

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Rozanolixizumab (RYSTIGGO®)

UCB Pharma GmbH

Modul 4B

*Zusatzbehandlung zur Standardtherapie von
generalisierter Myasthenia gravis bei erwachsenen
Patientinnen und Patienten, die Anti-MuSK-Antikörper-
positiv sind*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 28.02.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	11
Abkürzungsverzeichnis	12
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	16
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	17
4.1.1 Fragestellung.....	17
4.1.2 Datenquellen.....	17
4.1.3 Ein-/Ausschlusskriterien für Studien	18
4.1.4 Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen.....	18
4.1.5 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen.....	19
4.1.6 Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.....	24
4.2 Methodik.....	26
4.2.1 Fragestellung.....	26
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	28
4.2.3 Informationsbeschaffung	29
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	29
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	30
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken.....	31
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA	32
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	33
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	33
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	35
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	35
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	35
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika	36
4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte.....	39
4.2.5.2.2.1 Mortalität	39
4.2.5.2.2.2 Morbidität.....	39
4.2.5.2.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Myasthenia gravis Quality of Life 15 Item - Revised.....	44
4.2.5.2.2.4 Verträglichkeit	45
4.2.5.2.3 Ergänzende Auswertungen	48
4.2.5.2.4 Statistische Methoden.....	49
4.2.5.2.4.1 Analysesets.....	49
4.2.5.2.4.2 Statistische Auswertungen	49
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	51
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	52
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	53
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	54

4.3	Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	56
4.3.1	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	56
4.3.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	56
4.3.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	56
4.3.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	59
4.3.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken	61
4.3.1.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	61
4.3.1.1.5	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
4.3.1.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63
4.3.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen.....	63
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	77
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	78
4.3.1.3.1	Endpunkt – RCT	79
4.3.1.3.1.1	Mortalität – RCT.....	82
4.3.1.3.1.2	Morbidität – RCT	84
4.3.1.3.1.2.1	Myasthenia gravis Activities of Daily Living – RCT	84
4.3.1.3.1.2.2	Myasthenia gravis Symptoms Patient-Reported Outcome – RCT 90	
4.3.1.3.1.2.3	Euro-Quality of Life 5-Dimensions, 5-Level Visuelle Analogskala – RCT.....	99
4.3.1.3.1.2.4	Notfalltherapie – RCT.....	102
4.3.1.3.1.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Myasthenia gravis Quality of Life 15 Item - Revised – RCT.....	104
4.3.1.3.1.4	Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse – RCT	108
4.3.1.3.1.4.1	Übersicht der unerwünschten Ereignisse – RCT.....	108
4.3.1.3.1.4.2	Detailldarstellung der unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT – RCT	111
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	116
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – RCT.....	118
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	118
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	118
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	118
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	119
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	119
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	119
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT.....	121
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ...	121
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	121
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	121
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	122
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	123

4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	123
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	124
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	124
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	124
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen.....	124
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen.....	125
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	125
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	125
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	126
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen	126
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	126
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	126
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	127
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	135
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte.....	136
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	136
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	136
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	136
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	136
4.6	Referenzliste	138
	Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche.....	144
	Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	147
	Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)	150
	Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)	151
	Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	160
	Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten.....	172
	Anhang 4-G : Definition der UE mit Erkrankungsbezug.....	190
	Anhang 4-H : Sensitivitätsanalysen und ergänzende Auswertungen	191
	Anhang 4-H1: Morbidität – RCT.....	191
	Anhang 4-H1.1: Myasthenia gravis Activities of Daily Living – RCT	191
	Anhang 4-H1.2: Myasthenia gravis Symptoms Patient-Reported Outcome – RCT.....	198
	Anhang 4-H1.3: Euro-Quality of Life 5-Dimensions, 5-Level Visuelle Analogskala – RCT	212
	Anhang 4-H1.4: Ergänzend dargestellte Endpunkte: Patient Global Impression of Severity und Patient Global Impression of Change – RCT	213
	Anhang 4-H2: Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Myasthenia gravis Quality of Life 15 Items - Revised – RCT.....	216
	Anhang 4-H3: Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse – RCT.....	217
	Anhang 4-H3.1: Übersicht der unerwünschten Ereignisse – RCT	217

