,37]	0,01 [-0,15; 0,17]
	Placebo	37	4 (10,8)	0,928	0,928	0,928
Vorherige Therapie mit Immunsuppressiva ohne Steroide (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,263						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	83	12 (14,5)	3,13 [0,96; 10,15]	2,82 [0,95; 8,37]	0,09 [0,00; 0,18]
	Placebo	78	4 (5,1)	0,058	0,062	0,042
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	3	0	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]
	Placebo	10	1 (10,0)	ND	ND	ND
Vorherige Therapie mit IVIG oder SCIG oder PLEX (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,975						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	57	9 (15,8)	2,77 [0,80; 9,54]	2,49 [0,81; 7,64]	0,09 [-0,02; 0,21]
	Placebo	63	4 (6,3)	0,107	0,112	0,099
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	29	3 (10,3)	2,77 [0,27; 28,47]	2,59 [0,29; 23,32]	0,06 [-0,07; 0,20]
	Placebo	25	1 (4,0)	0,392	0,397	0,356
Thymomdiagnose (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,622						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	21	4 (19,0)	1,88 [0,30; 11,73]	1,71 [0,35; 8,29]	0,08 [-0,14; 0,30]
	Placebo	18	2 (11,1)	0,498	0,503	0,483
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	65	8 (12,3)	3,13 [0,79; 12,37]	2,87 [0,80; 10,36]	0,08 [-0,01; 0,17]
	Placebo	70	3 (4,3)	0,103	0,107	0,091
~: Äquivalenzdosis. Ein OR > 1, ein RR > 1 sowie eine RD > 0 zeigen einen Vorteil für Zilucoplan.						
a: Es wurde eine logistische Regression mit dem fixen Effekt Behandlung und Subgruppe*Behandlung als Interaktionsterm verwendet.						
b: Der p-Wert basiert auf dem Wald Test.						
c: Der p-Wert des Interaktionstests basiert auf dem Interaktionsterm Subgruppe*Behandlung.						

Tabelle 4-160 (Anhang): Weitere Subgruppenergebnisse für Zeit bis zum ersten MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Baseline) bis Woche 12 (OC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS)

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Median (Tage) [95%-KI]	HR ^a [95%-KI] p-Wert
Zeit bis zum ersten MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte im Vergleich zu Baseline)					
Geschlecht (Männlich, Weiblich)					
Interaktionstest ^b p = 0,532					
Männlich	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	34	26 (76,5)	15,00 [10,00; 29,00]	2,26 [1,24; 4,10] 0,007
	Placebo	41	19 (46,3)	NB [29,00; NB]	
Weiblich	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	52	33 (63,5)	16,00 [9,00; 36,00]	1,69 [0,98; 2,90] 0,058
	Placebo	47	22 (46,8)	58,00 [32,00; NB]	
Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)					
Interaktionstest ^b p = 0,981					
< 65 Jahre	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	64	41 (64,1)	15,00 [9,00; 36,00]	1,91 [1,16; 3,12] 0,010
	Placebo	62	26 (41,9)	NB [55,00; NB]	
≥ 65 Jahre	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	22	18 (81,8)	18,00 [9,00; 29,00]	2,17 [1,08; 4,36] 0,030
	Placebo	26	15 (57,7)	57,00 [15,00; NB]	
Geografische Region (Nordamerika, Europa, Ostasien)					
Interaktionstest ^b p = 0,437					
Nordamerika	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	45	33 (73,3)	16,00 [9,00; 29,00]	1,67 [0,99; 2,82] 0,053
	Placebo	46	25 (54,3)	55,00 [16,00; NB]	
Europa	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	34	23 (67,6)	15,00 [10,00; 29,00]	2,61 [1,29; 5,28] 0,008
	Placebo	33	12 (36,4)	NB [58,00; NB]	
Ostasien	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	7	3 (42,9)	NB [8,00; NB]	1,05 [0,23; 4,70] 0,952
	Placebo	9	4 (44,4)	NB [8,00; NB]	

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

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Median (Tage) [95%-KI]	HR ^a [95%-KI] p-Wert
Körpergewicht (< 43 kg, 43 - < 56 kg, 56 - < 77 kg, 77 - < 150 kg, ≥ 150 kg)					
NA					
< 43 kg	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	0	0	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
	Placebo	1	1 (100)	NA [NA; NA]	
43 - < 56 kg	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	5	5 (100)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
	Placebo	5	2 (40,0)	NA [NA; NA]	
56 - < 77 kg	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	21	13 (61,9)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
	Placebo	25	13 (52,0)	NA [NA; NA]	
77 - < 150 kg	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	60	41 (68,3)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
	Placebo	54	23 (42,6)	NA [NA; NA]	
≥ 150 kg	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	0	0	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
	Placebo	3	2 (66,7)	NA [NA; NA]	
BMI (< 18,5 kg/m², 18,5 - < 25kg/m², ≥ 25 - < 30 kg/m², ≥ 30 - < 40kg/m², ≥ 40kg/m²)					
NA					
< 18,5 kg/m ²	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	0	0	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
	Placebo	3	2 (66,7)	NA [NA; NA]	
18,5 - < 25kg/m ²	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	17	13 (76,5)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
	Placebo	21	11 (52,4)	NA [NA; NA]	
≥ 25 - < 30 kg/m ²	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	24	14 (58,3)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
	Placebo	25	12 (48,0)	NA [NA; NA]	
≥ 30 - < 40kg/m ²	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	34	24 (70,6)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
	Placebo	29	10 (34,5)	NA [NA; NA]	

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

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen (%)	Median (Tage) [95%-KI]	HR ^a [95%-KI] p-Wert
≥ 40kg/m ²	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	11	8 (72,7)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
	Placebo	10	6 (60,0)	NA [NA; NA]	
Ethnische Herkunft (Asiatisch, Schwarz, Weiß, Andere/gemischt)					
NA					
Asiatisch	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	7	3 (42,9)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
	Placebo	14	8 (57,1)	NA [NA; NA]	
Schwarz	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	6	6 (100)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
	Placebo	7	4 (57,1)	NA [NA; NA]	
Weiß	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	66	44 (66,7)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
	Placebo	62	29 (46,8)	NA [NA; NA]	
Andere/gemischt	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	3	3 (100)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
	Placebo	2	0 (0,0)	NA [NA; NA]	
Krankheitsdauer in Jahren (Median = 5,0 Jahre) (< Median, ≥ Median)					
Interaktionstest ^b p = 0,464					
< Median	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	40	27 (67,5)	17,00 [10,00; 59,00]	1,67 [0,95; 2,91] 0,073
	Placebo	46	23 (50,0)	58,00 [55,00; NB]	
≥ Median	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	46	32 (69,6)	15,00 [9,00; 29,00]	2,17 [1,21; 3,87] 0,009
	Placebo	42	18 (42,9)	NB [29,00; NB]	
Stadien chronischer Nierenerkrankung (Normal, Mild, Moderat, Schwer)					
NA					
Normal	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	47	36 (76,6)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
	Placebo	50	24 (48,0)	NA [NA; NA]	

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

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen (%)	Median (Tage) [95%-KI]	HR ^a [95%-KI] p-Wert
Mild	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	31	19 (61,3)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
	Placebo	30	14 (46,7)	NA [NA; NA]	
Moderat	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	8	4 (50,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
	Placebo	7	3 (42,9)	NA [NA; NA]	
Schwer	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	0	0	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
	Placebo	1	0 (0,0)	NA [NA; NA]	
MGFA Krankheitsklassifikation (Klasse II (IIa, IIb), Klasse III (IIIa, IIIb), Klasse IV (IVa, IVb))					
NA					
Klasse II (IIa, IIb)	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	22	14 (63,6)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
	Placebo	27	17 (63,0)	NA [NA; NA]	
Klasse III (IIIa, IIIb)	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	60	41 (68,3)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
	Placebo	57	22 (38,6)	NA [NA; NA]	
Klasse IV (IVa, IVb)	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	4	4 (100)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
	Placebo	4	2 (50,0)	NA [NA; NA]	
Baseline MG-ADL Score (≤ 9 , ≥ 10)					
Interaktionstest ^b p = 0,683					
≤ 9	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	33	22 (66,7)	15,00 [9,00; 59,00]	2,11 [1,08; 4,14] 0,029
	Placebo	33	14 (42,4)	NB [57,00; NB]	
≥ 10	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	53	37 (69,8)	16,00 [10,00; 29,00]	1,77 [1,08; 2,92] 0,025
	Placebo	55	27 (49,1)	57,00 [17,00; NB]	

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

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Median (Tage) [95%-KI]	HR ^a [95%-KI] p-Wert
Baseline QMG Score (≤ 17, ≥ 18)					
Interaktionstest ^b p = 0,178					
≤ 17	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	38	24 (63,2)	29,00 [14,00; NB]	1,44 [0,79; 2,61] 0,231
	Placebo	38	20 (52,6)	82,00 [29,00; NB]	
≥ 18	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	48	35 (72,9)	15,00 [8,00; 29,00]	2,38 [1,38; 4,10] 0,002
	Placebo	50	21 (42,0)	NB [32,00; NB]	
Refraktäre MG (Ja, Nein)					
Interaktionstest ^b p = 0,780					
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	44	29 (65,9)	15,00 [9,00; 57,00]	2,03 [1,12; 3,66] 0,019
	Placebo	44	18 (40,9)	NB [32,00; NB]	
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	42	30 (71,4)	15,00 [9,00; 29,00]	1,83 [1,06; 3,17] 0,030
	Placebo	44	23 (52,3)	58,00 [16,00; NB]	
Myasthene Krise vorhanden (Ja, Nein)					
Interaktionstest ^b p = 0,096					
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	28	18 (64,3)	15,00 [8,00; 59,00]	1,24 [0,65; 2,37] 0,516
	Placebo	29	19 (65,5)	55,00 [16,00; 83,00]	
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	57	40 (70,2)	17,00 [10,00; 29,00]	2,42 [1,44; 4,09] < 0,001
	Placebo	59	22 (37,3)	NB [58,00; NB]	
Vorherige Thymektomie (Ja, Nein)					
Interaktionstest ^b p = 0,973					
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	45	30 (66,7)	15,00 [9,00; 29,00]	1,85 [1,02; 3,36] 0,043
	Placebo	37	17 (45,9)	55,00 [16,00; NB]	
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	41	29 (70,7)	29,00 [9,00; 57,00]	1,92 [1,12; 3,31] 0,018
	Placebo	51	24 (47,1)	83,00 [57,00; NB]	

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

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Median (Tage) [95%-KI]	HR ^a [95%-KI] p-Wert
Vorherige Therapie mit Steroiden (Ja, Nein)					
Interaktionstest ^b p = 0,439					
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	77	52 (67,5)	15,00 [10,00; 29,00]	1,78 [1,16; 2,73] 0,008
	Placebo	74	36 (48,6)	58,00 [32,00; NB]	
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	9	7 (77,8)	15,00 [8,00; NB]	2,95 [0,91; 9,54] 0,070
	Placebo	14	5 (35,7)	NB [15,00; NB]	
Therapie mit Steroiden zu Baseline (Ja, Nein)					
Interaktionstest ^b p = 0,372					
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	60	38 (63,3)	29,00 [9,00; 59,00]	1,67 [1,00; 2,79] 0,050
	Placebo	51	24 (47,1)	82,00 [55,00; NB]	
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	26	21 (80,8)	15,00 [9,00; 29,00]	2,48 [1,29; 4,74] 0,006
	Placebo	37	17 (45,9)	NB [16,00; NB]	
Vorherige Therapie mit Immunsuppressiva ohne Steroide (Ja, Nein)					
Interaktionstest ^b p = 0,685					
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	83	56 (67,5)	15,00 [10,00; 29,00]	1,91 [1,25; 2,91] 0,003
	Placebo	78	36 (46,2)	83,00 [55,00; NB]	
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	3	3 (100)	18,00 [8,00; NB]	2,05 [0,49; 8,64] 0,327
	Placebo	10	5 (50,0)	NB [8,00; NB]	
Vorherige Therapie mit IVIG oder SCIG oder PLEX (Ja, Nein)					
Interaktionstest ^b p = 0,414					
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	57	39 (68,4)	15,00 [9,00; 29,00]	1,72 [1,07; 2,76] 0,025
	Placebo	63	31 (49,2)	82,00 [17,00; NB]	
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	29	20 (69,0)	29,00 [9,00; 36,00]	2,58 [1,20; 5,55] 0,015
	Placebo	25	10 (40,0)	NB [55,00; NB]	

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Median (Tage) [95%-KI]	HR ^a [95%-KI] p-Wert
Thymomdiagnose (Ja, Nein)					
Interaktionstest ^b p = 0,669					
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	21	14 (66,7)	17,00 [8,00; 57,00]	1,59 [0,68; 3,67] 0,283
	Placebo	18	9 (50,0)	57,00 [10,00; NB]	
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	65	45 (69,2)	15,00 [9,00; 29,00]	2,00 [1,27; 3,15] 0,003
	Placebo	70	32 (45,7)	NB [55,00; NB]	
~: Äquivalenzdosis. Ein HR > 1 zeigt einen Vorteil für Zilucoplan an.					
a: Es wurde ein Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung, Subgruppe und Subgruppe*Behandlung als feste Effekte verwendet. Zugehörige p-Werte wurden mit einem Log-Rank Test berechnet.					
b: Der p-Wert des Interaktionstests basiert auf dem Interaktionsterm Subgruppe*Behandlung.					

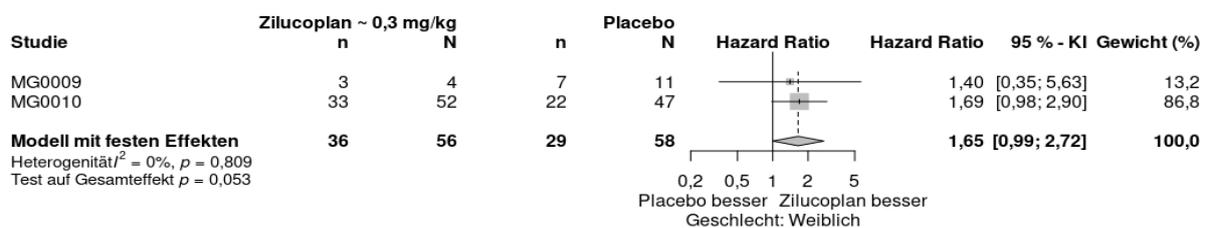
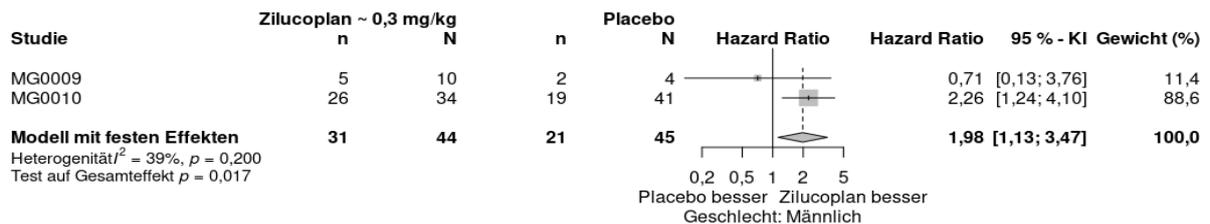


Abbildung 4-59 (Anhang): Forest-Plot (HR [95 %-KI]) für Zeit bis zum ersten MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Baseline) nach Subgruppe Geschlecht bis Woche 12 (OC) aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo

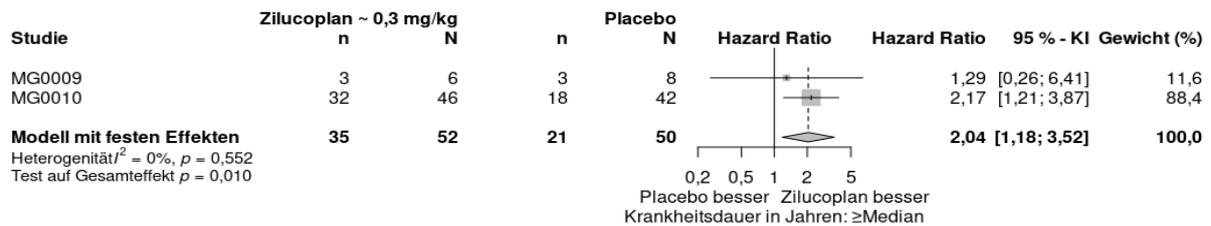
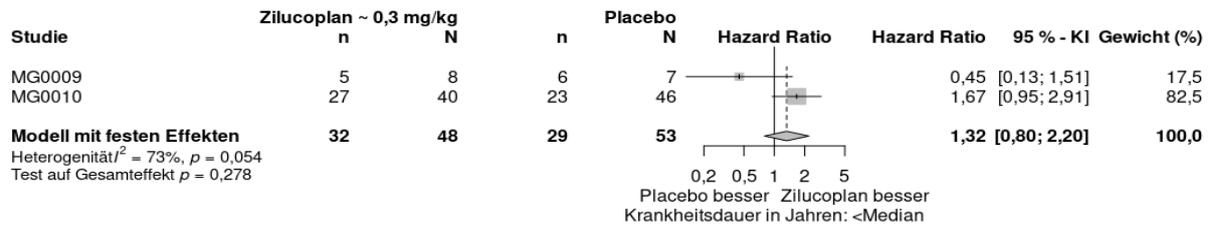


Abbildung 4-60 (Anhang): Forest-Plot (HR [95 %-KI]) für Zeit bis zum ersten MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Baseline) nach Subgruppe Krankheitsdauer in Jahren bis Woche 12 (OC) aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo

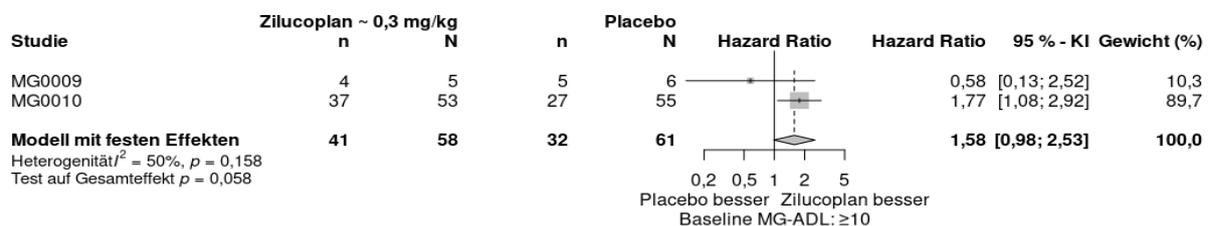
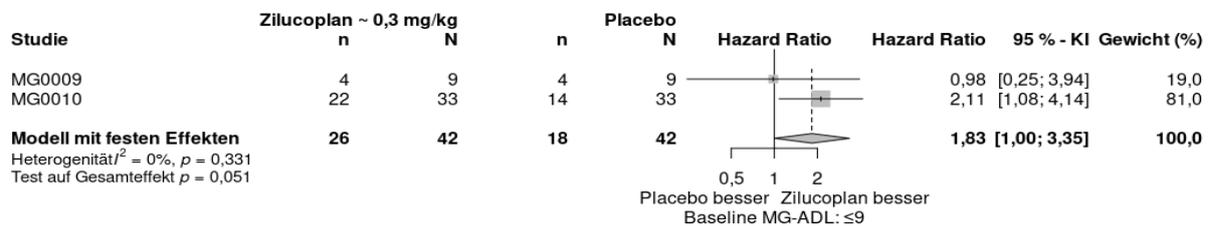


Abbildung 4-61 (Anhang): Forest-Plot (HR [95 %-KI]) für Zeit bis zum ersten MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Baseline) nach Subgruppe Baseline MG-ADL Score bis Woche 12 (OC) aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo

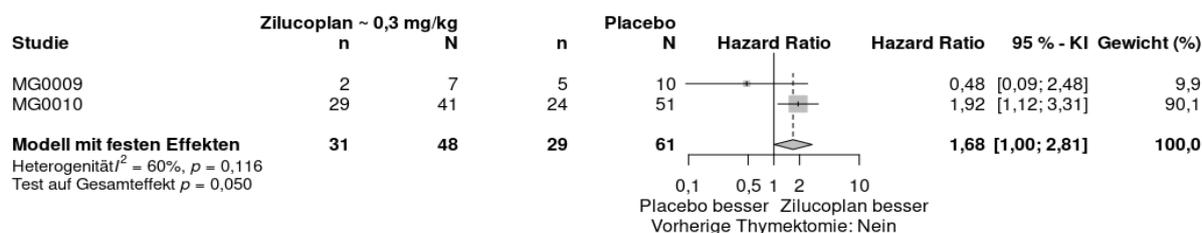
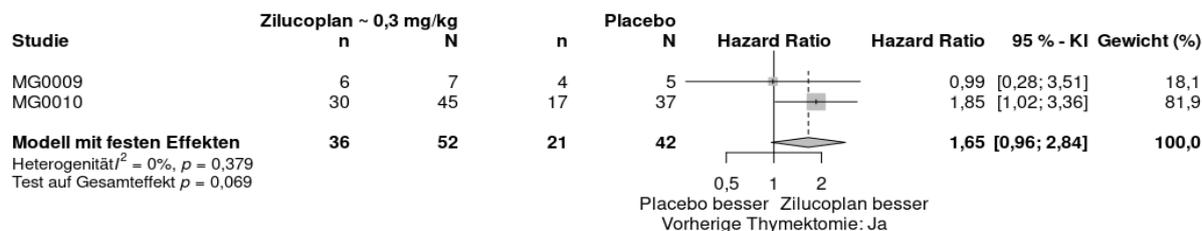


Abbildung 4-62 (Anhang): Forest-Plot (HR [95 %-KI]) für Zeit bis zum ersten MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Baseline) nach Subgruppe Vorherige Thymektomie bis Woche 12 (OC) aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo

Tabelle 4-161 (Anhang): Subgruppenergebnisse (ergänzende Auswertung) für Änderung des MG-ADL zu Baseline, Woche 12 (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS)

		Baseline		Woche 12		Änderung zu Baseline	Vergleich gegen Placebo	
Subgruppe	Studienarm	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LS-MW (SE)	LS-MW-Differenz ^a [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
Änderung des MG-ADL zu Baseline, Woche 12								
Geschlecht (Männlich, Weiblich)								
Interaktionstest ^b p = 0,008								
Männlich	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	34	9,88 (2,76)	33	4,64 (3,18)	-4,97 (0,65)	-2,73 [-4,37; -1,09] 0,002	-0,73 [-1,21; -0,25]
	Placebo	41	10,61 (3,32)	38	7,71 (4,82)	-2,24 (0,60)		
Weiblich	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	52	10,60 (2,32)	47	5,94 (4,29)	-4,50 (0,61)	-1,78 [-3,34; -0,21] 0,029	-0,44 [-0,87; 0,00]
	Placebo	47	11,09 (3,49)	37	7,51 (4,18)	-2,73 (0,65)		

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

		Baseline		Woche 12		Änderung zu Baseline	Vergleich gegen Placebo	
Subgruppe	Studienarm	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LS-MW (SE)	LS-MW- Differenz ^a [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)								
Interaktionstest ^b p = 0,009								
< 65 Jahre	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	64	10,22 (2,40)	60	5,52 (4,19)	-4,61 (0,53)	-2,21 [-3,62; -0,80] 0,003	-0,55 [-0,93; -0,17]
	Placebo	62	11,13 (3,32)	50	8,08 (4,75)	-2,39 (0,55)		
≥ 65 Jahre	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	22	10,59 (2,86)	20	5,05 (2,95)	-4,40 (0,82)	-1,86 [-3,64; -0,07] 0,048	-0,49 [-1,09; 0,11]
	Placebo	26	10,23 (3,57)	25	6,68 (3,82)	-2,55 (0,78)		
Geografische Region (Nordamerika, Europa, Ostasien)								
Interaktionstest ^b p = 0,004								
Nordamerika	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	45	10,42 (2,60)	42	5,55 (3,93)	-4,60 (0,54)	-1,08 [-2,60; 0,43] 0,165	-0,31 [-0,75; 0,13]
	Placebo	46	11,13 (3,66)	40	6,98 (4,76)	-3,52 (0,55)		
Europa	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	34	10,09 (2,40)	31	5,06 (3,92)	-5,09 (0,65)	-3,03 [-4,86; -1,20] 0,002	-0,84 [-1,37; -0,31]
	Placebo	33	10,45 (3,07)	29	8,14 (3,94)	-2,06 (0,67)		
Ostasien	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	7	10,71 (2,75)	7	6,00 (4,16)	-4,72 (1,24)	-4,11 [-7,56; -0,65] 0,037	-1,29 [-2,49; -0,09]
	Placebo	9	11,00 (3,39)	6	9,33 (5,09)	-0,61 (1,25)		
Körpergewicht (< 43 kg, 43 - < 56 kg, 56 - < 77 kg, 77 - < 150 kg, ≥ 150 kg)								
NB								
BMI (< 18,5 kg/m ² , 18,5 - < 25kg/m ² , ≥ 25 - < 30 kg/m ² , ≥ 30 - < 40kg/m ² , ≥ 40kg/m ²)								
NB								
Ethnische Herkunft (Asiatisch, Schwarz, Weiß, Andere/gemischt)								
NB								

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

		Baseline		Woche 12		Änderung zu Baseline	Vergleich gegen Placebo	
Subgruppe	Studienarm	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LS-MW (SE)	LS-MW- Differenz ^a [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
Krankheitsdauer in Jahren (Median = 5,0 Jahre) (< Median, ≥ Median)								
Interaktionstest ^b p = 0,001								
< Median	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	40	10,43 (2,62)	39	6,49 (3,91)	-3,77 (0,64)	-0,80 [-2,36; 0,77] 0,323	-0,21 [-0,66; 0,24]
	Placebo	46	10,83 (3,39)	38	7,05 (4,60)	-2,97 (0,59)		
≥ Median	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	46	10,22 (2,44)	41	4,37 (3,65)	-5,49 (0,60)	-3,39 [-4,90; -1,88] < 0,001	-0,88 [-1,35; -0,42]
	Placebo	42	10,90 (3,45)	37	8,19 (4,35)	-2,10 (0,63)		
Stadien chronischer Nierenerkrankung (Normal, Mild, Moderat, Schwer)								
NB								
MGFA Krankheitsklassifikation (Klasse II (IIa, IIb), Klasse III (IIIa, IIIb), Klasse IV (IVa, IVb))								
NB								
Baseline MG-ADL Score (≤ 9, ≥ 10)								
Interaktionstest ^b p = 0,002								
≤ 9	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	33	7,70 (1,07)	33	3,82 (2,99)	-3,86 (0,56)	-1,53 [-2,99; -0,08] 0,044	-0,49 [-1,01; 0,03]
	Placebo	33	7,58 (0,97)	27	4,63 (2,63)	-2,33 (0,58)		
≥ 10	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	53	11,94 (1,60)	47	6,51 (4,11)	-5,09 (0,64)	-2,43 [-4,03; -0,83] 0,004	-0,56 [-0,97; -0,15]
	Placebo	55	12,84 (2,74)	48	9,29 (4,46)	-2,66 (0,62)		
Baseline QMG Score (≤ 17, ≥ 18)								
Interaktionstest ^b p = 0,005								
≤ 17	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	38	9,11 (2,26)	36	4,64 (3,48)	-4,21 (0,61)	-1,27 [-2,82; 0,28] 0,112	-0,36 [-0,83; 0,12]
	Placebo	38	9,24 (2,98)	33	5,73 (3,18)	-2,94 (0,61)		
≥ 18	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	48	11,27 (2,29)	44	6,02 (4,15)	-5,04 (0,63)	-2,69 [-4,28; -1,11] 0,001	-0,65 [-1,09; -0,22]
	Placebo	50	12,10 (3,20)	42	9,10 (4,83)	-2,35 (0,62)		

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

		Baseline		Woche 12		Änderung zu Baseline	Vergleich gegen Placebo	
Subgruppe	Studienarm	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LS-MW (SE)	LS-MW- Differenz ^a [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
Refraktäre MG (Ja, Nein)								
Interaktionstest ^b p = 0,002								
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	44	10,32 (2,56)	41	5,22 (3,75)	-5,13 (0,56)	-3,20 [-4,74; -1,67] < 0,001	-0,91 [-1,39; -0,44]
	Placebo	44	11,00 (3,37)	35	8,40 (3,93)	-1,93 (0,58)		
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	42	10,31 (2,49)	39	5,59 (4,10)	-3,36 (0,87)	-1,08 [-2,69; 0,53] 0,194	-0,20 [-0,64; 0,24]
	Placebo	44	10,73 (3,47)	40	6,93 (4,86)	-2,28 (0,86)		
Myasthene Krise vorhanden (Ja, Nein)								
Interaktionstest ^b p = < 0,001								
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	28	10,00 (2,65)	26	4,38 (3,70)	-5,69 (0,75)	-1,75 [-3,68; 0,19] 0,083	-0,45 [-1,00; 0,11]
	Placebo	29	11,17 (3,31)	26	6,58 (3,67)	-3,94 (0,79)		
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	57	10,47 (2,47)	54	5,89 (3,94)	-4,18 (0,52)	-2,30 [-3,62; -0,97] < 0,001	-0,61 [-1,01; -0,22]
	Placebo	59	10,71 (3,46)	49	8,16 (4,81)	-1,88 (0,51)		
Vorherige Thymektomie (Ja, Nein)								
Interaktionstest ^b p = 0,006								
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	45	10,60 (2,18)	40	5,28 (3,86)	-5,04 (0,63)	-2,76 [-4,53; -1,00] 0,003	-0,71 [-1,20; -0,22]
	Placebo	37	11,49 (3,28)	30	8,17 (5,11)	-2,28 (0,69)		
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	41	10,00 (2,83)	40	5,53 (3,99)	-4,34 (0,66)	-1,49 [-2,93; -0,04] 0,047	-0,36 [-0,79; 0,07]
	Placebo	51	10,41 (3,45)	45	7,24 (4,03)	-2,85 (0,62)		
Vorherige Therapie mit Steroiden (Ja, Nein)								
Interaktionstest ^b p = 0,003								
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	77	10,26 (2,50)	71	5,13 (3,73)	-4,78 (0,46)	-2,11 [-3,32; -0,90] < 0,001	-0,55 [-0,90; -0,21]
	Placebo	74	10,86 (3,47)	63	7,33 (4,53)	-2,67 (0,47)		

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

		Baseline		Woche 12		Änderung zu Baseline	Vergleich gegen Placebo	
Subgruppe	Studienarm	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LS-MW (SE)	LS-MW- Differenz ^a [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	9	10,78 (2,73)	9	7,56 (4,77)	-3,10 (1,10)	-1,79 [-4,62; 1,03] 0,230	-0,53 [-1,41; 0,34]
	Placebo	14	10,86 (3,11)	12	9,08 (4,12)	-1,31 (0,98)		
Therapie mit Steroiden zu Baseline (Ja, Nein)								
Interaktionstest ^b p = 0,009								
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	60	10,03 (2,48)	55	5,20 (3,72)	-4,61 (0,48)	-1,93 [-3,27; -0,58] 0,006	-0,55 [-0,96; -0,14]
	Placebo	51	10,63 (3,36)	43	7,28 (3,91)	-2,68 (0,52)		
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	26	10,96 (2,52)	25	5,84 (4,32)	-4,85 (0,81)	-2,39 [-4,46; -0,32] 0,027	-0,60 [-1,13; -0,06]
	Placebo	37	11,19 (3,48)	32	8,06 (5,20)	-2,46 (0,70)		
Vorherige Therapie mit Immunsuppressiva ohne Steroide (Ja, Nein)								
Interaktionstest ^b p = 0,004								
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	83	10,27 (2,53)	77	5,43 (3,96)	-4,56 (0,43)	-2,12 [-3,25; -0,99] < 0,001	-0,57 [-0,91; -0,23]
	Placebo	78	10,81 (3,42)	65	7,63 (4,55)	-2,44 (0,45)		
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	3	11,67 (1,53)	3	4,67 (2,52)	-7,12 (2,88)	-3,28 [-9,53; 2,97] 0,327	-0,73 [-2,05; 0,59]
	Placebo	10	11,30 (3,40)	10	7,50 (4,25)	-3,84 (1,38)		
Vorherige Therapie mit IVIG oder SCIG oder PLEX (Ja, Nein)								
Interaktionstest ^b p = 0,006								
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	57	10,19 (2,42)	53	5,00 (3,72)	-5,08 (0,55)	-2,56 [-3,99; -1,13] < 0,001	-0,65 [-1,04; -0,26]
	Placebo	63	11,29 (3,55)	53	7,79 (4,69)	-2,53 (0,53)		
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	29	10,55 (2,72)	27	6,19 (4,20)	-4,26 (1,11)	-1,54 [-3,30; 0,23] 0,094	-0,29 [-0,85; 0,28]
	Placebo	25	9,80 (2,77)	22	7,18 (4,03)	-2,72 (1,04)		

		Baseline		Woche 12		Änderung zu Baseline	Vergleich gegen Placebo	
Subgruppe	Studienarm	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LS-MW (SE)	LS-MW-Differenz ^a [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
Thymomdiagnose (Ja, Nein)								
Interaktionstest ^b p = 0,009								
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	21	10,48 (2,44)	19	4,84 (3,67)	-5,09 (0,81)	-2,46 [-4,80; -0,12] 0,049	-0,71 [-1,41; -0,01]
	Placebo	18	10,67 (3,38)	15	7,27 (5,06)	-2,63 (0,87)		
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	65	10,26 (2,55)	61	5,57 (3,99)	-4,41 (0,59)	-1,95 [-3,23; -0,67] 0,003	-0,43 [-0,79; -0,07]
	Placebo	70	10,91 (3,43)	60	7,70 (4,37)	-2,46 (0,59)		

~: Äquivalenzdosis. Eine LS-MW-Differenz < 0 zeigt einen Vorteil für Zilucoplan an.

a: Es wurde ein MMRM mit Behandlung, Visite, Subgruppe und Subgruppe*Behandlung*Visite als feste Effekte, Woche als Messwiederholung und Patientin bzw. Patient als zufälliger Effekt verwendet.

b: Der p-Wert des Interaktionstests basiert auf dem Interaktionsterm Subgruppe*Behandlung*Visite.

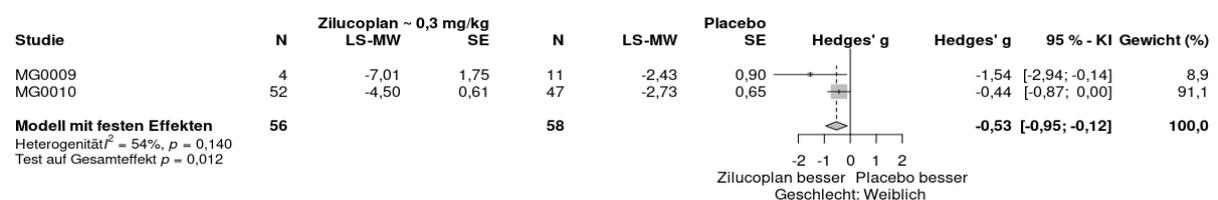
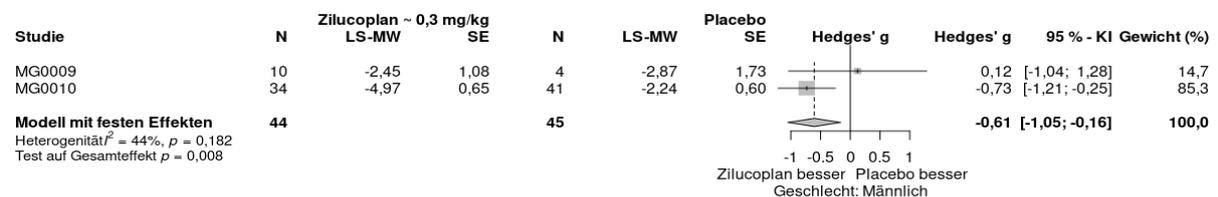


Abbildung 4-63 (Anhang): Forest-Plot (Hedges' g [95 %-KI]) für Änderung des MG-ADL zu Baseline nach Subgruppe Geschlecht, Woche 12 (MMRM) aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo Interaktionstest p = 0,812

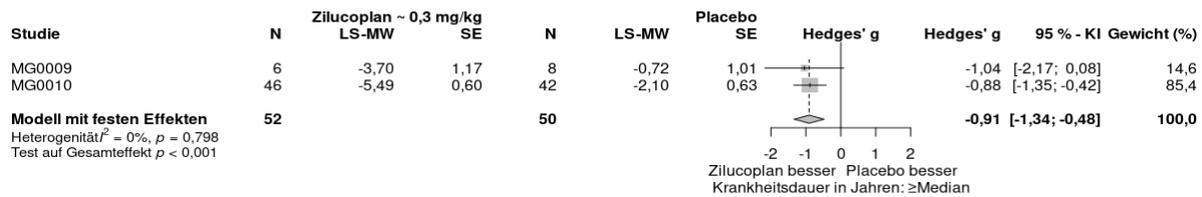
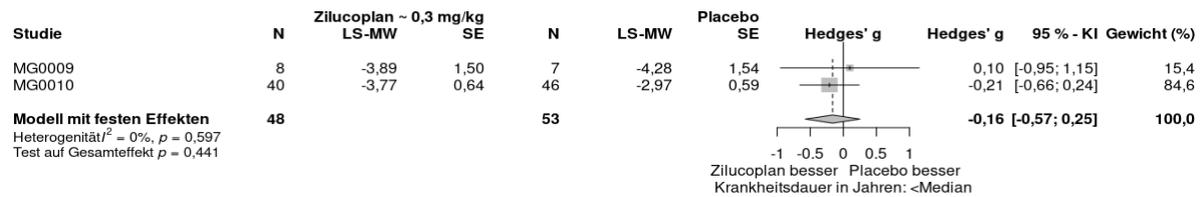


Abbildung 4-64 (Anhang): Forest-Plot (Hedges' g [95 %-KI]) für Änderung des MG-ADL zu Baseline nach Subgruppe Krankheitsdauer in Jahren, Woche 12 (MMRM) aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo
 Interaktionstest $p = 0,014$

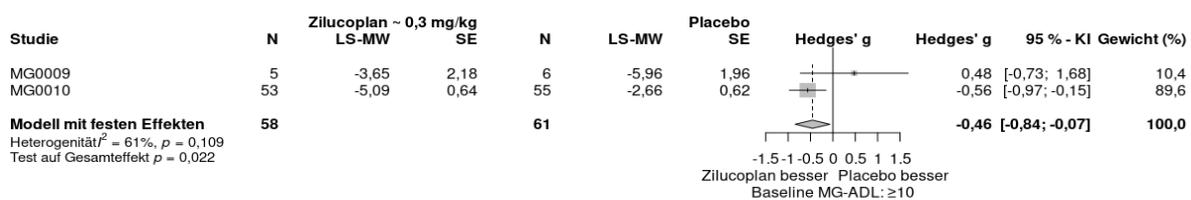
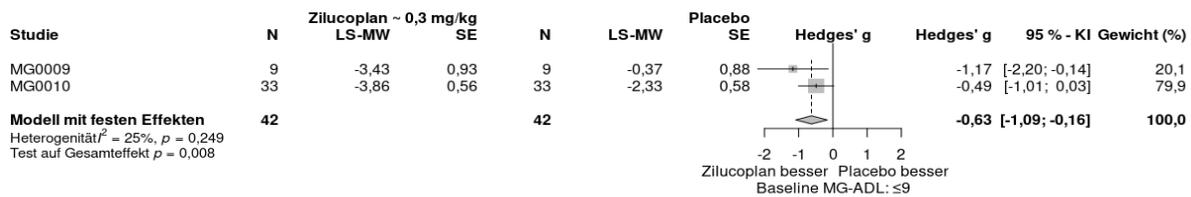


Abbildung 4-65 (Anhang): Forest-Plot (Hedges' g [95 %-KI]) für Änderung des MG-ADL zu Baseline nach Subgruppe Baseline MG-ADL Score, Woche 12 (MMRM) aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo
 Interaktionstest $p = 0,580$

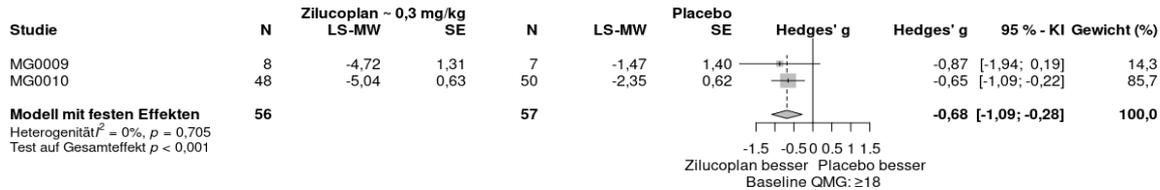
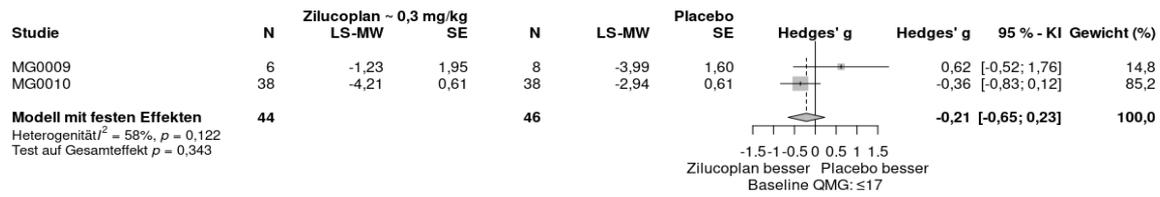


Abbildung 4-66 (Anhang): Forest-Plot (Hedges' g [95 %-KI]) für Änderung des MG-ADL zu Baseline nach Subgruppe Baseline QMG Score, Woche 12 (MMRM) aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo

Interaktionstest $p = 0,120$

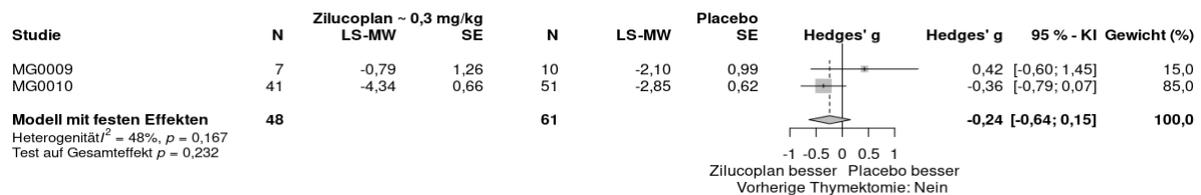
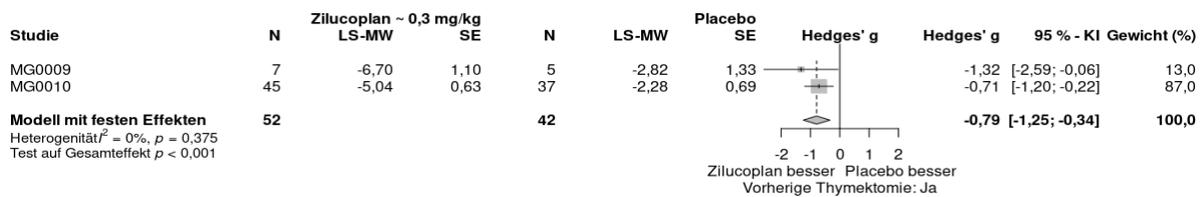


Abbildung 4-67 (Anhang): Forest-Plot (Hedges' g [95 %-KI]) für Änderung des MG-ADL zu Baseline nach Subgruppe Vorherige Thymektomie, Woche 12 (MMRM) aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo

Interaktionstest $p = 0,074$

Anhang 4-I1.4: Euro-Quality of Life 5-Dimensions, 5-Level Visuelle Analogskala – RCT

Tabelle 4-162 (Anhang): Weitere Subgruppenergebnisse für EQ-5D-5L VAS Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte), Woche 12 (NRI) [ohne Notfalltherapie] aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS)

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
EQ-5D-5L VAS Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)						
Geschlecht (Männlich, Weiblich)						
Interaktionstest ^c p = 0,624						
Männlich	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	34	11 (32,4)	1,48 [0,54; 4,08]	1,33 [0,64; 2,74]	0,08 [-0,13; 0,28]
	Placebo	41	10 (24,4)	0,446	0,445	0,446
Weiblich	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	52	17 (32,7)	2,05 [0,81; 5,19]	1,71 [0,84; 3,46]	0,14 [-0,03; 0,31]
	Placebo	47	9 (19,1)	0,130	0,137	0,118
Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)						
Interaktionstest ^c p = 0,575						
< 65 Jahre	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	64	22 (34,4)	1,97 [0,89; 4,39]	1,64 [0,91; 2,96]	0,13 [-0,02; 0,29]
	Placebo	62	13 (21,0)	0,096	0,101	0,089
≥ 65 Jahre	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	22	6 (27,3)	1,25 [0,34; 4,63]	1,18 [0,44; 3,15]	0,04 [-0,20; 0,29]
	Placebo	26	6 (23,1)	0,738	0,738	0,739
Geografische Region (Nordamerika, Europa, Ostasien)						
Interaktionstest ^c p = 0,313						
Nordamerika	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	45	13 (28,9)	1,29 [0,51; 3,29]	1,21 [0,61; 2,41]	0,05 [-0,13; 0,23]
	Placebo	46	11 (23,9)	0,591	0,591	0,590
Europa	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	34	13 (38,2)	3,47 [1,07; 11,24]	2,52 [1,01; 6,29]	0,23 [0,03; 0,43]
	Placebo	33	5 (15,2)	0,038	0,047	0,027
Ostasien	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	7	2 (28,6)	0,80 [0,09; 6,85]	0,86 [0,19; 3,81]	-0,05 [-0,50; 0,41]
	Placebo	9	3 (33,3)	0,839	0,840	0,837
Körpergewicht (< 43 kg, 43 - < 56 kg, 56 - < 77 kg, 77 - < 150 kg, ≥ 150 kg)						
NA						

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

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
BMI (< 18,5 kg/m ² , 18,5 - < 25kg/m ² , ≥ 25 - < 30 kg/m ² , ≥ 30 - < 40kg/m ² , ≥ 40kg/m ²)						
NA						
Ethnische Herkunft (Asiatisch, Schwarz, Weiß, Andere/Gemischt)						
NA						
Krankheitsdauer in Jahren (Median = 5,0 Jahre) (< Median, ≥ Median)						
Interaktionstest ^c p = 0,154						
< Median	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	40	11 (27,5)	1,07 [0,41; 2,80]	1,05 [0,52; 2,12]	0,01 [-0,17; 0,20]
	Placebo	46	12 (26,1)	0,883	0,883	0,883
≥ Median	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	46	17 (37,0)	2,93 [1,07; 8,03]	2,22 [1,02; 4,81]	0,20 [0,02; 0,38]
	Placebo	42	7 (16,7)	0,037	0,044	0,027
Stadien chronischer Nierenerkrankung (Normal, Leicht, Moderat, Schwer)						
NA						
MGFA Krankheitsklassifikation (Klasse II (IIa, IIb), Klasse III (IIIa, IIIb), Klasse IV (IVa, IVb))						
NA						
Baseline MG-ADL Score (≤ 9, ≥ 10)						
Interaktionstest ^c p = 0,786						
≤ 9	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	33	10 (30,3)	1,96 [0,62; 6,21]	1,67 [0,68; 4,06]	0,12 [-0,08; 0,33]
	Placebo	33	6 (18,2)	0,255	0,260	0,246
≥ 10	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	53	18 (34,0)	1,66 [0,72; 3,86]	1,44 [0,78; 2,63]	0,10 [-0,07; 0,27]
	Placebo	55	13 (23,6)	0,238	0,241	0,234
Baseline QMG Score (≤ 17, ≥ 18)						
Interaktionstest ^c p = 0,763						
≤ 17	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	38	11 (28,9)	1,53 [0,54; 4,36]	1,37 [0,62; 3,04]	0,08 [-0,11; 0,27]
	Placebo	38	8 (21,1)	0,428	0,431	0,425
≥ 18	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	48	17 (35,4)	1,94 [0,80; 4,75]	1,61 [0,84; 3,07]	0,13 [-0,04; 0,31]
	Placebo	50	11 (22,0)	0,145	0,149	0,138

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

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
Refraktäre MG (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,274						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	44	13 (29,5)	2,66 [0,90; 7,80]	2,17 [0,91; 5,18]	0,16 [-0,01; 0,33]
	Placebo	44	6 (13,6)	0,076	0,082	0,065
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	42	15 (35,7)	1,32 [0,54; 3,27]	1,21 [0,66; 2,23]	0,06 [-0,14; 0,26]
	Placebo	44	13 (29,5)	0,542	0,543	0,541
Myasthene Krise vorhanden (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,718						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	28	12 (42,9)	1,67 [0,56; 4,94]	1,38 [0,69; 2,76]	0,12 [-0,13; 0,37]
	Placebo	29	9 (31,0)	0,357	0,360	0,352
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	57	16 (28,1)	1,91 [0,78; 4,67]	1,66 [0,82; 3,34]	0,11 [-0,04; 0,26]
	Placebo	59	10 (16,9)	0,155	0,159	0,149
Vorherige Thymektomie (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,075						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	45	18 (40,0)	3,44 [1,20; 9,92]	2,47 [1,09; 5,57]	0,24 [0,05; 0,42]
	Placebo	37	6 (16,2)	0,022	0,030	0,012
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	41	10 (24,4)	0,94 [0,36; 2,44]	0,96 [0,47; 1,96]	-0,01 [-0,19; 0,17]
	Placebo	51	13 (25,5)	0,904	0,904	0,903
Vorherige Therapie mit Steroiden (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,626						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	77	26 (33,8)	1,85 [0,89; 3,83]	1,56 [0,91; 2,67]	0,12 [-0,02; 0,26]
	Placebo	74	16 (21,6)	0,098	0,102	0,092
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	9	2 (22,2)	1,05 [0,14; 7,93]	1,04 [0,21; 5,04]	0,01 [-0,34; 0,35]
	Placebo	14	3 (21,4)	0,964	0,964	0,964

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

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
Therapie mit Steroiden zu Baseline (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,878						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	60	20 (33,3)	1,82 [0,77; 4,28]	1,55 [0,82; 2,91]	0,12 [-0,05; 0,28]
	Placebo	51	11 (21,6)	0,171	0,178	0,160
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	26	8 (30,8)	1,61 [0,51; 5,05]	1,42 [0,61; 3,30]	0,09 [-0,13; 0,31]
	Placebo	37	8 (21,6)	0,413	0,411	0,418
Vorherige Therapie mit Immunsuppressiva ohne Steroide (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,403						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	83	27 (32,5)	2,02 [0,98; 4,19]	1,69 [0,98; 2,93]	0,13 [0,00; 0,27]
	Placebo	78	15 (19,2)	0,057	0,061	0,051
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	3	1 (33,3)	0,75 [0,05; 11,31]	0,83 [0,14; 4,90]	-0,07 [-0,68; 0,55]
	Placebo	10	4 (40,0)	0,835	0,840	0,831
Vorherige Therapie mit IVIG oder SCIG oder PLEX (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,597						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	57	21 (36,8)	2,04 [0,92; 4,55]	1,66 [0,93; 2,94]	0,15 [-0,02; 0,31]
	Placebo	63	14 (22,2)	0,081	0,084	0,077
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	29	7 (24,1)	1,27 [0,35; 4,66]	1,21 [0,44; 3,33]	0,04 [-0,18; 0,26]
	Placebo	25	5 (20,0)	0,716	0,717	0,714
Thymomdiagnose (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,549						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	21	9 (42,9)	2,62 [0,64; 10,73]	1,93 [0,71; 5,22]	0,21 [-0,08; 0,49]
	Placebo	18	4 (22,2)	0,179	0,196	0,157
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	65	19 (29,2)	1,51 [0,69; 3,31]	1,36 [0,76; 2,45]	0,08 [-0,07; 0,22]
	Placebo	70	15 (21,4)	0,298	0,300	0,297
~: Äquivalenzdosis. Ein OR > 1, ein RR > 1 sowie eine RD > 0 zeigen einen Vorteil für Zilucoplan.						
a: Es wurde eine logistische Regression mit dem fixen Effekt Behandlung und Subgruppe*Behandlung als Interaktionsterm verwendet.						
b: Der p-Wert basiert auf dem Wald Test.						
c: Der p-Wert des Interaktionstests basiert auf dem Interaktionsterm Subgruppe*Behandlung.						

Tabelle 4-163 (Anhang): Weitere Subgruppenergebnisse für Zeit bis zum ersten EQ-5D-5L VAS Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Baseline) bis Woche 12 (OC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS)

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Median (Tage) [95%-KI]	HR ^a [95%-KI] p-Wert
Zeit bis zum ersten EQ-5D-5L VAS Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte im Vergleich zu Baseline)					
Geschlecht (Männlich, Weiblich)					
Interaktionstest ^b p = 0,573					
Männlich	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	34	14 (41,2)	NB [29,00; NB]	1,14 [0,55; 2,36] 0,724
	Placebo	41	15 (36,6)	NB [58,00; NB]	
Weiblich	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	52	21 (40,4)	NB [29,00; NB]	0,86 [0,47; 1,56] 0,620
	Placebo	47	22 (46,8)	82,00 [28,00; NB]	
Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)					
Interaktionstest ^b p = 0,140					
< 65 Jahre	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	64	30 (46,9)	NB [15,00; NB]	1,18 [0,70; 1,99] 0,546
	Placebo	62	26 (41,9)	NB [29,00; NB]	
≥ 65 Jahre	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	22	5 (22,7)	NB [NB; NB]	0,48 [0,17; 1,39] 0,177
	Placebo	26	11 (42,3)	NB [10,00; NB]	
Geografische Region (Nordamerika, Europa, Ostasien)					
Interaktionstest ^b p = 0,237					
Nordamerika	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	45	14 (31,1)	NB [NB; NB]	0,65 [0,33; 1,28] 0,211
	Placebo	46	21 (45,7)	NB [14,00; NB]	
Europa	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	34	18 (52,9)	58,00 [8,00; NB]	1,44 [0,71; 2,95] 0,313
	Placebo	33	13 (39,4)	NB [29,00; NB]	
Ostasien	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	7	3 (42,9)	NB [8,00; NB]	1,14 [0,23; 5,70] 0,869
	Placebo	9	3 (33,3)	NB [10,00; NB]	

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

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Median (Tage) [95%-KI]	HR ^a [95%-KI] p-Wert
Körpergewicht (< 43 kg, 43 - < 56 kg, 56 - < 77 kg, 77 - < 150 kg, ≥ 150 kg)					
NA					
< 43 kg	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	0	0	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
	Placebo	1	1 (100)	NA [NA; NA]	
43 - < 56 kg	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	5	1 (20,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
	Placebo	5	2 (40,0)	NA [NA; NA]	
56 - < 77 kg	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	21	9 (42,9)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
	Placebo	25	13 (52,0)	NA [NA; NA]	
77 - < 150 kg	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	60	25 (41,7)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
	Placebo	54	18 (33,3)	NA [NA; NA]	
≥ 150 kg	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	0	0	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
	Placebo	3	3 (100)	NA [NA; NA]	
BMI (< 18,5 kg/m ² , 18,5 - < 25kg/m ² , ≥ 25 - < 30 kg/m ² , ≥ 30 - < 40kg/m ² , ≥ 40kg/m ²)					
NA					
< 18,5 kg/m ²	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	0	0	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
	Placebo	3	2 (66,7)	NA [NA; NA]	
18,5 - < 25kg/m ²	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	17	7 (41,2)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
	Placebo	21	11 (52,4)	NA [NA; NA]	
≥ 25 - < 30 kg/m ²	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	24	9 (37,5)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
	Placebo	25	8 (32,0)	NA [NA; NA]	
≥ 30 - < 40kg/m ²	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	34	14 (41,2)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
	Placebo	29	12 (41,4)	NA [NA; NA]	

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

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Median (Tage) [95%-KI]	HR ^a [95%-KI] p-Wert
≥ 40kg/m ²	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	11	5 (45,5)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
	Placebo	10	4 (40,0)	NA [NA; NA]	
Ethnische Herkunft (Asiatisch, Schwarz, Weiß, Andere/Gemischt)					
NA					
Asiatisch	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	7	3 (42,9)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
	Placebo	14	5 (35,7)	NA [NA; NA]	
Schwarz	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	6	5 (83,3)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
	Placebo	7	4 (57,1)	NA [NA; NA]	
Weiß	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	66	23 (34,8)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
	Placebo	62	26 (41,9)	NA [NA; NA]	
Andere/Gemischt	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	3	3 (100)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
	Placebo	2	2 (100)	NA [NA; NA]	
Krankheitsdauer in Jahren (Median = 5,0 Jahre) (< Median, ≥ Median)					
Interaktionstest ^b p = 0,476					
< Median	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	40	12 (30,0)	NB [NB; NB]	0,81 [0,38; 1,71] 0,574
	Placebo	46	16 (34,8)	NB [57,00; NB]	
≥ Median	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	46	23 (50,0)	58,00 [15,00; NB]	1,11 [0,62; 2,01] 0,724
	Placebo	42	21 (50,0)	78,00 [28,00; NB]	

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

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Median (Tage) [95%-KI]	HR ^a [95%-KI] p-Wert
Stadien chronischer Nierenerkrankung (Normal, Leicht, Moderat, Schwer)					
NA					
Normal	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	47	24 (51,1)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
	Placebo	50	22 (44,0)	NA [NA; NA]	
Leicht	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	31	9 (29,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
	Placebo	30	12 (40,0)	NA [NA; NA]	
Moderat	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	8	2 (25,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
	Placebo	7	3 (42,9)	NA [NA; NA]	
Schwer	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	0	0	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
	Placebo	1	0 (0,0)	NA [NA; NA]	
MGFA Krankheitsklassifikation (Klasse II (IIa, IIb), Klasse III (IIIa, IIIb), Klasse IV (IVa, IVb))					
NA					
Klasse II (IIa, IIb)	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	22	7 (31,8)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
	Placebo	27	13 (48,1)	NA [NA; NA]	
Klasse III (IIIa, IIIb)	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	60	25 (41,7)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
	Placebo	57	23 (40,4)	NA [NA; NA]	
Klasse IV (IVa, IVb)	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	4	3 (75,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
	Placebo	4	1 (25,0)	NA [NA; NA]	

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

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Median (Tage) [95%-KI]	HR ^a [95%-KI] p-Wert
Baseline MG-ADL Score ($\leq 9, \geq 10$)					
Interaktionstest ^b p = 0,435					
≤ 9	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	33	12 (36,4)	NB [57,00; NB]	0,77 [0,35; 1,66] 0,498
	Placebo	33	14 (42,4)	NB [15,00; NB]	
≥ 10	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	53	23 (43,4)	NB [15,00; NB]	1,13 [0,63; 2,01] 0,689
	Placebo	55	23 (41,8)	NB [57,00; NB]	
Baseline QMG Score ($\leq 17, \geq 18$)					
Interaktionstest ^b p = 0,861					
≤ 17	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	38	15 (39,5)	NB [57,00; NB]	0,94 [0,46; 1,92] 0,857
	Placebo	38	15 (39,5)	NB [28,00; NB]	
≥ 18	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	48	20 (41,7)	NB [15,00; NB]	1,02 [0,56; 1,88] 0,937
	Placebo	50	22 (44,0)	NB [29,00; NB]	
Refraktäre MG (Ja, Nein)					
Interaktionstest ^b p = 0,476					
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	44	19 (43,2)	NB [29,00; NB]	0,83 [0,45; 1,54] 0,557
	Placebo	44	22 (50,0)	58,00 [15,00; NB]	
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	42	16 (38,1)	NB [18,00; NB]	1,16 [0,58; 2,36] 0,672
	Placebo	44	15 (34,1)	NB [78,00; NB]	
Myasthene Krise vorhanden (Ja, Nein)					
Interaktionstest ^b p = 0,301					
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	28	13 (46,4)	NB [8,00; NB]	0,73 [0,36; 1,50] 0,393
	Placebo	29	18 (62,1)	28,00 [9,00; NB]	
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	57	21 (36,8)	NB [57,00; NB]	1,17 [0,63; 2,18] 0,613
	Placebo	59	19 (32,2)	NB [NB; NB]	

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

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Median (Tage) [95%-KI]	HR ^a [95%-KI] p-Wert
Vorherige Thymektomie (Ja, Nein)					
Interaktionstest ^b p = 0,016					
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	45	24 (53,3)	29,00 [15,00; NB]	1,74 [0,90; 3,36] 0,101
	Placebo	37	14 (37,8)	NB [57,00; NB]	
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	41	11 (26,8)	NB [NB; NB]	0,53 [0,26; 1,09] 0,086
	Placebo	51	23 (45,1)	NB [14,00; NB]	
Vorherige Therapie mit Steroiden (Ja, Nein)					
Interaktionstest ^b p = 0,718					
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	77	33 (42,9)	NB [29,00; NB]	0,98 [0,61; 1,59] 0,939
	Placebo	74	33 (44,6)	NB [57,00; NB]	
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	9	2 (22,2)	NB [8,00; NB]	0,71 [0,13; 3,87] 0,688
	Placebo	14	4 (28,6)	NB [10,00; NB]	
Therapie mit Steroiden zu Baseline (Ja, Nein)					
Interaktionstest ^b p = 0,621					
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	60	26 (43,3)	NB [29,00; NB]	1,06 [0,60; 1,88] 0,842
	Placebo	51	21 (41,2)	NB [29,00; NB]	
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	26	9 (34,6)	NB [15,00; NB]	0,85 [0,37; 1,92] 0,696
	Placebo	37	16 (43,2)	NB [15,00; NB]	
Vorherige Therapie mit Immunsuppressiva ohne Steroide (Ja, Nein)					
Interaktionstest ^b p = 0,801					
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	83	34 (41,0)	NB [57,00; NB]	0,96 [0,59; 1,55] 0,868
	Placebo	78	33 (42,3)	NB [29,00; NB]	
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	3	1 (33,3)	NB [18,00; NB]	1,35 [0,15; 12,19] 0,791
	Placebo	10	4 (40,0)	NB [7,00; NB]	

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

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Median (Tage) [95%-KI]	HR ^a [95%-KI] p-Wert
Vorherige Therapie mit IVIG oder SCIG oder PLEX (Ja, Nein)					
Interaktionstest ^b p = 0,707					
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	57	26 (45,6)	NB [29,00; NB]	1,05 [0,62; 1,80] 0,844
	Placebo	63	28 (44,4)	NB [29,00; NB]	
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	29	9 (31,0)	NB [18,00; NB]	0,87 [0,34; 2,18] 0,761
	Placebo	25	9 (36,0)	NB [29,00; NB]	
Thymomdiagnose (Ja, Nein)					
Interaktionstest ^b p = 0,651					
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	21	10 (47,6)	NB [10,00; NB]	1,25 [0,49; 3,18] 0,634
	Placebo	18	8 (44,4)	NB [15,00; NB]	
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	65	25 (38,5)	NB [57,00; NB]	0,93 [0,54; 1,58] 0,778
	Placebo	70	29 (41,4)	NB [57,00; NB]	
~: Äquivalenzdosis. Ein HR > 1 zeigt einen Vorteil für Zilucoplan an.					
a: Es wurde ein Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung, Subgruppe und Subgruppe*Behandlung als feste Effekte verwendet. Zugehörige p-Werte wurden mit einem Log-Rank-Test berechnet.					
b: Der p-Wert des Interaktionstests basiert auf dem Interaktionsterm Subgruppe*Behandlung.					

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

Tabelle 4-164 (Anhang): Subgruppenergebnisse (ergänzende Auswertung) für Änderung der EQ-5D-5L VAS zu Baseline, Woche 12 (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS)

		Baseline		Woche 12		Änderung zu Baseline	Vergleich gegen Placebo	
Subgruppe	Studienarm	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LS-MW (SE)	LS-MW- Differenz ^a [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
Änderung der EQ-5D-5L VAS zu Baseline, Woche 12								
Geschlecht (Männlich, Weiblich)								
Interaktionstest ^b p = 0,622								
Männlich	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	30	55,70 (16,29)	28	63,82 (16,98)	6,18 (3,16)	0,23 [-7,60; 8,05] 0,955	0,01 [-0,48; 0,50]
	Placebo	40	56,45 (19,64)	37	63,35 (20,43)	5,95 (2,81)		
Weiblich	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	48	58,54 (19,25)	43	68,74 (20,05)	11,83 (3,15)	8,38 [0,03; 16,72] 0,053	0,41 [-0,04; 0,86]
	Placebo	43	49,58 (19,30)	35	57,43 (24,53)	3,45 (3,38)		
Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)								
Interaktionstest ^b p = 0,092								
< 65 Jahre	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	59	54,98 (16,47)	54	66,98 (19,12)	11,08 (2,45)	6,98 [0,41; 13,55] 0,040	0,39 [0,00; 0,79]
	Placebo	57	53,16 (18,58)	47	60,17 (22,30)	4,11 (2,55)		
≥ 65 Jahre	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	19	65,11 (21,16)	17	66,24 (18,86)	5,24 (4,85)	-2,96 [-13,45; 7,54] 0,584	-0,14 [-0,76; 0,48]
	Placebo	26	52,31 (22,20)	25	61,04 (23,47)	8,19 (4,42)		
Geografische Region (Nordamerika, Europa, Ostasien)								
Interaktionstest ^b p = 0,325								
Nordamerika	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	41	60,46 (20,89)	37	67,03 (20,01)	6,88 (2,56)	0,45 [-6,57; 7,47] 0,900	0,03 [-0,42; 0,48]
	Placebo	43	55,02 (20,25)	39	64,56 (21,76)	6,43 (2,49)		
Europa	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	30	52,77 (13,23)	27	67,63 (17,82)	15,44 (3,15)	12,19 [3,48; 20,91] 0,008	0,75 [0,20; 1,30]
	Placebo	31	49,94 (17,15)	27	54,15 (22,29)	3,24 (3,12)		

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

		Baseline		Woche 12		Änderung zu Baseline	Vergleich gegen Placebo	
Subgruppe	Studienarm	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LS-MW (SE)	LS-MW- Differenz ^a [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
Ostasien	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	7	59,86 (16,62)	7	62,43 (19,40)	3,99 (9,92)	-0,03 [-28,00; 27,95] 0,999	0,00 [-1,09; 1,09]
	Placebo	9	52,89 (25,38)	6	62,33 (26,30)	4,01 (10,22)		
Körpergewicht (< 43 kg, 43 - < 56 kg, 56 - < 77 kg, 77 - < 150 kg, ≥ 150 kg)								
NB								
BMI (< 18,5 kg/m ² , 18,5 - < 25kg/m ² , ≥ 25 - < 30 kg/m ² , ≥ 30 - < 40kg/m ² , ≥ 40kg/m ²)								
NB								
Ethnische Herkunft (Asiatisch, Schwarz, Weiß, Andere/gemischt)								
NB								
Krankheitsdauer in Jahren (Median = 5,0 Jahre) (< Median, ≥ Median)								
Interaktionstest ^b p = 0,103								
< Median	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	36	58,42 (19,59)	34	61,68 (18,80)	3,19 (3,20)	-1,50 [-9,42; 6,42] 0,712	-0,08 [-0,54; 0,38]
	Placebo	45	56,27 (18,93)	38	65,16 (20,65)	4,69 (2,92)		
≥ Median	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	42	56,62 (16,94)	37	71,51 (18,03)	14,63 (2,98)	11,29 [3,48; 19,11] 0,006	0,62 [0,14; 1,10]
	Placebo	38	48,89 (19,98)	34	55,24 (23,72)	3,34 (3,14)		
Stadien chronischer Nierenerkrankung (Normal, Mild, Moderat, Schwer)								
NB								
MGFA Krankheitsklassifikation (Klasse II (IIa, IIb), Klasse III (IIIa, IIIb), Klasse IV (IVa, IVb))								
NB								

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

		Baseline		Woche 12		Änderung zu Baseline	Vergleich gegen Placebo	
Subgruppe	Studienarm	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LS-MW (SE)	LS-MW- Differenz ^a [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
Baseline MG-ADL Score ($\leq 9, \geq 10$)								
Interaktionstest ^b p = 0,215								
≤ 9	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	30	62,57 (18,75)	30	67,27 (18,61)	4,85 (3,25)	1,12 [-7,45; 9,69] 0,799	0,06 [-0,47; 0,59]
	Placebo	30	60,93 (18,30)	25	65,68 (21,46)	3,74 (3,46)		
≥ 10	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	48	54,25 (17,12)	41	66,46 (19,38)	12,74 (3,07)	7,05 [-0,68; 14,78] 0,078	0,36 [-0,07; 0,78]
	Placebo	53	48,34 (19,07)	47	57,70 (22,86)	5,69 (2,90)		
Baseline QMG Score ($\leq 17, \geq 18$)								
Interaktionstest ^b p = 0,110								
≤ 17	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	32	60,81 (14,04)	31	65,84 (16,36)	3,95 (3,00)	1,99 [-5,56; 9,54] 0,607	0,12 [-0,37; 0,61]
	Placebo	36	58,72 (16,79)	32	63,97 (19,05)	1,96 (2,91)		
≥ 18	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	46	55,11 (20,30)	40	67,55 (20,88)	12,94 (3,15)	6,65 [-1,40; 14,69] 0,110	0,33 [-0,11; 0,78]
	Placebo	47	48,43 (20,66)	40	57,68 (24,90)	6,30 (3,14)		
Refraktäre MG (Ja, Nein)								
Interaktionstest ^b p = 0,596								
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	42	56,67 (16,38)	38	67,26 (20,42)	11,42 (3,19)	8,81 [-0,05; 17,67] 0,055	0,46 [-0,02; 0,93]
	Placebo	41	48,78 (20,74)	33	53,88 (23,67)	2,61 (3,30)		
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	36	58,36 (20,14)	33	66,27 (17,36)	4,27 (3,86)	0,71 [-6,52; 7,93] 0,849	0,03 [-0,43; 0,49]
	Placebo	42	56,90 (17,86)	39	66,05 (20,22)	3,57 (3,76)		

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

		Baseline		Woche 12		Änderung zu Baseline	Vergleich gegen Placebo	
Subgruppe	Studienarm	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LS-MW (SE)	LS-MW- Differenz ^a [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
Myasthene Krise vorhanden (Ja, Nein)								
Interaktionstest ^b p = 0,075								
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	27	56,33 (18,70)	25	71,08 (17,40)	14,92 (3,71)	3,48 [-6,13; 13,08] 0,482	0,18 [-0,37; 0,74]
	Placebo	27	54,59 (20,29)	25	65,68 (23,65)	11,45 (3,84)		
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	50	58,60 (17,68)	46	64,48 (19,50)	4,69 (2,53)	3,18 [-3,26; 9,62] 0,335	0,19 [-0,22; 0,60]
	Placebo	56	52,07 (19,47)	47	57,70 (21,70)	1,50 (2,44)		
Vorherige Thymektomie (Ja, Nein)								
Interaktionstest ^b p = 0,189								
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	43	56,12 (14,51)	37	69,65 (17,93)	12,29 (3,01)	9,49 [0,91; 18,08] 0,034	0,53 [0,03; 1,03]
	Placebo	34	51,53 (22,27)	28	58,71 (25,41)	2,79 (3,33)		
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	35	59,09 (21,85)	34	63,71 (19,76)	6,37 (3,37)	-0,49 [-7,97; 6,99] 0,899	-0,02 [-0,47; 0,42]
	Placebo	49	53,84 (17,79)	44	61,59 (20,76)	6,86 (3,06)		
Vorherige Therapie mit Steroiden (Ja, Nein)								
Interaktionstest ^b p = 0,639								
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	71	57,23 (18,58)	64	67,05 (19,30)	9,84 (2,35)	4,95 [-1,24; 11,14] 0,120	0,27 [-0,09; 0,62]
	Placebo	70	52,43 (20,46)	60	60,65 (23,26)	4,89 (2,37)		
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	7	59,71 (13,17)	7	64,57 (16,18)	4,13 (5,75)	1,70 [-11,89; 15,29] 0,809	0,11 [-0,82; 1,04]
	Placebo	13	55,38 (14,99)	12	59,58 (19,53)	2,43 (4,62)		

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

		Baseline		Woche 12		Änderung zu Baseline	Vergleich gegen Placebo	
Subgruppe	Studienarm	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LS-MW (SE)	LS-MW- Differenz ^a [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
Therapie mit Steroiden zu Baseline (Ja, Nein)								
Interaktionstest ^b p = 0,710								
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	55	57,40 (19,62)	51	67,08 (18,86)	9,70 (2,55)	4,90 [-2,23; 12,04] 0,181	0,27 [-0,14; 0,68]
	Placebo	49	53,43 (19,74)	42	60,71 (22,64)	4,79 (2,73)		
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	23	57,57 (14,25)	20	66,10 (19,58)	8,00 (3,59)	1,65 [-7,40; 10,70] 0,722	0,10 [-0,46; 0,67]
	Placebo	34	52,12 (19,79)	30	60,13 (22,81)	6,35 (3,00)		
Vorherige Therapie mit Immunsuppressiva ohne Steroide (Ja, Nein)								
Interaktionstest ^b p = 0,601								
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	75	57,79 (18,31)	69	66,75 (19,20)	9,18 (2,23)	5,07 [-0,81; 10,95] 0,093	0,28 [-0,07; 0,62]
	Placebo	73	52,93 (19,78)	62	60,34 (22,22)	4,11 (2,29)		
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	3	49,00 (10,82)	2	68,50 (0,71)	19,98 (12,71)	11,09 [-16,17; 38,34] 0,444	0,62 [-0,92; 2,16]
	Placebo	10	52,60 (19,66)	10	61,30 (25,79)	8,89 (5,65)		
Vorherige Therapie mit IVIG oder SCIG oder PLEX (Ja, Nein)								
Interaktionstest ^b p = 0,582								
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	54	58,24 (18,66)	50	68,80 (19,46)	9,96 (2,47)	6,84 [0,28; 13,40] 0,044	0,39 [0,00; 0,79]
	Placebo	59	52,08 (20,21)	50	58,80 (22,61)	3,11 (2,46)		
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	24	55,67 (17,07)	21	62,05 (17,11)	19,76 (5,74)	0,58 [-9,19; 10,36] 0,908	0,02 [-0,58; 0,62]
	Placebo	24	54,88 (18,48)	22	64,27 (22,47)	19,18 (5,20)		

		Baseline		Woche 12		Änderung zu Baseline	Vergleich gegen Placebo	
Subgruppe	Studienarm	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LS-MW (SE)	LS-MW- Differenz ^a [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
Thymomdiagnose (Ja, Nein)								
Interaktionstest ^b p = 0,304								
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	19	55,74 (15,38)	17	69,59 (16,65)	13,65 (4,87)	3,62 [-10,59; 17,83] 0,621	0,18 [-0,53; 0,89]
	Placebo	17	56,00 (23,31)	14	67,21 (24,89)	10,03 (5,34)		
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	59	58,00 (19,00)	54	65,93 (19,66)	7,73 (2,81)	4,20 [-1,83; 10,24] 0,175	0,20 [-0,17; 0,57]
	Placebo	66	52,09 (18,71)	58	58,84 (21,88)	3,53 (2,79)		
~: Äquivalenzdosis. Eine LS-MW-Differenz > 0 zeigt einen Vorteil für Zilucoplan an.								
a: Es wurde ein MMRM mit Behandlung, Visite, Subgruppe und Subgruppe*Behandlung*Visite als feste Effekte, Woche als Messwiederholung und Patientin bzw. Patient als zufälliger Effekt verwendet.								
b: Der p-Wert des Interaktionstests basiert auf dem Interaktionsterm Subgruppe*Behandlung*Visite.								

Anhang 4-I1.5: Quality of Life Neurological Disorders Short Form Fatigue – RCT

Tabelle 4-165 (Anhang): Weitere Subgruppenergebnisse für Neuro-QoL SF Fatigue Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte), Woche 12 (NRI) [ohne Notfalltherapie] aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS)

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
Neuro-QoL SF Fatigue Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte)						
Geschlecht (Männlich, Weiblich)						
Interaktionstest ^c p = 0,858						
Männlich	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	34	15 (44,1)	1,52 [0,60; 3,88]	1,29 [0,73; 2,28]	0,10 [-0,12; 0,32]
	Placebo	41	14 (34,1)	0,378	0,378	0,377
Weiblich	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	52	23 (44,2)	1,69 [0,74; 3,85]	1,39 [0,83; 2,32]	0,12 [-0,07; 0,31]
	Placebo	47	15 (31,9)	0,210	0,216	0,203
Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)						
Interaktionstest ^c p = 0,072						
< 65 Jahre	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	64	31 (48,4)	2,30 [1,10; 4,79]	1,67 [1,05; 2,65]	0,19 [0,03; 0,36]
	Placebo	62	18 (29,0)	0,027	0,031	0,022
≥ 65 Jahre	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	22	7 (31,8)	0,64 [0,19; 2,09]	0,75 [0,35; 1,61]	-0,10 [-0,38; 0,17]
	Placebo	26	11 (42,3)	0,456	0,462	0,450
Geografische Region (Nordamerika, Europa, Ostasien)						
Interaktionstest ^c p = 0,126						
Nordamerika	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	45	15 (33,3)	0,85 [0,36; 2,02]	0,90 [0,52; 1,58]	-0,04 [-0,23; 0,16]
	Placebo	46	17 (37,0)	0,718	0,718	0,717
Europa	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	34	21 (61,8)	3,72 [1,35; 10,25]	2,04 [1,14; 3,64]	0,31 [0,09; 0,54]
	Placebo	33	10 (30,3)	0,011	0,016	0,006
Ostasien	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	7	2 (28,6)	1,40 [0,14; 13,57]	1,29 [0,24; 6,99]	0,06 [-0,37; 0,49]
	Placebo	9	2 (22,2)	0,772	0,771	0,773
Körpergewicht (< 43 kg, 43 - < 56 kg, 56 - < 77 kg, 77 - < 150 kg, ≥ 150 kg)						
NA						

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

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
BMI (< 18,5 kg/m ² , 18,5 - < 25kg/m ² , ≥ 25 - < 30 kg/m ² , ≥ 30 - < 40kg/m ² , ≥ 40kg/m ²)						
NA						
Ethnische Herkunft (Asiatisch, Schwarz, Weiß, Andere/gemischt)						
NA						
Krankheitsdauer in Jahren (Median = 5,0 Jahre) (< Median, ≥ Median)						
Interaktionstest ^c p = 0,746						
< Median	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	40	15 (37,5)	1,37 [0,56; 3,36]	1,23 [0,68; 2,23]	0,07 [-0,13; 0,27]
	Placebo	46	14 (30,4)	0,490	0,490	0,490
≥ Median	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	46	23 (50,0)	1,80 [0,76; 4,24]	1,40 [0,85; 2,30]	0,14 [-0,06; 0,35]
	Placebo	42	15 (35,7)	0,178	0,186	0,171
Stadien chronischer Nierenerkrankung (Normal, Mild, Moderat, Schwer)						
NA						
MGFA Krankheitsklassifikation (Klasse II (IIa, IIb), Klasse III (IIIa, IIIb), Klasse IV (IVa, IVb))						
NA						
Baseline MG-ADL Score (≤ 9, ≥ 10)						
Interaktionstest ^c p = 0,944						
≤ 9	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	33	15 (45,5)	1,67 [0,62; 4,52]	1,36 [0,74; 2,51]	0,12 [-0,11; 0,36]
	Placebo	33	11 (33,3)	0,315	0,319	0,310
≥ 10	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	53	23 (43,4)	1,58 [0,72; 3,45]	1,33 [0,81; 2,16]	0,11 [-0,08; 0,29]
	Placebo	55	18 (32,7)	0,255	0,257	0,251
Baseline QMG Score (≤ 17, ≥ 18)						
Interaktionstest ^c p = 0,510						
≤ 17	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	38	15 (39,5)	1,25 [0,49; 3,19]	1,15 [0,64; 2,08]	0,05 [-0,16; 0,27]
	Placebo	38	13 (34,2)	0,635	0,635	0,634
≥ 18	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	48	23 (47,9)	1,95 [0,86; 4,44]	1,50 [0,91; 2,47]	0,16 [-0,03; 0,35]
	Placebo	50	16 (32,0)	0,109	0,114	0,103

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

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
Refraktäre MG (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,549						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	44	21 (47,7)	1,96 [0,82; 4,66]	1,50 [0,88; 2,55]	0,16 [-0,04; 0,36]
	Placebo	44	14 (31,8)	0,129	0,135	0,122
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	42	17 (40,5)	1,31 [0,55; 3,16]	1,19 [0,68; 2,06]	0,06 [-0,14; 0,27]
	Placebo	44	15 (34,1)	0,541	0,541	0,540
Myasthene Krise vorhanden (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,489						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	28	12 (42,9)	1,23 [0,43; 3,54]	1,13 [0,60; 2,13]	0,05 [-0,21; 0,30]
	Placebo	29	11 (37,9)	0,705	0,705	0,704
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	57	26 (45,6)	1,91 [0,89; 4,09]	1,50 [0,93; 2,41]	0,15 [-0,02; 0,33]
	Placebo	59	18 (30,5)	0,095	0,099	0,090
Vorherige Thymektomie (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,142						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	45	21 (46,7)	2,72 [1,05; 7,06]	1,92 [1,00; 3,67]	0,22 [0,02; 0,42]
	Placebo	37	9 (24,3)	0,039	0,049	0,029
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	41	17 (41,5)	1,10 [0,47; 2,54]	1,06 [0,64; 1,74]	0,02 [-0,18; 0,22]
	Placebo	51	20 (39,2)	0,827	0,827	0,827
Vorherige Therapie mit Steroiden (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,872						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	77	34 (44,2)	1,65 [0,85; 3,20]	1,36 [0,90; 2,06]	0,12 [-0,04; 0,27]
	Placebo	74	24 (32,4)	0,140	0,144	0,135
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	9	4 (44,4)	1,44 [0,26; 7,96]	1,24 [0,45; 3,43]	0,09 [-0,32; 0,50]
	Placebo	14	5 (35,7)	0,676	0,672	0,677

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

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
Therapie mit Steroiden zu Baseline (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,900						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	60	26 (43,3)	1,67 [0,77; 3,65]	1,38 [0,84; 2,27]	0,12 [-0,06; 0,30]
	Placebo	51	16 (31,4)	0,197	0,204	0,190
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	26	12 (46,2)	1,58 [0,57; 4,41]	1,31 [0,72; 2,40]	0,11 [-0,14; 0,36]
	Placebo	37	13 (35,1)	0,380	0,376	0,379
Vorherige Therapie mit Immunsuppressiva ohne Steroide (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,058						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	83	38 (45,8)	1,79 [0,94; 3,40]	1,43 [0,96; 2,13]	0,14 [-0,01; 0,29]
	Placebo	78	25 (32,1)	0,076	0,080	0,071
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	3	0	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]
	Placebo	10	4 (40,0)	ND	ND	ND
Vorherige Therapie mit IVIG oder SCIG oder PLEX (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,228						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	57	27 (47,4)	2,08 [0,99; 4,40]	1,57 [0,99; 2,50]	0,17 [0,00; 0,34]
	Placebo	63	19 (30,2)	0,054	0,057	0,050
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	29	11 (37,9)	0,92 [0,31; 2,74]	0,95 [0,49; 1,85]	-0,02 [-0,28; 0,24]
	Placebo	25	10 (40,0)	0,876	0,876	0,876
Thymomdiagnose (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,971						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	21	8 (38,1)	1,60 [0,41; 6,21]	1,37 [0,54; 3,45]	0,10 [-0,19; 0,40]
	Placebo	18	5 (27,8)	0,497	0,502	0,490
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	65	30 (46,2)	1,64 [0,82; 3,29]	1,35 [0,89; 2,04]	0,12 [-0,05; 0,28]
	Placebo	70	24 (34,3)	0,161	0,163	0,157
~: Äquivalenzdosis. Ein OR > 1, ein RR > 1 sowie eine RD > 0 zeigen einen Vorteil für Zilucoplan.						
a: Es wurde eine logistische Regression mit dem fixen Effekt Behandlung und Subgruppe*Behandlung als Interaktionsterm verwendet.						
b: Der p-Wert basiert auf dem Wald Test.						
c: Der p-Wert des Interaktionstests basiert auf dem Interaktionsterm Subgruppe*Behandlung.						

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

Tabelle 4-166 (Anhang): Weitere Subgruppenergebnisse für Zeit bis zum ersten Neuro-QoL SF Fatigue Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Baseline) bis Woche 12 (OC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS)

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Median (Tage) [95%-KI]	HR ^a [95%-KI] p-Wert
Zeit bis zum ersten Neuro-QoL SF Fatigue Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte im Vergleich zu Baseline)					
Geschlecht (Männlich, Weiblich)					
Interaktionstest ^b p = 0,481					
Männlich	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	34	22 (64,7)	15,00 [8,00; NB]	1,46 [0,80; 2,66] 0,215
	Placebo	41	21 (51,2)	83,00 [15,00; NB]	
Weiblich	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	52	28 (53,8)	17,00 [9,00; NB]	1,08 [0,63; 1,86] 0,771
	Placebo	47	25 (53,2)	29,00 [15,00; NB]	
Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)					
Interaktionstest ^b p = 0,507					
< 65 Jahre	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	64	37 (57,8)	16,00 [9,00; NB]	1,36 [0,84; 2,20] 0,211
	Placebo	62	30 (48,4)	83,00 [29,00; NB]	
≥ 65 Jahre	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	22	13 (59,1)	30,50 [8,00; NB]	1,02 [0,49; 2,12] 0,960
	Placebo	26	16 (61,5)	16,50 [10,00; NB]	
Geografische Region (Nordamerika, Europa, Ostasien)					
Interaktionstest ^b p = 0,485					
Nordamerika	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	45	23 (51,1)	30,00 [15,00; NB]	0,97 [0,55; 1,71] 0,912
	Placebo	46	25 (54,3)	57,00 [15,00; NB]	
Europa	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	34	23 (67,6)	8,00 [8,00; 30,00]	1,49 [0,79; 2,79] 0,218
	Placebo	33	17 (51,5)	57,00 [13,00; NB]	
Ostasien	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	7	4 (57,1)	50,00 [8,00; NB]	1,47 [0,37; 5,91] 0,587
	Placebo	9	4 (44,4)	NB [10,00; NB]	

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

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Median (Tage) [95%-KI]	HR ^a [95%-KI] p-Wert
Körpergewicht (< 43 kg, 43 - < 56 kg, 56 - < 77 kg, 77 - < 150 kg, ≥ 150 kg)					
NA					
< 43 kg	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	0	0	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
	Placebo	1	1 (100)	NA [NA; NA]	
43 - < 56 kg	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	5	4 (80,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
	Placebo	5	2 (40,0)	NA [NA; NA]	
56 - < 77 kg	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	21	10 (47,6)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
	Placebo	25	12 (48,0)	NA [NA; NA]	
77 - < 150 kg	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	60	36 (60,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
	Placebo	54	30 (55,6)	NA [NA; NA]	
≥ 150 kg	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	0	0	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
	Placebo	3	1 (33,3)	NA [NA; NA]	
BMI (< 18,5 kg/m², 18,5 - < 25kg/m², ≥ 25 - < 30 kg/m², ≥ 30 - < 40kg/m², ≥ 40kg/m²)					
NA					
< 18,5 kg/m ²	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	0	0	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
	Placebo	3	2 (66,7)	NA [NA; NA]	
18,5 - < 25kg/m ²	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	17	9 (52,9)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
	Placebo	21	10 (47,6)	NA [NA; NA]	
≥ 25 - < 30 kg/m ²	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	24	15 (62,5)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
	Placebo	25	15 (60,0)	NA [NA; NA]	
≥ 30 - < 40kg/m ²	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	34	18 (52,9)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
	Placebo	29	16 (55,2)	NA [NA; NA]	

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

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen (%)	Median (Tage) [95%-KI]	HR ^a [95%-KI] p-Wert
≥ 40kg/m ²	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	11	8 (72,7)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
	Placebo	10	3 (30,0)	NA [NA; NA]	
Ethnische Herkunft (Asiatisch, Schwarz, Weiß, Andere/gemischt)					
NA					
Asiatisch	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	7	4 (57,1)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
	Placebo	14	8 (57,1)	NA [NA; NA]	
Schwarz	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	6	6 (100)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
	Placebo	7	2 (28,6)	NA [NA; NA]	
Weiß	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	66	35 (53,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
	Placebo	62	35 (56,5)	NA [NA; NA]	
Andere/gemischt	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	3	3 (100)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
	Placebo	2	1 (50,0)	NA [NA; NA]	
Krankheitsdauer in Jahren (Median = 5,0 Jahre) (< Median, ≥ Median)					
Interaktionstest ^b p = 0,318					
< Median	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	40	21 (52,5)	31,00 [15,00; NB]	0,99 [0,55; 1,78] 0,963
	Placebo	46	23 (50,0)	83,00 [15,00; NB]	
≥ Median	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	46	29 (63,0)	9,50 [8,00; 50,00]	1,49 [0,86; 2,58] 0,155
	Placebo	42	23 (54,8)	29,00 [17,00; NB]	
Stadien chronischer Nierenerkrankung (Normal, Mild, Moderat, Schwer)					
NA					
Normal	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	47	33 (70,2)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
	Placebo	50	23 (46,0)	NA [NA; NA]	

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

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Median (Tage) [95%-KI]	HR ^a [95%-KI] p-Wert
Mild	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	31	14 (45,2)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
	Placebo	30	18 (60,0)	NA [NA; NA]	
Moderat	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	8	3 (37,5)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
	Placebo	7	5 (71,4)	NA [NA; NA]	
Schwer	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	0	0	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
	Placebo	1	0 (0,0)	NA [NA; NA]	
MGFA Krankheitsklassifikation (Klasse II (IIa, IIb), Klasse III (IIIa, IIIb), Klasse IV (IVa, IVb))					
NA					
Klasse II (IIa, IIb)	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	22	12 (54,5)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
	Placebo	27	16 (59,3)	NA [NA; NA]	
Klasse III (IIIa, IIIb)	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	60	34 (56,7)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
	Placebo	57	28 (49,1)	NA [NA; NA]	
Klasse IV (IVa, IVb)	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	4	4 (100)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
	Placebo	4	2 (50,0)	NA [NA; NA]	
Baseline MG-ADL Score (≤ 9 , ≥ 10)					
Interaktionstest ^b p = 0,191					
≤ 9	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	33	17 (51,5)	30,00 [10,00; NB]	0,89 [0,46; 1,71] 0,717
	Placebo	33	19 (57,6)	29,00 [15,00; NB]	
≥ 10	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	53	33 (62,3)	15,00 [8,00; 50,00]	1,52 [0,91; 2,53] 0,108
	Placebo	55	27 (49,1)	83,00 [18,00; NB]	

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

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Median (Tage) [95%-KI]	HR ^a [95%-KI] p-Wert
Baseline QMG Score ($\leq 17, \geq 18$)					
Interaktionstest ^b p = 0,642					
≤ 17	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	38	20 (52,6)	57,00 [10,00; NB]	1,10 [0,59; 2,07] 0,759
	Placebo	38	19 (50,0)	83,00 [16,00; NB]	
≥ 18	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	48	30 (62,5)	15,00 [8,00; 29,00]	1,34 [0,80; 2,26] 0,268
	Placebo	50	27 (54,0)	29,00 [15,00; NB]	
Refraktäre MG (Ja, Nein)					
Interaktionstest ^b p = 0,403					
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	44	29 (65,9)	15,00 [9,00; 30,00]	1,48 [0,85; 2,56] 0,163
	Placebo	44	23 (52,3)	29,00 [16,00; NB]	
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	42	21 (50,0)	83,00 [9,00; NB]	1,03 [0,57; 1,86] 0,926
	Placebo	44	23 (52,3)	57,00 [15,00; NB]	
Myasthene Krise vorhanden (Ja, Nein)					
Interaktionstest ^b p = 0,798					
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	28	16 (57,1)	16,00 [9,00; NB]	1,14 [0,57; 2,29] 0,703
	Placebo	29	16 (55,2)	57,00 [10,00; NB]	
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	57	33 (57,9)	17,00 [9,00; NB]	1,26 [0,77; 2,06] 0,366
	Placebo	59	30 (50,8)	57,00 [15,00; NB]	
Vorherige Thymektomie (Ja, Nein)					
Interaktionstest ^b p = 0,023					
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	45	30 (66,7)	15,00 [8,00; 29,00]	2,12 [1,15; 3,90] 0,016
	Placebo	37	16 (43,2)	NB [29,00; NB]	
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	41	20 (48,8)	NB [15,00; NB]	0,79 [0,45; 1,39] 0,412
	Placebo	51	30 (58,8)	29,00 [13,00; NB]	

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

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Median (Tage) [95%-KI]	HR ^a [95%-KI] p-Wert
Vorherige Therapie mit Steroiden (Ja, Nein)					
Interaktionstest ^b p = 0,164					
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	77	46 (59,7)	16,00 [9,00; 50,00]	1,39 [0,90; 2,14] 0,140
	Placebo	74	37 (50,0)	57,00 [29,00; NB]	
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	9	4 (44,4)	NB [8,00; NB]	0,60 [0,18; 1,98] 0,404
	Placebo	14	9 (64,3)	15,00 [8,00; NB]	
Therapie mit Steroiden zu Baseline (Ja, Nein)					
Interaktionstest ^b p = 0,510					
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	60	35 (58,3)	17,00 [10,00; NB]	1,40 [0,83; 2,36] 0,200
	Placebo	51	24 (47,1)	83,00 [29,00; NB]	
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	26	15 (57,7)	15,00 [8,00; NB]	1,07 [0,56; 2,07] 0,833
	Placebo	37	22 (59,5)	29,00 [15,00; NB]	
Vorherige Therapie mit Immunsuppressiva ohne Steroide (Ja, Nein)					
Interaktionstest ^b p = 0,543					
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	83	49 (59,0)	16,00 [10,00; 83,00]	1,31 [0,86; 2,00] 0,204
	Placebo	78	39 (50,0)	57,00 [17,00; NB]	
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	3	1 (33,3)	NB [8,00; NB]	0,67 [0,08; 5,46] 0,709
	Placebo	10	7 (70,0)	16,50 [7,00; NB]	
Vorherige Therapie mit IVIG oder SCIG oder PLEX (Ja, Nein)					
Interaktionstest ^b p = 0,111					
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	57	36 (63,2)	15,00 [8,00; 31,00]	1,55 [0,96; 2,51] 0,076
	Placebo	63	31 (49,2)	83,00 [29,00; NB]	
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	29	14 (48,3)	83,00 [9,00; NB]	0,77 [0,37; 1,61] 0,491
	Placebo	25	15 (60,0)	15,00 [9,00; NB]	

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

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Median (Tage) [95%-KI]	HR ^a [95%-KI] p-Wert
Thymomdiagnose (Ja, Nein)					
Interaktionstest ^b p = 0,617					
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	21	12 (57,1)	29,00 [10,00; NB]	1,65 [0,67; 4,05] 0,276
	Placebo	18	8 (44,4)	NB [29,00; NB]	
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	65	38 (58,5)	15,00 [8,00; NB]	1,17 [0,75; 1,84] 0,484
	Placebo	70	38 (54,3)	29,00 [15,00; NB]	
~: Äquivalenzdosis. Ein HR > 1 zeigt einen Vorteil für Zilucoplan an.					
a: Es wurde ein Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung, Subgruppe und Subgruppe*Behandlung als feste Effekte verwendet. Zugehörige p-Werte wurden mit einem Log-Rank Test berechnet.					
b: Der p-Wert des Interaktionstests basiert auf dem Interaktionsterm Subgruppe*Behandlung.					