Anhang 4-H3.2: Darstellung der unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT –
RCT 218

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	20
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien der zu berücksichtigenden RCT	28
Tabelle 4-3: Patientencharakteristika – Demografie.....	36
Tabelle 4-4: Patientencharakteristika – erkrankungsbezogene Charakteristika.....	38
Tabelle 4-5: Patientenrelevante Endpunkte zu UE	46
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
Tabelle 4-13: Analysedatensätze – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie MG0003, ES).....	68
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demografie und erkrankungsbezogene Charakteristika) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie MG0003, RS)	69
Tabelle 4-15: Studienabbruchgründe – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie MG0003, RS)	73
Tabelle 4-16: Dauer der Studienteilnahme in Tagen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie MG0003, RS)	76
Tabelle 4-17: Anzahl der Tage zwischen erster und letzter Studienmedikation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie MG0003, RS).....	77
Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-20: Operationalisierung von Mortalität	82
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
Tabelle 4-22: Operationalisierung von MG-ADL	84

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für MG-ADL in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
Tabelle 4-24: Ergebnisse für MG-ADL Rücklaufquoten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0003 (RS).....	87
Tabelle 4-25: Ergebnisse für MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Baseline), Tag 43 (NRI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0003 (RS).....	87
Tabelle 4-26: Ergebnisse für MG-ADL = 0 oder 1, Tag 43 (NRI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0003 (RS).....	88
Tabelle 4-27: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Baseline) bis Tag 43 (OC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0003 (RS).....	88
Tabelle 4-28: Operationalisierung von PRO MG Symptome	90
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PRO MG Symptome in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Tabelle 4-30: Ergebnisse für PRO MG Symptome Rücklaufquoten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0003 (RS).....	93
Tabelle 4-31: Ergebnisse für PRO MG Symptome Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Baseline), Tag 43 (NRI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0003 (RS)	93
Tabelle 4-32: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten PRO MG Symptome Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Baseline) bis Tag 43 (OC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0003 (RS).....	95
Tabelle 4-33: Operationalisierung von EQ-5D-5L VAS.....	99
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D-5L VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	100
Tabelle 4-35: Ergebnisse für EQ-5D-5L VAS Rücklaufquoten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0003 (RS).....	101
Tabelle 4-36: Ergebnisse für EQ-5D-5L VAS Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Baseline), Tag 43 (NRI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0003 (RS)	101
Tabelle 4-37: Operationalisierung von Notfalltherapie.....	102
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Notfalltherapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	103
Tabelle 4-39: Ergebnisse für Notfalltherapie bis Visite 14 (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0003 (RS).....	104
Tabelle 4-40: Operationalisierung von MG-QoL15r.....	104
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für MG-QoL15r in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	106
Tabelle 4-42: Ergebnisse für MG-QoL15r Rücklaufquoten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0003 (RS).....	107

Tabelle 4-43: Ergebnisse für MG-QoL15r Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Baseline), Tag 43 (NRI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0003 (RS)	107
Tabelle 4-44: Operationalisierung von Übersicht der UE	108
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Übersicht der UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	109
Tabelle 4-46: Ergebnisse für Übersicht der UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0003 (SS).....	110
Tabelle 4-47: Operationalisierung von Detaildarstellung der UE nach SOC und PT	111
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Detaildarstellung der UE nach SOC und PT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	112
Tabelle 4-49: 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 MG0003 (SS)	113
Tabelle 4-50: 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 MG0003 (SS)	115
Tabelle 4-51: Ergebnisse für Detaildarstellung der SUE nach SOC und PT mit ≥ 5 % Inzidenz an Patientinnen bzw. Patienten in mindestens einem Behandlungsarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0003 (SS)	116
Tabelle 4-52: Liste der eingeschlossenen Studien	118
Tabelle 4-53: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche.....	119
Tabelle 4-54: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	119
Tabelle 4-55: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	120
Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche.....	120
Tabelle 4-57: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche	120
Tabelle 4-58: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien.....	122
Tabelle 4-59: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	123
Tabelle 4-60: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	123
Tabelle 4-61: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	123
Tabelle 4-62: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen....	125
Tabelle 4-63: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	125
Tabelle 4-64: Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	129