Tabelle 4-167 (Anhang): Subgruppenergebnisse (ergänzende Auswertung) für Änderung des Neuro-QoL SF Fatigue zu Baseline, Woche 12 (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS)

Subgruppe	Studienarm	Baseline		Woche 12		Änderung zu Baseline	Vergleich gegen Placebo	
		n	MW (SD)	n	MW (SD)	LS-MW (SE)	LS-MW-Differenz ^a [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
Änderung des Neuro-QoL SF Fatigue zu Baseline, Woche 12								
Geschlecht (Männlich, Weiblich)								
Interaktionstest ^b p = 0,086								
Männlich	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	30	28,27 (6,80)	28	22,25 (8,24)	-5,33 (1,35)	-2,25 [-5,55; 1,05] 0,185	-0,31 [-0,80; 0,18]
	Placebo	40	28,15 (7,74)	37	25,43 (8,49)	-3,07 (1,20)		
Weiblich	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	48	30,08 (7,80)	43	23,40 (8,73)	-6,76 (1,24)	-4,08 [-7,26; -0,89] 0,014	-0,51 [-0,97; -0,06]
	Placebo	43	31,19 (5,68)	35	26,71 (8,04)	-2,69 (1,30)		

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

		Baseline		Woche 12		Änderung zu Baseline	Vergleich gegen Placebo	
Subgruppe	Studienarm	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LS-MW (SE)	LS-MW- Differenz ^a [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)								
Interaktionstest ^b p = 0,015								
< 65 Jahre	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	59	29,80 (7,27)	54	22,50 (8,26)	-6,81 (1,02)	-4,40 [-7,06; -1,74] 0,002	-0,60 [-1,00; -0,20]
	Placebo	57	29,89 (6,79)	47	26,74 (7,72)	-2,41 (1,04)		
≥ 65 Jahre	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	19	28,11 (8,00)	17	24,35 (9,35)	-4,44 (1,92)	0,06 [-4,18; 4,30] 0,979	0,01 [-0,61; 0,62]
	Placebo	26	29,35 (7,19)	25	24,76 (9,18)	-4,50 (1,69)		
Geografische Region (Nordamerika, Europa, Ostasien)								
Interaktionstest ^b p = 0,004								
Nordamerika	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	41	30,46 (7,14)	37	25,14 (8,34)	-5,34 (1,21)	-1,18 [-4,48; 2,12] 0,484	-0,16 [-0,61; 0,29]
	Placebo	43	30,51 (6,48)	39	25,62 (8,71)	-4,15 (1,17)		
Europa	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	30	30,00 (6,13)	27	20,96 (7,80)	-8,63 (1,16)	-5,59 [-8,80; -2,38] 0,001	-0,93 [-1,49; -0,37]
	Placebo	31	29,90 (6,20)	27	26,26 (7,17)	-3,04 (1,15)		
Ostasien	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	7	20,43 (9,22)	7	19,00 (9,85)	-1,61 (2,52)	-2,33 [-9,79; 5,13] 0,551	-0,34 [-1,44; 0,75]
	Placebo	9	25,33 (9,75)	6	28,00 (10,71)	0,72 (2,83)		
Körpergewicht (< 43 kg, 43 - < 56 kg, 56 - < 77 kg, 77 - < 150 kg, ≥ 150 kg)								
NB								
BMI (< 18,5 kg/m ² , 18,5 - < 25kg/m ² , ≥ 25 - < 30 kg/m ² , ≥ 30 - < 40kg/m ² , ≥ 40kg/m ²)								
NB								
Ethnische Herkunft (Asiatisch, Schwarz, Weiß, Andere/gemischt)								
NB								

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

Subgruppe	Studienarm	Baseline		Woche 12		Änderung zu Baseline	Vergleich gegen Placebo	
		n	MW (SD)	n	MW (SD)	LS-MW (SE)	LS-MW- Differenz ^a [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
Krankheitsdauer in Jahren (Median = 5,0 Jahre) (< Median, ≥ Median)								
Interaktionstest ^b p = < 0,001								
< Median	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	36	29,42 (7,40)	34	26,06 (8,59)	-3,57 (1,15)	-0,53 [-3,35; 2,29] 0,713	-0,08 [-0,54; 0,38]
	Placebo	45	28,20 (7,13)	38	24,79 (8,75)	-3,04 (1,06)		
≥ Median	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	42	29,36 (7,56)	37	20,08 (7,44)	-8,60 (1,22)	-6,39 [-9,49; -3,29] < 0,001	-0,87 [-1,36; -0,38]
	Placebo	38	31,53 (6,18)	34	27,47 (7,52)	-2,21 (1,26)		
Stadien chronischer Nierenerkrankung (Normal, Mild, Moderat, Schwer)								
NB								
MGFA Krankheitsklassifikation (Klasse II (IIa, IIb), Klasse III (IIIa, IIIb), Klasse IV (IVa, IVb))								
NB								
Baseline MG-ADL Score (≤ 9, ≥ 10)								
Interaktionstest ^b p = 0,049								
≤ 9	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	30	25,20 (8,16)	30	20,33 (7,84)	-5,58 (1,28)	-2,42 [-5,68; 0,84] 0,152	-0,36 [-0,89; 0,18]
	Placebo	30	26,70 (7,12)	25	23,36 (8,04)	-3,17 (1,30)		
≥ 10	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	48	32,00 (5,60)	41	24,85 (8,55)	-6,72 (1,25)	-3,53 [-6,62; -0,44] 0,028	-0,44 [-0,86; -0,02]
	Placebo	53	31,43 (6,17)	47	27,49 (8,07)	-3,19 (1,17)		
Baseline QMG Score (≤ 17, ≥ 18)								
Interaktionstest ^b p = 0,026								
≤ 17	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	32	26,50 (7,03)	31	21,81 (7,44)	-3,91 (1,29)	-1,40 [-4,63; 1,82] 0,397	-0,20 [-0,69; 0,30]
	Placebo	36	27,47 (6,59)	32	23,22 (7,21)	-2,51 (1,23)		
≥ 18	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	46	31,39 (7,11)	40	23,83 (9,24)	-7,60 (1,26)	-4,36 [-7,52; -1,21] 0,008	-0,55 [-1,00; -0,11]
	Placebo	47	31,45 (6,66)	40	28,33 (8,40)	-3,24 (1,24)		

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

		Baseline		Woche 12		Änderung zu Baseline	Vergleich gegen Placebo	
Subgruppe	Studienarm	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LS-MW (SE)	LS-MW- Differenz ^a [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
Refraktäre MG (Ja, Nein)								
Interaktionstest ^b p = 0,041								
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	42	29,98 (7,90)	38	22,89 (8,72)	-6,76 (1,15)	-4,94 [-8,10; -1,78] 0,003	-0,71 [-1,19; -0,23]
	Placebo	41	29,93 (7,07)	33	27,45 (7,56)	-1,82 (1,20)		
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	36	28,69 (6,90)	33	23,00 (8,38)	-4,35 (1,75)	-1,69 [-4,91; 1,54] 0,310	-0,16 [-0,63; 0,30]
	Placebo	42	29,52 (6,77)	39	24,87 (8,70)	-2,66 (1,69)		
Myasthene Krise vorhanden (Ja, Nein)								
Interaktionstest ^b p = 0,082								
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	27	30,11 (8,26)	25	23,04 (9,50)	-6,64 (1,69)	-2,08 [-6,40; 2,23] 0,349	-0,24 [-0,80; 0,31]
	Placebo	27	29,96 (5,92)	25	25,00 (7,85)	-4,56 (1,74)		
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	50	28,82 (6,97)	46	22,89 (8,02)	-5,28 (1,03)	-3,24 [-5,81; -0,67] 0,015	-0,48 [-0,89; -0,06]
	Placebo	56	29,61 (7,35)	47	26,62 (8,48)	-2,04 (0,97)		
Vorherige Thymektomie (Ja, Nein)								
Interaktionstest ^b p = 0,035								
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	43	30,09 (6,90)	37	22,62 (8,43)	-6,52 (1,27)	-4,80 [-8,39; -1,21] 0,011	-0,63 [-1,14; -0,13]
	Placebo	34	30,59 (7,03)	28	27,64 (8,07)	-1,72 (1,39)		
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	35	28,51 (8,06)	34	23,29 (8,70)	-6,36 (1,36)	-1,70 [-4,56; 1,16] 0,248	-0,21 [-0,66; 0,24]
	Placebo	49	29,12 (6,78)	44	25,05 (8,29)	-4,66 (1,23)		

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

		Baseline		Woche 12		Änderung zu Baseline	Vergleich gegen Placebo	
Subgruppe	Studienarm	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LS-MW (SE)	LS-MW- Differenz ^a [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
Vorherige Therapie mit Steroiden (Ja, Nein)								
Interaktionstest ^b p = 0,100								
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	71	29,23 (7,62)	64	22,75 (8,66)	-5,96 (0,94)	-3,13 [-5,58; -0,68] 0,014	-0,42 [-0,78; -0,07]
	Placebo	70	29,30 (7,03)	60	25,52 (8,20)	-2,83 (0,95)		
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	7	31,00 (5,42)	7	24,71 (7,23)	-5,81 (2,52)	-2,91 [-8,79; 2,97] 0,346	-0,43 [-1,37; 0,52]
	Placebo	13	32,00 (5,72)	12	28,75 (8,27)	-2,90 (1,99)		
Therapie mit Steroiden zu Baseline (Ja, Nein)								
Interaktionstest ^b p = 0,074								
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	55	28,33 (8,07)	51	22,16 (8,68)	-5,91 (1,03)	-3,53 [-6,39; -0,67] 0,018	-0,49 [-0,90; -0,07]
	Placebo	49	28,24 (6,71)	42	25,07 (7,90)	-2,38 (1,09)		
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	23	31,91 (4,91)	20	24,95 (7,90)	-6,93 (1,53)	-2,30 [-6,13; 1,53] 0,244	-0,33 [-0,90; 0,24]
	Placebo	34	31,85 (6,65)	30	27,43 (8,65)	-4,63 (1,27)		
Vorherige Therapie mit Immunsuppressiva ohne Steroide (Ja, Nein)								
Interaktionstest ^b p = 0,009								
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	75	29,37 (7,56)	69	22,64 (8,36)	-6,31 (0,89)	-3,48 [-5,82; -1,15] 0,004	-0,48 [-0,82; -0,13]
	Placebo	73	29,22 (6,98)	62	25,69 (8,55)	-2,82 (0,91)		
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	3	29,67 (4,04)	2	33,50 (9,19)	-2,24 (5,80)	1,68 [-10,77; 14,12] 0,798	0,22 [-1,30; 1,74]
	Placebo	10	33,40 (4,97)	10	28,30 (5,81)	-3,91 (2,38)		

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

		Baseline		Woche 12		Änderung zu Baseline	Vergleich gegen Placebo	
Subgruppe	Studienarm	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LS-MW (SE)	LS-MW- Differenz ^a [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
Vorherige Therapie mit IVIG oder SCIG oder PLEX (Ja, Nein)								
Interaktionstest ^b p = 0,059								
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	54	29,43 (7,87)	50	22,58 (8,98)	-6,39 (1,09)	-3,92 [-6,76; -1,08] 0,008	-0,51 [-0,91; -0,11]
	Placebo	59	29,95 (7,03)	50	26,70 (8,00)	-2,47 (1,07)		
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	24	29,29 (6,50)	21	23,81 (7,37)	-7,09 (2,00)	-1,83 [-5,39; 1,73] 0,319	-0,21 [-0,81; 0,39]
	Placebo	24	29,17 (6,60)	22	24,59 (8,80)	-5,26 (1,82)		
Thymomdiagnose (Ja, Nein)								
Interaktionstest ^b p = 0,085								
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	19	27,79 (7,52)	17	21,47 (7,21)	-5,87 (1,97)	-3,78 [-9,51; 1,94] 0,207	-0,47 [-1,19; 0,25]
	Placebo	17	29,59 (8,03)	14	26,71 (10,31)	-2,09 (2,13)		
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	59	29,90 (7,40)	54	23,41 (8,88)	-6,53 (1,20)	-3,10 [-5,58; -0,62] 0,016	-0,34 [-0,72; 0,03]
	Placebo	66	29,76 (6,62)	58	25,90 (7,77)	-3,43 (1,21)		
~: Äquivalenzdosis. Eine LS-MW-Differenz < 0 zeigt einen Vorteil für Zilucoplan an.								
a: Es wurde ein MMRM mit Behandlung, Visite, Subgruppe und Subgruppe*Behandlung*Visite als feste Effekte, Woche als Messwiederholung und Patientin bzw. Patient als zufälliger Effekt verwendet.								
b: Der p-Wert des Interaktionstests basiert auf dem Interaktionsterm Subgruppe*Behandlung*Visite.								

Anhang 4-I1.6: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Specific Health Problem – RCT

Tabelle 4-168 (Anhang): Weitere Subgruppenergebnisse für Änderung des WPAI: SHP zu Baseline, Woche 12 (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS)

		Baseline		Woche 12		Änderung zu Baseline	Vergleich gegen Placebo	
Subgruppe	Studienarm	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LS-MW (SE)	LS-MW-Differenz ^a [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
Änderung des WPAI: SHP 'Absentismus' zu Baseline, Woche 12								
Geschlecht (Männlich, Weiblich)								
Interaktionstest ^b p = 0,989								
Männlich	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	7	8,98 (16,11)	7	2,79 (4,77)	-13,60 (7,63)	-8,64 [-27,45; 10,17] 0,381	-0,40 [-1,33; 0,53]
	Placebo	17	20,35 (27,16)	13	12,12 (23,22)	-4,96 (6,22)		
Weiblich	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	21	19,02 (30,38)	18	15,79 (33,09)	-2,15 (7,68)	0,79 [-21,12; 22,71] 0,944	0,03 [-0,81; 0,86]
	Placebo	13	25,15 (41,29)	8	3,08 (5,70)	-2,94 (9,46)		
Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)								
NB								
Geografische Region (Nordamerika, Europa, Ostasien)								
NB								
Körpergewicht (< 43 kg, 43 - < 56 kg, 56 - < 77 kg, 77 - < 150 kg, ≥ 150 kg)								
NB								
BMI (< 18,5 kg/m², 18,5 - < 25kg/m², ≥ 25 - < 30 kg/m², ≥ 30 - < 40kg/m², ≥ 40kg/m²)								
NB								
Ethnische Herkunft (Asiatisch, Schwarz, Weiß, Andere/gemischt)								
NB								

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

		Baseline		Woche 12		Änderung zu Baseline	Vergleich gegen Placebo	
Subgruppe	Studienarm	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LS-MW (SE)	LS-MW- Differenz ^a [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
Krankheitsdauer in Jahren (Median = 5,0 Jahre) (< Median, ≥ Median)								
Interaktionstest ^b p = 0,196								
< Median	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	13	15,50 (28,43)	12	11,19 (28,76)	-2,77 (7,02)	-7,42 [-25,53; 10,69] 0,431	-0,31 [-1,10; 0,48]
	Placebo	19	19,97 (32,54)	13	10,71 (22,86)	4,65 (6,55)		
≥ Median	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	15	17,39 (27,81)	13	13,04 (29,55)	-7,68 (8,22)	12,34 [-8,64; 33,32] 0,262	0,42 [-0,47; 1,31]
	Placebo	11	26,69 (36,12)	8	5,37 (9,94)	-20,02 (10,12)		
Stadien chronischer Nierenerkrankung (Normal, Mild, Moderat, Schwer)								
NB								
MGFA Krankheitsklassifikation (Klasse II (IIa, IIb), Klasse III (IIIa, IIIb), Klasse IV (IVa, IVb))								
NB								
Baseline MG-ADL Score (≤ 9, ≥ 10)								
Interaktionstest ^b p = 0,940								
≤ 9	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	11	17,08 (31,52)	9	12,22 (33,08)	-5,84 (9,00)	2,80 [-20,81; 26,42] 0,819	0,10 [-0,82; 1,03]
	Placebo	15	21,11 (34,54)	9	2,43 (7,29)	-8,64 (8,93)		
≥ 10	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	17	16,15 (25,75)	16	12,11 (26,89)	-4,01 (7,33)	-4,67 [-23,91; 14,56] 0,638	-0,17 [-0,92; 0,58]
	Placebo	15	23,75 (33,46)	12	13,36 (23,48)	0,67 (7,58)		
Baseline QMG Score (≤ 17, ≥ 18)								
Interaktionstest ^b p = 0,835								
≤ 17	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	9	18,77 (32,44)	8	6,25 (17,68)	-10,22 (12,12)	-8,23 [-38,07; 21,61] 0,599	-0,25 [-1,16; 0,67]
	Placebo	16	27,04 (39,94)	11	10,42 (25,03)	-1,99 (9,82)		
≥ 18	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	19	15,44 (25,88)	17	14,93 (32,60)	0,91 (6,99)	6,67 [-12,32; 25,67] 0,497	0,24 [-0,54; 1,02]
	Placebo	14	17,17 (24,44)	10	6,75 (9,24)	-5,76 (8,16)		

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

		Baseline		Woche 12		Änderung zu Baseline	Vergleich gegen Placebo	
Subgruppe	Studienarm	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LS-MW (SE)	LS-MW- Differenz ^a [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
Refraktäre MG (Ja, Nein)								
Interaktionstest ^b p = 0,818								
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	14	14,16 (27,41)	12	9,52 (28,79)	-6,69 (8,39)	-4,36 [-28,12; 19,40] 0,723	-0,16 [-1,05; 0,74]
	Placebo	14	28,09 (34,22)	8	10,98 (12,90)	-2,34 (8,81)		
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	14	18,86 (28,59)	13	14,58 (29,34)	-5,84 (7,33)	-4,09 [-23,92; 15,74] 0,691	-0,15 [-0,92; 0,62]
	Placebo	16	17,48 (33,03)	13	7,25 (22,11)	-1,75 (7,40)		
Myasthene Krise vorhanden (Ja, Nein)								
Interaktionstest ^b p = 0,089								
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	7	27,14 (38,61)	7	0,00 (0,00)	-29,56 (8,82)	-10,78 [-35,64; 14,08] 0,401	-0,45 [-1,51; 0,61]
	Placebo	9	30,68 (39,51)	7	4,91 (8,81)	-18,78 (9,34)		
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	21	12,97 (22,97)	18	16,88 (32,69)	9,21 (7,71)	5,65 [-13,93; 25,22] 0,577	0,18 [-0,52; 0,88]
	Placebo	21	18,89 (30,87)	14	10,56 (22,34)	3,56 (7,56)		
Vorherige Thymektomie (Ja, Nein)								
Interaktionstest ^b p = 0,966								
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	16	14,52 (25,70)	13	12,64 (29,76)	1,38 (6,69)	5,35 [-14,60; 25,29] 0,605	0,23 [-0,65; 1,11]
	Placebo	12	13,31 (27,24)	8	3,01 (7,66)	-3,96 (7,78)		
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	12	19,16 (30,89)	12	11,63 (28,55)	-11,85 (9,98)	-7,04 [-28,24; 14,16] 0,523	-0,19 [-0,98; 0,59]
	Placebo	18	28,51 (36,46)	13	12,16 (22,87)	-4,81 (10,60)		
Vorherige Therapie mit Steroiden (Ja, Nein)								
NB								

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

		Baseline		Woche 12		Änderung zu Baseline	Vergleich gegen Placebo	
Subgruppe	Studienarm	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LS-MW (SE)	LS-MW- Differenz ^a [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
Therapie mit Steroiden zu Baseline (Ja, Nein)								
Interaktionstest ^b p = 0,853								
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	22	14,11 (24,73)	20	10,19 (24,30)	-2,26 (6,69)	-3,17 [-22,94; 16,60] 0,756	-0,11 [-0,81; 0,59]
	Placebo	18	15,92 (30,35)	13	8,73 (22,37)	0,90 (7,90)		
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	6	25,31 (37,73)	5	20,00 (44,72)	-7,52 (8,23)	4,89 [-14,49; 24,26] 0,637	0,28 [-0,84; 1,40]
	Placebo	12	32,19 (36,75)	8	8,58 (12,50)	-12,41 (5,97)		
Vorherige Therapie mit Immunsuppressiva ohne Steroide (Ja, Nein)								
NB								
Vorherige Therapie mit IVIG oder SCIG oder PLEX (Ja, Nein)								
Interaktionstest ^b p = 0,988								
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	18	13,74 (25,27)	16	7,77 (24,95)	-5,17 (6,57)	-2,22 [-19,11; 14,67] 0,798	-0,09 [-0,79; 0,62]
	Placebo	23	22,62 (33,37)	15	5,41 (10,00)	-2,95 (6,05)		
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	10	21,50 (32,15)	9	19,95 (34,30)	6,28 (13,33)	8,97 [-31,07; 49,02] 0,711	0,23 [-0,81; 1,26]
	Placebo	7	21,82 (36,33)	6	16,84 (32,07)	-2,69 (15,88)		
Thymomdiagnose (Ja, Nein)								
Interaktionstest ^b p = 0,972								
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	7	9,10 (16,04)	6	8,33 (20,41)	2,94 (7,59)	12,15 [-9,50; 33,80] 0,277	0,66 [-0,56; 1,88]
	Placebo	8	13,45 (31,84)	5	0,00 (0,00)	-9,21 (8,16)		
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	21	18,98 (30,41)	19	13,36 (31,10)	-7,34 (8,55)	-2,32 [-22,12; 17,47] 0,820	-0,06 [-0,73; 0,60]
	Placebo	22	25,70 (34,12)	16	11,38 (20,99)	-5,02 (9,34)		

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

		Baseline		Woche 12		Änderung zu Baseline	Vergleich gegen Placebo	
Subgruppe	Studienarm	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LS-MW (SE)	LS-MW- Differenz ^a [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
Änderung des WPAI: SHP 'Präsentismus' zu Baseline, Woche 12								
Geschlecht (Männlich, Weiblich)								
Interaktionstest ^b p = 0,558								
Männlich	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	7	55,71 (19,88)	7	31,43 (28,54)	-21,65 (9,01)	-12,25 [-33,95; 9,45] 0,285	-0,47 [-1,40; 0,46]
	Placebo	16	45,63 (21,90)	13	36,92 (22,50)	-9,40 (7,47)		
Weiblich	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	19	50,53 (29,34)	15	34,00 (28,74)	-19,37 (7,14)	-7,12 [-27,01; 12,77] 0,489	-0,27 [-1,13; 0,60]
	Placebo	12	58,33 (22,09)	8	35,00 (24,49)	-12,25 (8,78)		
Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)								
NB								
Geografische Region (Nordamerika, Europa, Ostasien)								
NB								
Körpergewicht (< 43 kg, 43 - < 56 kg, 56 - < 77 kg, 77 - < 150 kg, ≥ 150 kg)								
NB								
BMI (< 18,5 kg/m², 18,5 - < 25kg/m², ≥ 25 - < 30 kg/m², ≥ 30 - < 40kg/m², ≥ 40kg/m²)								
NB								
Ethnische Herkunft (Asiatisch, Schwarz, Weiß, Andere/gemischt)								
NB								

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

		Baseline		Woche 12		Änderung zu Baseline	Vergleich gegen Placebo	
Subgruppe	Studienarm	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LS-MW (SE)	LS-MW- Differenz ^a [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
Krankheitsdauer in Jahren (Median = 5,0 Jahre) (< Median, ≥ Median)								
Interaktionstest ^b p = 0,580								
< Median	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	12	54,17 (29,68)	11	40,00 (28,64)	-16,48 (7,03)	-5,32 [-21,93; 11,28] 0,536	-0,24 [-1,04; 0,57]
	Placebo	18	51,67 (23,07)	13	36,15 (21,03)	-11,16 (6,03)		
≥ Median	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	14	50,00 (25,12)	11	26,36 (26,93)	-27,36 (9,20)	-12,76 [-37,29; 11,76] 0,322	-0,41 [-1,33; 0,51]
	Placebo	10	50,00 (22,61)	8	36,25 (26,69)	-14,60 (11,05)		
Stadien chronischer Nierenerkrankung (Normal, Mild, Moderat, Schwer)								
NB								
MGFA Krankheitsklassifikation (Klasse II (IIa, IIb), Klasse III (IIIa, IIIb), Klasse IV (IVa, IVb))								
NB								
Baseline MG-ADL Score (≤ 9, ≥ 10)								
Interaktionstest ^b p = 0,547								
≤ 9	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	10	42,00 (33,60)	7	15,71 (15,12)	-32,27 (6,89)	-20,07 [-36,92; -3,23] 0,032	-1,05 [-2,10; 0,00]
	Placebo	13	46,15 (18,95)	9	34,44 (22,42)	-12,19 (6,58)		
≥ 10	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	16	58,13 (20,40)	15	41,33 (29,24)	-13,84 (7,48)	-4,17 [-22,97; 14,63] 0,667	-0,15 [-0,91; 0,61]
	Placebo	15	55,33 (25,03)	12	37,50 (23,79)	-9,67 (7,84)		
Baseline QMG Score (≤ 17, ≥ 18)								
Interaktionstest ^b p = 0,295								
≤ 17	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	8	46,25 (29,25)	7	30,00 (26,46)	-22,03 (8,87)	-17,37 [-38,63; 3,89] 0,130	-0,74 [-1,71; 0,24]
	Placebo	14	47,86 (25,47)	11	37,27 (22,84)	-4,66 (7,13)		
≥ 18	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	18	54,44 (26,17)	15	34,67 (29,49)	-22,85 (7,49)	-1,92 [-19,61; 15,77] 0,833	-0,07 [-0,87; 0,73]
	Placebo	14	54,29 (19,50)	10	35,00 (23,69)	-20,93 (8,53)		

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

		Baseline		Woche 12		Änderung zu Baseline	Vergleich gegen Placebo	
Subgruppe	Studienarm	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LS-MW (SE)	LS-MW- Differenz ^a [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
Refraktäre MG (Ja, Nein)								
Interaktionstest ^b p = 0,429								
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	13	43,85 (27,25)	10	21,00 (20,25)	-27,54 (7,91)	-24,21 [-46,15; -2,27] 0,044	-1,00 [-1,98; -0,01]
	Placebo	13	50,00 (24,83)	8	37,50 (26,05)	-3,33 (8,22)		
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	13	60,00 (24,83)	12	43,33 (30,25)	-14,80 (5,97)	-2,67 [-18,86; 13,51] 0,749	-0,13 [-0,91; 0,66]
	Placebo	15	52,00 (21,11)	13	35,38 (21,45)	-12,13 (6,08)		
Myasthene Krise vorhanden (Ja, Nein)								
Interaktionstest ^b p = 0,429								
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	6	58,33 (33,12)	6	28,33 (27,87)	-35,60 (9,26)	-10,49 [-34,87; 13,89] 0,416	-0,47 [-1,57; 0,64]
	Placebo	8	46,25 (23,26)	7	34,29 (23,70)	-25,11 (8,46)		
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	20	50,00 (25,34)	16	35,00 (28,75)	-11,52 (6,70)	-5,42 [-20,93; 10,10] 0,499	-0,22 [-0,94; 0,50]
	Placebo	20	53,00 (22,50)	14	37,14 (23,01)	-6,10 (6,08)		
Vorherige Thymektomie (Ja, Nein)								
Interaktionstest ^b p = 0,565								
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	15	50,67 (25,20)	11	31,82 (26,39)	-20,28 (8,14)	-11,82 [-34,23; 10,59] 0,313	-0,46 [-1,38; 0,47]
	Placebo	12	47,50 (21,79)	8	31,25 (25,32)	-8,46 (8,64)		
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	11	53,64 (30,09)	11	34,55 (30,78)	-27,58 (7,65)	-3,17 [-19,39; 13,05] 0,705	-0,11 [-0,92; 0,69]
	Placebo	16	53,75 (23,35)	13	39,23 (21,39)	-24,41 (8,19)		
Vorherige Therapie mit Steroiden (Ja, Nein)								
NB								

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

		Baseline		Woche 12		Änderung zu Baseline	Vergleich gegen Placebo	
Subgruppe	Studienarm	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LS-MW (SE)	LS-MW- Differenz ^a [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
Therapie mit Steroiden zu Baseline (Ja, Nein)								
Interaktionstest ^b p = 0,518								
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	21	49,05 (28,44)	18	31,67 (28,34)	-20,46 (6,05)	-7,44 [-24,20; 9,31] 0,391	-0,30 [-1,01; 0,42]
	Placebo	17	46,47 (22,34)	13	33,85 (21,03)	-13,02 (6,78)		
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	5	64,00 (15,17)	4	40,00 (29,44)	-24,62 (11,54)	-10,80 [-38,07; 16,46] 0,453	-0,49 [-1,71; 0,72]
	Placebo	11	58,18 (21,83)	8	40,00 (26,19)	-13,82 (7,58)		
Vorherige Therapie mit Immunsuppressiva ohne Steroide (Ja, Nein)								
NB								
Vorherige Therapie mit IVIG oder SCIG oder PLEX (Ja, Nein)								
Interaktionstest ^b p = 0,266								
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	17	51,76 (23,25)	14	27,86 (26,65)	-25,16 (6,51)	-14,00 [-30,53; 2,53] 0,107	-0,58 [-1,32; 0,16]
	Placebo	22	49,55 (24,39)	15	36,67 (22,89)	-11,16 (6,16)		
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	9	52,22 (34,20)	8	42,50 (29,64)	-9,32 (6,12)	7,58 [-10,55; 25,71] 0,427	0,44 [-0,64; 1,51]
	Placebo	6	56,67 (13,66)	6	35,00 (24,29)	-16,90 (7,18)		
Thymomdiagnose (Ja, Nein)								
Interaktionstest ^b p = 0,636								
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	7	40,00 (32,15)	6	23,33 (25,03)	-19,35 (11,13)	-7,95 [-38,89; 22,98] 0,620	-0,30 [-1,50; 0,89]
	Placebo	8	53,75 (21,34)	5	26,00 (26,08)	-11,40 (10,98)		
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	19	56,32 (24,09)	16	36,88 (28,92)	-32,36 (7,52)	-4,89 [-19,33; 9,55] 0,512	-0,15 [-0,85; 0,54]
	Placebo	20	50,00 (23,40)	16	39,38 (21,44)	-27,47 (8,37)		

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

		Baseline		Woche 12		Änderung zu Baseline	Vergleich gegen Placebo	
Subgruppe	Studienarm	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LS-MW (SE)	LS-MW-Differenz ^a [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
Änderung des WPAI: SHP 'Absentismus und Präsentismus' zu Baseline, Woche 12								
Geschlecht (Männlich, Weiblich)								
Interaktionstest ^b p = 0,643								
Männlich	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	7	57,84 (22,49)	7	33,66 (27,74)	-21,53 (10,21)	-11,12 [-35,66; 13,42] 0,388	-0,39 [-1,31; 0,54]
	Placebo	16	52,22 (23,55)	13	41,52 (27,70)	-10,41 (8,20)		
Weiblich	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	19	53,01 (30,62)	15	35,55 (31,10)	-21,04 (8,23)	-8,80 [-31,38; 13,79] 0,452	-0,29 [-1,15; 0,58]
	Placebo	12	61,81 (24,95)	8	36,55 (25,18)	-12,25 (9,95)		
Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)								
NB								
Geografische Region (Nordamerika, Europa, Ostasien)								
NB								
Körpergewicht (< 43 kg, 43 - < 56 kg, 56 - < 77 kg, 77 - < 150 kg, ≥ 150 kg)								
NB								
BMI (< 18,5 kg/m², 18,5 - < 25kg/m², ≥ 25 - < 30 kg/m², ≥ 30 - < 40kg/m², ≥ 40kg/m²)								
NB								
Ethnische Herkunft (Asiatisch, Schwarz, Weiß, Andere/gemischt)								
NB								

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

		Baseline		Woche 12		Änderung zu Baseline	Vergleich gegen Placebo	
Subgruppe	Studienarm	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LS-MW (SE)	LS-MW- Differenz ^a [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
Krankheitsdauer in Jahren (Median = 5,0 Jahre) (< Median, ≥ Median)								
Interaktionstest ^b p = 0,627								
< Median	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	12	56,22 (31,36)	11	40,75 (29,67)	-17,70 (8,17)	-10,02 [-29,54; 9,50] 0,325	-0,38 [-1,19; 0,43]
	Placebo	18	55,38 (24,71)	13	40,07 (26,31)	-7,68 (7,06)		
≥ Median	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	14	52,67 (26,52)	11	29,15 (29,37)	-27,23 (10,11)	-9,48 [-35,24; 16,28] 0,480	-0,28 [-1,20; 0,63]
	Placebo	10	58,03 (24,44)	8	38,91 (27,90)	-17,75 (12,09)		
Stadien chronischer Nierenerkrankung (Normal, Mild, Moderat, Schwer)								
NB								
MGFA Krankheitsklassifikation (Klasse II (IIa, IIb), Klasse III (IIIa, IIIb), Klasse IV (IVa, IVb))								
NB								
Baseline MG-ADL Score (≤ 9, ≥ 10)								
Interaktionstest ^b p = 0,651								
≤ 9	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	10	43,34 (34,60)	7	16,86 (15,78)	-33,29 (8,18)	-20,22 [-40,40; -0,04] 0,069	-0,90 [-1,94; 0,13]
	Placebo	13	51,04 (18,81)	9	35,17 (23,79)	-13,07 (7,67)		
≥ 10	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	16	61,16 (22,07)	15	43,39 (30,84)	-14,54 (8,91)	-7,15 [-29,45; 15,15] 0,535	-0,21 [-0,98; 0,55]
	Placebo	15	60,92 (27,87)	12	42,97 (28,48)	-7,39 (9,14)		
Baseline QMG Score (≤ 17, ≥ 18)								
Interaktionstest ^b p = 0,327								
≤ 17	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	8	48,83 (31,76)	7	32,14 (30,53)	-21,52 (11,13)	-18,74 [-45,43; 7,95] 0,190	-0,64 [-1,61; 0,33]
	Placebo	14	52,10 (25,31)	11	40,77 (28,23)	-2,78 (8,81)		
≥ 18	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	18	56,74 (27,26)	15	36,26 (29,88)	-23,63 (8,01)	-2,08 [-20,75; 16,59] 0,829	-0,07 [-0,87; 0,73]
	Placebo	14	60,56 (23,16)	10	38,37 (25,31)	-21,55 (9,13)		

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

		Baseline		Woche 12		Änderung zu Baseline	Vergleich gegen Placebo	
Subgruppe	Studienarm	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LS-MW (SE)	LS-MW- Differenz ^a [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
Refraktäre MG (Ja, Nein)								
Interaktionstest ^b p = 0,636								
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	13	46,37 (29,05)	10	21,43 (21,41)	-30,86 (8,33)	-25,40 [-48,83; -1,96] 0,047	-0,99 [-1,98; -0,01]
	Placebo	13	58,04 (28,27)	8	42,88 (28,49)	-5,46 (8,70)		
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	13	62,25 (26,25)	12	46,22 (31,18)	-13,87 (6,75)	-3,87 [-22,19; 14,44] 0,682	-0,16 [-0,95; 0,63]
	Placebo	15	54,85 (20,95)	13	37,63 (25,73)	-9,99 (6,92)		
Myasthene Krise vorhanden (Ja, Nein)								
Interaktionstest ^b p = 0,400								
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	6	59,67 (34,30)	6	28,33 (27,87)	-40,46 (9,87)	-11,51 [-37,15; 14,13] 0,396	-0,48 [-1,59; 0,62]
	Placebo	8	54,96 (28,03)	7	36,47 (25,34)	-28,95 (8,91)		
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	20	52,70 (27,08)	16	37,43 (30,47)	-9,69 (7,65)	-6,88 [-24,81; 11,04] 0,458	-0,24 [-0,96; 0,48]
	Placebo	20	56,88 (23,26)	14	41,20 (27,47)	-2,81 (6,92)		
Vorherige Thymektomie (Ja, Nein)								
Interaktionstest ^b p = 0,715								
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	15	53,59 (26,79)	11	33,57 (29,40)	-21,74 (9,37)	-11,02 [-36,69; 14,64] 0,410	-0,37 [-1,29; 0,55]
	Placebo	12	52,27 (26,52)	8	32,26 (26,80)	-10,71 (9,82)		
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	11	55,28 (31,58)	11	36,33 (30,80)	-29,44 (9,08)	-5,10 [-23,85; 13,65] 0,600	-0,15 [-0,96; 0,65]
	Placebo	16	59,37 (22,69)	13	44,16 (25,87)	-24,34 (9,96)		
Vorherige Therapie mit Steroiden (Ja, Nein)								
NB								

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

		Baseline		Woche 12		Änderung zu Baseline	Vergleich gegen Placebo	
Subgruppe	Studienarm	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LS-MW (SE)	LS-MW- Differenz ^a [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
Therapie mit Steroiden zu Baseline (Ja, Nein)								
Interaktionstest ^b p = 0,593								
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	21	50,97 (30,22)	18	33,83 (30,14)	-20,70 (6,75)	-7,76 [-26,60; 11,08] 0,426	-0,28 [-0,99; 0,44]
	Placebo	17	50,89 (24,57)	13	37,50 (25,10)	-12,94 (7,58)		
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	5	68,31 (11,83)	4	40,00 (29,44)	-32,13 (11,82)	-19,57 [-47,56; 8,43] 0,194	-0,87 [-2,12; 0,38]
	Placebo	11	64,74 (22,04)	8	43,09 (29,40)	-12,56 (7,77)		
Vorherige Therapie mit Immunsuppressiva ohne Steroide (Ja, Nein)								
NB								
Vorherige Therapie mit IVIG oder SCIG oder PLEX (Ja, Nein)								
Interaktionstest ^b p = 0,431								
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	17	54,38 (24,88)	14	28,73 (27,09)	-27,04 (6,97)	-14,84 [-32,50; 2,81] 0,110	-0,58 [-1,32; 0,17]
	Placebo	22	55,12 (26,66)	15	38,90 (24,94)	-12,19 (6,58)		
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	9	54,18 (35,59)	8	45,83 (31,94)	-7,93 (7,26)	6,11 [-15,65; 27,88] 0,592	0,29 [-0,77; 1,36]
	Placebo	6	60,78 (12,03)	6	41,46 (31,70)	-14,05 (8,57)		
Thymomdiagnose (Ja, Nein)								
Interaktionstest ^b p = 0,676								
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	7	42,18 (35,01)	6	25,83 (30,73)	-22,89 (15,36)	-11,85 [-54,43; 30,73] 0,600	-0,33 [-1,53; 0,86]
	Placebo	8	57,99 (26,19)	5	26,00 (26,08)	-11,04 (14,81)		
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	19	58,78 (25,03)	16	38,37 (29,17)	-33,77 (8,34)	-7,07 [-22,98; 8,84] 0,391	-0,20 [-0,89; 0,50]
	Placebo	20	55,67 (24,03)	16	43,89 (25,59)	-26,70 (9,35)		

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

		Baseline		Woche 12		Änderung zu Baseline	Vergleich gegen Placebo	
Subgruppe	Studienarm	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LS-MW (SE)	LS-MW-Differenz ^a [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
Änderung des WPAI: SHP 'Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten durch die Erkrankung' zu Baseline, Woche 12								
Geschlecht (Männlich, Weiblich)								
Interaktionstest ^b p = 0,946								
Männlich	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	8	55,00 (23,30)	8	43,75 (29,73)	-13,53 (8,27)	-5,34 [-26,28; 15,60] 0,623	-0,22 [-1,10; 0,67]
	Placebo	17	57,06 (22,85)	13	41,54 (23,40)	-8,19 (6,97)		
Weiblich	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	22	57,27 (29,63)	19	42,11 (28,98)	-15,89 (6,66)	-2,34 [-19,86; 15,18] 0,795	-0,08 [-0,85; 0,68]
	Placebo	15	66,00 (20,98)	10	38,00 (26,16)	-13,55 (7,80)		
Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)								
NB								
Geografische Region (Nordamerika, Europa, Ostasien)								
NB								
Körpergewicht (< 43 kg, 43 - < 56 kg, 56 - < 77 kg, 77 - < 150 kg, ≥ 150 kg)								
NB								
BMI (< 18,5 kg/m², 18,5 - < 25kg/m², ≥ 25 - < 30 kg/m², ≥ 30 - < 40kg/m², ≥ 40kg/m²)								
NB								
Ethnische Herkunft (Asiatisch, Schwarz, Weiß, Andere/gemischt)								
NB								

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

		Baseline		Woche 12		Änderung zu Baseline	Vergleich gegen Placebo	
Subgruppe	Studienarm	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LS-MW (SE)	LS-MW- Differenz ^a [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
Krankheitsdauer in Jahren (Median = 5,0 Jahre) (< Median, ≥ Median)								
Interaktionstest ^b p = 0,970								
< Median	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	14	60,00 (26,89)	13	45,38 (25,04)	-14,48 (5,65)	-0,15 [-14,09; 13,80] 0,984	-0,01 [-0,78; 0,76]
	Placebo	19	65,26 (19,82)	13	42,31 (24,55)	-14,33 (5,13)		
≥ Median	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	16	53,75 (28,95)	14	40,00 (32,34)	-13,52 (7,74)	1,29 [-19,89; 22,46] 0,906	0,04 [-0,77; 0,85]
	Placebo	13	55,38 (24,70)	10	37,00 (24,52)	-14,80 (9,75)		
Stadien chronischer Nierenerkrankung (Normal, Mild, Moderat, Schwer)								
NB								
MGFA Krankheitsklassifikation (Klasse II (IIa, IIb), Klasse III (IIIa, IIIb), Klasse IV (IVa, IVb))								
NB								
Baseline MG-ADL Score (≤ 9, ≥ 10)								
Interaktionstest ^b p = 0,646								
≤ 9	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	13	47,69 (28,62)	11	37,27 (26,87)	-11,93 (5,80)	-8,51 [-24,82; 7,81] 0,316	-0,42 [-1,29; 0,45]
	Placebo	16	57,50 (19,49)	10	44,00 (25,03)	-3,43 (6,77)		
≥ 10	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	17	63,53 (25,72)	16	46,25 (30,08)	-13,25 (7,09)	6,01 [-11,25; 23,26] 0,501	0,22 [-0,52; 0,95]
	Placebo	16	65,00 (24,49)	13	36,92 (23,94)	-19,25 (7,32)		
Baseline QMG Score (≤ 17, ≥ 18)								
Interaktionstest ^b p = 0,385								
≤ 17	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	10	55,00 (25,06)	9	43,33 (25,50)	-11,92 (6,02)	-3,25 [-17,76; 11,26] 0,666	-0,18 [-1,07; 0,70]
	Placebo	16	56,88 (27,01)	11	39,09 (24,27)	-8,67 (5,29)		
≥ 18	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	20	57,50 (29,54)	18	42,22 (30,78)	-14,00 (6,78)	5,22 [-12,52; 22,95] 0,568	0,19 [-0,55; 0,92]
	Placebo	16	65,63 (15,48)	12	40,83 (25,03)	-19,22 (7,86)		

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

		Baseline		Woche 12		Änderung zu Baseline	Vergleich gegen Placebo	
Subgruppe	Studienarm	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LS-MW (SE)	LS-MW- Differenz ^a [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
Refraktäre MG (Ja, Nein)								
Interaktionstest ^b p = 0,348								
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	15	55,33 (28,75)	13	33,85 (27,85)	-20,94 (6,56)	-13,03 [-31,56; 5,51] 0,180	-0,57 [-1,41; 0,27]
	Placebo	16	60,63 (24,35)	10	44,00 (27,97)	-7,92 (6,98)		
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	15	58,00 (27,57)	14	50,71 (27,86)	-5,91 (4,91)	11,45 [-1,56; 24,47] 0,097	0,62 [-0,15; 1,39]
	Placebo	16	61,88 (20,40)	13	36,92 (21,36)	-17,36 (5,16)		
Myasthene Krise vorhanden (Ja, Nein)								
Interaktionstest ^b p = 0,954								
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	7	52,86 (36,38)	7	35,71 (32,07)	-20,23 (9,70)	1,98 [-25,73; 29,69] 0,891	0,07 [-0,95; 1,08]
	Placebo	10	56,00 (22,21)	8	36,25 (20,66)	-22,21 (11,48)		
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	23	57,83 (25,40)	20	45,00 (27,82)	-8,70 (5,12)	1,65 [-10,79; 14,08] 0,797	0,08 [-0,59; 0,75]
	Placebo	22	63,64 (22,16)	15	42,00 (26,24)	-10,35 (5,17)		
Vorherige Thymektomie (Ja, Nein)								
Interaktionstest ^b p = 0,902								
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	17	57,65 (24,37)	14	41,43 (29,58)	-14,69 (6,86)	1,41 [-17,90; 20,72] 0,887	0,06 [-0,78; 0,89]
	Placebo	13	59,23 (19,77)	9	33,33 (22,36)	-16,10 (7,67)		
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	13	55,38 (32,56)	13	43,85 (28,73)	-16,27 (6,30)	4,20 [-8,80; 17,21] 0,532	0,17 [-0,58; 0,93]
	Placebo	19	62,63 (24,00)	14	44,29 (25,03)	-20,48 (6,81)		
Vorherige Therapie mit Steroiden (Ja, Nein)								
NB								

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

		Baseline		Woche 12		Änderung zu Baseline	Vergleich gegen Placebo	
Subgruppe	Studienarm	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LS-MW (SE)	LS-MW- Differenz ^a [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
Therapie mit Steroiden zu Baseline (Ja, Nein)								
Interaktionstest ^b p = 0,935								
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	24	53,75 (29,46)	22	41,36 (28,83)	-11,89 (4,78)	2,72 [-11,11; 16,54] 0,702	0,12 [-0,53; 0,78]
	Placebo	20	58,50 (21,10)	15	38,00 (22,10)	-14,61 (5,64)		
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	6	68,33 (16,02)	5	48,00 (30,33)	-18,43 (11,05)	-6,82 [-32,85; 19,20] 0,616	-0,30 [-1,42; 0,83]
	Placebo	12	65,83 (23,92)	8	43,75 (28,75)	-11,61 (7,76)		
Vorherige Therapie mit Immunsuppressiva ohne Steroide (Ja, Nein)								
NB								
Vorherige Therapie mit IVIG oder SCIG oder PLEX (Ja, Nein)								
Interaktionstest ^b p = 0,965								
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	19	52,63 (27,25)	17	38,24 (28,77)	-15,49 (5,90)	-3,15 [-18,86; 12,56] 0,697	-0,13 [-0,81; 0,55]
	Placebo	24	61,25 (23,83)	16	40,00 (23,94)	-12,34 (5,97)		
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	11	63,64 (28,38)	10	50,00 (28,28)	-12,62 (5,88)	6,79 [-10,91; 24,49] 0,464	0,37 [-0,61; 1,34]
	Placebo	8	61,25 (17,27)	7	40,00 (26,46)	-19,41 (6,89)		
Thymomdiagnose (Ja, Nein)								
Interaktionstest ^b p = 0,611								
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	7	45,71 (33,09)	6	23,33 (30,11)	-18,78 (11,06)	6,31 [-24,78; 37,41] 0,699	0,24 [-0,95; 1,43]
	Placebo	8	61,25 (18,08)	5	26,00 (26,08)	-25,10 (11,43)		
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	23	60,00 (25,76)	21	48,10 (26,39)	-12,81 (5,60)	1,06 [-11,59; 13,70] 0,871	0,04 [-0,59; 0,67]
	Placebo	24	61,25 (23,65)	18	43,89 (22,79)	-13,86 (6,66)		
~: Äquivalenzdosis. Eine LS-MW-Differenz < 0 zeigt einen Vorteil für Zilucoplan an.								
a: Es wurde ein MMRM mit Behandlung, Visite, Subgruppe und Subgruppe*Behandlung*Visite als feste Effekte, Woche als Messwiederholung und Patientin bzw. Patient als zufälliger Effekt verwendet.								
b: Der p-Wert des Interaktionstests basiert auf dem Interaktionsterm Subgruppe*Behandlung*Visite.								

Anhang 4-I2: Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Myasthenia gravis Quality of Life 15 Items - Revised – RCT

Tabelle 4-169 (Anhang): Weitere Subgruppenergebnisse für MG-QoL15r Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte), Woche 12 (NRI) [ohne Notfalltherapie] aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS)

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
MG-QoL15r Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte)						
Geschlecht (Männlich, Weiblich)						
Interaktionstest ^c p = 0,928						
Männlich	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	34	17 (50,0)	1,73 [0,69; 4,37]	1,37 [0,81; 2,31]	0,13 [-0,09; 0,36]
	Placebo	41	15 (36,6)	0,244	0,243	0,240
Weiblich	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	52	25 (48,1)	1,79 [0,80; 4,04]	1,41 [0,87; 2,30]	0,14 [-0,05; 0,33]
	Placebo	47	16 (34,0)	0,159	0,166	0,152
Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)						
Interaktionstest ^c p = 0,021						
< 65 Jahre	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	64	34 (53,1)	2,77 [1,33; 5,78]	1,83 [1,16; 2,88]	0,24 [0,07; 0,41]
	Placebo	62	18 (29,0)	0,007	0,009	0,005
≥ 65 Jahre	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	22	8 (36,4)	0,57 [0,18; 1,82]	0,73 [0,37; 1,43]	-0,14 [-0,41; 0,14]
	Placebo	26	13 (50,0)	0,344	0,354	0,337
Geografische Region (Nordamerika, Europa, Ostasien)						
Interaktionstest ^c p = 0,137						
Nordamerika	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	45	21 (46,7)	1,14 [0,50; 2,60]	1,07 [0,68; 1,69]	0,03 [-0,17; 0,24]
	Placebo	46	20 (43,5)	0,760	0,760	0,760
Europa	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	34	17 (50,0)	2,30 [0,84; 6,26]	1,65 [0,89; 3,06]	0,20 [-0,03; 0,43]
	Placebo	33	10 (30,3)	0,103	0,112	0,093
Ostasien	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	7	4 (57,1)	10,67 [0,82; 138,22]	5,14 [0,73; 36,37]	0,46 [0,04; 0,88]
	Placebo	9	1 (11,1)	0,070	0,101	0,032
Körpergewicht (< 43 kg, 43 - < 56 kg, 56 - < 77 kg, 77 - < 150 kg, ≥ 150 kg)						
NA						

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

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
BMI (< 18,5 kg/m ² , 18,5 - < 25kg/m ² , ≥ 25 - < 30 kg/m ² , ≥ 30 - < 40kg/m ² , ≥ 40kg/m ²)						
NA						
Ethnische Herkunft (Asiatisch, Schwarz, Weiß, Andere/Gemischt)						
NA						
Krankheitsdauer in Jahren (Median = 5,0 Jahre) (< Median, ≥ Median)						
Interaktionstest ^c p = 0,054						
< Median	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	40	16 (40,0)	0,95 [0,40; 2,25]	0,97 [0,58; 1,62]	-0,01 [-0,22; 0,20]
	Placebo	46	19 (41,3)	0,902	0,902	0,902
≥ Median	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	46	26 (56,5)	3,25 [1,34; 7,90]	1,98 [1,15; 3,40]	0,28 [0,08; 0,48]
	Placebo	42	12 (28,6)	0,009	0,013	0,006
Stadien chronischer Nierenerkrankung (Normal, Leicht, Moderat, Schwer)						
NA						
MGFA Krankheitsklassifikation (Klasse II (IIa, IIb), Klasse III (IIIa, IIIb), Klasse IV (IVa, IVb))						
NA						
Baseline MG-ADL Score (≤ 9, ≥ 10)						
Interaktionstest ^c p = 0,204						
≤ 9	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	33	20 (60,6)	3,08 [1,13; 8,41]	1,82 [1,04; 3,17]	0,27 [0,04; 0,50]
	Placebo	33	11 (33,3)	0,028	0,035	0,021
≥ 10	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	53	22 (41,5)	1,24 [0,57; 2,70]	1,14 [0,71; 1,83]	0,05 [-0,13; 0,24]
	Placebo	55	20 (36,4)	0,584	0,584	0,583
Baseline QMG Score (≤ 17, ≥ 18)						
Interaktionstest ^c p = 0,918						
≤ 17	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	38	19 (50,0)	1,71 [0,69; 4,28]	1,36 [0,80; 2,29]	0,13 [-0,09; 0,35]
	Placebo	38	14 (36,8)	0,249	0,253	0,243
≥ 18	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	48	23 (47,9)	1,79 [0,79; 4,03]	1,41 [0,87; 2,29]	0,14 [-0,05; 0,33]
	Placebo	50	17 (34,0)	0,163	0,166	0,157

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

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
Refraktäre MG (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,263						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	44	21 (47,7)	2,43 [1,00; 5,92]	1,75 [0,99; 3,10]	0,20 [0,01; 0,40]
	Placebo	44	12 (27,3)	0,050	0,056	0,043
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	42	21 (50,0)	1,32 [0,56; 3,08]	1,16 [0,74; 1,82]	0,07 [-0,14; 0,28]
	Placebo	44	19 (43,2)	0,527	0,527	0,525
Myasthene Krise vorhanden (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,471						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	28	15 (53,6)	1,42 [0,50; 4,03]	1,20 [0,70; 2,03]	0,09 [-0,17; 0,35]
	Placebo	29	13 (44,8)	0,510	0,511	0,508
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	57	27 (47,4)	2,05 [0,96; 4,38]	1,55 [0,97; 2,49]	0,17 [-0,01; 0,34]
	Placebo	59	18 (30,5)	0,064	0,068	0,059
Vorherige Thymektomie (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,264						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	45	22 (48,9)	2,58 [1,02; 6,56]	1,81 [0,98; 3,32]	0,22 [0,01; 0,42]
	Placebo	37	10 (27,0)	0,046	0,056	0,036
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	41	20 (48,8)	1,36 [0,59; 3,11]	1,18 [0,75; 1,87]	0,08 [-0,13; 0,28]
	Placebo	51	21 (41,2)	0,466	0,464	0,465
Vorherige Therapie mit Steroiden (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,789						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	77	36 (46,8)	1,72 [0,89; 3,32]	1,38 [0,93; 2,06]	0,13 [-0,03; 0,28]
	Placebo	74	25 (33,8)	0,106	0,110	0,101
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	9	6 (66,7)	2,67 [0,47; 15,25]	1,56 [0,73; 3,33]	0,24 [-0,16; 0,64]
	Placebo	14	6 (42,9)	0,270	0,255	0,246

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

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
Therapie mit Steroiden zu Baseline (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,738						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	60	27 (45,0)	1,64 [0,76; 3,55]	1,35 [0,84; 2,18]	0,12 [-0,06; 0,30]
	Placebo	51	17 (33,3)	0,212	0,219	0,205
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	26	15 (57,7)	2,24 [0,81; 6,23]	1,52 [0,90; 2,59]	0,20 [-0,05; 0,44]
	Placebo	37	14 (37,8)	0,122	0,117	0,114
Vorherige Therapie mit Immunsuppressiva ohne Steroide (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,521						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	83	41 (49,4)	1,84 [0,98; 3,48]	1,43 [0,98; 2,08]	0,15 [0,00; 0,30]
	Placebo	78	27 (34,6)	0,059	0,063	0,055
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	3	1 (33,3)	0,75 [0,05; 11,31]	0,83 [0,14; 4,90]	-0,07 [-0,68; 0,55]
	Placebo	10	4 (40,0)	0,835	0,840	0,831
Vorherige Therapie mit IVIG oder SCIG oder PLEX (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,522						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	57	27 (47,4)	1,93 [0,92; 4,07]	1,49 [0,95; 2,35]	0,16 [-0,02; 0,33]
	Placebo	63	20 (31,7)	0,082	0,084	0,077
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	29	15 (51,7)	1,36 [0,47; 3,99]	1,18 [0,67; 2,07]	0,08 [-0,19; 0,34]
	Placebo	25	11 (44,0)	0,571	0,575	0,570
Thymomdiagnose (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,263						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	21	12 (57,1)	3,47 [0,90; 13,31]	2,06 [0,90; 4,73]	0,29 [0,00; 0,59]
	Placebo	18	5 (27,8)	0,070	0,089	0,052
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	65	30 (46,2)	1,45 [0,73; 2,89]	1,24 [0,83; 1,86]	0,09 [-0,08; 0,26]
	Placebo	70	26 (37,1)	0,289	0,290	0,287
~: Äquivalenzdosis. Ein OR > 1, ein RR > 1 sowie eine RD > 0 zeigen einen Vorteil für Zilucoplan.						
a: Es wurde eine logistische Regression mit dem fixen Effekt Behandlung und Subgruppe*Behandlung als Interaktionsterm verwendet.						
b: Der p-Wert basiert auf dem Wald Test.						
c: Der p-Wert des Interaktionstests basiert auf dem Interaktionsterm Subgruppe*Behandlung.						

Tabelle 4-170 (Anhang): Weitere Subgruppenergebnisse für Zeit bis zum ersten MG-QoL15r Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Baseline) bis Woche 12 (OC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS)

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Median (Tage) [95%-KI]	HR ^a [95%-KI] p-Wert
Zeit bis zum ersten MG-QoL15r Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte im Vergleich zu Baseline)					
Geschlecht (Männlich, Weiblich)					
Interaktionstest ^b p = 0,515					
Männlich	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	34	22 (64,7)	30,00 [15,00; 63,00]	1,50 [0,81; 2,78] 0,192
	Placebo	41	19 (46,3)	NB [15,00; NB]	
Weiblich	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	52	32 (61,5)	15,00 [9,00; 59,00]	1,96 [1,11; 3,46] 0,021
	Placebo	47	19 (40,4)	NB [57,00; NB]	
Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)					
Interaktionstest ^b p = 0,602					
< 65 Jahre	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	64	41 (64,1)	15,00 [9,00; 30,00]	1,84 [1,12; 3,01] 0,015
	Placebo	62	26 (41,9)	NB [55,00; NB]	
≥ 65 Jahre	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	22	13 (59,1)	30,00 [10,00; NB]	1,47 [0,67; 3,22] 0,337
	Placebo	26	12 (46,2)	NB [28,00; NB]	
Geografische Region (Nordamerika, Europa, Ostasien)					
Interaktionstest ^b p = 0,680					
Nordamerika	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	45	28 (62,2)	18,00 [10,00; 63,00]	1,58 [0,90; 2,79] 0,113
	Placebo	46	21 (45,7)	NB [29,00; NB]	
Europa	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	34	21 (61,8)	29,00 [9,00; NB]	1,76 [0,89; 3,47] 0,101
	Placebo	33	14 (42,4)	NB [30,00; NB]	
Ostasien	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	7	5 (71,4)	10,00 [8,00; NB]	3,28 [0,77; 14,01] 0,108
	Placebo	9	3 (33,3)	NB [14,00; NB]	

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

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Median (Tage) [95%-KI]	HR ^a [95%-KI] p-Wert
Körpergewicht (< 43 kg, 43 - < 56 kg, 56 - < 77 kg, 77 - < 150 kg, ≥ 150 kg)					
NA					
< 43 kg	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	0	0	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
	Placebo	1	1 (100)	NA [NA; NA]	
43 - < 56 kg	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	5	5 (100)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
	Placebo	5	1 (20,0)	NA [NA; NA]	
56 - < 77 kg	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	21	15 (71,4)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
	Placebo	25	11 (44,0)	NA [NA; NA]	
77 - < 150 kg	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	60	34 (56,7)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
	Placebo	54	23 (42,6)	NA [NA; NA]	
≥ 150 kg	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	0	0	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
	Placebo	3	2 (66,7)	NA [NA; NA]	
BMI (< 18,5 kg/m², 18,5 - < 25kg/m², ≥ 25 - < 30 kg/m², ≥ 30 - < 40kg/m², ≥ 40kg/m²)					
NA					
< 18,5 kg/m ²	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	0	0	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
	Placebo	3	2 (66,7)	NA [NA; NA]	
18,5 - < 25kg/m ²	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	17	13 (76,5)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
	Placebo	21	9 (42,9)	NA [NA; NA]	
≥ 25 - < 30 kg/m ²	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	24	16 (66,7)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
	Placebo	25	12 (48,0)	NA [NA; NA]	
≥ 30 - < 40kg/m ²	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	34	19 (55,9)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
	Placebo	29	10 (34,5)	NA [NA; NA]	

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

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen (%)	Median (Tage) [95%-KI]	HR ^a [95%-KI] p-Wert
≥ 40kg/m ²	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	11	6 (54,5)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
	Placebo	10	5 (50,0)	NA [NA; NA]	
Ethnische Herkunft (Asiatisch, Schwarz, Weiß, Andere/Gemischt)					
NA					
Asiatisch	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	7	5 (71,4)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
	Placebo	14	7 (50,0)	NA [NA; NA]	
Schwarz	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	6	4 (66,7)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
	Placebo	7	4 (57,1)	NA [NA; NA]	
Weiß	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	66	40 (60,6)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
	Placebo	62	27 (43,5)	NA [NA; NA]	
Andere/Gemischt	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	3	3 (100)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
	Placebo	2	0 (0,0)	NA [NA; NA]	
Krankheitsdauer in Jahren (Median = 5,0 Jahre) (< Median, ≥ Median)					
Interaktionstest ^b p = 0,016					
< Median	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	40	21 (52,5)	50,00 [16,00; NB]	1,04 [0,57; 1,89] 0,898
	Placebo	46	22 (47,8)	57,00 [15,00; NB]	
≥ Median	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	46	33 (71,7)	15,00 [8,00; 29,00]	3,00 [1,64; 5,48] < 0,001
	Placebo	42	16 (38,1)	NB [57,00; NB]	

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

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Median (Tage) [95%-KI]	HR ^a [95%-KI] p-Wert
Stadien chronischer Nierenerkrankung (Normal, Leicht, Moderat, Schwer)					
NA					
Normal	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	47	30 (63,8)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
	Placebo	50	23 (46,0)	NA [NA; NA]	
Leicht	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	31	18 (58,1)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
	Placebo	30	13 (43,3)	NA [NA; NA]	
Moderat	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	8	6 (75,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
	Placebo	7	2 (28,6)	NA [NA; NA]	
Schwer	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	0	0	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
	Placebo	1	0 (0,0)	NA [NA; NA]	
MGFA Krankheitsklassifikation (Klasse II (IIa, IIb), Klasse III (IIIa, IIIb), Klasse IV (IVa, IVb))					
NA					
Klasse II (IIa, IIb)	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	22	16 (72,7)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
	Placebo	27	15 (55,6)	NA [NA; NA]	
Klasse III (IIIa, IIIb)	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	60	35 (58,3)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
	Placebo	57	21 (36,8)	NA [NA; NA]	
Klasse IV (IVa, IVb)	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	4	3 (75,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
	Placebo	4	2 (50,0)	NA [NA; NA]	

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

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Median (Tage) [95%-KI]	HR ^a [95%-KI] p-Wert
Baseline MG-ADL Score ($\leq 9, \geq 10$)					
Interaktionstest ^b p = 0,372					
≤ 9	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	33	21 (63,6)	30,00 [15,00; NB]	1,39 [0,72; 2,66] 0,323
	Placebo	33	16 (48,5)	57,00 [29,00; NB]	
≥ 10	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	53	33 (62,3)	15,00 [8,00; 50,00]	1,95 [1,13; 3,36] 0,016
	Placebo	55	22 (40,0)	NB [57,00; NB]	
Baseline QMG Score ($\leq 17, \geq 18$)					
Interaktionstest ^b p = 0,301					
≤ 17	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	38	23 (60,5)	30,00 [15,00; NB]	1,40 [0,75; 2,59] 0,287
	Placebo	38	18 (47,4)	57,00 [30,00; NB]	
≥ 18	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	48	31 (64,6)	15,00 [8,00; 29,00]	2,09 [1,19; 3,67] 0,011
	Placebo	50	20 (40,0)	NB [57,00; NB]	
Refraktäre MG (Ja, Nein)					
Interaktionstest ^b p = 0,566					
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	44	27 (61,4)	29,00 [15,00; 59,00]	2,02 [1,08; 3,75] 0,027
	Placebo	44	16 (36,4)	NB [57,00; NB]	
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	42	27 (64,3)	18,00 [9,00; 63,00]	1,57 [0,89; 2,76] 0,119
	Placebo	44	22 (50,0)	57,00 [29,00; NB]	
Myasthene Krise vorhanden (Ja, Nein)					
Interaktionstest ^b p = 0,741					
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	28	19 (67,9)	29,00 [10,00; 55,00]	1,98 [0,96; 4,09] 0,066
	Placebo	29	12 (41,4)	NB [28,00; NB]	
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	57	34 (59,6)	29,00 [10,00; NB]	1,64 [0,98; 2,73] 0,059
	Placebo	59	26 (44,1)	NB [55,00; NB]	

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

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Median (Tage) [95%-KI]	HR ^a [95%-KI] p-Wert
Vorherige Thymektomie (Ja, Nein)					
Interaktionstest ^b p = 0,189					
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	45	29 (64,4)	16,00 [10,00; 30,00]	2,43 [1,26; 4,70] 0,008
	Placebo	37	13 (35,1)	NB [57,00; NB]	
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	41	25 (61,0)	30,00 [9,00; NB]	1,36 [0,78; 2,37] 0,278
	Placebo	51	25 (49,0)	57,00 [29,00; NB]	
Vorherige Therapie mit Steroiden (Ja, Nein)					
Interaktionstest ^b p = 0,538					
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	77	47 (61,0)	29,00 [15,00; 55,00]	1,68 [1,06; 2,64] 0,026
	Placebo	74	31 (41,9)	NB [53,00; NB]	
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	9	7 (77,8)	8,00 [8,00; NB]	2,48 [0,86; 7,21] 0,094
	Placebo	14	7 (50,0)	57,00 [29,00; NB]	
Therapie mit Steroiden zu Baseline (Ja, Nein)					
Interaktionstest ^b p = 0,444					
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	60	37 (61,7)	29,00 [15,00; 63,00]	2,10 [1,19; 3,68] 0,010
	Placebo	51	18 (35,3)	NB [57,00; NB]	
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	26	17 (65,4)	16,00 [8,00; 56,00]	1,52 [0,79; 2,91] 0,208
	Placebo	37	20 (54,1)	57,00 [15,00; NB]	
Vorherige Therapie mit Immunsuppressiva ohne Steroide (Ja, Nein)					
Interaktionstest ^b p = 0,924					
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	83	52 (62,7)	29,00 [15,00; 55,00]	1,82 [1,17; 2,82] 0,008
	Placebo	78	32 (41,0)	NB [57,00; NB]	
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	3	2 (66,7)	23,50 [18,00; NB]	2,45 [0,47; 12,83] 0,288
	Placebo	10	6 (60,0)	43,00 [7,00; NB]	

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

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Median (Tage) [95%-KI]	HR ^a [95%-KI] p-Wert
Vorherige Therapie mit IVIG oder SCIG oder PLEX (Ja, Nein)					
Interaktionstest ^b p = 0,382					
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	57	35 (61,4)	29,00 [15,00; 63,00]	1,98 [1,17; 3,36] 0,011
	Placebo	63	23 (36,5)	NB [57,00; NB]	
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	29	19 (65,5)	15,00 [8,00; 56,00]	1,40 [0,71; 2,76] 0,336
	Placebo	25	15 (60,0)	55,00 [15,00; NB]	
Thymomdiagnose (Ja, Nein)					
Interaktionstest ^b p = 0,594					
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	21	15 (71,4)	16,00 [10,00; 30,00]	2,43 [1,01; 5,82] 0,047
	Placebo	18	8 (44,4)	NB [28,00; NB]	
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	65	39 (60,0)	29,00 [10,00; 63,00]	1,63 [1,01; 2,62] 0,046
	Placebo	70	30 (42,9)	NB [53,00; NB]	
~: Äquivalenzdosis. Ein HR > 1 zeigt einen Vorteil für Zilucoplan an.					
a: Es wurde ein Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung, Subgruppe und Subgruppe*Behandlung als feste Effekte verwendet. Zugehörige p-Werte wurden mit einem Log-Rank-Test berechnet.					
b: Der p-Wert des Interaktionstests basiert auf dem Interaktionsterm Subgruppe*Behandlung.					

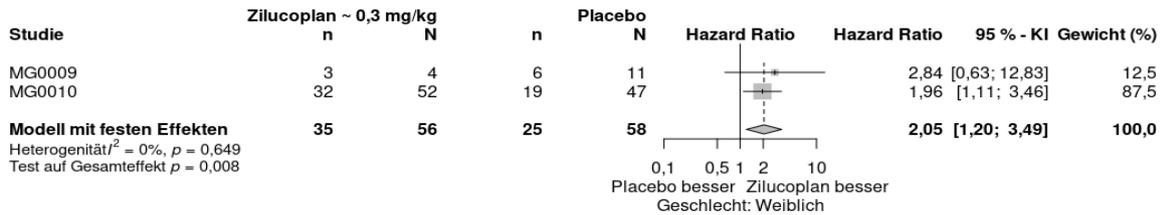
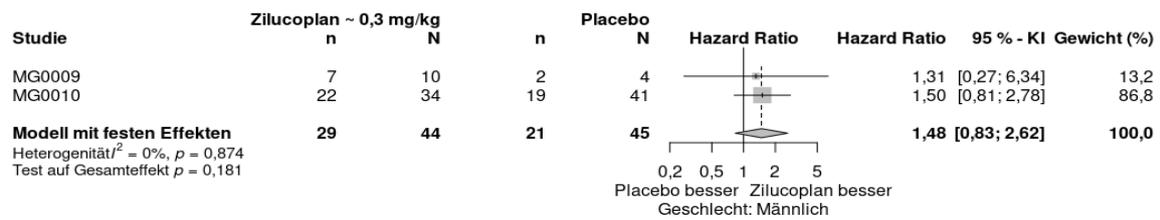


Abbildung 4-68 (Anhang): Forest-Plot (HR [95 %-KI]) für Zeit bis zum ersten MG-QoL15r Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Baseline) nach Subgruppe Geschlecht bis Woche 12 (OC) aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo

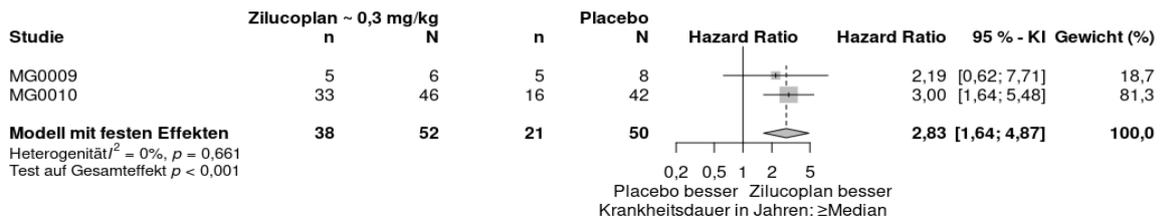
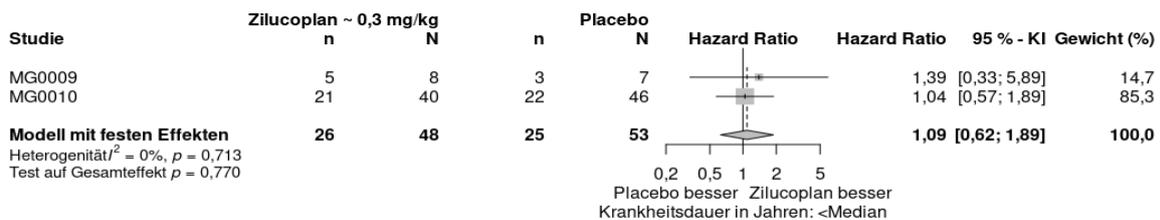


Abbildung 4-69 (Anhang): Forest-Plot (HR [95 %-KI]) für Zeit bis zum ersten MG-QoL15r Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Baseline) nach Subgruppe Krankheitsdauer in Jahren bis Woche 12 (OC) aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo

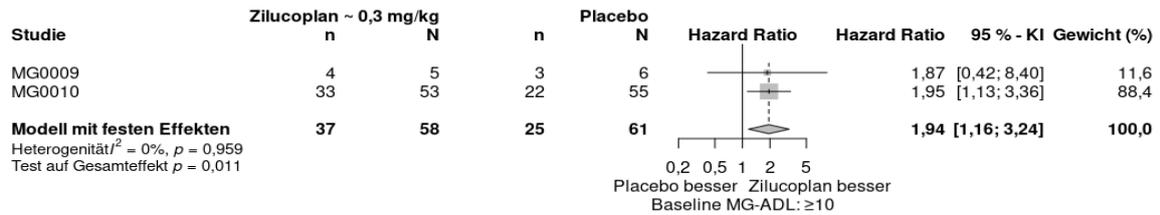
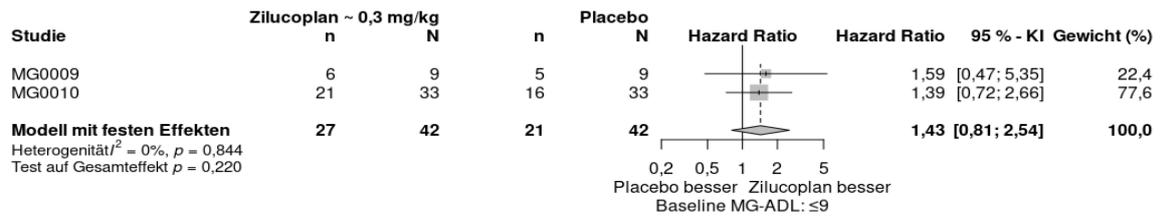


Abbildung 4-70 (Anhang): Forest-Plot (HR [95 %-KI]) für Zeit bis zum ersten MG-QoL15r Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Baseline) nach Subgruppe Baseline MG-ADL Score bis Woche 12 (OC) aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo

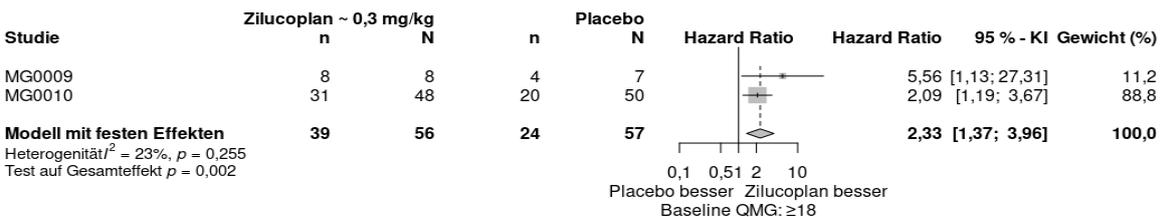
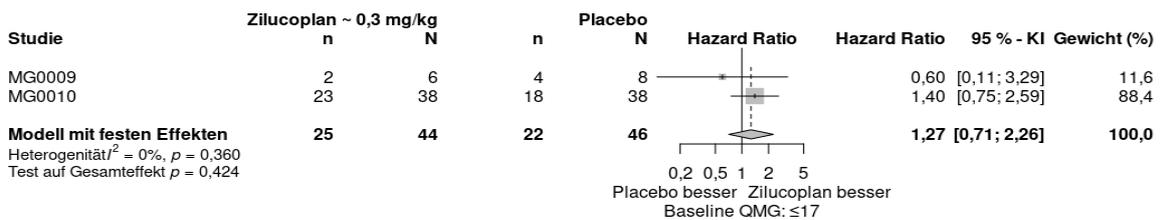


Abbildung 4-71 (Anhang): Forest-Plot (HR [95 %-KI]) für Zeit bis zum ersten MG-QoL15r Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Baseline) nach Subgruppe Baseline QMG Score bis Woche 12 (OC) aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo

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

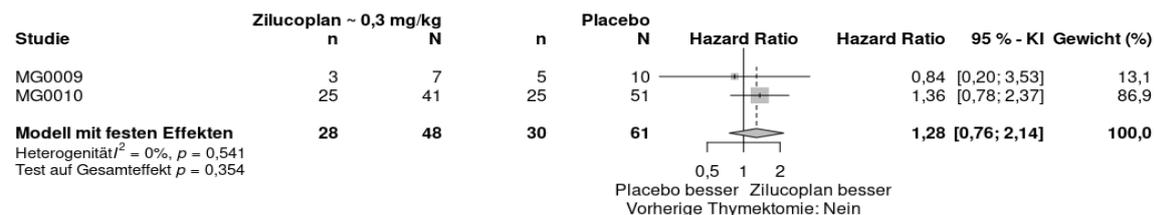
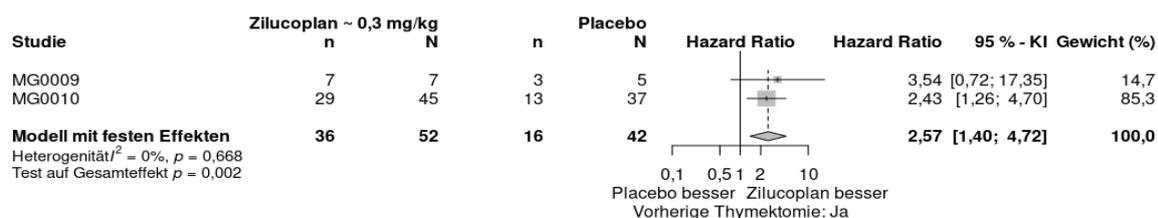


Abbildung 4-72 (Anhang): Forest-Plot (HR [95 %-KI]) für Zeit bis zum ersten MG-QoL15r Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Baseline) nach Subgruppe Vorherige Thymektomie bis Woche 12 (OC) aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo

Tabelle 4-171 (Anhang): Subgruppenergebnisse (ergänzende Auswertung) für Änderung des MG-QoL15r zu Baseline, Woche 12 (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (RS)

Subgruppe	Studienarm	Baseline		Woche 12		Änderung zu Baseline	Vergleich gegen Placebo	
		n	MW (SD)	n	MW (SD)	LS-MW (SE)	LS-MW-Differenz ^a [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
Änderung des MG-QOL15r zu Baseline, Woche 12								
Geschlecht (Männlich, Weiblich)								
Interaktionstest ^b $p = 0,032$								
Männlich	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	34	17,29 (6,06)	32	12,31 (6,96)	-4,50 (1,10)	-1,49 [-4,27; 1,29] 0,297	-0,24 [-0,71; 0,24]
	Placebo	41	17,93 (7,11)	37	14,81 (7,77)	-3,01 (1,02)		
Weiblich	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	52	19,38 (6,79)	46	12,09 (8,56)	-7,19 (1,15)	-3,79 [-6,74; -0,84] 0,014	-0,50 [-0,94; -0,06]
	Placebo	47	19,79 (6,50)	36	14,92 (8,52)	-3,40 (1,20)		

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

		Baseline		Woche 12		Änderung zu Baseline	Vergleich gegen Placebo	
Subgruppe	Studienarm	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LS-MW (SE)	LS-MW- Differenz ^a [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)								
Interaktionstest ^b p = 0,012								
< 65 Jahre	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	64	19,14 (6,46)	59	11,97 (8,01)	-6,84 (0,96)	-3,87 [-6,38; -1,36] 0,003	-0,55 [-0,93; -0,16]
	Placebo	62	18,97 (6,97)	48	15,48 (8,00)	-2,96 (0,98)		
≥ 65 Jahre	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	22	16,86 (6,69)	19	12,84 (7,71)	-3,26 (1,46)	0,41 [-2,84; 3,66] 0,808	0,06 [-0,53; 0,66]
	Placebo	26	18,81 (6,57)	25	13,68 (8,30)	-3,67 (1,35)		
Geografische Region (Nordamerika, Europa, Ostasien)								
Interaktionstest ^b p = 0,102								
Nordamerika	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	45	19,38 (7,02)	40	12,50 (8,21)	-6,88 (1,08)	-2,18 [-5,18; 0,82] 0,158	-0,32 [-0,76; 0,12]
	Placebo	46	19,52 (7,10)	39	14,33 (8,78)	-4,70 (1,08)		
Europa	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	34	18,15 (5,81)	31	12,19 (7,39)	-6,11 (1,05)	-2,78 [-5,73; 0,16] 0,069	-0,48 [-1,00; 0,04]
	Placebo	33	18,73 (6,09)	28	15,04 (7,05)	-3,33 (1,08)		
Ostasien	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	7	15,29 (6,55)	7	10,29 (9,20)	-5,12 (2,33)	-4,99 [-11,35; 1,38] 0,151	-0,85 [-1,98; 0,29]
	Placebo	9	16,56 (8,09)	6	17,50 (8,83)	-0,14 (2,26)		
Körpergewicht (< 43 kg, 43 - < 56 kg, 56 - < 77 kg, 77 - < 150 kg, ≥ 150 kg)								
NB								
BMI (< 18,5 kg/m ² , 18,5 - < 25kg/m ² , ≥ 25 - < 30 kg/m ² , ≥ 30 - < 40kg/m ² , ≥ 40kg/m ²)								
NB								
Ethnische Herkunft (Asiatisch, Schwarz, Weiß, Andere/gemischt)								
NB								

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

		Baseline		Woche 12		Änderung zu Baseline	Vergleich gegen Placebo	
Subgruppe	Studienarm	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LS-MW (SE)	LS-MW- Differenz ^a [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
Krankheitsdauer in Jahren (Median = 5,0 Jahre) (< Median, ≥ Median)								
Interaktionstest ^b p = < 0,001								
< Median	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	40	18,88 (6,25)	38	15,32 (7,60)	-3,44 (1,10)	0,54 [-2,21; 3,30] 0,700	0,08 [-0,37; 0,53]
	Placebo	46	18,74 (6,55)	38	13,84 (8,43)	-3,98 (1,03)		
≥ Median	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	46	18,28 (6,86)	40	9,20 (7,04)	-8,19 (1,04)	-5,99 [-8,61; -3,37] < 0,001	-0,92 [-1,40; -0,44]
	Placebo	42	19,12 (7,18)	35	15,97 (7,68)	-2,20 (1,09)		
Stadien chronischer Nierenerkrankung (Normal, Mild, Moderat, Schwer)								
NB								
MGFA Krankheitsklassifikation (Klasse II (IIa, IIb), Klasse III (IIIa, IIIb), Klasse IV (IVa, IVb))								
NB								
Baseline MG-ADL Score (≤ 9, ≥ 10)								
Interaktionstest ^b p = 0,107								
≤ 9	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	33	15,33 (6,25)	33	9,12 (5,70)	-6,04 (0,98)	-2,62 [-5,21; -0,04] 0,051	-0,48 [-1,01; 0,05]
	Placebo	33	15,52 (6,38)	25	11,76 (6,97)	-3,41 (1,04)		
≥ 10	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	53	20,57 (5,95)	45	14,42 (8,56)	-6,10 (1,16)	-2,70 [-5,58; 0,18] 0,070	-0,35 [-0,76; 0,06]
	Placebo	55	20,96 (6,28)	48	16,48 (8,23)	-3,40 (1,11)		
Baseline QMG Score (≤ 17, ≥ 18)								
Interaktionstest ^b p = 0,045								
≤ 17	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	38	16,76 (5,93)	36	10,72 (6,76)	-5,66 (1,10)	-1,18 [-3,98; 1,61] 0,410	-0,18 [-0,66; 0,29]
	Placebo	38	17,53 (6,18)	32	11,91 (5,47)	-4,48 (1,10)		
≥ 18	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	48	19,98 (6,73)	42	13,43 (8,64)	-6,47 (1,14)	-3,93 [-6,79; -1,07] 0,009	-0,54 [-0,98; -0,10]
	Placebo	50	19,98 (7,14)	41	17,17 (9,06)	-2,54 (1,12)		

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

		Baseline		Woche 12		Änderung zu Baseline	Vergleich gegen Placebo	
Subgruppe	Studienarm	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LS-MW (SE)	LS-MW- Differenz ^a [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
Refraktäre MG (Ja, Nein)								
Interaktionstest ^b p = 0,062								
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	44	18,27 (6,91)	40	11,93 (7,78)	-6,30 (1,01)	-3,79 [-6,55; -1,03] 0,009	-0,61 [-1,09; -0,14]
	Placebo	44	18,93 (6,91)	33	16,45 (7,23)	-2,50 (1,02)		
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	42	18,86 (6,23)	38	12,45 (8,11)	-4,87 (1,62)	-1,82 [-4,81; 1,17] 0,237	-0,18 [-0,63; 0,26]
	Placebo	44	18,91 (6,81)	40	13,55 (8,60)	-3,05 (1,60)		
Myasthene Krise vorhanden (Ja, Nein)								
Interaktionstest ^b p = 0,031								
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	28	18,86 (7,48)	26	11,19 (8,42)	-6,86 (1,42)	-2,15 [-5,91; 1,61] 0,268	-0,30 [-0,85; 0,26]
	Placebo	29	18,66 (6,91)	25	13,28 (7,97)	-4,71 (1,44)		
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	57	18,28 (6,09)	52	12,67 (7,66)	-4,97 (0,92)	-2,50 [-4,80; -0,19] 0,036	-0,39 [-0,78; 0,01]
	Placebo	59	19,05 (6,83)	48	15,69 (8,11)	-2,47 (0,90)		
Vorherige Thymektomie (Ja, Nein)								
Interaktionstest ^b p = 0,029								
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	45	18,91 (5,91)	39	11,49 (7,69)	-6,77 (1,13)	-4,24 [-7,40; -1,09] 0,010	-0,62 [-1,12; -0,13]
	Placebo	37	19,05 (7,18)	28	15,68 (8,95)	-2,52 (1,22)		
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	41	18,17 (7,25)	39	12,87 (8,14)	-5,55 (1,18)	-1,13 [-3,72; 1,46] 0,395	-0,15 [-0,58; 0,28]
	Placebo	51	18,82 (6,62)	45	14,36 (7,57)	-4,42 (1,11)		

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

		Baseline		Woche 12		Änderung zu Baseline	Vergleich gegen Placebo	
Subgruppe	Studienarm	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LS-MW (SE)	LS-MW- Differenz ^a [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
Vorherige Therapie mit Steroiden (Ja, Nein)								
Interaktionstest ^b p = 0,102								
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	77	18,12 (6,69)	69	11,81 (7,90)	-5,87 (0,85)	-2,56 [-4,77; -0,35] 0,025	-0,37 [-0,72; -0,03]
	Placebo	74	18,24 (6,86)	61	14,16 (7,92)	-3,31 (0,86)		
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	9	22,33 (3,61)	9	15,00 (7,73)	-7,19 (1,76)	-3,79 [-8,36; 0,77] 0,119	-0,71 [-1,60; 0,18]
	Placebo	14	22,50 (5,54)	12	18,42 (8,37)	-3,40 (1,56)		
Therapie mit Steroiden zu Baseline (Ja, Nein)								
Interaktionstest ^b p = 0,046								
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	60	17,60 (6,98)	55	11,96 (7,82)	-5,43 (0,92)	-2,21 [-4,78; 0,36] 0,096	-0,33 [-0,73; 0,07]
	Placebo	51	17,82 (6,41)	43	13,84 (7,63)	-3,23 (0,99)		
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	26	20,77 (4,89)	23	12,70 (8,23)	-7,88 (1,36)	-3,81 [-7,28; -0,34] 0,035	-0,59 [-1,15; -0,04]
	Placebo	37	20,43 (7,16)	30	16,33 (8,62)	-4,07 (1,17)		
Vorherige Therapie mit Immunsuppressiva ohne Steroide (Ja, Nein)								
Interaktionstest ^b p = 0,103								
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	83	18,58 (6,66)	76	12,18 (7,97)	-6,05 (0,81)	-2,79 [-4,94; -0,64] 0,012	-0,40 [-0,74; -0,07]
	Placebo	78	18,78 (6,89)	63	14,79 (8,25)	-3,26 (0,84)		
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	3	18,00 (2,65)	2	12,00 (5,66)	-9,47 (4,21)	-4,77 [-13,68; 4,14] 0,324	-0,86 [-2,42; 0,69]
	Placebo	10	20,00 (6,46)	10	15,30 (7,39)	-4,70 (1,73)		

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

		Baseline		Woche 12		Änderung zu Baseline	Vergleich gegen Placebo	
Subgruppe	Studienarm	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LS-MW (SE)	LS-MW- Differenz ^a [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
Vorherige Therapie mit IVIG oder SCIG oder PLEX (Ja, Nein)								
Interaktionstest ^b p = 0,087								
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	57	18,02 (6,65)	52	11,40 (7,98)	-6,35 (0,98)	-3,39 [-5,95; -0,82] 0,011	-0,49 [-0,88; -0,10]
	Placebo	63	18,83 (7,07)	51	15,08 (8,17)	-2,96 (0,95)		
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	29	19,62 (6,34)	26	13,73 (7,64)	-6,62 (2,08)	-1,43 [-4,79; 1,92] 0,406	-0,14 [-0,71; 0,42]
	Placebo	25	19,16 (6,26)	22	14,36 (8,06)	-5,18 (1,95)		
Thymomdiagnose (Ja, Nein)								
Interaktionstest ^b p = 0,084								
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	21	19,10 (6,24)	19	11,42 (7,68)	-7,02 (1,61)	-2,47 [-7,17; 2,22] 0,309	-0,36 [-1,06; 0,33]
	Placebo	18	19,00 (7,53)	14	14,43 (11,49)	-4,54 (1,76)		
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	65	18,38 (6,69)	59	12,42 (8,01)	-5,96 (1,04)	-2,58 [-4,80; -0,36] 0,024	-0,32 [-0,68; 0,04]
	Placebo	70	18,90 (6,68)	59	14,97 (7,18)	-3,38 (1,05)		
~: Äquivalenzdosis. Eine LS-MW-Differenz < 0 zeigt einen Vorteil für Zilucoplan an.								
a: Es wurde ein MMRM mit Behandlung, Visite, Subgruppe und Subgruppe*Behandlung*Visite als feste Effekte, Woche als Messwiederholung und Patientin bzw. Patient als zufälliger Effekt verwendet.								
b: Der p-Wert des Interaktionstests basiert auf dem Interaktionsterm Subgruppe*Behandlung*Visite.								