Tabelle 4-65: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	136
Tabelle 4-66 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MG0003	160
Tabelle 4-67 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MG0003	173
Tabelle 4-68 (Anhang): Potenziell erkrankungsbezogene PT mit zugehöriger SOC – Studie MG0003	190
Tabelle 4-69 (Anhang): Ergebnisse (Sensitivitätsanalyse) für MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Baseline) im Studienverlauf (OC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0003 (RS).....	191
Tabelle 4-70 (Anhang): Ergebnisse (Sensitivitätsanalyse) für MG-ADL = 0 oder 1 im Studienverlauf (OC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0003 (RS)	192
Tabelle 4-71 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für Änderung des MG-ADL zu Baseline, Tag 43 (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0009 (RS)	194
Tabelle 4-72 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für standardisierte AUC der Änderung des MG-ADL bis Tag 43 (ANCOVA) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0003 (RS)	194
Tabelle 4-73 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für Änderung des MG-ADL (okuläre Items ausgeschlossen) zu Baseline, Tag 43 (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0009 (RS).....	195
Tabelle 4-74 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für standardisierte AUC der Änderung des MG-ADL (okuläre Items ausgeschlossen) bis Tag 43 (ANCOVA) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0003 (RS)	195
Tabelle 4-75 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für Änderung des MG-ADL zu Baseline im Studienverlauf (OC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0003 (RS)	195
Tabelle 4-76 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für MG-ADL = 0 oder 1 zu irgendeinem Zeitpunkt und einschließlich bis Studienende (OC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0003 (RS).....	197
Tabelle 4-77 (Anhang): Ergebnisse (Sensitivitätsanalyse) für PRO MG Symptome Ansprechen im Studienverlauf (OC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0003 (RS)	198
Tabelle 4-78 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für Änderung des PRO MG Symptome ‚Muscle Weakness Fatigability‘ zu Baseline, Tag 43 (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0003 (RS).....	202
Tabelle 4-79 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für Änderung des PRO MG Symptome ‚Physical Fatigue‘ zu Baseline, Tag 43 (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0003 (RS).....	202
Tabelle 4-80 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für Änderung des PRO MG Symptome ‚Bulbäre Symptome‘ zu Baseline, Tag 43 (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0003 (RS).....	203

Tabelle 4-81 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für Änderung des PRO MG Symptome ‚Respiratorische Symptome‘ zu Baseline, Tag 43 (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0003 (RS).....	203
Tabelle 4-82 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für Änderung des PRO MG Symptome ‚Okuläre Symptome‘ zu Baseline, Tag 43 (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0003 (RS).....	204
Tabelle 4-83 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für standardisierte AUC der Änderung des PRO MG Symptome ‚Muscle Weakness Fatigability‘ bis Tag 43 (ANCOVA) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0003 (RS).....	204
Tabelle 4-84 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für standardisierte AUC der Änderung des PRO MG Symptome ‚Physical Fatigue‘ bis Tag 43 (ANCOVA) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0003 (RS).....	205
Tabelle 4-85 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für standardisierte AUC der Änderung des PRO MG Symptome ‚Bulbäre Symptome‘ bis Tag 43 (ANCOVA) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0003 (RS).....	205
Tabelle 4-86 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für standardisierte AUC der Änderung des PRO MG Symptome ‚Respiratorische Symptome‘ bis Tag 43 (ANCOVA) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0003 (RS).....	206
Tabelle 4-87 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für standardisierte AUC der Änderung des PRO MG Symptome ‚Okuläre Symptome‘ bis Tag 43 (ANCOVA) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0003 (RS).....	206
Tabelle 4-88 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für Änderung des PRO MG Symptome ‚Muscle Weakness Fatigability‘ zu Baseline im Studienverlauf (OC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0003 (RS).....	207
Tabelle 4-89 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für Änderung des PRO MG Symptome ‚Physical Fatigue‘ zu Baseline im Studienverlauf (OC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0003 (RS).....	207
Tabelle 4-90 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für Änderung des PRO MG Symptome ‚Bulbäre Symptome‘ zu Baseline im Studienverlauf (OC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0003 (RS).....	208
Tabelle 4-91 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für Änderung des PRO MG Symptome ‚Respiratorische Symptome‘ zu Baseline im Studienverlauf (OC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0003 (RS).....	208
Tabelle 4-92 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für Änderung des PRO MG Symptome ‚Okuläre Symptome‘ zu Baseline im Studienverlauf (OC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0003 (RS).....	209
Tabelle 4-93 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für Änderung der EQ-5D-5L VAS zu Baseline, Tag 43 (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0003 (RS).....	212
Tabelle 4-94 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für PGI-S Ansprechen im Studienverlauf (OC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0003 (RS).....	213