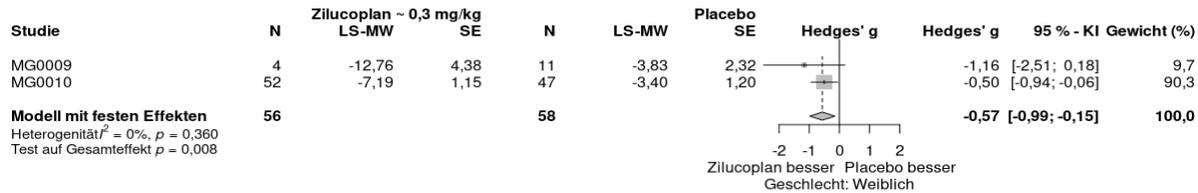
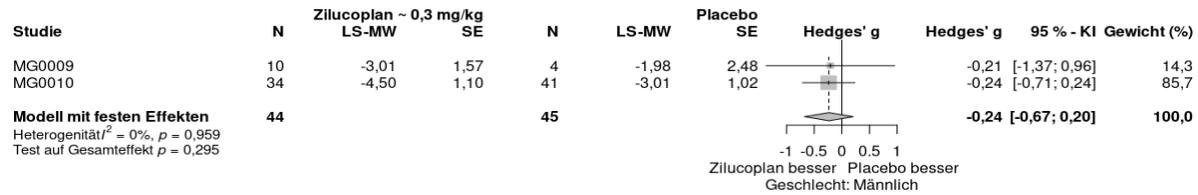


Abbildung 4-73 (Anhang): Forest-Plot (Hedges' g [95 %-KI]) für Änderung des MG-QoL15r zu Baseline nach Subgruppe Geschlecht, Woche 12 (MMRM) aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo

Interaktionstest p = 0,286

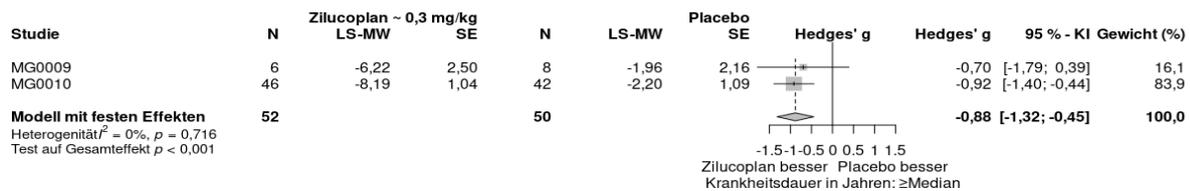
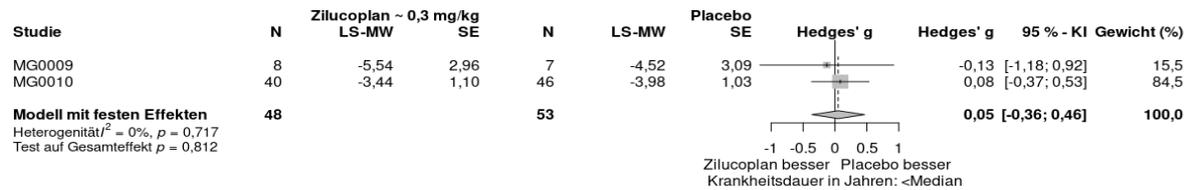


Abbildung 4-74 (Anhang): Forest-Plot (Hedges' g [95 %-KI]) für Änderung des MG-QoL15r zu Baseline nach Subgruppe Krankheitsdauer in Jahren, Woche 12 (MMRM) aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo

Interaktionstest p = 0,002

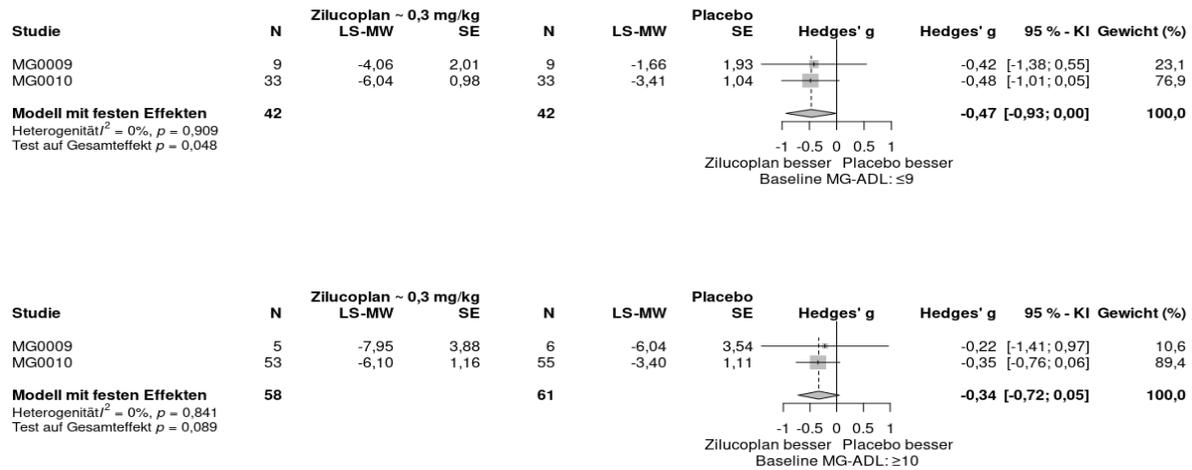


Abbildung 4-75 (Anhang): Forest-Plot (Hedges' g [95 %-KI]) für Änderung des MG-QoL15r zu Baseline nach Subgruppe Baseline MG-ADL Score, Woche 12 (MMRM) aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo
Interaktionstest $p = 0,673$

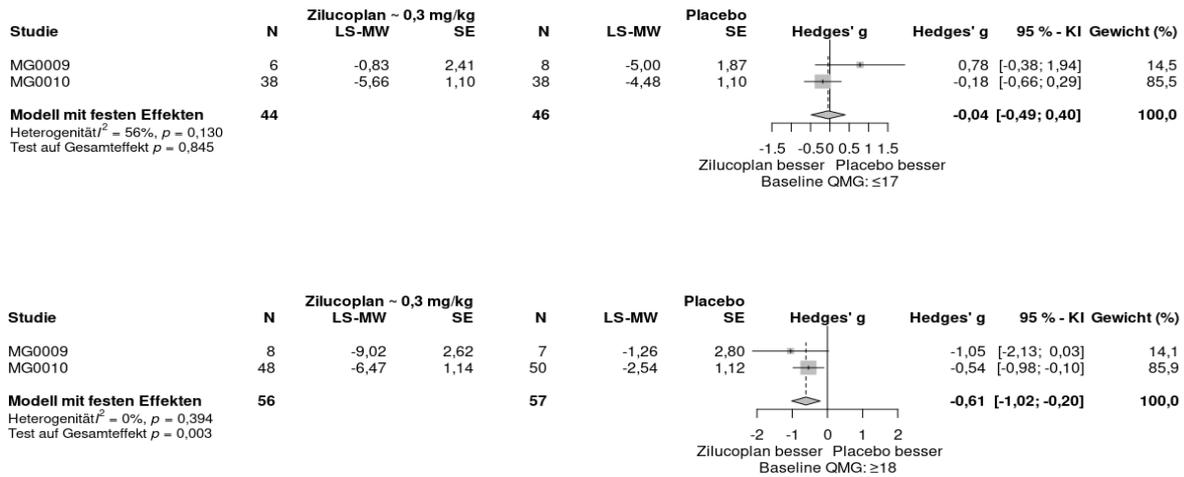


Abbildung 4-76 (Anhang): Forest-Plot (Hedges' g [95 %-KI]) für Änderung des MG-QoL15r zu Baseline nach Subgruppe Baseline QMG Score, Woche 12 (MMRM) aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo
Interaktionstest $p = 0,064$

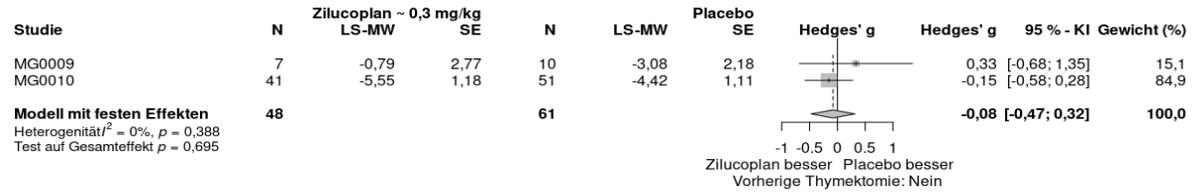
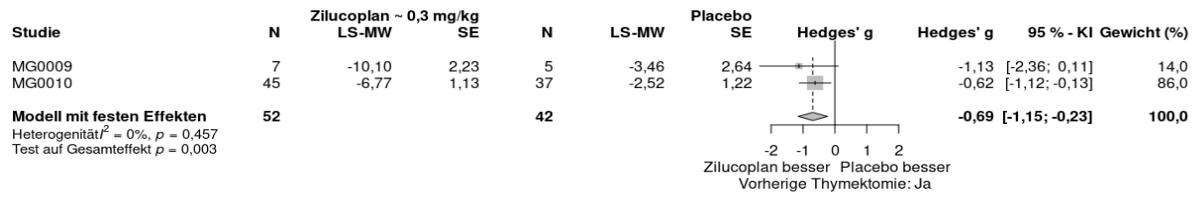


Abbildung 4-77 (Anhang): Forest-Plot (Hedges' g [95 %-KI]) für Änderung des MG-QoL15r zu Baseline nach Subgruppe Vorherige Thymektomie, Woche 12 (MMRM) aus RCT; Zilucoplan vs. Placebo
Interaktionstest p = 0,048

Anhang 4-I3: Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse – RCT**Anhang 4-I3.1: Übersicht der unerwünschten Ereignisse – RCT**

Tabelle 4-172 (Anhang): Weitere Subgruppenergebnisse für Übersicht der UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (SS)

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
UE (Gesamt)						
Geschlecht (Männlich, Weiblich)						
Interaktionstest ^c p = 0,035						
Männlich	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	34	21 (61,8)	0,59 [0,22; 1,57]	0,84 [0,61; 1,17]	-0,11 [-0,33; 0,10]
	Placebo	41	30 (73,2)	0,294	0,304	0,292
Weiblich	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	52	45 (86,5)	3,01 [1,10; 8,23]	1,27 [1,02; 1,59]	0,18 [0,02; 0,35]
	Placebo	47	32 (68,1)	0,031	0,035	0,026
Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)						
Interaktionstest ^c p = 0,805						
< 65 Jahre	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	64	53 (82,8)	1,54 [0,64; 3,68]	1,09 [0,91; 1,31]	0,07 [-0,07; 0,21]
	Placebo	62	47 (75,8)	0,333	0,335	0,330
≥ 65 Jahre	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	22	13 (59,1)	1,06 [0,33; 3,35]	1,02 [0,63; 1,65]	0,01 [-0,27; 0,29]
	Placebo	26	15 (57,7)	0,922	0,922	0,922
Geografische Region (Nordamerika, Europa, Ostasien)						
Interaktionstest ^c p = 0,539						
Nordamerika	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	45	36 (80,0)	1,94 [0,74; 5,03]	1,19 [0,93; 1,52]	0,13 [-0,05; 0,31]
	Placebo	46	31 (67,4)	0,176	0,176	0,167
Europa	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	34	26 (76,5)	0,88 [0,28; 2,77]	0,97 [0,75; 1,26]	-0,02 [-0,22; 0,18]
	Placebo	33	26 (78,8)	0,820	0,820	0,820
Ostasien	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	7	4 (57,1)	1,07 [0,15; 7,82]	1,03 [0,43; 2,45]	0,02 [-0,47; 0,51]
	Placebo	9	5 (55,6)	0,949	0,949	0,949
Körpergewicht (< 43 kg, 43 - < 56 kg, 56 - < 77 kg, 77 - < 150 kg, ≥ 150 kg)						
NA						

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

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
BMI (< 18,5 kg/m ² , 18,5 - < 25kg/m ² , ≥ 25 - < 30 kg/m ² , ≥ 30 - < 40kg/m ² , ≥ 40kg/m ²)						
NA						
Ethnische Herkunft (Asiatisch, Schwarz, Weiß, Andere/gemischt)						
NA						
Krankheitsdauer in Jahren (Median = 5,0 Jahre) (< Median, ≥ Median)						
Interaktionstest ^c p = 0,944						
< Median	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	40	29 (72,5)	1,28 [0,50; 3,23]	1,08 [0,82; 1,42]	0,05 [-0,14; 0,24]
	Placebo	46	31 (67,4)	0,607	0,605	0,605
≥ Median	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	46	37 (80,4)	1,46 [0,54; 3,97]	1,09 [0,87; 1,37]	0,07 [-0,11; 0,24]
	Placebo	42	31 (73,8)	0,460	0,463	0,460
Stadien chronischer Nierenerkrankung (Normal, Mild, Moderat, Schwer)						
NA						
MGFA Krankheitsklassifikation (Klasse II (IIa, IIb), Klasse III (IIIa, IIIb), Klasse IV (IVa, IVb))						
NA						
Baseline MG-ADL Score (≤ 9, ≥ 10)						
Interaktionstest ^c p = 0,985						
≤ 9	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	33	25 (75,8)	1,36 [0,46; 4,04]	1,09 [0,81; 1,46]	0,06 [-0,15; 0,27]
	Placebo	33	23 (69,7)	0,581	0,581	0,580
≥ 10	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	53	41 (77,4)	1,40 [0,59; 3,34]	1,09 [0,87; 1,36]	0,06 [-0,10; 0,23]
	Placebo	55	39 (70,9)	0,445	0,445	0,443
Baseline QMG Score (≤ 17, ≥ 18)						
Interaktionstest ^c p = 0,205						
≤ 17	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	38	30 (78,9)	2,19 [0,79; 6,07]	1,25 [0,93; 1,68]	0,16 [-0,04; 0,36]
	Placebo	38	24 (63,2)	0,133	0,136	0,123
≥ 18	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	48	36 (75,0)	0,95 [0,38; 2,38]	0,99 [0,79; 1,24]	-0,01 [-0,18; 0,16]
	Placebo	50	38 (76,0)	0,908	0,908	0,908

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

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
Refraktäre MG (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,501						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	44	39 (88,6)	2,29 [0,71; 7,38]	1,15 [0,95; 1,39]	0,11 [-0,04; 0,27]
	Placebo	44	34 (77,3)	0,163	0,161	0,152
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	42	27 (64,3)	1,03 [0,43; 2,48]	1,01 [0,74; 1,39]	0,01 [-0,20; 0,21]
	Placebo	44	28 (63,6)	0,950	0,950	0,950
Myasthene Krise vorhanden (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,266						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	28	23 (82,1)	2,42 [0,71; 8,31]	1,25 [0,91; 1,72]	0,17 [-0,06; 0,39]
	Placebo	29	19 (65,5)	0,160	0,160	0,145
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	57	42 (73,7)	1,04 [0,46; 2,37]	1,01 [0,81; 1,26]	0,01 [-0,15; 0,17]
	Placebo	59	43 (72,9)	0,922	0,922	0,922
Vorherige Thymektomie (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,027						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	45	40 (88,9)	3,84 [1,21; 12,21]	1,32 [1,03; 1,68]	0,21 [0,04; 0,39]
	Placebo	37	25 (67,6)	0,023	0,029	0,018
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	41	26 (63,4)	0,66 [0,27; 1,59]	0,87 [0,66; 1,17]	-0,09 [-0,28; 0,10]
	Placebo	51	37 (72,5)	0,350	0,359	0,350
Vorherige Therapie mit Steroiden (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,104						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	77	59 (76,6)	1,67 [0,82; 3,42]	1,16 [0,94; 1,42]	0,10 [-0,04; 0,25]
	Placebo	74	49 (66,2)	0,158	0,161	0,155
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	9	7 (77,8)	0,27 [0,02; 3,52]	0,84 [0,57; 1,22]	-0,15 [-0,45; 0,15]
	Placebo	14	13 (92,9)	0,317	0,358	0,330

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

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
Therapie mit Steroiden zu Baseline (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,772						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	60	45 (75,0)	1,50 [0,66; 3,42]	1,12 [0,88; 1,43]	0,08 [-0,09; 0,25]
	Placebo	51	34 (66,7)	0,335	0,342	0,335
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	26	21 (80,8)	1,35 [0,39; 4,62]	1,07 [0,82; 1,39]	0,05 [-0,15; 0,26]
	Placebo	37	28 (75,7)	0,633	0,626	0,626
Vorherige Therapie mit Immunsuppressiva ohne Steroide (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = NB						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	83	64 (77,1)	1,68 [0,84; 3,38]	1,16 [0,95; 1,41]	0,10 [-0,03; 0,24]
	Placebo	78	52 (66,7)	0,142	0,145	0,139
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	3	2 (66,7)	ND [ND; ND]	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]
	Placebo	10	10 (100)	ND	NB	NB
Vorherige Therapie mit IVIG oder SCIG oder PLEX (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,613						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	57	46 (80,7)	1,67 [0,71; 3,93]	1,13 [0,92; 1,38]	0,09 [-0,06; 0,24]
	Placebo	63	45 (71,4)	0,238	0,235	0,230
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	29	20 (69,0)	1,05 [0,33; 3,31]	1,01 [0,71; 1,46]	0,01 [-0,24; 0,26]
	Placebo	25	17 (68,0)	0,939	0,939	0,939
Thymomdiagnose (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,282						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	21	17 (81,0)	2,70 [0,64; 11,46]	1,32 [0,87; 2,02]	0,20 [-0,08; 0,48]
	Placebo	18	11 (61,1)	0,177	0,193	0,166
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	65	49 (75,4)	1,14 [0,53; 2,47]	1,03 [0,85; 1,26]	0,03 [-0,12; 0,17]
	Placebo	70	51 (72,9)	0,738	0,737	0,737

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

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
COVID-19, Stichtag = 20.03.2020 (< Stichtag, ≥ Stichtag)						
Interaktionstest ^c p = 0,662						
< Stichtag	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	11	8 (72,7)	0,89 [0,11; 7,11]	0,97 [0,57; 1,66]	-0,02 [-0,42; 0,38]
	Placebo	8	6 (75,0)	0,912	0,911	0,911
≥ Stichtag	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	75	58 (77,3)	1,46 [0,71; 3,01]	1,10 [0,91; 1,33]	0,07 [-0,06; 0,21]
	Placebo	80	56 (70,0)	0,302	0,301	0,298
COVID-19 (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,576						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	9	8 (88,9)	3,20 [0,23; 45,19]	1,24 [0,74; 2,10]	0,17 [-0,22; 0,57]
	Placebo	7	5 (71,4)	0,389	0,412	0,383
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	77	58 (75,3)	1,29 [0,64; 2,60]	1,07 [0,88; 1,30]	0,05 [-0,09; 0,19]
	Placebo	81	57 (70,4)	0,485	0,484	0,483
UE differenziert nach Schweregrad						
Milde UE						
Geschlecht (Männlich, Weiblich)						
Interaktionstest ^c p = 0,352						
Männlich	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	34	14 (41,2)	1,09 [0,43; 2,77]	1,06 [0,61; 1,84]	0,02 [-0,20; 0,24]
	Placebo	41	16 (39,0)	0,850	0,850	0,850
Weiblich	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	52	22 (42,3)	1,92 [0,83; 4,46]	1,53 [0,87; 2,68]	0,15 [-0,04; 0,33]
	Placebo	47	13 (27,7)	0,130	0,137	0,122
Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)						
Interaktionstest ^c p = 0,594						
< 65 Jahre	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	64	29 (45,3)	1,62 [0,79; 3,32]	1,34 [0,86; 2,08]	0,11 [-0,06; 0,28]
	Placebo	62	21 (33,9)	0,191	0,195	0,186
≥ 65 Jahre	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	22	7 (31,8)	1,05 [0,31; 3,57]	1,03 [0,45; 2,40]	0,01 [-0,25; 0,27]
	Placebo	26	8 (30,8)	0,938	0,938	0,938

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

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
Geografische Region (Nordamerika, Europa, Ostasien)						
Interaktionstest ^c p = 0,498						
Nordamerika	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	45	21 (46,7)	1,81 [0,77; 4,23]	1,43 [0,85; 2,41]	0,14 [-0,06; 0,34]
	Placebo	46	15 (32,6)	0,172	0,176	0,166
Europa	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	34	13 (38,2)	0,95 [0,36; 2,54]	0,97 [0,53; 1,77]	-0,01 [-0,24; 0,22]
	Placebo	33	13 (39,4)	0,922	0,922	0,922
Ostasien	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	7	2 (28,6)	3,20 [0,23; 45,19]	2,57 [0,29; 22,93]	0,17 [-0,22; 0,57]
	Placebo	9	1 (11,1)	0,389	0,397	0,383
Körpergewicht (< 43 kg, 43 - < 56 kg, 56 - < 77 kg, 77 - < 150 kg, ≥ 150 kg)						
NA						
BMI (< 18,5 kg/m ² , 18,5 - < 25kg/m ² , ≥ 25 - < 30 kg/m ² , ≥ 30 - < 40kg/m ² , ≥ 40kg/m ²)						
NA						
Ethnische Herkunft (Asiatisch, Schwarz, Weiß, Andere/gemischt)						
NA						
Krankheitsdauer in Jahren (Median = 5,0 Jahre) (< Median, ≥ Median)						
Interaktionstest ^c p = 0,590						
< Median	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	40	16 (40,0)	1,69 [0,69; 4,17]	1,42 [0,78; 2,57]	0,12 [-0,08; 0,32]
	Placebo	46	13 (28,3)	0,253	0,254	0,250
≥ Median	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	46	20 (43,5)	1,25 [0,53; 2,93]	1,14 [0,69; 1,90]	0,05 [-0,15; 0,26]
	Placebo	42	16 (38,1)	0,608	0,609	0,607
Stadien chronischer Nierenerkrankung (Normal, Mild, Moderat, Schwer)						
NA						
MGFA Krankheitsklassifikation (Klasse II (IIa, IIb), Klasse III (IIIa, IIIb), Klasse IV (IVa, IVb))						
NA						

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

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
Baseline MG-ADL Score ($\leq 9, \geq 10$)						
Interaktionstest ^c p = 0,428						
≤ 9	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	33	18 (54,5)	2,10 [0,78; 5,63]	1,50 [0,87; 2,60]	0,18 [-0,05; 0,42]
	Placebo	33	12 (36,4)	0,140	0,147	0,131
≥ 10	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	53	18 (34,0)	1,15 [0,51; 2,57]	1,10 [0,64; 1,90]	0,03 [-0,15; 0,21]
	Placebo	55	17 (30,9)	0,735	0,735	0,735
Baseline QMG Score ($\leq 17, \geq 18$)						
Interaktionstest ^c p = 0,357						
≤ 17	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	38	16 (42,1)	2,04 [0,77; 5,36]	1,60 [0,84; 3,06]	0,16 [-0,05; 0,37]
	Placebo	38	10 (26,3)	0,150	0,156	0,141
≥ 18	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	48	20 (41,7)	1,17 [0,52; 2,62]	1,10 [0,67; 1,78]	0,04 [-0,16; 0,23]
	Placebo	50	19 (38,0)	0,711	0,711	0,711
Refraktäre MG (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,493						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	44	19 (43,2)	1,81 [0,75; 4,37]	1,46 [0,83; 2,58]	0,14 [-0,06; 0,34]
	Placebo	44	13 (29,5)	0,186	0,191	0,179
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	42	17 (40,5)	1,19 [0,50; 2,84]	1,11 [0,65; 1,90]	0,04 [-0,16; 0,25]
	Placebo	44	16 (36,4)	0,695	0,695	0,695
Myasthene Krise vorhanden (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,090						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	28	13 (46,4)	3,32 [1,04; 10,66]	2,24 [0,99; 5,08]	0,26 [0,02; 0,49]
	Placebo	29	6 (20,7)	0,044	0,052	0,033
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	57	23 (40,4)	1,06 [0,50; 2,23]	1,04 [0,66; 1,62]	0,01 [-0,16; 0,19]
	Placebo	59	23 (39,0)	0,880	0,880	0,880

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

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
Vorherige Thymektomie (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,304						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	45	21 (46,7)	2,07 [0,83; 5,17]	1,57 [0,87; 2,82]	0,17 [-0,04; 0,38]
	Placebo	37	11 (29,7)	0,120	0,131	0,109
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	41	15 (36,6)	1,06 [0,45; 2,49]	1,04 [0,60; 1,79]	0,01 [-0,18; 0,21]
	Placebo	51	18 (35,3)	0,898	0,898	0,898
Vorherige Therapie mit Steroiden (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,007						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	77	33 (42,9)	2,17 [1,09; 4,33]	1,67 [1,05; 2,66]	0,17 [0,02; 0,32]
	Placebo	74	19 (25,7)	0,028	0,031	0,024
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	9	3 (33,3)	0,20 [0,03; 1,22]	0,47 [0,17; 1,25]	-0,38 [-0,77; 0,01]
	Placebo	14	10 (71,4)	0,081	0,128	0,055
Therapie mit Steroiden zu Baseline (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,023						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	60	26 (43,3)	2,78 [1,20; 6,44]	2,01 [1,10; 3,65]	0,22 [0,05; 0,39]
	Placebo	51	11 (21,6)	0,017	0,022	0,011
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	26	10 (38,5)	0,66 [0,24; 1,83]	0,79 [0,44; 1,42]	-0,10 [-0,35; 0,14]
	Placebo	37	18 (48,6)	0,424	0,434	0,418
Vorherige Therapie mit Immunsuppressiva ohne Steroide (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,179						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	83	35 (42,2)	1,74 [0,91; 3,35]	1,43 [0,93; 2,19]	0,13 [-0,02; 0,27]
	Placebo	78	23 (29,5)	0,095	0,100	0,090
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	3	1 (33,3)	0,33 [0,02; 5,03]	0,56 [0,10; 2,98]	-0,27 [-0,88; 0,35]
	Placebo	10	6 (60,0)	0,427	0,492	0,394

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

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
Vorherige Therapie mit IVIG oder SCIG oder PLEX (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,530						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	57	25 (43,9)	1,68 [0,80; 3,54]	1,38 [0,87; 2,20]	0,12 [-0,05; 0,29]
	Placebo	63	20 (31,7)	0,172	0,174	0,169
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	29	11 (37,9)	1,09 [0,36; 3,29]	1,05 [0,52; 2,12]	0,02 [-0,24; 0,28]
	Placebo	25	9 (36,0)	0,884	0,884	0,883
Thymomdiagnose (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,208						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	21	10 (47,6)	3,18 [0,78; 12,94]	2,14 [0,81; 5,67]	0,25 [-0,03; 0,54]
	Placebo	18	4 (22,2)	0,106	0,125	0,083
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	65	26 (40,0)	1,20 [0,60; 2,41]	1,12 [0,73; 1,73]	0,04 [-0,12; 0,21]
	Placebo	70	25 (35,7)	0,608	0,608	0,608
COVID-19, Stichtag = 20.03.2020 (< Stichtag, ≥ Stichtag)						
Interaktionstest ^c p = 0,348						
< Stichtag	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	11	6 (54,5)	3,60 [0,49; 26,40]	2,18 [0,59; 8,13]	0,30 [-0,12; 0,72]
	Placebo	8	2 (25,0)	0,208	0,245	0,168
≥ Stichtag	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	75	30 (40,0)	1,31 [0,68; 2,52]	1,19 [0,78; 1,79]	0,06 [-0,09; 0,21]
	Placebo	80	27 (33,8)	0,420	0,421	0,420
COVID-19 (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,290						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	9	4 (44,4)	4,80 [0,40; 58,01]	3,11 [0,44; 22,00]	0,30 [-0,11; 0,72]
	Placebo	7	1 (14,3)	0,217	0,255	0,155
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	77	32 (41,6)	1,35 [0,71; 2,56]	1,20 [0,81; 1,79]	0,07 [-0,08; 0,22]
	Placebo	81	28 (34,6)	0,366	0,367	0,365

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

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
UE differenziert nach Schweregrad						
Moderate UE						
Geschlecht (Männlich, Weiblich)						
Interaktionstest ^c p = 0,067						
Männlich	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	34	4 (11,8)	0,36 [0,10; 1,27]	0,44 [0,15; 1,25]	-0,15 [-0,32; 0,02]
	Placebo	41	11 (26,8)	0,113	0,124	0,089
Weiblich	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	52	16 (30,8)	1,45 [0,59; 3,56]	1,31 [0,68; 2,54]	0,07 [-0,10; 0,25]
	Placebo	47	11 (23,4)	0,412	0,415	0,408
Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)						
Interaktionstest ^c p = 0,022						
< 65 Jahre	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	64	19 (29,7)	1,32 [0,60; 2,92]	1,23 [0,69; 2,19]	0,05 [-0,10; 0,21]
	Placebo	62	15 (24,2)	0,488	0,489	0,486
≥ 65 Jahre	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	22	1 (4,5)	0,13 [0,01; 1,15]	0,17 [0,02; 1,27]	-0,22 [-0,42; -0,03]
	Placebo	26	7 (26,9)	0,066	0,084	0,022
Geografische Region (Nordamerika, Europa, Ostasien)						
Interaktionstest ^c p = 0,556						
Nordamerika	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	45	8 (17,8)	0,61 [0,22; 1,68]	0,68 [0,31; 1,51]	-0,08 [-0,25; 0,09]
	Placebo	46	12 (26,1)	0,341	0,344	0,335
Europa	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	34	10 (29,4)	1,30 [0,44; 3,85]	1,21 [0,55; 2,69]	0,05 [-0,16; 0,26]
	Placebo	33	8 (24,2)	0,634	0,634	0,632
Ostasien	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	7	2 (28,6)	1,40 [0,14; 13,57]	1,29 [0,24; 6,99]	0,06 [-0,37; 0,49]
	Placebo	9	2 (22,2)	0,772	0,771	0,773
Körpergewicht (< 43 kg, 43 - < 56 kg, 56 - < 77 kg, 77 - < 150 kg, ≥ 150 kg)						
NA						
BMI (< 18,5 kg/m², 18,5 - < 25kg/m², ≥ 25 - < 30 kg/m², ≥ 30 - < 40kg/m², ≥ 40kg/m²)						
NA						

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

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
Ethnische Herkunft (Asiatisch, Schwarz, Weiß, Andere/gemischt)						
NA						
Krankheitsdauer in Jahren (Median = 5,0 Jahre) (< Median, ≥ Median)						
Interaktionstest ^c p = 0,320						
< Median	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	40	8 (20,0)	0,63 [0,23; 1,74]	0,71 [0,33; 1,53]	-0,08 [-0,26; 0,10]
	Placebo	46	13 (28,3)	0,376	0,380	0,368
≥ Median	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	46	12 (26,1)	1,29 [0,48; 3,48]	1,22 [0,57; 2,59]	0,05 [-0,13; 0,22]
	Placebo	42	9 (21,4)	0,609	0,610	0,607
Stadien chronischer Nierenerkrankung (Normal, Mild, Moderat, Schwer)						
NA						
MGFA Krankheitsklassifikation (Klasse II (IIa, IIb), Klasse III (IIIa, IIIb), Klasse IV (IVa, IVb))						
NA						
Baseline MG-ADL Score (≤ 9, ≥ 10)						
Interaktionstest ^c p = 0,334						
≤ 9	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	33	5 (15,2)	0,56 [0,16; 1,93]	0,63 [0,23; 1,71]	-0,09 [-0,28; 0,10]
	Placebo	33	8 (24,2)	0,357	0,361	0,350
≥ 10	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	53	15 (28,3)	1,16 [0,49; 2,71]	1,11 [0,60; 2,07]	0,03 [-0,14; 0,20]
	Placebo	55	14 (25,5)	0,739	0,739	0,739
Baseline QMG Score (≤ 17, ≥ 18)						
Interaktionstest ^c p = 0,793						
≤ 17	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	38	10 (26,3)	1,00 [0,36; 2,78]	1,00 [0,47; 2,12]	0,00 [-0,20; 0,20]
	Placebo	38	10 (26,3)	1,000	1,000	1,000
≥ 18	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	48	10 (20,8)	0,83 [0,32; 2,16]	0,87 [0,41; 1,82]	-0,03 [-0,20; 0,13]
	Placebo	50	12 (24,0)	0,707	0,708	0,707

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

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
Refraktäre MG (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,450						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	44	14 (31,8)	1,11 [0,45; 2,76]	1,08 [0,57; 2,02]	0,02 [-0,17; 0,22]
	Placebo	44	13 (29,5)	0,817	0,817	0,817
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	42	6 (14,3)	0,65 [0,21; 2,01]	0,70 [0,27; 1,79]	-0,06 [-0,22; 0,10]
	Placebo	44	9 (20,5)	0,453	0,455	0,448
Myasthene Krise vorhanden (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,916						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	28	7 (25,0)	0,87 [0,27; 2,85]	0,91 [0,38; 2,17]	-0,03 [-0,25; 0,20]
	Placebo	29	8 (27,6)	0,825	0,825	0,824
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	57	13 (22,8)	0,95 [0,40; 2,25]	0,96 [0,50; 1,86]	-0,01 [-0,16; 0,14]
	Placebo	59	14 (23,7)	0,907	0,907	0,906
Vorherige Thymektomie (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,012						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	45	15 (33,3)	2,14 [0,76; 6,00]	1,76 [0,80; 3,86]	0,14 [-0,04; 0,33]
	Placebo	37	7 (18,9)	0,147	0,157	0,130
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	41	5 (12,2)	0,33 [0,11; 1,01]	0,41 [0,16; 1,05]	-0,17 [-0,33; -0,01]
	Placebo	51	15 (29,4)	0,053	0,062	0,035
Vorherige Therapie mit Steroiden (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,213						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	77	17 (22,1)	0,77 [0,36; 1,61]	0,82 [0,47; 1,43]	-0,05 [-0,19; 0,09]
	Placebo	74	20 (27,0)	0,480	0,481	0,480
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	9	3 (33,3)	3,00 [0,39; 23,07]	2,33 [0,48; 11,34]	0,19 [-0,17; 0,55]
	Placebo	14	2 (14,3)	0,291	0,294	0,298

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

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
Therapie mit Steroiden zu Baseline (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,065						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	60	13 (21,7)	0,55 [0,24; 1,29]	0,65 [0,35; 1,21]	-0,12 [-0,28; 0,05]
	Placebo	51	17 (33,3)	0,170	0,172	0,169
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	26	7 (26,9)	2,36 [0,66; 8,48]	1,99 [0,71; 5,59]	0,13 [-0,07; 0,34]
	Placebo	37	5 (13,5)	0,189	0,191	0,195
Vorherige Therapie mit Immunsuppressiva ohne Steroide (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,186						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	83	20 (24,1)	0,99 [0,48; 2,03]	0,99 [0,57; 1,71]	0,00 [-0,14; 0,13]
	Placebo	78	19 (24,4)	0,969	0,969	0,969
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	3	0	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]
	Placebo	10	3 (30,0)	ND	ND	ND
Vorherige Therapie mit IVIG oder SCIG oder PLEX (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,846						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	57	13 (22,8)	0,87 [0,37; 2,01]	0,90 [0,47; 1,70]	-0,03 [-0,18; 0,13]
	Placebo	63	16 (25,4)	0,741	0,741	0,740
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	29	7 (24,1)	1,01 [0,29; 3,52]	1,01 [0,39; 2,60]	0,00 [-0,23; 0,23]
	Placebo	25	6 (24,0)	0,991	0,991	0,991
Thymomdiagnose (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,212						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	21	5 (23,8)	2,50 [0,42; 14,83]	2,14 [0,47; 9,74]	0,13 [-0,11; 0,36]
	Placebo	18	2 (11,1)	0,313	0,324	0,285
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	65	15 (23,1)	0,75 [0,35; 1,63]	0,81 [0,45; 1,44]	-0,05 [-0,20; 0,09]
	Placebo	70	20 (28,6)	0,467	0,469	0,465

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

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
COVID-19, Stichtag = 20.03.2020 (< Stichtag, ≥ Stichtag)						
Interaktionstest ^c p = 0,132						
< Stichtag	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	11	1 (9,1)	0,17 [0,01; 2,04]	0,24 [0,03; 1,92]	-0,28 [-0,66; 0,09]
	Placebo	8	3 (37,5)	0,161	0,180	0,139
≥ Stichtag	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	75	19 (25,3)	1,09 [0,52; 2,27]	1,07 [0,61; 1,85]	0,02 [-0,12; 0,15]
	Placebo	80	19 (23,8)	0,819	0,819	0,819
COVID-19 (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,391						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	9	1 (11,1)	0,31 [0,02; 4,41]	0,39 [0,04; 3,47]	-0,17 [-0,57; 0,22]
	Placebo	7	2 (28,6)	0,389	0,397	0,383
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	77	19 (24,7)	1,00 [0,48; 2,06]	1,00 [0,58; 1,72]	0,00 [-0,13; 0,13]
	Placebo	81	20 (24,7)	0,998	0,998	0,998
UE differenziert nach Schweregrad						
Schwere UE						
Geschlecht (Männlich, Weiblich)						
Interaktionstest ^c p = 0,646						
Männlich	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	34	3 (8,8)	1,23 [0,23; 6,51]	1,21 [0,26; 5,59]	0,02 [-0,11; 0,14]
	Placebo	41	3 (7,3)	0,811	0,811	0,812
Weiblich	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	52	7 (13,5)	0,76 [0,25; 2,28]	0,79 [0,31; 2,01]	-0,04 [-0,18; 0,11]
	Placebo	47	8 (17,0)	0,622	0,623	0,623
Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)						
Interaktionstest ^c p = < 0,001						
< 65 Jahre	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	64	5 (7,8)	0,39 [0,13; 1,21]	0,44 [0,16; 1,19]	-0,10 [-0,21; 0,02]
	Placebo	62	11 (17,7)	0,103	0,107	0,092
≥ 65 Jahre	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	22	5 (22,7)	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]
	Placebo	26	0	ND	ND	ND

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

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
Geografische Region (Nordamerika, Europa, Ostasien)						
Interaktionstest ^c p = 0,125						
Nordamerika	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	45	7 (15,6)	1,93 [0,52; 7,13]	1,79 [0,56; 5,69]	0,07 [-0,06; 0,20]
	Placebo	46	4 (8,7)	0,322	0,325	0,314
Europa	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	34	3 (8,8)	0,54 [0,12; 2,48]	0,58 [0,15; 2,24]	-0,06 [-0,22; 0,09]
	Placebo	33	5 (15,2)	0,430	0,432	0,424
Ostasien	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	7	0	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]
	Placebo	9	2 (22,2)	ND	ND	ND
Körpergewicht (< 43 kg, 43 - < 56 kg, 56 - < 77 kg, 77 - < 150 kg, ≥ 150 kg)						
NA						
BMI (< 18,5 kg/m ² , 18,5 - < 25kg/m ² , ≥ 25 - < 30 kg/m ² , ≥ 30 - < 40kg/m ² , ≥ 40kg/m ²)						
NA						
Ethnische Herkunft (Asiatisch, Schwarz, Weiß, Andere/gemischt)						
NA						
Krankheitsdauer in Jahren (Median = 5,0 Jahre) (< Median, ≥ Median)						
Interaktionstest ^c p = 0,615						
< Median	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	40	5 (12,5)	1,17 [0,31; 4,38]	1,15 [0,36; 3,69]	0,02 [-0,12; 0,15]
	Placebo	46	5 (10,9)	0,814	0,814	0,815
≥ Median	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	46	5 (10,9)	0,73 [0,21; 2,60]	0,76 [0,25; 2,31]	-0,03 [-0,17; 0,10]
	Placebo	42	6 (14,3)	0,629	0,630	0,630
Stadien chronischer Nierenerkrankung (Normal, Mild, Moderat, Schwer)						
NA						
MGFA Krankheitsklassifikation (Klasse II (IIa, IIb), Klasse III (IIIa, IIIb), Klasse IV (IVa, IVb))						
NA						

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

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
Baseline MG-ADL Score ($\leq 9, \geq 10$)						
Interaktionstest ^c p = 0,653						
≤ 9	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	33	2 (6,1)	0,65 [0,10; 4,14]	0,67 [0,12; 3,73]	-0,03 [-0,16; 0,10]
	Placebo	33	3 (9,1)	0,644	0,645	0,641
≥ 10	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	53	8 (15,1)	1,04 [0,36; 3,02]	1,04 [0,42; 2,56]	0,01 [-0,13; 0,14]
	Placebo	55	8 (14,5)	0,936	0,936	0,936
Baseline QMG Score ($\leq 17, \geq 18$)						
Interaktionstest ^c p = 0,893						
≤ 17	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	38	4 (10,5)	1,00 [0,23; 4,33]	1,00 [0,27; 3,71]	0,00 [-0,14; 0,14]
	Placebo	38	4 (10,5)	1,000	1,000	1,000
≥ 18	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	48	6 (12,5)	0,88 [0,27; 2,83]	0,89 [0,32; 2,47]	-0,02 [-0,15; 0,12]
	Placebo	50	7 (14,0)	0,827	0,827	0,827
Refraktäre MG (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,479						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	44	6 (13,6)	0,71 [0,22; 2,25]	0,75 [0,28; 1,98]	-0,05 [-0,20; 0,11]
	Placebo	44	8 (18,2)	0,561	0,562	0,559
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	42	4 (9,5)	1,44 [0,30; 6,85]	1,40 [0,33; 5,87]	0,03 [-0,09; 0,14]
	Placebo	44	3 (6,8)	0,648	0,648	0,647
Myasthene Krise vorhanden (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,556						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	28	3 (10,7)	0,58 [0,12; 2,68]	0,62 [0,16; 2,36]	-0,07 [-0,24; 0,11]
	Placebo	29	5 (17,2)	0,482	0,485	0,475
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	57	6 (10,5)	1,04 [0,31; 3,43]	1,04 [0,35; 3,02]	0,00 [-0,11; 0,11]
	Placebo	59	6 (10,2)	0,950	0,950	0,950