Tabelle 4-95 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für PGI-C Ansprechen im Studienverlauf (OC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0003 (RS)	214
Tabelle 4-96 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für Änderung des MG-QoL15r zu Baseline, Tag 43 (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0003 (RS)	216
Tabelle 4-97 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für UE differenziert nach Schweregrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0003 (SS)	217
Tabelle 4-98 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für UE, bei denen erkrankungsbezogene Ereignisse unberücksichtigt blieben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0003 (SS)	217
Tabelle 4-99 (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 MG0003 (SS)	218
Tabelle 4-100 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für Detaildarstellung der therapiebedingten UE nach SOC und PT mit ≥ 10 % Inzidenz an Patientinnen bzw. Patienten in mindestens einem Behandlungsarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0003 (SS)	218

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Baseline) bis Tag 43 (OC) – Studie MG0003 (RS)	89
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten PRO MG Symptome ‚Muscle Weakness Fatigability‘ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Baseline) bis Tag 43 (OC) – Studie MG0003 (RS).....	96
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten PRO MG Symptome ‚Physical Fatigue‘ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Baseline) bis Tag 43 (OC) – Studie MG0003 (RS).....	96
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten PRO MG Symptome ‚Bulbäre Symptome‘ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Baseline) bis Tag 43 (OC) – Studie MG0003 (RS).....	97
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten PRO MG Symptome ‚Respiratorische Symptome‘ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Baseline) bis Tag 43 (OC) – Studie MG0003 (RS).....	97
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten PRO MG Symptome ‚Okuläre Symptome‘ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Baseline) bis Tag 43 (OC) – Studie MG0003 (RS).....	98
Abbildung 4-8 (Anhang): Patientenfluss der Studie MG0003	171
Abbildung 4-9 (Anhang): MG-ADL (MW +/- SE) im Studienverlauf (OC) – Studie MG0003 (RS).....	196
Abbildung 4-10 (Anhang): PRO MG Symptome ‚Muscle Weakness Fatigability‘ (MW +/- SE) im Studienverlauf (OC) – Studie MG0003 (RS)	209
Abbildung 4-11 (Anhang): PRO MG Symptome ‚Physical Fatigue‘ (MW +/- SE) im Studienverlauf (OC) – Studie MG0003 (RS).....	210
Abbildung 4-12 (Anhang): PRO MG Symptome ‚Bulbäre Symptome‘ (MW +/- SE) im Studienverlauf (OC) – Studie MG0003 (RS).....	210
Abbildung 4-13 (Anhang): PRO MG Symptome ‚Respiratorische Symptome‘ (MW +/- SE) im Studienverlauf (OC) – Studie MG0003 (RS)	211
Abbildung 4-14 (Anhang): PRO MG Symptome ‚Okuläre Symptome‘ (MW +/- SE) im Studienverlauf (OC) – Studie MG0003 (RS).....	211