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

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
Vorherige Thymektomie (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,096						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	45	4 (8,9)	0,42 [0,11; 1,56]	0,47 [0,15; 1,48]	-0,10 [-0,25; 0,05]
	Placebo	37	7 (18,9)	0,194	0,198	0,193
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	41	6 (14,6)	2,01 [0,53; 7,68]	1,87 [0,56; 6,17]	0,07 [-0,06; 0,20]
	Placebo	51	4 (7,8)	0,305	0,307	0,309
Vorherige Therapie mit Steroiden (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,680						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	77	9 (11,7)	0,85 [0,32; 2,22]	0,86 [0,37; 2,01]	-0,02 [-0,12; 0,09]
	Placebo	74	10 (13,5)	0,736	0,736	0,736
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	9	1 (11,1)	1,62 [0,09; 29,78]	1,56 [0,11; 21,85]	0,04 [-0,21; 0,29]
	Placebo	14	1 (7,1)	0,744	0,743	0,752
Therapie mit Steroiden zu Baseline (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,724						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	60	6 (10,0)	0,83 [0,25; 2,76]	0,85 [0,29; 2,47]	-0,02 [-0,13; 0,10]
	Placebo	51	6 (11,8)	0,766	0,766	0,767
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	26	4 (15,4)	1,16 [0,28; 4,83]	1,14 [0,34; 3,84]	0,02 [-0,16; 0,20]
	Placebo	37	5 (13,5)	0,835	0,834	0,836
Vorherige Therapie mit Immunsuppressiva ohne Steroide (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,322						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	83	9 (10,8)	0,83 [0,32; 2,16]	0,85 [0,36; 1,97]	-0,02 [-0,12; 0,08]
	Placebo	78	10 (12,8)	0,698	0,698	0,698
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	3	1 (33,3)	4,50 [0,19; 106,82]	3,33 [0,29; 38,75]	0,23 [-0,33; 0,80]
	Placebo	10	1 (10,0)	0,352	0,336	0,418

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

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
Vorherige Therapie mit IVIG oder SCIG oder PLEX (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,902						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	57	8 (14,0)	0,98 [0,35; 2,74]	0,98 [0,41; 2,37]	0,00 [-0,13; 0,12]
	Placebo	63	9 (14,3)	0,969	0,969	0,969
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	29	2 (6,9)	0,85 [0,11; 6,53]	0,86 [0,13; 5,68]	-0,01 [-0,15; 0,13]
	Placebo	25	2 (8,0)	0,877	0,877	0,878
Thymomdiagnose (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,104						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	21	2 (9,5)	0,27 [0,05; 1,63]	0,34 [0,08; 1,56]	-0,18 [-0,42; 0,06]
	Placebo	18	5 (27,8)	0,155	0,166	0,139
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	65	8 (12,3)	1,50 [0,49; 4,57]	1,44 [0,53; 3,92]	0,04 [-0,07; 0,14]
	Placebo	70	6 (8,6)	0,479	0,480	0,479
COVID-19, Stichtag = 20.03.2020 (< Stichtag, ≥ Stichtag)						
Interaktionstest ^c p = 0,843						
< Stichtag	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	11	1 (9,1)	0,70 [0,04; 13,18]	0,73 [0,05; 9,97]	-0,03 [-0,32; 0,25]
	Placebo	8	1 (12,5)	0,812	0,812	0,815
≥ Stichtag	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	75	9 (12,0)	0,95 [0,37; 2,50]	0,96 [0,41; 2,23]	-0,01 [-0,11; 0,10]
	Placebo	80	10 (12,5)	0,924	0,924	0,924
COVID-19 (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,690						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	9	3 (33,3)	1,25 [0,15; 10,70]	1,17 [0,26; 5,19]	0,05 [-0,41; 0,50]
	Placebo	7	2 (28,6)	0,839	0,840	0,837
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	77	7 (9,1)	0,80 [0,28; 2,27]	0,82 [0,32; 2,09]	-0,02 [-0,11; 0,07]
	Placebo	81	9 (11,1)	0,674	0,675	0,673

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

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
SUE						
Geschlecht (Männlich, Weiblich)						
Interaktionstest ^c p = 0,402						
Männlich	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	34	2 (5,9)	0,45 [0,08; 2,48]	0,48 [0,10; 2,33]	-0,06 [-0,19; 0,06]
	Placebo	41	5 (12,2)	0,359	0,364	0,332
Weiblich	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	52	9 (17,3)	1,02 [0,36; 2,91]	1,02 [0,43; 2,42]	0,00 [-0,15; 0,15]
	Placebo	47	8 (17,0)	0,970	0,970	0,970
Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)						
Interaktionstest ^c p = 0,038						
< 65 Jahre	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	64	7 (10,9)	0,51 [0,19; 1,40]	0,57 [0,24; 1,34]	-0,08 [-0,21; 0,04]
	Placebo	62	12 (19,4)	0,192	0,196	0,185
≥ 65 Jahre	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	22	4 (18,2)	5,56 [0,57; 53,96]	4,73 [0,57; 39,24]	0,14 [-0,03; 0,32]
	Placebo	26	1 (3,8)	0,139	0,150	0,113
Geografische Region (Nordamerika, Europa, Ostasien)						
Interaktionstest ^c p = 0,432						
Nordamerika	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	45	6 (13,3)	1,62 [0,42; 6,16]	1,53 [0,46; 5,07]	0,05 [-0,08; 0,17]
	Placebo	46	4 (8,7)	0,482	0,484	0,479
Europa	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	34	4 (11,8)	0,60 [0,15; 2,36]	0,65 [0,20; 2,09]	-0,06 [-0,23; 0,11]
	Placebo	33	6 (18,2)	0,464	0,466	0,461
Ostasien	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	7	1 (14,3)	0,33 [0,03; 4,19]	0,43 [0,06; 3,28]	-0,19 [-0,59; 0,21]
	Placebo	9	3 (33,3)	0,395	0,415	0,354
Körpergewicht (< 43 kg, 43 - < 56 kg, 56 - < 77 kg, 77 - < 150 kg, ≥ 150 kg)						
NA						
BMI (< 18,5 kg/m ² , 18,5 - < 25kg/m ² , ≥ 25 - < 30 kg/m ² , ≥ 30 - < 40kg/m ² , ≥ 40kg/m ²)						
NA						

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

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
Ethnische Herkunft (Asiatisch, Schwarz, Weiß, Andere/gemischt)						
NA						
Krankheitsdauer in Jahren (Median = 5,0 Jahre) (< Median, ≥ Median)						
Interaktionstest ^c p = 0,890						
< Median	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	40	5 (12,5)	0,80 [0,23; 2,74]	0,82 [0,28; 2,39]	-0,03 [-0,17; 0,12]
	Placebo	46	7 (15,2)	0,717	0,718	0,715
≥ Median	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	46	6 (13,0)	0,90 [0,27; 3,04]	0,91 [0,32; 2,61]	-0,01 [-0,16; 0,13]
	Placebo	42	6 (14,3)	0,865	0,865	0,866
Stadien chronischer Nierenerkrankung (Normal, Mild, Moderat, Schwer)						
NA						
MGFA Krankheitsklassifikation (Klasse II (IIa, IIb), Klasse III (IIIa, IIIb), Klasse IV (IVa, IVb))						
NA						
Baseline MG-ADL Score (≤ 9, ≥ 10)						
Interaktionstest ^c p = 0,727						
≤ 9	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	33	2 (6,1)	0,65 [0,10; 4,14]	0,67 [0,12; 3,73]	-0,03 [-0,16; 0,10]
	Placebo	33	3 (9,1)	0,644	0,645	0,641
≥ 10	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	53	9 (17,0)	0,92 [0,34; 2,48]	0,93 [0,41; 2,12]	-0,01 [-0,16; 0,13]
	Placebo	55	10 (18,2)	0,870	0,870	0,870
Baseline QMG Score (≤ 17, ≥ 18)						
Interaktionstest ^c p = 0,093						
≤ 17	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	38	5 (13,2)	2,73 [0,50; 15,03]	2,50 [0,52; 12,10]	0,08 [-0,05; 0,21]
	Placebo	38	2 (5,3)	0,249	0,255	0,230
≥ 18	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	48	6 (12,5)	0,51 [0,17; 1,50]	0,57 [0,23; 1,42]	-0,10 [-0,24; 0,05]
	Placebo	50	11 (22,0)	0,220	0,225	0,209

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

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
Refraktäre MG (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,666						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	44	6 (13,6)	0,71 [0,22; 2,25]	0,75 [0,28; 1,98]	-0,05 [-0,20; 0,11]
	Placebo	44	8 (18,2)	0,561	0,562	0,559
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	42	5 (11,9)	1,05 [0,28; 3,94]	1,05 [0,33; 3,36]	0,01 [-0,13; 0,14]
	Placebo	44	5 (11,4)	0,938	0,938	0,938
Myasthene Krise vorhanden (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,302						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	28	2 (7,1)	0,37 [0,07; 2,09]	0,41 [0,09; 1,96]	-0,10 [-0,27; 0,07]
	Placebo	29	5 (17,2)	0,259	0,267	0,237
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	57	8 (14,0)	1,04 [0,36; 2,99]	1,04 [0,42; 2,57]	0,00 [-0,12; 0,13]
	Placebo	59	8 (13,6)	0,941	0,941	0,941
Vorherige Thymektomie (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,614						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	45	6 (13,3)	0,66 [0,20; 2,17]	0,70 [0,26; 1,92]	-0,06 [-0,22; 0,10]
	Placebo	37	7 (18,9)	0,493	0,493	0,495
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	41	5 (12,2)	1,04 [0,29; 3,69]	1,04 [0,34; 3,16]	0,00 [-0,13; 0,14]
	Placebo	51	6 (11,8)	0,950	0,950	0,950
Vorherige Therapie mit Steroiden (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,923						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	77	10 (13,0)	0,85 [0,34; 2,15]	0,87 [0,39; 1,93]	-0,02 [-0,13; 0,09]
	Placebo	74	11 (14,9)	0,739	0,739	0,739
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	9	1 (11,1)	0,75 [0,06; 9,72]	0,78 [0,08; 7,38]	-0,03 [-0,31; 0,24]
	Placebo	14	2 (14,3)	0,826	0,827	0,821

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

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
Therapie mit Steroiden zu Baseline (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,296						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	60	6 (10,0)	0,60 [0,19; 1,85]	0,64 [0,24; 1,72]	-0,06 [-0,18; 0,07]
	Placebo	51	8 (15,7)	0,372	0,373	0,374
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	26	5 (19,2)	1,52 [0,39; 5,92]	1,42 [0,46; 4,42]	0,06 [-0,13; 0,24]
	Placebo	37	5 (13,5)	0,543	0,542	0,550
Vorherige Therapie mit Immunsuppressiva ohne Steroide (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,295						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	83	10 (12,0)	0,75 [0,31; 1,86]	0,78 [0,36; 1,71]	-0,03 [-0,14; 0,07]
	Placebo	78	12 (15,4)	0,539	0,539	0,539
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	3	1 (33,3)	4,50 [0,19; 106,82]	3,33 [0,29; 38,75]	0,23 [-0,33; 0,80]
	Placebo	10	1 (10,0)	0,352	0,336	0,418
Vorherige Therapie mit IVIG oder SCIG oder PLEX (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,567						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	57	9 (15,8)	0,99 [0,37; 2,65]	0,99 [0,44; 2,27]	0,00 [-0,13; 0,13]
	Placebo	63	10 (15,9)	0,990	0,990	0,990
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	29	2 (6,9)	0,54 [0,08; 3,54]	0,57 [0,10; 3,17]	-0,05 [-0,21; 0,11]
	Placebo	25	3 (12,0)	0,524	0,525	0,525
Thymomdiagnose (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,174						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	21	3 (14,3)	0,33 [0,07; 1,60]	0,43 [0,12; 1,47]	-0,19 [-0,45; 0,07]
	Placebo	18	6 (33,3)	0,169	0,179	0,158
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	65	8 (12,3)	1,26 [0,43; 3,70]	1,23 [0,47; 3,20]	0,02 [-0,08; 0,13]
	Placebo	70	7 (10,0)	0,670	0,671	0,671

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

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
COVID-19, Stichtag = 20.03.2020 (< Stichtag, ≥ Stichtag)						
Interaktionstest ^c p = 0,886						
< Stichtag	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	11	1 (9,1)	0,70 [0,04; 13,18]	0,73 [0,05; 9,97]	-0,03 [-0,32; 0,25]
	Placebo	8	1 (12,5)	0,812	0,812	0,815
≥ Stichtag	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	75	10 (13,3)	0,87 [0,35; 2,16]	0,89 [0,41; 1,93]	-0,02 [-0,13; 0,09]
	Placebo	80	12 (15,0)	0,766	0,767	0,766
COVID-19 (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,920						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	9	3 (33,3)	0,67 [0,09; 5,13]	0,78 [0,22; 2,74]	-0,10 [-0,57; 0,38]
	Placebo	7	3 (42,9)	0,697	0,696	0,697
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	77	8 (10,4)	0,82 [0,31; 2,21]	0,84 [0,35; 2,02]	-0,02 [-0,12; 0,08]
	Placebo	81	10 (12,3)	0,699	0,699	0,698
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten						
NA						
UE, die zum Tod führten						
NA						
~: Äquivalenzdosis. Ein OR < 1, ein RR < 1 sowie eine RD < 0 zeigen einen Vorteil für Zilucoplan.						
a: Es wurde eine logistische Regression mit dem fixen Effekt Behandlung und Subgruppe*Behandlung als Interaktionsterm verwendet.						
b: Der p-Wert basiert auf dem Wald Test.						
c: Der p-Wert des Interaktionstests basiert auf dem Interaktionsterm Subgruppe*Behandlung.						

Anhang 4-I3.2: Detaildarstellung der unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT – RCT

Tabelle 4-173 (Anhang): Weitere Subgruppenergebnisse für Detaildarstellung der UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (SS)

Subgruppe SOC PT	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
Geschlecht (Männlich, Weiblich)						
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort Interaktionstest ^c p = 0,965						
Männlich	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	34	12 (35,3)	1,94 [0,70; 5,38]	1,61 [0,77; 3,35]	0,13 [-0,07; 0,34]
	Placebo	41	9 (22,0)	0,203	0,205	0,201
Weiblich	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	52	20 (38,5)	2,05 [0,85; 4,91]	1,64 [0,88; 3,06]	0,15 [-0,03; 0,33]
	Placebo	47	11 (23,4)	0,110	0,117	0,100
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Diarrhoe Interaktionstest ^c p = 0,461						
Männlich	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	34	1 (2,9)	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]
	Placebo	41	0	ND	ND	ND
Weiblich	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	52	8 (15,4)	4,09 [0,82; 20,35]	3,62 [0,81; 16,18]	0,11 [0,00; 0,23]
	Placebo	47	2 (4,3)	0,085	0,093	0,055
Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)						
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort Interaktionstest ^c p = 0,728						
< 65 Jahre	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	64	27 (42,2)	1,93 [0,92; 4,08]	1,54 [0,94; 2,53]	0,15 [-0,02; 0,31]
	Placebo	62	17 (27,4)	0,084	0,089	0,078
≥ 65 Jahre	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	22	5 (22,7)	2,25 [0,47; 10,76]	1,97 [0,53; 7,33]	0,11 [-0,10; 0,33]
	Placebo	26	3 (11,5)	0,308	0,312	0,305

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

Subgruppe SOC PT	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Diarrhoe						
Interaktionstest^c p = 0,477						
< 65 Jahre	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	64	8 (12,5)	4,29 [0,87; 21,05]	3,87 [0,86; 17,53]	0,09 [0,00; 0,18]
	Placebo	62	2 (3,2)	0,073	0,079	0,049
≥ 65 Jahre	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	22	1 (4,5)	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]
	Placebo	26	0	ND	ND	ND
Geografische Region (Nordamerika, Europa, Ostasien)						
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Interaktionstest^c p = 0,665						
Nordamerika	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	45	20 (44,4)	1,83 [0,77; 4,32]	1,46 [0,85; 2,52]	0,14 [-0,06; 0,34]
	Placebo	46	14 (30,4)	0,169	0,174	0,163
Europa	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	34	10 (29,4)	3,02 [0,84; 10,86]	2,43 [0,84; 6,98]	0,17 [-0,02; 0,36]
	Placebo	33	4 (12,1)	0,090	0,100	0,074
Ostasien	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	7	2 (28,6)	1,40 [0,14; 13,57]	1,29 [0,24; 6,99]	0,06 [-0,37; 0,49]
	Placebo	9	2 (22,2)	0,772	0,771	0,773
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Diarrhoe						
Interaktionstest^c p = NA						
Körpergewicht (< 43 kg, 43 - < 56 kg, 56 - < 77 kg, 77 - < 150 kg, ≥ 150 kg)						
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Interaktionstest^c p = NA						
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Diarrhoe						
Interaktionstest^c p = NA						
BMI (< 18,5 kg/m², 18,5 - < 25kg/m², ≥ 25 - < 30 kg/m², ≥ 30 - < 40kg/m², ≥ 40kg/m²)						
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Interaktionstest^c p = NA						

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

Subgruppe SOC PT	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Diarrhoe						
Interaktionstest^c p = NA						
Ethnische Herkunft (Asiatisch, Schwarz, Weiß, Andere/gemischt)						
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Interaktionstest^c p = NA						
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Diarrhoe						
Interaktionstest^c p = NA						
Krankheitsdauer in Jahren (Median = 5,0 Jahre) (< Median, ≥ Median)						
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Interaktionstest^c p = 0,802						
< Median	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	40	12 (30,0)	2,04 [0,73; 5,64]	1,72 [0,78; 3,79]	0,13 [-0,05; 0,31]
	Placebo	46	8 (17,4)	0,172	0,175	0,168
≥ Median	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	46	20 (43,5)	1,92 [0,79; 4,67]	1,52 [0,85; 2,72]	0,15 [-0,05; 0,35]
	Placebo	42	12 (28,6)	0,149	0,156	0,140
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Diarrhoe						
Interaktionstest^c p = NA						
Stadien chronischer Nierenerkrankung (Normal, Mild, Moderat, Schwer)						
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Interaktionstest^c p = NA						
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Diarrhoe						
Interaktionstest^c p = NA						
MGFA Krankheitsklassifikation (Klasse II (IIa, IIb), Klasse III (IIIa, IIIb), Klasse IV (IVa, IVb))						
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Interaktionstest^c p = NA						

Subgruppe SOC PT	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Diarrhoe						
Interaktionstest^c p = NA						
Baseline MG-ADL Score (≤ 9, ≥ 10)						
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Interaktionstest^c p = 0,615						
≤ 9	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	33	15 (45,5)	2,60 [0,91; 7,44]	1,87 [0,92; 3,81]	0,21 [-0,01; 0,44]
	Placebo	33	8 (24,2)	0,074	0,082	0,064
≥ 10	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	53	17 (32,1)	1,69 [0,71; 4,00]	1,47 [0,78; 2,78]	0,10 [-0,06; 0,27]
	Placebo	55	12 (21,8)	0,231	0,235	0,227
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Diarrhoe						
Interaktionstest^c p = NA						
Baseline QMG Score Score (≤ 17, ≥ 18)						
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Interaktionstest^c p = 0,624						
≤ 17	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	38	15 (39,5)	2,45 [0,89; 6,75]	1,87 [0,90; 3,89]	0,18 [-0,02; 0,39]
	Placebo	38	8 (21,1)	0,084	0,092	0,074
≥ 18	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	48	17 (35,4)	1,74 [0,72; 4,18]	1,48 [0,79; 2,75]	0,11 [-0,07; 0,29]
	Placebo	50	12 (24,0)	0,218	0,222	0,213
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Diarrhoe						
Interaktionstest^c p = NA						
Refraktäre MG Score (Ja, Nein)						
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Interaktionstest^c p = 0,494						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	44	19 (43,2)	2,58 [1,03; 6,51]	1,90 [1,00; 3,61]	0,20 [0,01; 0,40]
	Placebo	44	10 (22,7)	0,044	0,050	0,037
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	42	13 (31,0)	1,52 [0,58; 3,99]	1,36 [0,67; 2,76]	0,08 [-0,10; 0,27]
	Placebo	44	10 (22,7)	0,390	0,392	0,388

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

Subgruppe SOC PT	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Diarrhoe						
Interaktionstest^c p = NA						
Myasthene Krise vorhanden (Ja, Nein)						
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Interaktionstest^c p = 0,168						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	28	9 (32,1)	1,05 [0,34; 3,22]	1,04 [0,48; 2,22]	0,01 [-0,23; 0,25]
	Placebo	29	9 (31,0)	0,928	0,928	0,928
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	57	22 (38,6)	2,74 [1,18; 6,38]	2,07 [1,11; 3,87]	0,20 [0,04; 0,36]
	Placebo	59	11 (18,6)	0,019	0,023	0,015
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Diarrhoe						
Interaktionstest^c p = NA						
Vorherige Thymektomie (Ja, Nein)						
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Interaktionstest^c p = 0,943						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	45	19 (42,2)	1,97 [0,77; 5,03]	1,56 [0,83; 2,93]	0,15 [-0,05; 0,36]
	Placebo	37	10 (27,0)	0,155	0,165	0,143
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	41	13 (31,7)	1,90 [0,73; 4,94]	1,62 [0,79; 3,30]	0,12 [-0,06; 0,30]
	Placebo	51	10 (19,6)	0,186	0,187	0,186
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Diarrhoe						
Interaktionstest^c p = NA						
Vorherige Therapie mit Steroiden (Ja, Nein)						
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Interaktionstest^c p = 0,556						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	77	30 (39,0)	2,14 [1,05; 4,35]	1,70 [1,03; 2,80]	0,16 [0,01; 0,30]
	Placebo	74	17 (23,0)	0,036	0,039	0,031
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	9	2 (22,2)	1,05 [0,14; 7,93]	1,04 [0,21; 5,04]	0,01 [-0,34; 0,35]
	Placebo	14	3 (21,4)	0,964	0,964	0,964

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

Subgruppe SOC PT	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Diarrhoe						
Interaktionstest^c p = 0,421						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	77	8 (10,4)	4,17 [0,86; 20,35]	3,84 [0,84; 17,51]	0,08 [0,00; 0,15]
	Placebo	74	2 (2,7)	0,077	0,082	0,052
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	9	1 (11,1)	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]
	Placebo	14	0	ND	ND	ND
Therapie mit Steroiden zu Baseline (Ja, Nein)						
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Interaktionstest^c p = 0,578						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	60	22 (36,7)	2,37 [1,00; 5,65]	1,87 [0,98; 3,57]	0,17 [0,01; 0,33]
	Placebo	51	10 (19,6)	0,051	0,058	0,041
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	26	10 (38,5)	1,69 [0,58; 4,93]	1,42 [0,69; 2,92]	0,11 [-0,12; 0,35]
	Placebo	37	10 (27,0)	0,339	0,336	0,341
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Diarrhoe						
Interaktionstest^c p = NA						
Vorherige Therapie mit Immunsuppressiva ohne Steroide (Ja, Nein)						
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Interaktionstest^c p = 0,978						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	83	31 (37,3)	1,99 [1,00; 3,96]	1,62 [0,99; 2,65]	0,14 [0,00; 0,28]
	Placebo	78	18 (23,1)	0,051	0,055	0,046
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	3	1 (33,3)	2,00 [0,11; 34,82]	1,67 [0,22; 12,62]	0,13 [-0,45; 0,72]
	Placebo	10	2 (20,0)	0,634	0,621	0,657
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Diarrhoe						
Interaktionstest^c p = NB						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	83	9 (10,8)	9,36 [1,16; 75,75]	8,46 [1,10; 65,22]	0,10 [0,02; 0,17]
	Placebo	78	1 (1,3)	0,036	0,041	0,009

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

Subgruppe SOC PT	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	3	0	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]
	Placebo	10	1 (10,0)	ND	ND	ND
Vorherige Therapie mit IVIG oder SCIG oder PLEX (Ja, Nein)						
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort Interaktionstest^c p = 0,389						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	57	23 (40,4)	1,83 [0,85; 3,94]	1,50 [0,89; 2,50]	0,13 [-0,03; 0,30]
	Placebo	63	17 (27,0)	0,123	0,125	0,119
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	29	9 (31,0)	3,30 [0,78; 13,93]	2,59 [0,79; 8,52]	0,19 [-0,02; 0,40]
	Placebo	25	3 (12,0)	0,104	0,118	0,077
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Diarrhoe Interaktionstest^c p = NA						
Thymomdiagnose (Ja, Nein)						
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort Interaktionstest^c p = 0,481						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	21	7 (33,3)	1,30 [0,33; 5,13]	1,20 [0,46; 3,13]	0,06 [-0,23; 0,34]
	Placebo	18	5 (27,8)	0,708	0,710	0,706
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	65	25 (38,5)	2,29 [1,07; 4,89]	1,79 [1,04; 3,09]	0,17 [0,02; 0,32]
	Placebo	70	15 (21,4)	0,032	0,035	0,028
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Diarrhoe Interaktionstest^c p = NA						
COVID-19, Stichtag = 20.03.2020 (< Stichtag, ≥ Stichtag)						
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort Interaktionstest^c p = 0,601						
< Stichtag	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	11	5 (45,5)	1,39 [0,22; 8,92]	1,21 [0,40; 3,66]	0,08 [-0,37; 0,53]
	Placebo	8	3 (37,5)	0,729	0,733	0,727
≥ Stichtag	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	75	27 (36,0)	2,08 [1,02; 4,26]	1,69 [1,01; 2,85]	0,15 [0,01; 0,29]
	Placebo	80	17 (21,3)	0,044	0,046	0,040

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

Subgruppe SOC PT	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Diarrhoe						
Interaktionstest^c p = 1,000						
< Stichtag	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	11	0	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]
	Placebo	8	0	ND	ND	ND
≥ Stichtag	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	75	9 (12,0)	5,32 [1,11; 25,48]	4,80 [1,07; 21,50]	0,10 [0,01; 0,18]
	Placebo	80	2 (2,5)	0,037	0,040	0,022
COVID-19 (Ja, Nein)						
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Interaktionstest^c p = 0,511						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	9	6 (66,7)	5,00 [0,58; 42,80]	2,33 [0,66; 8,22]	0,38 [-0,07; 0,84]
	Placebo	7	2 (28,6)	0,142	0,187	0,101
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	77	26 (33,8)	1,78 [0,88; 3,61]	1,52 [0,91; 2,54]	0,12 [-0,02; 0,25]
	Placebo	81	18 (22,2)	0,108	0,110	0,104
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Diarrhoe						
Interaktionstest^c p = NA						
~: Äquivalenzdosis. Ein OR < 1, ein RR < 1 sowie eine RD < 0 zeigen einen Vorteil für Zilucoplan.						
a: Es wurde eine logistische Regression mit dem fixen Effekt Behandlung und Subgruppe*Behandlung als Interaktionsterm verwendet.						
b: Der p-Wert basiert auf dem Wald Test.						
c: Der p-Wert des Interaktionstests basiert auf dem Interaktionsterm Subgruppe*Behandlung.						

Tabelle 4-174 (Anhang): Weitere Subgruppenergebnisse für Detaildarstellung der schweren UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (SS)

Subgruppe SOC PT	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
<i>Keine Fälle</i>						
~: Äquivalenzdosis. Ein OR < 1, ein RR < 1 sowie eine RD < 0 zeigen einen Vorteil für Zilucoplan.						
a: Es wurde eine logistische Regression mit dem fixen Effekt Behandlung und Subgruppe*Behandlung als Interaktionsterm verwendet.						
b: Der p-Wert basiert auf dem Wald Test.						

Tabelle 4-175 (Anhang): Weitere Subgruppenergebnisse für Detaildarstellung der SUE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (SS)

Subgruppe SOC PT	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
<i>Keine Fälle</i>						
~: Äquivalenzdosis. Ein OR < 1, ein RR < 1 sowie eine RD < 0 zeigen einen Vorteil für Zilucoplan.						
a: Es wurde eine logistische Regression mit dem fixen Effekt Behandlung und Subgruppe*Behandlung als Interaktionsterm verwendet.						
b: Der p-Wert basiert auf dem Wald Test.						

Anhang 4-I3.1: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – RCT

Tabelle 4-176 (Anhang): Weitere Subgruppenergebnisse für UE von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (SS)

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
Infektionen						
Geschlecht (Männlich, Weiblich)						
Interaktionstest ^c p = 0,515						
Männlich	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	34	3 (8,8)	0,90 [0,19; 4,31]	0,90 [0,22; 3,77]	-0,01 [-0,14; 0,12]
	Placebo	41	4 (9,8)	0,890	0,890	0,890
Weiblich	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	52	20 (38,5)	1,82 [0,77; 4,31]	1,51 [0,83; 2,74]	0,13 [-0,05; 0,31]
	Placebo	47	12 (25,5)	0,172	0,179	0,163
Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)						
Interaktionstest ^c p = 0,086						
< 65 Jahre	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	64	18 (28,1)	1,23 [0,55; 2,72]	1,16 [0,64; 2,10]	0,04 [-0,11; 0,19]
	Placebo	62	15 (24,2)	0,616	0,617	0,615
≥ 65 Jahre	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	22	5 (22,7)	7,35 [0,79; 68,63]	5,91 [0,75; 46,86]	0,19 [0,00; 0,38]
	Placebo	26	1 (3,8)	0,080	0,093	0,052
Geografische Region (Nordamerika, Europa, Ostasien)						
Interaktionstest ^c p = NB						
Nordamerika	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	45	15 (33,3)	4,10 [1,34; 12,52]	3,07 [1,22; 7,73]	0,22 [0,06; 0,39]
	Placebo	46	5 (10,9)	0,013	0,018	0,007
Europa	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	34	8 (23,5)	0,62 [0,21; 1,80]	0,71 [0,33; 1,53]	-0,10 [-0,31; 0,12]
	Placebo	33	11 (33,3)	0,375	0,378	0,371
Ostasien	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	7	0	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]
	Placebo	9	0	ND	ND	ND
Körpergewicht (< 43 kg, 43 - < 56 kg, 56 - < 77 kg, 77 - < 150 kg, ≥ 150 kg)						
NA						

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

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
BMI (< 18,5 kg/m ² , 18,5 - < 25kg/m ² , ≥ 25 - < 30 kg/m ² , ≥ 30 - < 40kg/m ² , ≥ 40kg/m ²)						
NA						
Ethnische Herkunft (Asiatisch, Schwarz, Weiß, Andere/gemischt)						
NA						
Krankheitsdauer in Jahren (Median = 5,0 Jahre) (< Median, ≥ Median)						
Interaktionstest ^c p = 0,706						
< Median	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	40	10 (25,0)	1,86 [0,63; 5,45]	1,64 [0,69; 3,91]	0,10 [-0,07; 0,27]
	Placebo	46	7 (15,2)	0,260	0,262	0,258
≥ Median	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	46	13 (28,3)	1,44 [0,54; 3,84]	1,32 [0,63; 2,76]	0,07 [-0,11; 0,25]
	Placebo	42	9 (21,4)	0,461	0,463	0,456
Stadien chronischer Nierenerkrankung (Normal, Mild, Moderat, Schwer)						
NA						
MGFA Krankheitsklassifikation (Klasse II (IIa, IIb), Klasse III (IIIa, IIIb), Klasse IV (IVa, IVb))						
NA						
Baseline MG-ADL Score (≤ 9, ≥ 10)						
Interaktionstest ^c p = 0,501						
≤ 9	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	33	8 (24,2)	2,32 [0,62; 8,63]	2,00 [0,67; 6,00]	0,12 [-0,06; 0,31]
	Placebo	33	4 (12,1)	0,209	0,216	0,196
≥ 10	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	53	15 (28,3)	1,41 [0,59; 3,40]	1,30 [0,67; 2,51]	0,06 [-0,10; 0,23]
	Placebo	55	12 (21,8)	0,438	0,439	0,436
Baseline QMG Score (≤ 17, ≥ 18)						
Interaktionstest ^c p = 0,563						
≤ 17	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	38	7 (18,4)	1,20 [0,36; 3,99]	1,17 [0,43; 3,15]	0,03 [-0,14; 0,20]
	Placebo	38	6 (15,8)	0,761	0,761	0,761
≥ 18	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	48	16 (33,3)	2,00 [0,80; 5,00]	1,67 [0,84; 3,30]	0,13 [-0,04; 0,31]
	Placebo	50	10 (20,0)	0,138	0,143	0,132

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

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
Refraktäre MG (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,044						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	44	8 (18,2)	0,76 [0,27; 2,14]	0,80 [0,35; 1,84]	-0,05 [-0,21; 0,12]
	Placebo	44	10 (22,7)	0,598	0,598	0,597
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	42	15 (35,7)	3,52 [1,21; 10,23]	2,62 [1,12; 6,11]	0,22 [0,04; 0,40]
	Placebo	44	6 (13,6)	0,021	0,026	0,014
Myasthene Krise vorhanden (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,966						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	28	7 (25,0)	1,60 [0,44; 5,80]	1,45 [0,52; 4,03]	0,08 [-0,13; 0,29]
	Placebo	29	5 (17,2)	0,475	0,477	0,472
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	57	15 (26,3)	1,56 [0,65; 3,76]	1,41 [0,71; 2,81]	0,08 [-0,07; 0,23]
	Placebo	59	11 (18,6)	0,324	0,326	0,321
Vorherige Thymektomie (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,360						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	45	14 (31,1)	2,33 [0,79; 6,86]	1,92 [0,82; 4,50]	0,15 [-0,03; 0,33]
	Placebo	37	6 (16,2)	0,123	0,134	0,105
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	41	9 (22,0)	1,15 [0,42; 3,17]	1,12 [0,50; 2,49]	0,02 [-0,14; 0,19]
	Placebo	51	10 (19,6)	0,783	0,782	0,783
Vorherige Therapie mit Steroiden (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,533						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	77	20 (26,0)	1,50 [0,69; 3,26]	1,37 [0,75; 2,51]	0,07 [-0,06; 0,20]
	Placebo	74	14 (18,9)	0,301	0,304	0,297
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	9	3 (33,3)	3,00 [0,39; 23,07]	2,33 [0,48; 11,34]	0,19 [-0,17; 0,55]
	Placebo	14	2 (14,3)	0,291	0,294	0,298

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

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
Therapie mit Steroiden zu Baseline (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,575						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	60	14 (23,3)	1,42 [0,56; 3,62]	1,32 [0,62; 2,80]	0,06 [-0,09; 0,21]
	Placebo	51	9 (17,6)	0,463	0,465	0,456
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	26	9 (34,6)	2,27 [0,72; 7,19]	1,83 [0,78; 4,28]	0,16 [-0,07; 0,38]
	Placebo	37	7 (18,9)	0,164	0,164	0,166
Vorherige Therapie mit Immunsuppressiva ohne Steroide (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,708						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	83	22 (26,5)	1,80 [0,84; 3,89]	1,59 [0,86; 2,93]	0,10 [-0,03; 0,22]
	Placebo	78	13 (16,7)	0,133	0,137	0,126
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	3	1 (33,3)	1,17 [0,07; 18,35]	1,11 [0,17; 7,13]	0,03 [-0,57; 0,64]
	Placebo	10	3 (30,0)	0,913	0,912	0,914
Vorherige Therapie mit IVIG oder SCIG oder PLEX (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,352						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	57	16 (28,1)	2,07 [0,85; 5,03]	1,77 [0,87; 3,58]	0,12 [-0,03; 0,27]
	Placebo	63	10 (15,9)	0,109	0,113	0,105
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	29	7 (24,1)	1,01 [0,29; 3,52]	1,01 [0,39; 2,60]	0,00 [-0,23; 0,23]
	Placebo	25	6 (24,0)	0,991	0,991	0,991
Thymomdiagnose (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,545						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	21	7 (33,3)	2,50 [0,54; 11,62]	2,00 [0,60; 6,62]	0,17 [-0,10; 0,43]
	Placebo	18	3 (16,7)	0,242	0,256	0,218
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	65	16 (24,6)	1,43 [0,63; 3,27]	1,33 [0,69; 2,54]	0,06 [-0,08; 0,20]
	Placebo	70	13 (18,6)	0,394	0,395	0,393

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

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
COVID-19, Stichtag = 20.03.2020 (< Stichtag, ≥ Stichtag)						
Interaktionstest ^c p = 0,498						
< Stichtag	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	11	4 (36,4)	0,95 [0,14; 6,28]	0,97 [0,30; 3,18]	-0,01 [-0,45; 0,43]
	Placebo	8	3 (37,5)	0,960	0,960	0,960
≥ Stichtag	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	75	19 (25,3)	1,75 [0,79; 3,85]	1,56 [0,83; 2,93]	0,09 [-0,04; 0,22]
	Placebo	80	13 (16,3)	0,165	0,168	0,162
COVID-19 (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,394						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	9	5 (55,6)	0,94 [0,13; 6,87]	0,97 [0,41; 2,32]	-0,02 [-0,51; 0,47]
	Placebo	7	4 (57,1)	0,949	0,949	0,949
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	77	18 (23,4)	1,75 [0,78; 3,94]	1,58 [0,82; 3,05]	0,09 [-0,04; 0,21]
	Placebo	81	12 (14,8)	0,173	0,176	0,170
Neisseria-Infektionen						
NA						
Allergische Reaktionen						
Geschlecht (Männlich, Weiblich)						
Interaktionstest ^c p = 0,107						
Männlich	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	34	0	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]
	Placebo	41	2 (4,9)	ND	ND	ND
Weiblich	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	52	8 (15,4)	1,24 [0,40; 3,89]	1,21 [0,45; 3,22]	0,03 [-0,11; 0,16]
	Placebo	47	6 (12,8)	0,709	0,710	0,708
Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)						
Interaktionstest ^c p = NB						
< 65 Jahre	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	64	8 (12,5)	0,96 [0,34; 2,75]	0,97 [0,39; 2,42]	0,00 [-0,12; 0,11]
	Placebo	62	8 (12,9)	0,946	0,946	0,946
≥ 65 Jahre	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	22	0	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]
	Placebo	26	0	ND	ND	ND

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

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
Geografische Region (Nordamerika, Europa, Ostasien)						
						NA
Körpergewicht (< 43 kg, 43 - < 56 kg, 56 - < 77 kg, 77 - < 150 kg, ≥ 150 kg)						
						NA
BMI (< 18,5 kg/m ² , 18,5 - < 25kg/m ² , ≥ 25 - < 30 kg/m ² , ≥ 30 - < 40kg/m ² , ≥ 40kg/m ²)						
						NA
Ethnische Herkunft (Asiatisch, Schwarz, Weiß, Andere/gemischt)						
						NA
Krankheitsdauer in Jahren (Median = 5,0 Jahre) (< Median, ≥ Median)						
						NA
Stadien chronischer Nierenerkrankung (Normal, Mild, Moderat, Schwer)						
						NA
MGFA Krankheitsklassifikation (Klasse II (IIa, IIb), Klasse III (IIIa, IIIb), Klasse IV (IVa, IVb))						
						NA
Baseline MG-ADL Score (≤ 9, ≥ 10)						
						NA
Baseline QMG Score (≤ 17, ≥ 18)						
						NA
Refraktäre MG (Ja, Nein)						
						NA
Myasthene Krise vorhanden (Ja, Nein)						
						NA

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

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
Vorherige Thymektomie (Ja, Nein)						
NA						
Vorherige Therapie mit Steroiden (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,275						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	77	6 (7,8)	0,81 [0,26; 2,53]	0,82 [0,29; 2,34]	-0,02 [-0,11; 0,07]
	Placebo	74	7 (9,5)	0,715	0,716	0,715
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	9	2 (22,2)	3,71 [0,28; 48,54]	3,11 [0,33; 29,51]	0,15 [-0,15; 0,45]
	Placebo	14	1 (7,1)	0,317	0,323	0,330
Therapie mit Steroiden zu Baseline (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,006						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	60	3 (5,0)	0,33 [0,08; 1,35]	0,36 [0,10; 1,34]	-0,09 [-0,20; 0,02]
	Placebo	51	7 (13,7)	0,124	0,128	0,118
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	26	5 (19,2)	8,57 [0,94; 78,41]	7,12 [0,88; 57,39]	0,17 [0,01; 0,33]
	Placebo	37	1 (2,7)	0,057	0,065	0,043
Vorherige Therapie mit Immunsuppressiva ohne Steroide (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,450						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	83	8 (9,6)	1,08 [0,37; 3,14]	1,07 [0,41; 2,82]	0,01 [-0,08; 0,10]
	Placebo	78	7 (9,0)	0,885	0,885	0,885
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	3	0	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]
	Placebo	10	1 (10,0)	ND	ND	ND
Vorherige Therapie mit IVIG oder SCIG oder PLEX (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,744						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	57	5 (8,8)	0,91 [0,26; 3,17]	0,92 [0,30; 2,86]	-0,01 [-0,11; 0,10]
	Placebo	63	6 (9,5)	0,887	0,887	0,886
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	29	3 (10,3)	1,33 [0,20; 8,65]	1,29 [0,23; 7,13]	0,02 [-0,13; 0,18]
	Placebo	25	2 (8,0)	0,767	0,768	0,765

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

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
Thymomdiagnose (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,726						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	21	3 (14,3)	1,33 [0,20; 9,02]	1,29 [0,24; 6,86]	0,03 [-0,18; 0,24]
	Placebo	18	2 (11,1)	0,768	0,769	0,765
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	65	5 (7,7)	0,89 [0,26; 3,07]	0,90 [0,29; 2,80]	-0,01 [-0,10; 0,08]
	Placebo	70	6 (8,6)	0,852	0,852	0,852
COVID-19, Stichtag = 20.03.2020 (< Stichtag, ≥ Stichtag)						
Interaktionstest ^c p = 0,789						
< Stichtag	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	11	1 (9,1)	0,70 [0,04; 13,18]	0,73 [0,05; 9,97]	-0,03 [-0,32; 0,25]
	Placebo	8	1 (12,5)	0,812	0,812	0,815
≥ Stichtag	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	75	7 (9,3)	1,07 [0,36; 3,22]	1,07 [0,39; 2,90]	0,01 [-0,08; 0,10]
	Placebo	80	7 (8,8)	0,899	0,899	0,899
COVID-19 (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,652						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	9	2 (22,2)	1,71 [0,12; 23,94]	1,56 [0,17; 13,87]	0,08 [-0,30; 0,45]
	Placebo	7	1 (14,3)	0,689	0,692	0,679
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	77	6 (7,8)	0,89 [0,29; 2,79]	0,90 [0,32; 2,56]	-0,01 [-0,09; 0,08]
	Placebo	81	7 (8,6)	0,846	0,846	0,846
Anaphylaktische Reaktionen						
NA						
Reaktionen an der Injektionsstelle						
Geschlecht (Männlich, Weiblich)						
Interaktionstest ^c p = 0,621						
Männlich	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	34	9 (26,5)	2,59 [0,78; 8,66]	2,17 [0,80; 5,87]	0,14 [-0,04; 0,32]
	Placebo	41	5 (12,2)	0,122	0,127	0,118
Weiblich	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	52	14 (26,9)	1,80 [0,68; 4,77]	1,58 [0,73; 3,43]	0,10 [-0,06; 0,26]
	Placebo	47	8 (17,0)	0,240	0,246	0,229

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

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)						
Interaktionstest ^c p = 0,691						
< 65 Jahre	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	64	19 (29,7)	1,96 [0,84; 4,55]	1,67 [0,87; 3,22]	0,12 [-0,03; 0,27]
	Placebo	62	11 (17,7)	0,119	0,124	0,111
≥ 65 Jahre	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	22	4 (18,2)	2,67 [0,44; 16,20]	2,36 [0,48; 11,70]	0,10 [-0,09; 0,30]
	Placebo	26	2 (7,7)	0,287	0,292	0,282
Geografische Region (Nordamerika, Europa, Ostasien)						
Interaktionstest ^c p = 0,118						
Nordamerika	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	45	15 (33,3)	2,37 [0,89; 6,34]	1,92 [0,90; 4,07]	0,16 [-0,02; 0,34]
	Placebo	46	8 (17,4)	0,084	0,090	0,076
Europa	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	34	8 (23,5)	3,08 [0,74; 12,82]	2,59 [0,75; 8,92]	0,14 [-0,03; 0,32]
	Placebo	33	3 (9,1)	0,123	0,132	0,102
Ostasien	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	7	0	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]
	Placebo	9	2 (22,2)	ND	ND	ND
Körpergewicht (< 43 kg, 43 - < 56 kg, 56 - < 77 kg, 77 - < 150 kg, ≥ 150 kg)						
NA						
BMI (< 18,5 kg/m², 18,5 - < 25kg/m², ≥ 25 - < 30 kg/m², ≥ 30 - < 40kg/m², ≥ 40kg/m²)						
NA						
Ethnische Herkunft (Asiatisch, Schwarz, Weiß, Andere/gemischt)						
NA						
Krankheitsdauer in Jahren (Median = 5,0 Jahre) (< Median, ≥ Median)						
Interaktionstest ^c p = 0,849						
< Median	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	40	7 (17,5)	1,74 [0,51; 5,99]	1,61 [0,55; 4,68]	0,07 [-0,08; 0,21]
	Placebo	46	5 (10,9)	0,380	0,381	0,380
≥ Median	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	46	16 (34,8)	2,27 [0,85; 6,04]	1,83 [0,87; 3,82]	0,16 [-0,02; 0,34]
	Placebo	42	8 (19,0)	0,102	0,110	0,090

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

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
Stadien chronischer Nierenerkrankung (Normal, Mild, Moderat, Schwer)						
NA						
MGFA Krankheitsklassifikation (Klasse II (IIa, IIb), Klasse III (IIIa, IIIb), Klasse IV (IVa, IVb))						
NA						
Baseline MG-ADL Score (≤ 9 , ≥ 10)						
Interaktionstest ^c p = 0,542						
≤ 9	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	33	13 (39,4)	2,92 [0,95; 9,03]	2,17 [0,94; 5,01]	0,21 [0,00; 0,42]
	Placebo	33	6 (18,2)	0,062	0,071	0,050
≥ 10	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	53	10 (18,9)	1,59 [0,56; 4,56]	1,48 [0,61; 3,61]	0,06 [-0,08; 0,20]
	Placebo	55	7 (12,7)	0,384	0,385	0,381
Baseline QMG Score (≤ 17 , ≥ 18)						
Interaktionstest ^c p = 0,548						
≤ 17	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	38	13 (34,2)	2,77 [0,92; 8,33]	2,17 [0,92; 5,10]	0,18 [-0,01; 0,37]
	Placebo	38	6 (15,8)	0,069	0,077	0,058
≥ 18	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	48	10 (20,8)	1,62 [0,56; 4,67]	1,49 [0,62; 3,59]	0,07 [-0,08; 0,22]
	Placebo	50	7 (14,0)	0,374	0,377	0,371
Refraktäre MG (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,922						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	44	13 (29,5)	2,22 [0,79; 6,24]	1,86 [0,82; 4,21]	0,14 [-0,04; 0,31]
	Placebo	44	7 (15,9)	0,132	0,138	0,122
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	42	10 (23,8)	1,98 [0,65; 6,04]	1,75 [0,70; 4,38]	0,10 [-0,06; 0,27]
	Placebo	44	6 (13,6)	0,231	0,235	0,224

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

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
Myasthene Krise vorhanden (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,890						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	28	8 (28,6)	1,92 [0,54; 6,80]	1,66 [0,62; 4,46]	0,11 [-0,10; 0,33]
	Placebo	29	5 (17,2)	0,312	0,317	0,305
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	57	14 (24,6)	2,08 [0,80; 5,41]	1,81 [0,82; 3,99]	0,11 [-0,03; 0,25]
	Placebo	59	8 (13,6)	0,135	0,140	0,128
Vorherige Thymektomie (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,626						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	45	13 (28,9)	1,74 [0,61; 4,95]	1,53 [0,68; 3,43]	0,10 [-0,08; 0,28]
	Placebo	37	7 (18,9)	0,298	0,305	0,285
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	41	10 (24,4)	2,42 [0,80; 7,35]	2,07 [0,82; 5,23]	0,13 [-0,03; 0,28]
	Placebo	51	6 (11,8)	0,119	0,122	0,118
Vorherige Therapie mit Steroiden (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,432						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	77	22 (28,6)	2,29 [1,02; 5,15]	1,92 [1,00; 3,68]	0,14 [0,01; 0,27]
	Placebo	74	11 (14,9)	0,045	0,049	0,038
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	9	1 (11,1)	0,75 [0,06; 9,72]	0,78 [0,08; 7,38]	-0,03 [-0,31; 0,24]
	Placebo	14	2 (14,3)	0,826	0,827	0,821
Therapie mit Steroiden zu Baseline (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,465						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	60	16 (26,7)	2,73 [0,98; 7,61]	2,27 [0,96; 5,36]	0,15 [0,01; 0,29]
	Placebo	51	6 (11,8)	0,055	0,062	0,041
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	26	7 (26,9)	1,58 [0,48; 5,22]	1,42 [0,57; 3,57]	0,08 [-0,13; 0,29]
	Placebo	37	7 (18,9)	0,454	0,452	0,460

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

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
Vorherige Therapie mit Immunsuppressiva ohne Steroide (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,341						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	83	23 (27,7)	2,11 [0,97; 4,60]	1,80 [0,96; 3,37]	0,12 [0,00; 0,25]
	Placebo	78	12 (15,4)	0,061	0,065	0,054
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	3	0	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]
	Placebo	10	1 (10,0)	ND	ND	ND
Vorherige Therapie mit IVIG oder SCIG oder PLEX (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,612						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	57	17 (29,8)	2,01 [0,85; 4,76]	1,71 [0,88; 3,33]	0,12 [-0,03; 0,27]
	Placebo	63	11 (17,5)	0,113	0,116	0,109
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	29	6 (20,7)	3,00 [0,55; 16,45]	2,59 [0,57; 11,69]	0,13 [-0,05; 0,31]
	Placebo	25	2 (8,0)	0,206	0,217	0,171
Thymomdiagnose (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,323						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	21	5 (23,8)	1,09 [0,24; 4,89]	1,07 [0,34; 3,40]	0,02 [-0,25; 0,28]
	Placebo	18	4 (22,2)	0,907	0,907	0,906
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	65	18 (27,7)	2,60 [1,07; 6,30]	2,15 [1,04; 4,45]	0,15 [0,01; 0,28]
	Placebo	70	9 (12,9)	0,035	0,038	0,030
COVID-19, Stichtag = 20.03.2020 (< Stichtag, ≥ Stichtag)						
Interaktionstest ^c p = 0,504						
< Stichtag	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	11	5 (45,5)	1,39 [0,22; 8,92]	1,21 [0,40; 3,66]	0,08 [-0,37; 0,53]
	Placebo	8	3 (37,5)	0,729	0,733	0,727
≥ Stichtag	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	75	18 (24,0)	2,21 [0,95; 5,16]	1,92 [0,95; 3,89]	0,12 [-0,01; 0,24]
	Placebo	80	10 (12,5)	0,067	0,070	0,062

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

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
COVID-19 (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,029						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	9	5 (55,6)	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]
	Placebo	7	0	ND	ND	ND
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	77	18 (23,4)	1,60 [0,72; 3,53]	1,46 [0,77; 2,77]	0,07 [-0,05; 0,20]
	Placebo	81	13 (16,0)	0,249	0,251	0,246
Arzneimittelbedingte Erkrankungen der Leber						
NA						
Malignitäten						
NA						
Malignitäten und nicht spezifizierte Tumore						
NA						
~: Äquivalenzdosis. Ein OR < 1, ein RR < 1 sowie eine RD < 0 zeigen einen Vorteil für Zilucoplan.						
a: Es wurde eine logistische Regression mit dem fixen Effekt Behandlung und Subgruppe*Behandlung als Interaktionsterm verwendet.						
b: Der p-Wert basiert auf dem Wald Test.						
c: Der p-Wert des Interaktionstests basiert auf dem Interaktionsterm Subgruppe*Behandlung.						

Tabelle 4-177 (Anhang): Weitere Subgruppenergebnisse für nicht schwere UE von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (SS)

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
Infektionen						
Geschlecht (Männlich, Weiblich)						
Interaktionstest ^c p = 0,832						
Männlich	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	34	3 (8,8)	1,23 [0,23; 6,51]	1,21 [0,26; 5,59]	0,02 [-0,11; 0,14]
	Placebo	41	3 (7,3)	0,811	0,811	0,812
Weiblich	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	52	16 (30,8)	1,64 [0,66; 4,10]	1,45 [0,73; 2,87]	0,09 [-0,08; 0,27]
	Placebo	47	10 (21,3)	0,286	0,291	0,278
Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)						
Interaktionstest ^c p = 0,182						
< 65 Jahre	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	64	15 (23,4)	1,28 [0,54; 3,00]	1,21 [0,62; 2,38]	0,04 [-0,10; 0,18]
	Placebo	62	12 (19,4)	0,577	0,578	0,576
≥ 65 Jahre	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	22	4 (18,2)	5,56 [0,57; 53,96]	4,73 [0,57; 39,24]	0,14 [-0,03; 0,32]
	Placebo	26	1 (3,8)	0,139	0,150	0,113
Geografische Region (Nordamerika, Europa, Ostasien)						
Interaktionstest ^c p = NB						
Nordamerika	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	45	13 (28,9)	4,27 [1,27; 14,32]	3,32 [1,17; 9,42]	0,20 [0,05; 0,36]
	Placebo	46	4 (8,7)	0,019	0,024	0,011
Europa	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	34	6 (17,6)	0,57 [0,18; 1,84]	0,65 [0,26; 1,62]	-0,10 [-0,30; 0,10]
	Placebo	33	9 (27,3)	0,348	0,351	0,343
Ostasien	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	7	0	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]
	Placebo	9	0	ND	ND	ND
Körpergewicht (< 43 kg, 43 - < 56 kg, 56 - < 77 kg, 77 - < 150 kg, ≥ 150 kg)						
NA						
BMI (< 18,5 kg/m ² , 18,5 - < 25kg/m ² , ≥ 25 - < 30 kg/m ² , ≥ 30 - < 40kg/m ² , ≥ 40kg/m ²)						
NA						

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

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
Ethnische Herkunft (Asiatisch, Schwarz, Weiß, Andere/gemischt)						
NA						
Krankheitsdauer in Jahren (Median = 5,0 Jahre) (< Median, ≥ Median)						
Interaktionstest ^c p = 0,920						
< Median	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	40	8 (20,0)	1,67 [0,52; 5,30]	1,53 [0,58; 4,04]	0,07 [-0,09; 0,23]
	Placebo	46	6 (13,0)	0,386	0,388	0,387
≥ Median	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	46	11 (23,9)	1,57 [0,55; 4,52]	1,43 [0,61; 3,36]	0,07 [-0,09; 0,24]
	Placebo	42	7 (16,7)	0,402	0,405	0,395
Stadien chronischer Nierenerkrankung (Normal, Mild, Moderat, Schwer)						
NA						
MGFA Krankheitsklassifikation (Klasse II (IIa, IIb), Klasse III (IIIa, IIIb), Klasse IV (IVa, IVb))						
NA						
Baseline MG-ADL Score (≤ 9, ≥ 10)						
Interaktionstest ^c p = 0,506						
≤ 9	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	33	8 (24,2)	2,32 [0,62; 8,63]	2,00 [0,67; 6,00]	0,12 [-0,06; 0,31]
	Placebo	33	4 (12,1)	0,209	0,216	0,196
≥ 10	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	53	11 (20,8)	1,34 [0,50; 3,55]	1,27 [0,57; 2,81]	0,04 [-0,10; 0,19]
	Placebo	55	9 (16,4)	0,558	0,558	0,557
Baseline QMG Score (≤ 17, ≥ 18)						
Interaktionstest ^c p = 0,871						
≤ 17	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	38	7 (18,4)	1,49 [0,43; 5,19]	1,40 [0,49; 4,02]	0,05 [-0,11; 0,22]
	Placebo	38	5 (13,2)	0,531	0,532	0,528
≥ 18	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	48	12 (25,0)	1,75 [0,64; 4,75]	1,56 [0,70; 3,48]	0,09 [-0,07; 0,25]
	Placebo	50	8 (16,0)	0,272	0,276	0,268

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

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
Refraktäre MG (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,023						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	44	5 (11,4)	0,58 [0,17; 1,93]	0,63 [0,22; 1,76]	-0,07 [-0,22; 0,08]
	Placebo	44	8 (18,2)	0,371	0,374	0,365
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	42	14 (33,3)	3,90 [1,26; 12,08]	2,93 [1,16; 7,43]	0,22 [0,05; 0,39]
	Placebo	44	5 (11,4)	0,018	0,023	0,012
Myasthene Krise vorhanden (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,563						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	28	6 (21,4)	2,36 [0,53; 10,57]	2,07 [0,57; 7,49]	0,11 [-0,08; 0,30]
	Placebo	29	3 (10,3)	0,260	0,267	0,248
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	57	13 (22,8)	1,45 [0,58; 3,63]	1,35 [0,64; 2,82]	0,06 [-0,09; 0,20]
	Placebo	59	10 (16,9)	0,430	0,432	0,429
Vorherige Thymektomie (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,461						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	45	10 (22,2)	2,36 [0,67; 8,25]	2,06 [0,70; 6,02]	0,11 [-0,04; 0,27]
	Placebo	37	4 (10,8)	0,180	0,189	0,155
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	41	9 (22,0)	1,31 [0,47; 3,68]	1,24 [0,54; 2,85]	0,04 [-0,12; 0,21]
	Placebo	51	9 (17,6)	0,606	0,605	0,608
Vorherige Therapie mit Steroiden (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,556						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	77	16 (20,8)	1,50 [0,65; 3,50]	1,40 [0,70; 2,81]	0,06 [-0,06; 0,18]
	Placebo	74	11 (14,9)	0,345	0,347	0,340
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	9	3 (33,3)	3,00 [0,39; 23,07]	2,33 [0,48; 11,34]	0,19 [-0,17; 0,55]
	Placebo	14	2 (14,3)	0,291	0,294	0,298

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

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
Therapie mit Steroiden zu Baseline (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,843						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	60	12 (20,0)	1,57 [0,57; 4,35]	1,46 [0,62; 3,42]	0,06 [-0,08; 0,20]
	Placebo	51	7 (13,7)	0,384	0,388	0,374
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	26	7 (26,9)	1,90 [0,56; 6,52]	1,66 [0,63; 4,37]	0,11 [-0,10; 0,31]
	Placebo	37	6 (16,2)	0,305	0,305	0,313
Vorherige Therapie mit Immunsuppressiva ohne Steroide (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,188						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	83	19 (22,9)	1,81 [0,80; 4,10]	1,62 [0,83; 3,19]	0,09 [-0,03; 0,21]
	Placebo	78	11 (14,1)	0,156	0,160	0,147
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	3	0	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]
	Placebo	10	2 (20,0)	ND	ND	ND
Vorherige Therapie mit IVIG oder SCIG oder PLEX (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,193						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	57	13 (22,8)	2,36 [0,87; 6,43]	2,05 [0,88; 4,78]	0,12 [-0,02; 0,25]
	Placebo	63	7 (11,1)	0,092	0,096	0,087
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	29	6 (20,7)	0,83 [0,23; 2,98]	0,86 [0,32; 2,34]	-0,03 [-0,26; 0,19]
	Placebo	25	6 (24,0)	0,771	0,770	0,771
Thymomdiagnose (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,591						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	21	5 (23,8)	2,50 [0,42; 14,83]	2,14 [0,47; 9,74]	0,13 [-0,11; 0,36]
	Placebo	18	2 (11,1)	0,313	0,324	0,285
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	65	14 (21,5)	1,47 [0,61; 3,53]	1,37 [0,67; 2,80]	0,06 [-0,07; 0,19]
	Placebo	70	11 (15,7)	0,386	0,387	0,385

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

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
COVID-19, Stichtag = 20.03.2020 (< Stichtag, ≥ Stichtag)						
Interaktionstest ^c p = 0,273						
< Stichtag	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	11	3 (27,3)	0,62 [0,09; 4,40]	0,73 [0,20; 2,71]	-0,10 [-0,53; 0,32]
	Placebo	8	3 (37,5)	0,637	0,635	0,638
≥ Stichtag	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	75	16 (21,3)	1,90 [0,80; 4,50]	1,71 [0,83; 3,52]	0,09 [-0,03; 0,21]
	Placebo	80	10 (12,5)	0,145	0,148	0,141
COVID-19 (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,750						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	9	3 (33,3)	1,25 [0,15; 10,70]	1,17 [0,26; 5,19]	0,05 [-0,41; 0,50]
	Placebo	7	2 (28,6)	0,839	0,840	0,837
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	77	16 (20,8)	1,67 [0,72; 3,87]	1,53 [0,76; 3,09]	0,07 [-0,05; 0,19]
	Placebo	81	11 (13,6)	0,232	0,235	0,229
Neisseria-Infektionen						
NA						
Allergische Reaktionen						
Geschlecht (Männlich, Weiblich)						
Interaktionstest ^c p = 0,107						
Männlich	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	34	0	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]
	Placebo	41	2 (4,9)	ND	ND	ND
Weiblich	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	52	8 (15,4)	1,24 [0,40; 3,89]	1,21 [0,45; 3,22]	0,03 [-0,11; 0,16]
	Placebo	47	6 (12,8)	0,709	0,710	0,708
Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)						
Interaktionstest ^c p = NB						
< 65 Jahre	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	64	8 (12,5)	0,96 [0,34; 2,75]	0,97 [0,39; 2,42]	0,00 [-0,12; 0,11]
	Placebo	62	8 (12,9)	0,946	0,946	0,946
≥ 65 Jahre	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	22	0	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]
	Placebo	26	0	ND	ND	ND

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

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
Geografische Region (Nordamerika, Europa, Ostasien)						
						NA
Körpergewicht (< 43 kg, 43 - < 56 kg, 56 - < 77 kg, 77 - < 150 kg, ≥ 150 kg)						
						NA
BMI (< 18,5 kg/m ² , 18,5 - < 25kg/m ² , ≥ 25 - < 30 kg/m ² , ≥ 30 - < 40kg/m ² , ≥ 40kg/m ²)						
						NA
Ethnische Herkunft (Asiatisch, Schwarz, Weiß, Andere/gemischt)						
						NA
Krankheitsdauer in Jahren (Median = 5,0 Jahre) (< Median, ≥ Median)						
						NA
Stadien chronischer Nierenerkrankung (Normal, Mild, Moderat, Schwer)						
						NA
MGFA Krankheitsklassifikation (Klasse II (IIa, IIb), Klasse III (IIIa, IIIb), Klasse IV (IVa, IVb))						
						NA
Baseline MG-ADL Score (≤ 9, ≥ 10)						
						NA
Baseline QMG Score (≤ 17, ≥ 18)						
						NA
Refraktäre MG (Ja, Nein)						
						NA
Myasthene Krise vorhanden (Ja, Nein)						
						NA

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

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
Vorherige Thymektomie (Ja, Nein)						
NA						
Vorherige Therapie mit Steroiden (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,275						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	77	6 (7,8)	0,81 [0,26; 2,53]	0,82 [0,29; 2,34]	-0,02 [-0,11; 0,07]
	Placebo	74	7 (9,5)	0,715	0,716	0,715
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	9	2 (22,2)	3,71 [0,28; 48,54]	3,11 [0,33; 29,51]	0,15 [-0,15; 0,45]
	Placebo	14	1 (7,1)	0,317	0,323	0,330
Therapie mit Steroiden zu Baseline (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,006						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	60	3 (5,0)	0,33 [0,08; 1,35]	0,36 [0,10; 1,34]	-0,09 [-0,20; 0,02]
	Placebo	51	7 (13,7)	0,124	0,128	0,118
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	26	5 (19,2)	8,57 [0,94; 78,41]	7,12 [0,88; 57,39]	0,17 [0,01; 0,33]
	Placebo	37	1 (2,7)	0,057	0,065	0,043
Vorherige Therapie mit Immunsuppressiva ohne Steroide (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,450						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	83	8 (9,6)	1,08 [0,37; 3,14]	1,07 [0,41; 2,82]	0,01 [-0,08; 0,10]
	Placebo	78	7 (9,0)	0,885	0,885	0,885
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	3	0	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]
	Placebo	10	1 (10,0)	ND	ND	ND
Vorherige Therapie mit IVIG oder SCIG oder PLEX (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,744						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	57	5 (8,8)	0,91 [0,26; 3,17]	0,92 [0,30; 2,86]	-0,01 [-0,11; 0,10]
	Placebo	63	6 (9,5)	0,887	0,887	0,886
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	29	3 (10,3)	1,33 [0,20; 8,65]	1,29 [0,23; 7,13]	0,02 [-0,13; 0,18]
	Placebo	25	2 (8,0)	0,767	0,768	0,765

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

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
Thymomdiagnose (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,726						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	21	3 (14,3)	1,33 [0,20; 9,02]	1,29 [0,24; 6,86]	0,03 [-0,18; 0,24]
	Placebo	18	2 (11,1)	0,768	0,769	0,765
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	65	5 (7,7)	0,89 [0,26; 3,07]	0,90 [0,29; 2,80]	-0,01 [-0,10; 0,08]
	Placebo	70	6 (8,6)	0,852	0,852	0,852
COVID-19, Stichtag = 20.03.2020 (< Stichtag, ≥ Stichtag)						
Interaktionstest ^c p = 0,789						
< Stichtag	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	11	1 (9,1)	0,70 [0,04; 13,18]	0,73 [0,05; 9,97]	-0,03 [-0,32; 0,25]
	Placebo	8	1 (12,5)	0,812	0,812	0,815
≥ Stichtag	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	75	7 (9,3)	1,07 [0,36; 3,22]	1,07 [0,39; 2,90]	0,01 [-0,08; 0,10]
	Placebo	80	7 (8,8)	0,899	0,899	0,899
COVID-19 (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,652						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	9	2 (22,2)	1,71 [0,12; 23,94]	1,56 [0,17; 13,87]	0,08 [-0,30; 0,45]
	Placebo	7	1 (14,3)	0,689	0,692	0,679
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	77	6 (7,8)	0,89 [0,29; 2,79]	0,90 [0,32; 2,56]	-0,01 [-0,09; 0,08]
	Placebo	81	7 (8,6)	0,846	0,846	0,846
Anaphylaktische Reaktionen						
NA						
Reaktionen an der Injektionsstelle						
Geschlecht (Männlich, Weiblich)						
Interaktionstest ^c p = 0,621						
Männlich	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	34	9 (26,5)	2,59 [0,78; 8,66]	2,17 [0,80; 5,87]	0,14 [-0,04; 0,32]
	Placebo	41	5 (12,2)	0,122	0,127	0,118
Weiblich	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	52	14 (26,9)	1,80 [0,68; 4,77]	1,58 [0,73; 3,43]	0,10 [-0,06; 0,26]
	Placebo	47	8 (17,0)	0,240	0,246	0,229

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

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)						
Interaktionstest ^c p = 0,691						
< 65 Jahre	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	64	19 (29,7)	1,96 [0,84; 4,55]	1,67 [0,87; 3,22]	0,12 [-0,03; 0,27]
	Placebo	62	11 (17,7)	0,119	0,124	0,111
≥ 65 Jahre	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	22	4 (18,2)	2,67 [0,44; 16,20]	2,36 [0,48; 11,70]	0,10 [-0,09; 0,30]
	Placebo	26	2 (7,7)	0,287	0,292	0,282
Geografische Region (Nordamerika, Europa, Ostasien)						
Interaktionstest ^c p = 0,118						
Nordamerika	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	45	15 (33,3)	2,37 [0,89; 6,34]	1,92 [0,90; 4,07]	0,16 [-0,02; 0,34]
	Placebo	46	8 (17,4)	0,084	0,090	0,076
Europa	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	34	8 (23,5)	3,08 [0,74; 12,82]	2,59 [0,75; 8,92]	0,14 [-0,03; 0,32]
	Placebo	33	3 (9,1)	0,123	0,132	0,102
Ostasien	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	7	0	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]
	Placebo	9	2 (22,2)	ND	ND	ND
Körpergewicht (< 43 kg, 43 - < 56 kg, 56 - < 77 kg, 77 - < 150 kg, ≥ 150 kg)						
NA						
BMI (< 18,5 kg/m², 18,5 - < 25kg/m², ≥ 25 - < 30 kg/m², ≥ 30 - < 40kg/m², ≥ 40kg/m²)						
NA						
Ethnische Herkunft (Asiatisch, Schwarz, Weiß, Andere/gemischt)						
NA						
Krankheitsdauer in Jahren (Median = 5,0 Jahre) (< Median, ≥ Median)						
Interaktionstest ^c p = 0,849						
< Median	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	40	7 (17,5)	1,74 [0,51; 5,99]	1,61 [0,55; 4,68]	0,07 [-0,08; 0,21]
	Placebo	46	5 (10,9)	0,380	0,381	0,380
≥ Median	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	46	16 (34,8)	2,27 [0,85; 6,04]	1,83 [0,87; 3,82]	0,16 [-0,02; 0,34]
	Placebo	42	8 (19,0)	0,102	0,110	0,090

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

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
Stadien chronischer Nierenerkrankung (Normal, Mild, Moderat, Schwer)						
NA						
MGFA Krankheitsklassifikation (Klasse II (IIa, IIb), Klasse III (IIIa, IIIb), Klasse IV (IVa, IVb))						
NA						
Baseline MG-ADL Score (≤ 9 , ≥ 10)						
Interaktionstest ^c p = 0,542						
≤ 9	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	33	13 (39,4)	2,92 [0,95; 9,03]	2,17 [0,94; 5,01]	0,21 [0,00; 0,42]
	Placebo	33	6 (18,2)	0,062	0,071	0,050
≥ 10	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	53	10 (18,9)	1,59 [0,56; 4,56]	1,48 [0,61; 3,61]	0,06 [-0,08; 0,20]
	Placebo	55	7 (12,7)	0,384	0,385	0,381
Baseline QMG Score (≤ 17 , ≥ 18)						
Interaktionstest ^c p = 0,548						
≤ 17	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	38	13 (34,2)	2,77 [0,92; 8,33]	2,17 [0,92; 5,10]	0,18 [-0,01; 0,37]
	Placebo	38	6 (15,8)	0,069	0,077	0,058
≥ 18	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	48	10 (20,8)	1,62 [0,56; 4,67]	1,49 [0,62; 3,59]	0,07 [-0,08; 0,22]
	Placebo	50	7 (14,0)	0,374	0,377	0,371
Refraktäre MG (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,922						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	44	13 (29,5)	2,22 [0,79; 6,24]	1,86 [0,82; 4,21]	0,14 [-0,04; 0,31]
	Placebo	44	7 (15,9)	0,132	0,138	0,122
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	42	10 (23,8)	1,98 [0,65; 6,04]	1,75 [0,70; 4,38]	0,10 [-0,06; 0,27]
	Placebo	44	6 (13,6)	0,231	0,235	0,224

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

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
Myasthene Krise vorhanden (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,890						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	28	8 (28,6)	1,92 [0,54; 6,80]	1,66 [0,62; 4,46]	0,11 [-0,10; 0,33]
	Placebo	29	5 (17,2)	0,312	0,317	0,305
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	57	14 (24,6)	2,08 [0,80; 5,41]	1,81 [0,82; 3,99]	0,11 [-0,03; 0,25]
	Placebo	59	8 (13,6)	0,135	0,140	0,128
Vorherige Thymektomie (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,626						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	45	13 (28,9)	1,74 [0,61; 4,95]	1,53 [0,68; 3,43]	0,10 [-0,08; 0,28]
	Placebo	37	7 (18,9)	0,298	0,305	0,285
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	41	10 (24,4)	2,42 [0,80; 7,35]	2,07 [0,82; 5,23]	0,13 [-0,03; 0,28]
	Placebo	51	6 (11,8)	0,119	0,122	0,118
Vorherige Therapie mit Steroiden (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,432						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	77	22 (28,6)	2,29 [1,02; 5,15]	1,92 [1,00; 3,68]	0,14 [0,01; 0,27]
	Placebo	74	11 (14,9)	0,045	0,049	0,038
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	9	1 (11,1)	0,75 [0,06; 9,72]	0,78 [0,08; 7,38]	-0,03 [-0,31; 0,24]
	Placebo	14	2 (14,3)	0,826	0,827	0,821
Therapie mit Steroiden zu Baseline (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,465						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	60	16 (26,7)	2,73 [0,98; 7,61]	2,27 [0,96; 5,36]	0,15 [0,01; 0,29]
	Placebo	51	6 (11,8)	0,055	0,062	0,041
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	26	7 (26,9)	1,58 [0,48; 5,22]	1,42 [0,57; 3,57]	0,08 [-0,13; 0,29]
	Placebo	37	7 (18,9)	0,454	0,452	0,460

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

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
Vorherige Therapie mit Immunsuppressiva ohne Steroide (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,341						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	83	23 (27,7)	2,11 [0,97; 4,60]	1,80 [0,96; 3,37]	0,12 [0,00; 0,25]
	Placebo	78	12 (15,4)	0,061	0,065	0,054
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	3	0	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]
	Placebo	10	1 (10,0)	ND	ND	ND
Vorherige Therapie mit IVIG oder SCIG oder PLEX (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,612						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	57	17 (29,8)	2,01 [0,85; 4,76]	1,71 [0,88; 3,33]	0,12 [-0,03; 0,27]
	Placebo	63	11 (17,5)	0,113	0,116	0,109
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	29	6 (20,7)	3,00 [0,55; 16,45]	2,59 [0,57; 11,69]	0,13 [-0,05; 0,31]
	Placebo	25	2 (8,0)	0,206	0,217	0,171
Thymomdiagnose (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,323						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	21	5 (23,8)	1,09 [0,24; 4,89]	1,07 [0,34; 3,40]	0,02 [-0,25; 0,28]
	Placebo	18	4 (22,2)	0,907	0,907	0,906
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	65	18 (27,7)	2,60 [1,07; 6,30]	2,15 [1,04; 4,45]	0,15 [0,01; 0,28]
	Placebo	70	9 (12,9)	0,035	0,038	0,030
COVID-19, Stichtag = 20.03.2020 (< Stichtag, ≥ Stichtag)						
Interaktionstest ^c p = 0,504						
< Stichtag	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	11	5 (45,5)	1,39 [0,22; 8,92]	1,21 [0,40; 3,66]	0,08 [-0,37; 0,53]
	Placebo	8	3 (37,5)	0,729	0,733	0,727
≥ Stichtag	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	75	18 (24,0)	2,21 [0,95; 5,16]	1,92 [0,95; 3,89]	0,12 [-0,01; 0,24]
	Placebo	80	10 (12,5)	0,067	0,070	0,062

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
COVID-19 (Ja, Nein)						
Interaktionstest ^c p = 0,029						
Ja	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	9	5 (55,6)	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]	ND [ND; ND]
	Placebo	7	0	ND	ND	ND
Nein	Zilucoplan ~0,3 mg/kg	77	18 (23,4)	1,60 [0,72; 3,53]	1,46 [0,77; 2,77]	0,07 [-0,05; 0,20]
	Placebo	81	13 (16,0)	0,249	0,251	0,246
Arzneimittelbedingte Erkrankungen der Leber						
NA						
Malignitäten						
NA						
Malignitäten und nicht spezifizierte Tumore						
NA						
~: Äquivalenzdosis. Ein OR < 1, ein RR < 1 sowie eine RD < 0 zeigen einen Vorteil für Zilucoplan.						
a: Es wurde eine logistische Regression mit dem fixen Effekt Behandlung und Subgruppe*Behandlung als Interaktionsterm verwendet.						
b: Der p-Wert basiert auf dem Wald Test.						
c: Der p-Wert des Interaktionstests basiert auf dem Interaktionsterm Subgruppe*Behandlung.						

Tabelle 4-178 (Anhang): Weitere Subgruppenergebnisse für schwere UE von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (SS)

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
Infektionen						
NA						
Neisseria-Infektionen						
NA						

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

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
Allergische Reaktionen						
						NA
Anaphylaktische Reaktionen						
						NA
Reaktionen an der Injektionsstelle						
						NA
Arzneimittelbedingte Erkrankungen der Leber						
						NA
Malignitäten						
						NA
Malignitäten und nicht spezifizierte Tumore						
						NA
~: Äquivalenzdosis. Ein OR < 1, ein RR < 1 sowie eine RD < 0 zeigen einen Vorteil für Zilucoplan.						
a: Es wurde eine logistische Regression mit dem fixen Effekt Behandlung und Subgruppe*Behandlung als Interaktionsterm verwendet.						
b: Der p-Wert basiert auf dem Wald Test.						

Tabelle 4-179 (Anhang): Weitere Subgruppenergebnisse für SUE von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0010 (SS)

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
Infektionen						
						NA

Subgruppe	Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Absolute RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
Neisseria-Infektionen						
						NA
Allergische Reaktionen						
						NA
Anaphylaktische Reaktionen						
						NA
Reaktionen an der Injektionsstelle						
						NA
Arzneimittelbedingte Erkrankungen der Leber						
						NA
Malignitäten						
						NA
Malignitäten und nicht spezifizierte Tumore						
						NA
~: Äquivalenzdosis. Ein OR < 1, ein RR < 1 sowie eine RD < 0 zeigen einen Vorteil für Zilucoplan.						
a: Es wurde eine logistische Regression mit dem fixen Effekt Behandlung und Subgruppe*Behandlung als Interaktionsterm verwendet.						
b: Der p-Wert basiert auf dem Wald Test.						

Anhang 4-J: Ergebnisse des indirekten Vergleichs von Zilucoplan gegenüber Ravulizumab

Anhang 4-J1: Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Da zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Zilucoplan gegenüber der zVT keine RCT vorliegen, wurden in Abschnitt 4.3.1.3 die randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelt-verblindeten Zulassungsstudien MG0009 und MG0010 von Zilucoplan als bestverfügbare Evidenz vollumfänglich dargestellt und der Zusatznutzen von Zilucoplan gegenüber Placebo eingeordnet. Ergänzend dazu wurde ein indirekter Vergleich von Zilucoplan gegenüber Ravulizumab (über den Brückenkompator Placebo) durchgeführt, der zur Einordnung des Zusatznutzens von Zilucoplan im Vergleich zur zVT dient.

Im Folgenden ist die zugrunde liegende Methodik beschrieben.

Dem adjustierten indirekten Vergleich von Zilucoplan gegenüber Ravulizumab über den Brückenkompator Placebo liegt die in Abbildung 4-78 dargestellte Netzwerkstruktur zugrunde.

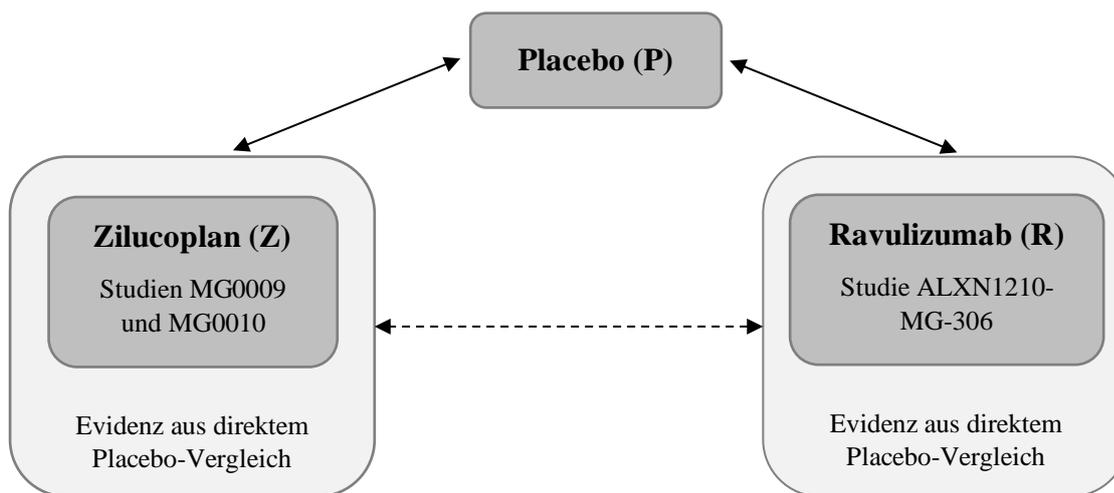


Abbildung 4-78: (Anhang): Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs von Zilucoplan gegenüber Ravulizumab

Statistische Auswertungen

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs wurden anhand der entsprechenden Effektschätzer, 95 %-KI und p-Werte dargestellt. Es wurden zweiseitige Tests mit einem Signifikanzniveau von 5 % verwendet, sodass alle Ergebnisse mit einem p-Wert < 0,05 als statistisch signifikant unterschiedlich gelten. Die Analysen wurden mit SAS (Version 9.4 oder höher) durchgeführt.

Es wurde ein adjustierter indirekter Vergleich nach der Methode von Bucher et al. über den Brückenkompator Placebo durchgeführt (72). Auf Basis der Effektschätzer der direkten Vergleiche von Zilucoplan gegenüber Placebo (θ_{ZP}) und Ravulizumab gegenüber Placebo

(θ_{RP}) wurde der Effektschätzer und die zugehörige Varianz des indirekten Vergleichs von Zilucoplan und Ravulizumab wie folgt berechnet:

$$\ln \theta_{ZR} = \ln \theta_{ZP} - \ln \theta_{RP}$$

$$Var(\ln \theta_{ZR}) = Var(\ln \theta_{ZP}) + Var(\ln \theta_{RP})$$

Damit wurde das zugehörige 95 %-KI des Effektschätzers des indirekten Vergleichs wie folgt berechnet:

$$\left[\ln \theta_{ZR} \pm 1,96 \sqrt{Var(\ln \theta_{ZR})} \right]$$

Für stetige, normalverteilte Variablen entfällt die Log-Transformation bei Berechnung des Effektschätzers des indirekten Vergleichs und der zugehörigen Varianz.

Für die binären Endpunkte wurden die absolute Anzahl und der prozentuale Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis angegeben. Für den Vergleich der Behandlungsarme wurden die Effektschätzer OR und RR mit jeweiligem 95 %-KI und entsprechendem p-Wert dargestellt.

Für die stetigen Endpunkte wurden die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Analyse angegeben. Für den Vergleich der Behandlungsarme wurde der Effektschätzer Hedges' g mit 95 %-KI und p-Wert dargestellt. Hedges' g wurde auf Basis der LS-MW-Differenz gemäß der Formel von Cochrane berechnet (50).

Anhang 4-J2: Studien für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-180 (Anhang): Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer	Therapiearme
Studien zu Zilucoplan					
MG0009	Ja	UCB Pharma S.A.	Abgeschlossen	<u>Screening-Phase:</u> bis zu 4 Wochen <u>Behandlungsphase^a:</u> 12 Wochen (verblindete Phase) + ggf. Behandlung bis zur Zulassung (Extensionsphase) <u>Safety Follow-Up^b:</u> 40 Tage nach der letzten Dosis	<u>Verblindete Phase</u> Zilucoplan ~0,1 mg/kg Zilucoplan ~0,3 mg/kg Placebo <u>Extensionsphase</u> Zilucoplan ~0,1 mg/kg ^c Zilucoplan ~0,3 mg/kg
MG0010	Ja	UCB Pharma S.A.	Abgeschlossen	<u>Screening-Phase:</u> bis zu 4 Wochen <u>Behandlungsphase:</u> 12 Wochen	Zilucoplan ~0,3 mg/kg Placebo

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer	Therapiearme
				Safety Follow-Up ^d : 40 Tage nach der letzten Dosis	
Studie zu Ravulizumab					
ALXN1210-MG-306	Ja	Alexion Pharma Germany GmbH	Abgeschlossen	Verblindete Phase: 26 Wochen Extensionsphase: bis zu 4 Jahre	Ravulizumab Placebo
<p>a: Alle Patientinnen und Patienten hatten im Anschluss an die verblindete Phase die Möglichkeit in der Extensionsphase der Studie mit Zilucoplan ~0,1 mg/kg oder Zilucoplan ~0,3 mg/kg bis zur Zulassung behandelt zu werden, sofern sie die Einschlusskriterien erfüllten.</p> <p>b: Ein Safety Follow-Up war für Patientinnen und Patienten geplant, die nicht an der Extensionsphase teilnahmen oder die Studie vorzeitig abbrachen.</p> <p>c: Die Behandlung mit Zilucoplan ~0,1 mg/kg wurde mit Amendment 3 des CSP eingestellt.</p> <p>d: Ein Safety Follow-Up war für Patientinnen und Patienten geplant, die nicht an der OLE MG0011 teilnahmen oder die Studie vorzeitig abbrachen.</p>					

Grundlage des indirekten Vergleichs sind die in Tabelle 4-180 aufgeführten Studien MG0009 und MG0010 zu Zilucoplan und die Studie ALXN1210-MG-306 zur zVT Ravulizumab. Alle Angaben und Ergebnisse zur Studie ALXN1210-MG-306 wurden Modul 4A des Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V von Ravulizumab in der Indikation gMG entnommen (73).

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

Anhang 4-J3: Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-181 (Anhang): Charakterisierung der eingeschlossenen Studien für indirekte Vergleiche

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/ einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Studien zu Zilucoplan						
MG0009	RCT, doppelt-verblindet, Placebo-kontrolliert, Phase II, parallel, multizentrisch	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit gMG, die AChR- Antikörper-positiv sind	Zilucoplan ~0,1 mg/kg ^a (n = 15) Zilucoplan ~0,3 mg/kg (n = 15) Placebo (n = 15)	<u>Studiendauer</u> Screening-Phase: bis zu 4 Wochen Behandlungsphase: 12 Wochen (verblindete Phase) + ggf. Behandlung bis zur Zulassung (Extensionsphase) Safety Follow-Up ^b : 40 Tage nach der letzten Dosis OLE ^c : nach Beendigung der Extensionsphase <u>Datenschnitt</u> 29.11.2018	<u>Ort</u> 29 Studienzentren in den USA und Europa <u>Zeitraum</u> 11/2017 - 11/2020	<u>Primärer Endpunkt</u> QMG <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte</u> MG-ADL, MG-QoL15r, UE <u>Weitere Endpunkte</u> Notfalltherapie
MG0010	RCT, doppelt-verblindet, Placebo-kontrolliert, Phase III, parallel, multizentrisch	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit gMG, die AChR- Antikörper-positiv sind	Zilucoplan ~0,3 mg/kg (n = 86) Placebo (n = 88)	<u>Studiendauer</u> Screening-Phase: bis zu 4 Wochen Behandlungsphase: 12 Wochen Safety Follow-Up ^b : 40 Tage nach der letzten Dosis OLE ^c : nach Abschluss der Behandlungsphase (ab Woche 13) <u>Datenschnitt</u> 18.01.2022	<u>Ort</u> 75 Studienzentren in Nordamerika (Kanada, USA), Europa (Frankreich, Deutschland, Italien, Norwegen, Polen, Spanien, UK) und Asien (Japan) <u>Zeitraum</u> 9/2019 - 12/2021	<u>Primärer Endpunkt</u> MG-ADL <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte</u> MG-QoL15r, UE <u>Weitere Endpunkte</u> EQ-5D-5L VAS, Neuro-QoL SF Fatigue, WPAI: SHP, Notfalltherapie, C-SSRS

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
Studie zu Ravulizumab						
ALXN 1210-MG-306	RCT, doppelt-verblindet, Placebo-kontrolliert, Phase III, parallel, multizentrisch	Komplement-inhibitor-naive erwachsene Patientinnen und Patienten mit gMG	Ravulizumab (n = 86) Placebo (n = 89)	<u>Studiendauer</u> Screening-Periode: bis zu 4 Wochen Behandlungsphase: 26 Wochen Extensionsphase: bis zu 4 Jahre <u>Datenschnitt</u> 11.05.2021	<u>Ort</u> 85 Studienzentren in Kanada, Tschechische Republik, Dänemark, Frankreich, Deutschland, Israel, Japan, Niederlanden, Südkorea, Spanien, Schweiz und die USA <u>Zeitraum</u> 03/2019 - 05/2021	<u>Primärer Endpunkt</u> MG-ADL <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte</u> QMG, MG-QoL15r, Neuro-QoL Fatigue,
<p>a: Aufgrund der Ergebnisse einer Interimanalyse wurde die Behandlung mit Zilucoplan ~0,1 mg/kg nicht weiter untersucht. Eine Zulassung liegt nur für die Behandlung mit Zilucoplan ~0,3 mg/kg vor. Im Weiteren wird daher nur auf die Ergebnisse des Vergleichs von Zilucoplan ~0,3 mg/kg und Placebo eingegangen.</p> <p>b: Ein Safety Follow-Up war für Patientinnen und Patienten geplant, die nicht an der Extensionsphase (MG0009) bzw. OLE (MG0010) teilnahmen oder die jeweilige Studie vorzeitig abbrachen.</p> <p>c: Alle Patientinnen und Patienten hatten die Möglichkeit in der OLE der Studien mit Zilucoplan ~0,3 mg/kg behandelt zu werden, sofern sie die Einschlusskriterien erfüllten.</p>						

Studiendesign

Studien zu Zilucoplan: Studien MG0009 und MG0010

Die Studien MG0009 und MG0010 sind randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelt-verblindete, multizentrische Studien, in denen die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Zilucoplan im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit gMG untersucht wurde.

Die Studien MG0009 und MG0010 umfassten je eine bis zu 4 Wochen andauernde Screening-Periode, nach der die für die Studienteilnahme geeigneten Patientinnen und Patienten randomisiert und für bis zu 12 Wochen in der jeweiligen Studie verblindet behandelt wurden. Sofern sie die Einschlusskriterien erfüllten, hatten alle Patientinnen und Patienten nach Beendigung der Extensionsphase (Studie MG0009) bzw. Abschluss der verblindeten Behandlungsphase (Studie MG0010) die Möglichkeit in einer gemeinsamen OLE der Studien mit Zilucoplan ~0,3 mg/kg behandelt zu werden. Für Patientinnen und Patienten, die nicht an der Extensionsphase (Studie MG0009) bzw. der OLE (Studie MG0010) teilnahmen oder die jeweilige Studie vorzeitig abbrachen, war 40 Tage nach der letzten Studienbehandlung ein Safety Follow-Up geplant.

In den Studien MG0009 und MG0010 erfolgte die Behandlung im Interventionsarmen in gewichtsabhängiger Dosierung mit 0,3 mg/kg Zilucoplan. Das Studienmedikament wurde einmal täglich in Form einer subkutanen Selbstinjektion verabreicht. Die Behandlung im Kontrollarm erfolgte analog mit einem Placebo, das optisch und in der Darreichungsform der aktiven Medikation glich.

Studie MG0009

Die Phase II-Studie MG0009 mit drei parallelen Behandlungsgruppen und einem Zuteilungsverhältnis von 1:1:1 wurde an 29 Studienzentren in den USA und Europa durchgeführt.

In der Studie MG0009 war auch eine Behandlung mit Zilucoplan ~0,1 mg/kg vorgesehen. Aufgrund der Ergebnisse einer Interimanalyse wurde die Behandlung mit Zilucoplan ~0,1 mg/kg nicht weiter untersucht. Eine Zulassung liegt nur für die Behandlung mit Zilucoplan ~0,3 mg/kg vor. Im Weiteren wird daher nur auf die Ergebnisse des Vergleichs von Zilucoplan ~0,3 mg/kg und Placebo eingegangen.

Die patientenrelevanten Endpunkte der Studie MG0009 wurden zu Baseline und anschließend zu Woche 1 (Tag 8), Woche 2 (Tag 15), Woche 4 (Tag 29), Woche 8 (Tag 57) und Woche 12 (Tag 84) erhoben.