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AChR	Acetylcholin-Rezeptor
ALP	Alkalinphosphatase
ALT	Alaninaminotransferase
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Kovarianzmodell (Analysis of Covariance)
AST	Aspartataminotransferase
AUC	Area Under the Curve
AWG	Anwendungsgebiet
BMI	Body Mass Index
bzw.	Beziehungsweise
CTIS	Clinical Trials Information System
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale
ca.	Circa
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
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
eCRF	Electronic Case Report Form
EG	Europäische Gemeinschaft
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
5Q-5D-5L VAS	Euro-Quality of Life 5-Dimensions, 5-Level Visuelle Analogskala

Abkürzung	Bedeutung
ES	Enrolled Set
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials
Fc	Kristallisierbares Fragment (Fragment Crystallisable)
FcRn	Neonataler Fc-Rezeptor
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate (Glomerular Filtration Rate)
ggf	Gegebenenfalls
gMG	Generalisierte Myasthenia gravis
HCV	Hepatitis C-Virus
HR	Hazard Ratio
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IDMC	Independent Data Monitoring Committee
Ig	Immunoglobulin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	Interactive Response Technology
ITT	Intention to Treat
IVIG	Intravenöse Immunglobuline
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
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

Abkürzung	Bedeutung
MGFA	Myasthenia gravis Foundation of America
MGII	Myasthenia gravis Impairment Index
MG-QoL15	Myasthenia gravis Quality of Life 15 Item
MG-QoL15r	Myasthenia gravis Quality of Life 15 Item - Revised
Min	Minimum
min	Minute
ml	Milliliter
mm ³	Kubikmillimeter
MMRM	Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (Mixed Model with Repeated Measures)
msec	Millisekunde
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.
NCT	National Clinical Trail
ND	Nicht durchgeführt, da das statistische Modell bzw. der in SAS implementierte Algorithmus nicht konvergierte.
Nr.	Nummer
NRI	Non-Responder Imputation
OC	Observed Case
OLE	Open-Label-Extensionsstudie
OR	Odds Ratio
PGI-C	Patient Global Impression of Change
PGI-S	Patient Global Impression of Severity
PLEX	Plasmaaustausch (Plasma Exchange)
PRO MG Symptome	Myasthenia gravis Symptoms Patient-Reported Outcome
PT	Preferred Terms nach MedDRA

Abkürzung	Bedeutung
QMG	Quantitative Myasthenia gravis
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
RR	Relatives Risiko
RS	Randomized Set
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SE	Standardfehler (Standard Error)
SF	Short Form Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
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
u. a.	Unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper Limit of Normal
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	Versus
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
z. B.	Zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- 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 Dossiers ist die Darstellung des medizinischen Zusatznutzens von Rozanolixizumab als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie von generalisierter Myasthenia gravis (gMG) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die Antikörper-positiv bezüglich Anti-AChR(Acetylcholin-Rezeptor)- oder Anti-MuSK(Muskelspezifische Tyrosinkinase) sind. Das vorliegende Anwendungsgebiet (AWG) B bezieht sich auf die Nutzenbewertung von Rozanolixizumab als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie von gMG bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die MuSK-Antikörper-positiv sind.

Die Europäische Kommission erklärte Rozanolixizumab am 22. April 2020 (EU/3/20/2272) zu einem Orphan Drug. Der Orphan Drug Status von Rozanolixizumab wurde am 05.01.2024 von der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) bestätigt. Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung bereits als belegt.

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Rozanolixizumab 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 Rozanolixizumab anhand von patientenrelevanten Endpunkten aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit bestimmt.

Unter Berücksichtigung der S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) sowie des Zulassungsstatus der Therapieoptionen, erfolgte die Nutzenbewertung von Rozanolixizumab als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie getrennt für die folgenden Teilpopulationen:

- Erwachsene Patientinnen und Patienten mit gMG, die AChR-Antikörper-positiv sind
- **Erwachsene Patientinnen und Patienten mit gMG, die MuSK-Antikörper-positiv sind**

Das vorliegende Modul 4B bezieht sich auf die Nutzenbewertung von Rozanolixizumab als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie von gMG bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die MuSK-Antikörper-positiv sind.