Studie MG0010

Die Phase III-Studie MG0010 mit zwei parallelen Behandlungsgruppen und einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 wurde an 75 Studienzentren in Nordamerika, Europa und Asien durchgeführt.

Die patientenrelevanten Endpunkte der Studie MG0010 wurden zu Baseline und anschließend zu Woche 1 (Tag 8), Woche 2 (Tag 15), Woche 4 (Tag 29), Woche 8 (Tag 57) und Woche 12 (Tag 84) erhoben.

Studie zu Ravulizumab: Studie ALXN1210-MG-306

Die Studie ALXN1210-MG-306 ist eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelt-verblindete, internationale, multizentrische Phase III-Studie zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit von Ravulizumab als Zusatztherapie zur Standardbehandlung bei erwachsenen AChR-Antikörper-positiven Patientinnen und Patienten mit gMG. Die Studie mit zwei parallelen Behandlungsgruppen und einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 wurde an 85 Studienzentren in 13 Ländern durchgeführt.

Die Studie ALXN1210-MG-306 umfasste eine bis zu 4 Wochen andauernde Screening-Periode, nach der die für die Studienteilnahme geeigneten Patientinnen und Patienten randomisiert und für bis zu 26 Wochen verblindet behandelt wurden. Anschließend hatten alle Patientinnen und Patienten die Möglichkeit in einer bis zu 4 Jahre andauernden offenen Extensionsphase mit Ravulizumab behandelt zu werden.

In der Studie ALXN1210-MG-306 erfolgte die Behandlung im Interventionsarmen in gewichtsabhängiger Dosierung mit Ravulizumab. Das empfohlene Dosierungsschema von Ravulizumab besteht aus einer Initialdosis gefolgt von Erhaltungsdosen in Form einer intravenösen Injektion. Die Behandlung im Kontrollarm erfolgte analog mit einem Placebo, das optisch und in der Darreichungsform der aktiven Medikation glich.

Die patientenrelevanten Endpunkte der Studie ALXN1210-MG-306 wurden zu Baseline und anschließend zu Woche 1, Woche 4, Woche 12, Woche 18 und Woche 26 erhoben (73).

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

Tabelle 4-182 (Anhang): Charakterisierung der Studienpopulation (Demografie und erkrankungsbezogene Charakteristika) – RCT für indirekte Vergleiche

Merkmal	Studien zu Zilucoplan				Studie zu Ravulizumab	
	Studie MG0009		Studie MG0010		Studie ALXN1210-MG-306	
	Zilucoplan ~0,3 mg/kg N = 14	Placebo N = 15	Zilucoplan ~0,3 mg/kg N = 86	Placebo N = 88	Ravulizumab N = 86	Placebo N = 89
Alter bei Studienbeginn (Studien MG0009 und MG0010) bzw. zum Zeitpunkt der ersten Infusion (Studie ALXN1210-MG-306) in Jahren						
n	14	15	86	88	86	89
Mittelwert (SD)	54,6 (15,47)	48,4 (15,68)	52,6 (14,55)	53,3 (15,69)	58,0 (13,82)	53,3 (16,05)
Median (Min; Max)	58,5 (21,0; 76,0)	43,0 (23,0; 73,0)	54,5 (21,0; 75,0)	55,5 (19,0; 75,0)	55,0 (20,0; 82,0)	61,5 (19,0; 79,0)
Geschlecht, n (%)						
Männlich	10 (71,4)	4 (26,7)	34 (39,5)	41 (46,6)	42 (48,8)	44 (49,4)
Weiblich	4 (28,6)	11 (73,3)	52 (60,5)	47 (53,4)	44 (51,2)	45 (50,6)
Gewicht in kg						
n	14	15	86	88	86	89
Mittelwert (SD)	110,9 (30,79)	85,3 (21,44)	90,1 (22,81)	88,1 (26,60)	91,6 (23,37)	90,9 (29,45)
Median (Min; Max)	99,7 (75,0; 171,1)	79,1 (56,4; 128,3)	85,9 (49,6; 144,7)	87,1 (41,4; 169,0)	91,7 (40,0; 165,8)	89,0 (44,1; 185,0)
Ethnische Herkunft, n (%)						
Indigene Amerikaner oder Ureinwohner Alaskas	-	-	0	1 (1,1)	0	1 (1,1)
Asiatisch	1 (7,1)	1 (6,7)	7 (8,1)	14 (15,9)	15 (17,4)	16 (18,0)
Schwarz	2 (14,3)	2 (13,3)	6 (7,0)	7 (8,0)	2 (2,3)	4 (4,5)
Weiß	11 (78,6)	12 (80,0)	66 (76,7)	62 (70,5)	67 (77,9)	61 (68,5)
Andere/gemischt	0	0	0	0	0	1 (1,1)

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

Merkmal	Studien zu Zilucoplan				Studie zu Ravulizumab	
	Studie MG0009		Studie MG0010		Studie ALXN1210-MG-306	
	Zilucoplan ~0,3 mg/kg N = 14	Placebo N = 15	Zilucoplan ~0,3 mg/kg N = 86	Placebo N = 88	Ravulizumab N = 86	Placebo N = 89
Fehlend/unbekannt	-	-	7 (8,1)	4 (4,5)	2 (2,3)	6 (6,7)
MGFA Krankheitsklassifikation, n (%)						
Klasse II (IIa, IIb)	5 (35,7)	7 (46,7)	22 (25,6)	27 (30,7)	39 (45,4)	39 (43,9)
Klasse III (IIIa, IIIb)	5 (35,7)	8 (53,3)	60 (69,8)	57 (64,8)	41 (47,7)	45 (50,6)
Klasse IV (IVa, IVb)	4 (28,6)	0	4 (4,7)	4 (4,5)	6 (7,0)	5 (5,6)
Baseline MG-ADL Score						
n	14	15	86	88	86	89
Mittelwert (SD)	7,6 (2,62)	8,8 (3,63)	10,3 (2,51)	10,9 (3,40)	9,1 (2,62)	8,9 (2,30)
Median (Min; Max)	7,5 (2,0; 11,0)	9,0 (3,0; 14,0)	10,0 (6,0; 16,0)	10,5 (6,0; 19,0)	9,0 (6,0; 24,0)	9,0 (6,0; 15,0)
Baseline QMG Score						
n	14	15	86	88	86	89
Mittelwert (SD)	19,1 (5,10)	18,7 (3,98)	18,7 (3,64)	19,4 (4,45)	14,8 (5,21)	14,5 (5,26)
Median (Min; Max)	18,5 (12,0; 33,0)	17,0 (14,0; 30,0)	18,0 (12,0; 31,0)	18,5 (13,0; 36,0)	15,0 (6,0; 39,0)	14,0 (2,0; 27,0)
Myasthene Krise vorhanden, n (%)						
Ja	2 (14,3)	3 (20,0)	28 (32,9)	29 (33,0)	21 (24,4)	17 (19,1)
Nein	12 (85,7)	12 (80,0)	57 (67,1)	59 (67,0)	65 (75,6)	83 (80,9)

Studienpopulation: Gegenüberstellung der Studien zu Zilucoplan und der Studie zu Ravulizumab

Hinsichtlich der demographischen und erkrankungsbezogenen Charakteristika waren die Behandlungsarme aller Studien vergleichbar (siehe Tabelle 4-182):

Das Durchschnittsalter lag in allen Studien etwa zwischen 48 und 58 Jahren. In der Geschlechterverteilung gibt es sowohl innerhalb als auch zwischen den Studien keine relevanten Unterschiede. Der überwiegende Anteil der Patientinnen und Patienten aller Studien war weißer ethnischer Herkunft. Der median MG-ADL Scores zu Baseline lag in den Studien zwischen 7,5 und 10,5 Punkten. Der mediane QMG Score zu Baseline betrug zwischen 14,0 und 18,5 Punkte. Betrachtet man die Differenz der minimalen und maximalen Mittelwerte aller Behandlungsarme der Einzelstudien, so ist sowohl für den MG-ADL Score als auch für den QMG Score von keinen relevanten Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen in den Einzelstudien zu Zilucoplan und Ravulizumab auszugehen, wenn man als Schwellenwert für eine relevante Änderung 15 % der Skalenspannweite (d. h. 4 Punkte für den MG-ADL und 6 Punkte für den QMG) anlegt. Bei der Mehrheit der Patientinnen und Patienten lag zu Baseline eine MGFA Klassifikation von II und III vor. Bei etwa je einem Drittel der Patientinnen und Patienten aller Studien war zu Baseline eine myasthene Krise vorhanden.

Zusammenfassende Betrachtung der RCT für indirekte Vergleiche

Auf Basis der Ergebnisse der Studien MG0009 und MG0010 zu Zilucoplan und der Studie ALXN1210-MG-306 zu Ravulizumab war ein adjustierter indirekter Vergleich über den Brückenkompartor Placebo als ergänzende Evidenz zur Einordnung des Zusatznutzen gegenüber der zVT möglich.

Aufgrund der Homogenität in den demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten der Studien zu Baseline sowie vergleichbar operationalisierten Endpunkten über die Studien hinweg, ist der adjustierte indirekte Vergleich nach medizinischen und methodischen Gesichtspunkten zulässig.

Da dem Dossier zu Ravulizumab Ergebnisse der Studie ALXN1210-MG-306 zu patientenrelevanten Endpunkten zu Woche 12 entnommen werden konnten, ist die Studie für einen indirekten Vergleich von Zilucoplan zu Woche 12 gegenüber Ravulizumab zu Woche 12 über den Brückenkomparator Placebo geeignet.

Anhang 4-J4: Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Tabelle 4-183 (Anhang): Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Endpunkte zu Woche 12	Studien zu Zilucoplan vs		Studie zu Ravulizumab
	Studie MG0009	Studie MG0010	Studie ALXN1210-MG-306
Morbidität			
MG-ADL			
MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte)	•	•	•
MG-ADL = 0 oder MG-ADL = 1	•	•	
Zeit bis zum ersten MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Baseline)	•	•	
Änderung des MG-ADL zu Baseline	•	•	•
EQ-5D-5L VAS			
EQ-5D-5L VAS Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)		•	•
Zeit bis zum ersten EQ-5D-5L VAS Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Baseline)		•	
Änderung der EQ-5D-5L VAS zu Baseline		•	•
Neuro-QoL SF Fatigue bzw. Neuro-QoL Fatigue^a			
Neuro-QoL SF Fatigue Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte)	•	•	•
Zeit bis zum ersten Neuro-QoL SF Fatigue Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Baseline)	•	•	•
Änderung des Neuro-QoL SF Fatigue zu Baseline	•	•	•
WPAI: SHP			
Änderung des WPAI: SHP 'Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten durch die Erkrankung' zu Baseline		•	
Notfalltherapie			
Notfalltherapie	•	•	
Zeit bis zur ersten Notfalltherapie	•	•	

Endpunkte zu Woche 12	Studien zu Zilucoplan vs		Studie zu Ravulizumab
	Studie MG0009	Studie MG0010	Studie ALXN1210-MG-306
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: MG-QoL15r			
MG-QoL15r Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte)	•	•	•
Zeit bis zum ersten MG-QoL15r Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Baseline)	•	•	
Änderung des MG-QoL15r zu Baseline	•	•	•
Verträglichkeit: UE			
Übersicht der UE	•	•	
Detaildarstellung der UE nach SOC und PT	•	•	
UE von besonderem Interesse	•	•	
<p>•: Ergebnisse zum Endpunkt zu Woche 12 verfügbar</p> <p>a: In der Studie ALXN1210-MG-306 wurde der Neuro-QoL Fatigue erhoben, während in der Studie MG0010 die Kurzversion des Fragebogens herangezogen wurde.</p>			

Da nicht alle im vorliegenden Modul 4A dargestellten Endpunkte auch im Dossier zu Ravulizumab dargestellt wurden (siehe Tabelle 4-183), beschränkt sich der Vergleich auf die folgenden Endpunkte:

- MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte), Woche 12
- Änderung des MG-ADL zu Baseline, Woche 12
- EQ-5D-5L VAS (Verbesserung um ≥ 15 Punkte), Woche 12
- Änderung des EQ-5D-5L VAS zu Baseline, Woche 12
- MG-QoL15r (Verbesserung um ≥ 5 Punkte), Woche 12
- Änderung des MG-QoL15r zu Baseline, Woche 12

In der Studie ALXN1210-MG-306 zu Ravulizumab wurde der Neuro-QoL Fatigue erhoben, während in der Studie MG0010 zu Zilucoplan die Kurzversion des Fragebogens herangezogen wurde, sodass für diesen Endpunkt kein indirekter Vergleich möglich ist. Die Endpunkte zur Verträglichkeit wurden im Dossier zu Ravulizumab nicht zu Woche 12 beschrieben und können daher ebenfalls nicht für den indirekten Vergleich herangezogen werden.

Für die Endpunkte „MG-ADL“ und „MG-QoL15r“ wurden die metaanalytisch zusammengefassten Ergebnisse der Studien MG0009 und MG0010 zu Zilucoplan im indirekten Vergleich berücksichtigt. Der Endpunkt „EQ-5D-5L VAS“ wurde in der Studie MG0009 nicht erhoben. Im indirekten Vergleich wurden dementsprechend die Ergebnisse der Studie MG0010 zu Zilucoplan den Ergebnissen der Studie ALXN1210-MG-306 zu Ravulizumab gegenüber gestellt.

Anhang 4-J4.1: Morbidität – indirekte Vergleiche aus RCT**Anhang 4-J4.1.1: Myasthenia gravis Activities of Daily Living – indirekte Vergleiche aus RCT**

Tabelle 4-184 (Anhang): Operationalisierung von MG-ADL

Studie	Operationalisierung
Studien zu Zilucoplan	
MG0009 und MG0010	<p><u>Erhebung</u></p> <p>Die Erhebung des MG-ADL erfolgte zu Baseline und anschließend zu Woche 1 (Tag 8), Woche 2 (Tag 15), Woche 4 (Tag 29), Woche 8 (Tag 57) und Woche 12 (Tag 84). Sofern der Einsatz einer Notfalltherapie erforderlich war, wurde der MG-ADL auch im Rahmen der damit verbundenen Visite erhoben.</p> <p><u>Analysen</u></p> <p>Es wurden die folgenden Analysen für den indirekten Vergleich herangezogen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primäre Analyse <ul style="list-style-type: none"> ○ Auswertung als binärer Endpunkt: MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Baseline), Woche 12 (NRI) [ohne Notfalltherapie] • Ergänzende Auswertung <ul style="list-style-type: none"> ○ Auswertung als stetiger Endpunkt: Änderung des MG-ADL zu Baseline, Woche 12 <p><u>Statistische Methoden</u></p> <p>Die Analysen erfolgten auf Basis des mITT Sets (MG0009) bzw. des RS (MG0010). Details zu den statistischen Methoden finden sich in Tabelle 4-28.</p> <p>Im indirekten Vergleich wurden die Ergebnisse der Metaanalyse der Studien MG0009 und MG0010 berücksichtigt. Für die metanalytische Zusammenfassung der aggregierten Daten aus den Einzelstudien wurde ein Modell mit festen Effekten unter Verwendung der inversen Varianz-Methode herangezogen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Binäre Endpunkte <p>Es wurden die absolute Anzahl und der prozentuale Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis angegeben. Für den Vergleich der Behandlungsarme wurden die Effektschätzer OR sowie RR mit jeweiligem 95 %-KI dargestellt.</p> • Stetige Endpunkte <p>Es wurde die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Analyse angegeben. Für den Vergleich der Behandlungsarme wurde der Effektschätzer Hedges' g mit 95 %-KI dargestellt.</p>
Studie zu Ravulizumab	
ALXN 1210-MG-306	<p><u>Erhebung</u></p> <p>Die Erhebung des MG-ADL erfolgte zu Baseline und anschließend zu Woche 1, Woche 4, Woche 12, Woche 18 und Woche 26.</p> <p><u>Analysen</u></p> <p>Es wurden die folgenden Analysen für den indirekten Vergleich herangezogen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primäre Analyse <ul style="list-style-type: none"> ○ Auswertung als binärer Endpunkt: MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Baseline), Woche 12

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Ergänzende Auswertung <ul style="list-style-type: none"> ○ Auswertung als stetiger Endpunkt: Änderung des MG-ADL zu Baseline, Woche 12 <p>Statistische Methoden</p> <p>Die Analysen erfolgten auf Basis des FAS, das alle randomisierten Patientinnen und Patienten einschloss, die mindestens eine Dosis einer Studienmedikament erhalten haben.</p> <p>Es wurden die folgenden statistischen Auswertungen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Binäre Endpunkte <p>Für die Analyse binärer Endpunkte wurde zu den Effektschätzern wurde jeweils das exakte 95 %-KI auf der Grundlage der Wald-Methode mit Kontinuitätskorrektur ermittelt.</p> <p>Es wurden die absolute Anzahl und der prozentuale Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis angegeben. Für den Vergleich der Behandlungsarme wurden die Effektschätzer OR sowie RR mit jeweiligem 95 %-KI dargestellt.</p> • Stetige Endpunkte <p>Für die Analyse stetiger Endpunkte wurde ein MMRM mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix verwendet, das die Behandlungsgruppe, den Stratifizierungsfaktor Region, den MG-ADL Score zu Studienbeginn, die Visite sowie den Interaktionsterm Visite*Behandlungsgruppe berücksichtigte.</p> <p>Die Veränderung zu Baseline wurde unabhängig von Notfalltherapien bestimmt. In der Analyse wurden Patientinnen und Patienten berücksichtigt, von denen Daten zu Baseline und Woche 12 vorlagen.</p> <p>Es wurde die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Analyse angegeben. Für den Vergleich der Behandlungsarme wurde der Effektschätzer Hedges' g mit 95 %-KI dargestellt.</p>

Tabelle 4-185 (Anhang): Bewertung des Verzerrungspotenzials für MG-ADL in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studien zu Zilucoplan						
MG0009	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MG0010	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studie zu Ravulizumab						
ALXN1210-MG-306	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Studien zu Zilucoplan

Das Verzerrungspotenzial der Studien MG0009 und MG0010 auf Studienebene wird insgesamt als niedrig eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Auch für alle Analysen zum Endpunkt „MG-ADL“ ergibt sich ein niedriges Verzerrungspotenzial (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2.1).

Studie zu Ravulizumab

Das Verzerrungspotential der Studie ALXN1210-MG-306 auf Studienebene wird insgesamt als niedrig eingestuft. Der Endpunkt „MG-ADL“ wurde verblindet erhoben. Die Analysen erfolgten auf Basis des FAS, das alle randomisierten Patientinnen und Patienten einschloss, die mindestens eine Dosis einer Studienmedikation erhalten haben. Das ITT-Prinzip ist umgesetzt, da alle randomisierten Patientinnen und Patienten gemäß ihrer geplanten Studienmedikation analysiert wurden. Die Rücklaufquote lag in beiden Studienarmen zu allen Erhebungszeitpunkten bei über 95 % (73). Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, konnten nicht identifiziert werden. Insgesamt ergibt sich für alle Analysen zum Endpunkt „MG-ADL“ ein niedriges Verzerrungspotenzial.

Tabelle 4-186 (Anhang): Ergebnisse für MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Baseline), Woche 12 aus RCT für indirekte Vergleiche

	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Direkter Vergleich Zilucoplan bzw. Ravulizumab vs. Placebo	Indirekter Vergleich ^a Zilucoplan vs. Ravulizumab
			OR [95%-KI] RR [95%-KI]	OR [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert
Metaanalyse der Studien MG0009 und MG0010 zu Zilucoplan				
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	100	56 (56,0)	2,21 [1,25; 3,91]	1,23 [0,53; 2,83]; 0,643
Placebo	100	37 (38,0)	1,52 [1,12; 2,07]	
Studie ALXN1210-MG-306 zu Ravulizumab				
Ravulizumab	83	36 (43,4)	1,80 [1,00; 3,40]	1,01 [0,61; 1,67]; 0,962
Placebo	84	25 (29,8)	1,50 [1,00; 2,20]	
~: Äquivalenzdosis. Ein OR > 1 sowie ein RR > 1 zeigen einen Vorteil für Zilucoplan.				
a: Es wurde ein adjustierter indirekter Vergleich nach der Methode von Bucher et al. durchgeführt.				

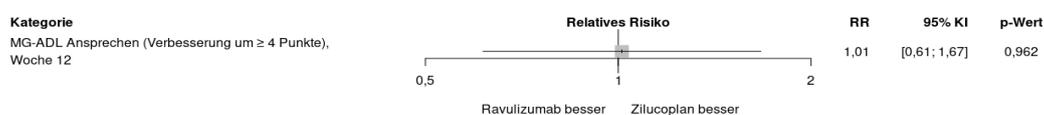


Abbildung 4-79 (Anhang): Indirekter Vergleich Zilucoplan vs. Ravulizumab (RR [95 %-KI]) für MG-ADL Ansprechen zu Woche 12 (Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Baseline)

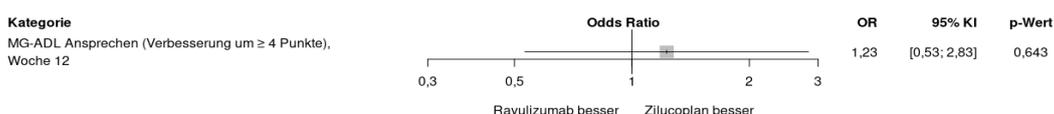


Abbildung 4-80 (Anhang): Indirekter Vergleich Zilucoplan vs. Ravulizumab (OR [95 %-KI]) für MG-ADL Ansprechen zu Woche 12 (Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Baseline)

Für den Endpunkt „MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte), Woche 12“ zeigte sich im indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied, jedoch ein numerischer Vorteil zugunsten von Zilucoplan im Vergleich zu Ravulizumab (RR [95 %-KI]: 1,01 [0,61; 1,67]; $p = 0,962$).

Tabelle 4-187 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für Änderung des MG-ADL zu Baseline, Woche 12 (MMRM) aus RCT für indirekte Vergleiche

		Direkter Vergleich Zilucoplan bzw. Ravulizumab vs. Placebo	Indirekter Vergleich ^a Zilucoplan vs. Ravulizumab	
N		Hedges' g [95%-KI]	Hedges' g [95%-KI]; p-Wert	
Metaanalyse der Studien MG0009 und MG0010 zu Zilucoplan				
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	100	-0,51 [-0,81; -0,22]	-0,18 [-0,60; 0,24]; 0,413	
Placebo	103			
Studie ALXN1210-MG-306 zu Ravulizumab				
Ravulizumab	83	-0,33 [-0,63; -0,02]		
Placebo	84			
~: Äquivalenzdosis. Ein OR > 1 sowie ein RR > 1 zeigen einen Vorteil für Zilucoplan.				
a: Es wurde ein adjustierter indirekter Vergleich nach der Methode von Bucher et al. durchgeführt.				

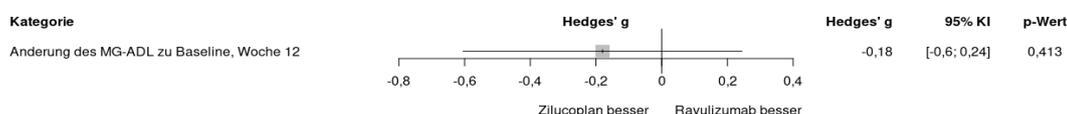


Abbildung 4-81 (Anhang): Indirekter Vergleich Zilucoplan vs. Ravulizumab (Hedges' g [95 %-KI]) für Änderung des MG-ADL zu Woche 12

Für den Endpunkt „Änderung des MG-ADL zu Baseline, Woche 12“ zeigte sich im indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied, jedoch ein numerischer Vorteil zugunsten von Zilucoplan im Vergleich zu Ravulizumab (Hedges' g [95 %-KI]: -0,18 [-0,60; 0,24]; $p = 0,413$).

Anhang 4-J4.1.2: Euro-Quality of Life 5-Dimensions, 5-Level Visuelle Analogskala – indirekte Vergleiche aus RCT

Tabelle 4-188 (Anhang): Operationalisierung des Endpunkts EQ-5D-5L VAS

Studie	Operationalisierung
Studien zu Zilucoplan	
MG0009	In der Studie MG0009 wurde die EQ-5D-5L VAS nicht erhoben.

Studie	Operationalisierung
MG0010	<p><u>Erhebung</u></p> <p>Die Erhebung der EQ-5D-5L VAS erfolgte zu Baseline und anschließend zu Woche 1 (Tag 8), Woche 2 (Tag 15), Woche 4 (Tag 29), Woche 8 (Tag 57) und Woche 12 (Tag 84). Sofern der Einsatz einer Notfalltherapie erforderlich war, wurde die EQ-5D-5L VAS auch im Rahmen der damit verbundenen Visite erhoben.</p> <p><u>Analysen</u></p> <p>Es wurden die folgenden Analysen für den indirekten Vergleich herangezogen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primäre Analysen <ul style="list-style-type: none"> ○ Auswertung als binärer Endpunkt: EQ-5D-5L VAS Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Baseline), Woche 12 (NRI) [ohne Notfalltherapie] • Ergänzende Auswertungen <ul style="list-style-type: none"> ○ Auswertung als stetiger Endpunkt: Änderung der EQ-5D-5L VAS zu Baseline, Woche 12 <p><u>Statistische Methoden</u></p> <p>Die Analysen erfolgten auf Basis des RS.</p> <p>Details zu den statistischen Methoden finden sich in Tabelle 4-38.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Binäre Endpunkte <p>Es wurden die absolute Anzahl und der prozentuale Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis angegeben. Für den Vergleich der Behandlungsarme wurden die Effektschätzer OR sowie RR mit jeweiligem 95 %-KI dargestellt.</p> • Stetige Endpunkte <p>Es wurde die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Analyse angegeben. Für den Vergleich der Behandlungsarme wurde der Effektschätzer Hedges' g mit 95 %-KI dargestellt.</p>
Studie zu Ravulizumab	
ALXN 1210-MG-306	<p><u>Erhebung</u></p> <p>Die Erhebung der EQ-5D-5L VAS erfolgte zu Baseline und anschließend zu Woche 4, Woche 12, Woche 18 und Woche 26.</p> <p><u>Analysen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Primäre Analyse <ul style="list-style-type: none"> ○ Auswertung als binärer Endpunkt: EQ-5D-5L VAS Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Baseline), Woche 12 • Ergänzende Auswertungen <ul style="list-style-type: none"> ○ Auswertung als stetiger Endpunkt: Änderung der EQ-5D-5L VAS zu Baseline, Woche 12 <p><u>Statistische Methoden</u></p> <p>Die Analysen erfolgten auf Basis des FAS, das alle randomisierten Patientinnen und Patienten einschloss, die mindestens eine Dosis einer Studienmedikament erhalten haben.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Binäre Endpunkte <p>Für die Analyse binärer Endpunkte wurde zu den Effektschätzern jeweils das exakte 95 %-KI auf der Grundlage der Wald-Methode mit Kontinuitätskorrektur ermittelt.</p> <p>Es wurden die absolute Anzahl und der prozentuale Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis angegeben. Für den Vergleich der Behandlungsarme wurden die Effektschätzer OR sowie RR mit jeweiligem 95 %-KI dargestellt.</p> • Stetige Endpunkte <p>Für die Analyse stetiger Endpunkte wurde ein MMRM mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix verwendet, das die Behandlungsgruppe, den Stratifizierungsfaktor Region,</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>den EQ-5D-5L VAS Score zu Studienbeginn, die Visite sowie den Interaktionsterm Visite*Behandlungsgruppe berücksichtigte.</p> <p>Die Veränderung zu Baseline wurde unabhängig von Notfalltherapien bestimmt. In der Analyse wurden Patientinnen und Patienten berücksichtigt, von denen Daten zu Baseline und Woche 12 vorlagen.</p> <p>Es wurde die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Analyse angegeben. Für den Vergleich der Behandlungsarme wurde der Effektschätzer Hedges' g mit 95 %-KI dargestellt.</p>

Tabelle 4-189 (Anhang): Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D-5L VAS in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studien zu Zilucoplan						
MG0009	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MG0010	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studie zu Ravulizumab						
ALXN1210-MG-306	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Studien zu Zilucoplan

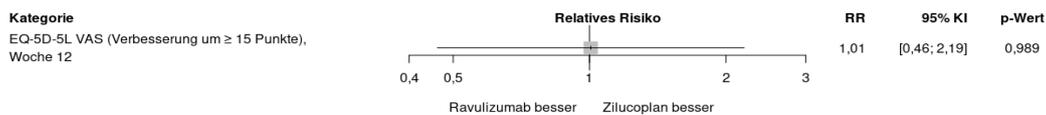
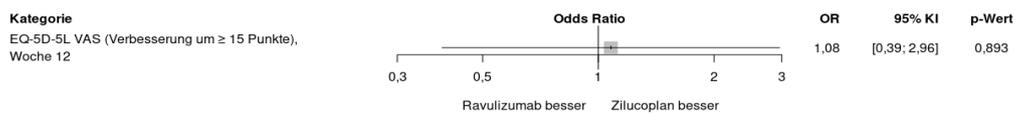
Das Verzerrungspotenzial der Studien MG0009 und MG0010 auf Studienebene wird insgesamt als niedrig eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Auch für alle Analysen zum Endpunkt „EQ-5D-5L VAS“ ergibt sich ein niedriges Verzerrungspotenzial (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2.2).

Studie zu Ravulizumab

Das Verzerrungspotenzial der Studie ALXN1210-MG-306 auf Studienebene wird insgesamt als niedrig eingestuft. Der Endpunkt „EQ-5D-5L VAS“ wurde verblindet erhoben. Die Analysen erfolgten auf Basis des FAS, das alle randomisierten Patientinnen und Patienten einschloss, die mindestens eine Dosis einer Studienmedikation erhalten haben. Das ITT-Prinzip ist umgesetzt, da alle randomisierten Patientinnen und Patienten gemäß ihrer geplanten Studienmedikation analysiert wurden. Die Rücklaufquote lag in beiden Studienarmen zu allen Erhebungszeitpunkten bei über 90 % (73). Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, konnten nicht identifiziert werden. Insgesamt ergibt sich für alle Analysen zum Endpunkt „EQ-5D-5L VAS“ ein niedriges Verzerrungspotenzial.

Tabelle 4-190 (Anhang): Ergebnisse für EQ-5D-5L VAS Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Baseline), Woche 12 aus RCT für indirekte Vergleiche

	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Direkter Vergleich Zilucoplan bzw. Ravulizumab vs. Placebo	Indirekter Vergleich ^a Zilucoplan vs. Ravulizumab	
			OR [95%-KI] RR [95%-KI]	OR [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert	
Studie MG0010 zu Zilucoplan					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	86	28 (32,6)	1,94 [0,95; 3,93]	1,08 [0,39; 2,96]; 0,893 1,01 [0,46; 2,19]; 0,989	
Placebo	88	19 (21,6)	1,61 [0,98; 2,64]		
Studie ALXN1210-MG-306 zu Ravulizumab					
Ravulizumab	84	22 (26,2)	1,80 [0,90; 3,80]		
Placebo	87	14 (16,1)	1,60 [0,90; 3,00]		
~: Äquivalenzdosis. Ein OR > 1 sowie ein RR > 1 zeigen einen Vorteil für Zilucoplan.					
a: Es wurde ein adjustierter indirekter Vergleich nach der Methode von Bucher et al. durchgeführt.					

Abbildung 4-82 (Anhang): Indirekter Vergleich Zilucoplan vs. Ravulizumab (RR [95 %-KI]) für EQ-5D-5L VAS zu Woche 12 (Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Baseline)Abbildung 4-83 (Anhang): Indirekter Vergleich Zilucoplan vs. Ravulizumab (OR [95 %-KI]) für EQ-5D-5L VAS zu Woche 12 (Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Baseline)

Für den Endpunkt „EQ-5D-5L VAS Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte), Woche 12“ zeigte sich im indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied, jedoch ein numerischer Vorteil zugunsten von Zilucoplan im Vergleich zu Ravulizumab (RR [95 %-KI]: 1,01 [0,46; 2,19]; p = 0,989).

Tabelle 4-191 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für Änderung der EQ-5D-5L VAS zu Baseline, Woche 12 (MMRM) aus RCT für indirekte Vergleiche

		Direkter Vergleich Zilucoplan bzw. Ravulizumab vs. Placebo	Indirekter Vergleich ^a Zilucoplan vs. Ravulizumab	
N		Hedges' g [95%-KI]	Hedges' g [95%-KI]; p-Wert	
Studie MG0010 zu Zilucoplan				
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	71	0,26 [-0,07; 0,59]	0,17 [-0,28; 0,62]; 0,464	
Placebo	72			
Studie ALXN1210-MG-306 zu Ravulizumab				
Ravulizumab	84	0,09 [-0,21; 0,39]		
Placebo	87			
~: Äquivalenzdosis. Ein OR > 1 sowie ein RR > 1 zeigen einen Vorteil für Zilucoplan.				
a: Es wurde ein adjustierter indirekter Vergleich nach der Methode von Bucher et al. durchgeführt.				

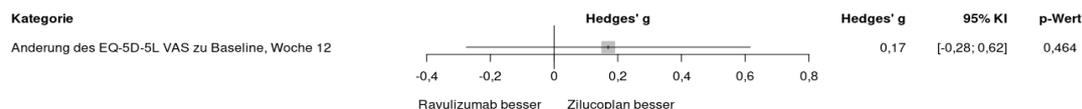


Abbildung 4-84 (Anhang): Indirekter Vergleich Zilucoplan vs. Ravulizumab (Hedges' g [95 %-KI]) für Änderung des EQ-5D-5L VAS zu Woche 12

Für den Endpunkt „Änderung der EQ-5D-5L VAS zu Baseline, Woche 12“ zeigte sich im indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied, jedoch ein numerischer Vorteil zugunsten von Zilucoplan im Vergleich zu Ravulizumab (Hedges' g [95 %-KI]: 0,17 [-0,28; 0,62]; p = 0,464).

Anhang 4-J4.2: Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Myasthenia gravis Quality of Life 15 Items - Revised – indirekte Vergleiche aus RCT

Tabelle 4-192 (Anhang): Operationalisierung des Endpunkts MG-QoL15r

Studie	Operationalisierung
Studien zu Zilucoplan	
MG0009 und MG0010	<p><u>Erhebung</u> Die Erhebung des MG-QoL15r erfolgte zu Baseline und anschließend zu Woche 1 (Tag 8), Woche 2 (Tag 15), Woche 4 (Tag 29), Woche 8 (Tag 57) und Woche 12 (Tag 84). Sofern der Einsatz einer Notfalltherapie erforderlich war, wurde der MG-QoL15r auch im Rahmen der damit verbundenen Visite erhoben.</p> <p><u>Analysen</u> Es wurden die folgenden Analysen für den indirekten Vergleich herangezogen:</p>

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Primäre Analysen <ul style="list-style-type: none"> ○ Auswertung als binärer Endpunkt: MG-QoL15r Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Baseline), Woche 12 (NRI) [ohne Notfalltherapie] • Ergänzende Auswertungen <ul style="list-style-type: none"> ○ Auswertung als stetiger Endpunkt: Änderung des MG-QoL15r zu Baseline, Woche 12 <p><u>Statistische Methoden</u></p> <p>Die Analysen erfolgten auf Basis des mITT-Sets (MG0009) bzw. des RS (MG0010). Details zu den statistischen Methoden finden sich in Tabelle 4-58.</p> <p>Im indirekten Vergleich wurden die Ergebnisse der Metaanalyse der Studien MG0009 und MG0010 berücksichtigt. Für die metanalytische Zusammenfassung der aggregierten Daten aus den Einzelstudien wurde ein Modell mit festen Effekten unter Verwendung der inversen Varianz-Methode herangezogen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Binäre Endpunkte Es wurden die absolute Anzahl und der prozentuale Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis angegeben. Für den Vergleich der Behandlungsarme wurden die Effektschätzer OR sowie RR mit jeweiligem 95 %-KI dargestellt. • Stetige Endpunkte Es wurde die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Analyse angegeben. Für den Vergleich der Behandlungsarme wurde der Effektschätzer Hedges' g mit 95 %-KI dargestellt.
Studie zu Ravulizumab	
ALXN 1210-MG-306	<p><u>Erhebung</u></p> <p>Die Erhebung des MG-QoL15r erfolgte zu Baseline und anschließend zu Woche 4, Woche 12, Woche 18 und Woche 26.</p> <p><u>Analysen</u></p> <p>Es wurden die folgenden Analysen für den indirekten Vergleich herangezogen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primäre Analyse <ul style="list-style-type: none"> ○ Auswertung als binärer Endpunkt: MG-QoL15r Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Baseline), Woche 12 • Ergänzende Auswertung <ul style="list-style-type: none"> ○ Auswertung als stetiger Endpunkt: Änderung des MG-QoL15r zu Baseline, Woche 12 <p><u>Statistische Methoden</u></p> <p>Die Analysen erfolgten auf Basis des FAS, das alle randomisierten Patientinnen und Patienten einschloss, die mindestens eine Dosis einer Studienmedikament erhalten haben.</p> <p>Es wurden die folgenden statistischen Auswertungen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Binäre Endpunkte Für die Analyse binärer Endpunkte wurde zu den Effektschätzern jeweils das exakte 95 %-KI auf der Grundlage der Wald-Methode mit Kontinuitätskorrektur ermittelt. Es wurden die absolute Anzahl und der prozentuale Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis angegeben. Für den Vergleich der Behandlungsarme wurden die Effektschätzer OR sowie RR mit jeweiligem 95 %-KI dargestellt. • Stetige Endpunkte Für die Analyse stetiger Endpunkte wurde ein MMRM mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix verwendet, das die Behandlungsgruppe, den Stratifizierungsfaktor Region, den MG-QoL15r Score zu Studienbeginn, die Visite sowie den Interaktionsterm Visite*Behandlungsgruppe berücksichtigte.

Studie	Operationalisierung
	Die Veränderung zu Baseline wurde unabhängig von Notfalltherapien bestimmt. In der Analyse wurden Patientinnen und Patienten berücksichtigt, von denen Daten zu Baseline und Woche 12 vorlagen. Es wurde die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Analyse angegeben. Für den Vergleich der Behandlungsarme wurde der Effektschätzer Hedges' g mit 95 %-KI dargestellt

Tabelle 4-193 (Anhang): Bewertung des Verzerrungspotenzials für MG-QoL15r in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studien zu Zilucoplan						
MG0009	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MG0010	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studie zu Ravulizumab						
ALXN1210-MG-306	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Studien zu Zilucoplan

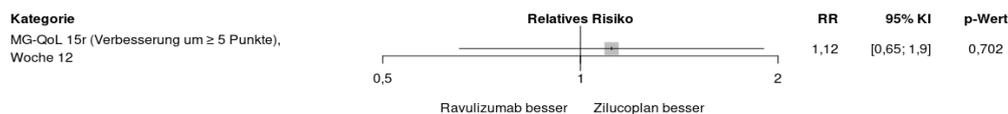
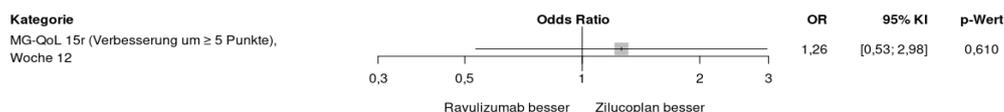
Das Verzerrungspotenzial der Studien MG0009 und MG0010 auf Studienebene wird insgesamt als niedrig eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Auch für alle Analysen zum Endpunkt „MG-QoL15r“ ergibt sich ein niedriges Verzerrungspotenzial (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.3).

Studie zu Ravulizumab

Das Verzerrungspotenzial der Studie ALXN1210-MG-306 auf Studienebene wird insgesamt als niedrig eingestuft. Der Endpunkt „MG-QoL15r“ wurde verblindet erhoben. Die Analysen erfolgten auf Basis des FAS, das alle randomisierten Patientinnen und Patienten einschloss, die mindestens eine Dosis einer Studienmedikation erhalten haben. Das ITT-Prinzip ist umgesetzt, da alle randomisierten Patientinnen und Patienten gemäß ihrer geplanten Studienmedikation analysiert wurden. Die Rücklaufquote lag in beiden Studienarmen zu allen Erhebungszeitpunkten bei über 90 % (73). Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, konnten nicht identifiziert werden. Insgesamt ergibt sich für alle Analysen zum Endpunkt „MG-ADL“ ein niedriges Verzerrungspotenzial.

Tabelle 4-194 (Anhang): Ergebnisse für MG-QoL15r Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Baseline), Woche 12 aus RCT für indirekte Vergleiche

	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Direkter Vergleich Zilucoplan bzw. Ravulizumab vs. Placebo	Indirekter Vergleich ^a Zilucoplan vs. Ravulizumab	
			OR [95%-KI] RR [95%-KI]	OR [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert	
Metaanalyse der Studien MG0009 und MG0010 zu Zilucoplan					
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	100	50 (50,0)	1,89 [1,07; 3,34]	1,26 [0,53; 2,98]; 0,610 1,12 [0,65; 1,90]; 0,702	
Placebo	103	36 (35,0)	1,45 [1,05; 2,01]		
Studie ALXN1210-MG-306 zu Ravulizumab					
Ravulizumab	84	31 (36,9)	1,50 [0,80; 2,90]		
Placebo	87	24 (27,6)	1,30 [0,90; 2,10]		
~: Äquivalenzdosis. Ein OR > 1 sowie ein RR > 1 zeigen einen Vorteil für Zilucoplan.					
a: Es wurde ein adjustierter indirekter Vergleich nach der Methode von Bucher et al. durchgeführt.					

Abbildung 4-85 (Anhang): Indirekter Vergleich Zilucoplan vs. Ravulizumab (RR [95 %-KI]) für MQ-QoL15r zu Woche 12 (Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Baseline)Abbildung 4-86 (Anhang): Indirekter Vergleich Zilucoplan vs. Ravulizumab (OR [95 %-KI]) für MQ-QoL15r zu Woche 12 (Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Baseline)

Für den Endpunkt „MG-QoL15r Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte) Woche 12“ zeigte sich im indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied, jedoch ein numerischer Vorteil zugunsten von Zilucoplan im Vergleich zu Ravulizumab (RR [95 %-KI]: 1,12 [0,65; 1,90]; p = 0,702).

Tabelle 4-195 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für Änderung des MG-QoL15r zu Baseline, Woche 12 (MMRM) aus RCT für indirekte Vergleiche

	N	Direkter Vergleich Zilucoplan bzw. Ravulizumab vs. Placebo	Indirekter Vergleich ^a Zilucoplan vs. Ravulizumab	
		Hedges' g [95%-KI]	Hedges' g [95%-KI]; p-Wert	
Metaanalyse der Studien MG0009 und MG0010 zu Zilucoplan				
Zilucoplan ~0,3 mg/kg	100	-0,38 [-0,68; -0,09]	-0,12 [-0,54; 0,30]; 0,585	
Placebo	103			
Studie ALXN1210-MG-306 zu Ravulizumab				
Ravulizumab	84	-0,26 [-0,56; 0,04]		
Placebo	87			
~: Äquivalenzdosis. Ein OR > 1 sowie ein RR > 1 zeigen einen Vorteil für Zilucoplan.				
a: Es wurde ein adjustierter indirekter Vergleich nach der Methode von Bucher et al. durchgeführt.				

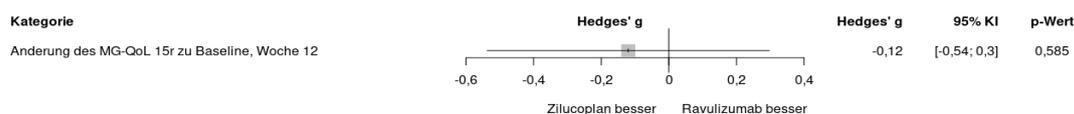


Abbildung 4-87 (Anhang): Indirekter Vergleich Zilucoplan vs. Ravulizumab (Hedges' g [95 %-KI]) für Änderung des MQ-QoL15r zu Woche 12

Für den Endpunkt „Änderung des MG-QoL15r zu Baseline, Woche 12“ zeigte sich im indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied, jedoch ein numerischer Vorteil zugunsten von Zilucoplan im Vergleich zu Ravulizumab (Hedges' g [95 %-KI]: -0,12 [-0,54; 0,30]; p = 0,585).

Zusammenfassung der Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Die Ergebnisse der zwei Studien zu Zilucoplan (MG0009, MG0010) und einer Studie zu Ravulizumab (ALXN1210-MG-306) ermöglichten einen adjustierten indirekten Vergleich der eine weitere Evidenz für den nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ergibt. Der adjustierte indirekte Vergleich ist durch die Homogenität hinsichtlich demographischer und krankheitsspezifischer Baseline-Charakteristika sowie vergleichbar operationalisierten Endpunkten innerhalb der drei Studien zulässig.

Bei Betrachtung aller indirekten Vergleiche ergeben sich für Zilucoplan sowohl bei den Morbiditätsendpunkten zum MG-ADL und EQ-5D-5L VAS als auch bei dem Endpunkt zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität MG-QoL15r konsistent numerische Vorteile zu Woche 12 gegenüber einer Behandlung mit Ravulizumab. Patientinnen und Patienten mit gMG

zeigen durch die Behandlung mit Zilucoplan eine mögliche Verbesserung der Alltagsaktivitäten im Vergleich zu einer Behandlung mit Ravulizumab, gemessen am MG-ADL. Zudem zeigt die Behandlung mit Zilucoplan gegenüber einer Behandlung mit Ravulizumab eine mögliche Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands und damit einhergehenden möglichen Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit, gemessen am EQ-5D-5L VAS. Die Ergebnisse des Gesamtskalenwerts des MG-QoL15r zeigen, dass Patientinnen und Patienten unter Zilucoplan eine numerisch höhere Lebensqualität verspüren als unter Ravulizumab.