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 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 4B 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 MuSK-Antikörper-positiv sind.
- Die in der Studie verwendete Intervention musste der zugelassenen Applikationsart und Dosierung gemäß Fachinformation von Rozanolixizumab entsprechen. Die zugelassene Intervention entspricht einer empfohlenen wöchentlichen Dosis von 7 mg Rozanolixizumab pro kg Körpergewicht, verabreicht als subkutane Injektion.
- 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 mindestens 6 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 Rozanolixizumab 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 Rozanolixizumab 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. Aufgrund des Orphan Drug Status gilt der medizinische Zusatznutzen von Rozanolixizumab gemäß § 35a SGB V durch die Zulassung bereits als belegt. Im vorliegenden Dossier erfolgte die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens der Behandlung mit Rozanolixizumab als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie von gMG bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die MuSK-Antikörper-positiv sind, daher auf Grundlage der Zulassungsstudie MG0003 und damit im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo.

Zur Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens wurden patientenrelevante Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit herangezogen. Die Bewertung des Zusatznutzens und der Aussagesicherheit wurde gemäß der Beschreibung im Methodenpapier des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vorgenommen. Auf Basis der Ergebnisse der nutzenbewertungsrelevanten Teilpopulation der MuSK-Antikörper-positiven Patientinnen und Patienten der Studie MG0003 können Aussagen zum Zusatznutzen von Rozanolixizumab im Vergleich zu Placebo mit der Aussagesicherheit eines Anhaltspunkts abgeleitet werden (Abschnitt 4.4.1).

Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte einschließlich der Bestimmung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens auf Endpunktebene sind in Tabelle 4-1 dargestellt.

Tabelle 4-1: Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen (%)	Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert Inverses Effektmaß [95 %-KI]	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	Effekt
Mortalität					
Todesfälle wurden im Rahmen der Auswertung der UE, die zum Tod führten, dokumentiert. Es traten keine UE, die zum Tod führten auf.				Zusatznutzen nicht belegt	↔
Morbidität					
MG-ADL				Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen	↑↑↑
MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte)					
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	5 (100)	RR: 5,50 [1,25; 24,18]; 0,024 1/RR: 0,18 [0,04; 0,80]		
Placebo	8	1 (12,5)			
MG-ADL = 0 oder MG-ADL = 1					
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	2 (40,0)	RR: 7,50 [0,43; 130,35]; 0,167 1/RR: 0,13 [0,01; 2,33]		
Placebo	8	0 (0,0)			
Zeit bis zum ersten MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte im Vergleich zu Baseline)					
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	5 (100)	HR: 33,72 [2,80; 405,95]; 0,006 1/HR: 0,03 [0,00; 0,36]		
Placebo	8	1 (12,5)			
Ergänzende Auswertungen					
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5		<u>Änderung des MG-ADL zu Baseline^a</u> LS-MW-Differenz: -9,69 [-14,02; -5,36]; < 0,001 Hedges' g: -2,43 [-3,93; -0,92]		
Placebo	8		<u>Standardisierte AUC der Änderung des MG-ADL^b</u> LS-MW-Differenz: 0,50 [0,22; 0,77]; 0,002 Hedges' g: 1,97 [0,62; 3,32]		
PRO MG Symptome					
PRO MG Symptome ‚Muscle Weakness Fatigability‘ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)				Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	↑↑
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	4 (80,0)	RR: 6,40 [0,97; 42,16]; 0,053 1/RR: 0,16 [0,02; 1,03]		
Placebo	8	1 (12,5)			

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

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert Inverses Effektmaß [95 %-KI]	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	Effekt		
PRO MG Symptome ‚Physical Fatigue‘ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)							
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	5 (100)	RR: 5,50 [1,25; 24,18]; 0,024 1/RR: 0,18 [0,04; 0,80]				
Placebo	8	1 (12,5)					
PRO MG Symptome ‚Bulbäre Symptome‘ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)							
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	4 (80,0)	RR: 6,40 [0,97; 42,16]; 0,053 1/RR: 0,16 [0,02; 1,03]				
Placebo	8	1 (12,5)					
PRO MG Symptome ‚Respiratorische Symptome‘ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)							
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	4 (80,0)	RR: 3,20 [0,89; 11,48]; 0,074 1/RR: 0,31 [0,89; 1,12]				
Placebo	8	2 (25,0)					
PRO MG Symptome ‚Okuläre Symptome‘ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)							
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	4 (80,0)	RR: 13,50 [0,88; 207,63]; 0,062 1/RR: 0,07 [0,00; 1,14]				
Placebo	8	0 (0,0)					
Zeit bis zum ersten PRO MG Symptome ‚Muscle Weakness Fatigability‘ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)							
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	5 (100)	HR: 5,80 [1,11; 30,48]; 0,038 1/HR: 0,17 [0,03; 0,90]				
Placebo	8	3 (37,5)					
Zeit bis zum ersten PRO MG Symptome ‚Physical Fatigue‘ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)							
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	5 (100)	HR: 4,23 [1,01; 17,79]; 0,049 1/HR: 0,23 [0,06; 0,99]				
Placebo	8	4 (50,0)					
Zeit bis zum ersten PRO MG Symptome ‚Bulbäre Symptome‘ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)							
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	4 (80,0)	HR: 4,46 [0,80; 24,83]; 0,088 1/HR: 0,22 [0,04; 1,25]				
Placebo	8	2 (25,0)					
Zeit bis zum ersten PRO MG Symptome ‚Respiratorische Symptome‘ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)							
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	4 (80,0)	HR: 1,34 [0,35; 5,12]; 0,664 1/HR: 0,75 [0,20; 2,86]				
Placebo	8	6 (75,0)					

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert Inverses Effektmaß [95 %-KI]	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	Effekt
Zeit bis zum ersten PRO MG Symptome ‚Okuläre Symptome‘ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)					
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	4 (80,0)	HR: 3,41 [0,72; 16,09]; 0,121 1/HR: 0,29 [0,06; 1,39]		
Placebo	8	3 (37,5)			
Ergänzende Auswertungen					
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5		<p><u>Änderung des PRO MG Symptome ‚Muscle Weakness Fatigability‘ zu Baseline^b</u> LS-MW-Differenz: -52,92 [-77,56; -28,28]; < 0,001 Hedges' g: -2,41 [-3,91; -0,91] <u>Standardisierte AUC der Änderung des PRO MG Symptome ‚Muscle Weakness Fatigability‘^c</u> LS-MW-Differenz: 0,49 [0,16; 0,81]; 0,006 Hedges' g: 1,65 [0,37; 2,94]</p> <p><u>Änderung des PRO MG Symptome ‚Physical Fatigue‘ zu Baseline^b</u> LS-MW-Differenz: -29,16 [-56,31; -2,01]; 0,050 <u>Standardisierte AUC der Änderung des PRO MG Symptome ‚Physical Fatigue‘^c</u> LS-MW-Differenz: 0,28 [-0,03; 0,59]; 0,076</p>		
Placebo	8		<p><u>Änderung des PRO MG Symptome ‚Bulbäre Symptome‘ zu Baseline^b</u> LS-MW-Differenz: -32,75 [-57,43; -8,07]; 0,019 Hedges' g: -1,39 [-2,67; -0,12] <u>Standardisierte AUC der Änderung des PRO MG Symptome ‚Bulbäre Symptome‘^c</u> LS-MW-Differenz: 0,42 [0,08; 0,77]; 0,020 Hedges' g: 1,32 [0,10; 2,55]</p> <p><u>Änderung des PRO MG Symptome ‚Respiratorische Symptome‘ zu Baseline^b</u> LS-MW-Differenz: -39,67 [-62,27; -17,08]; 0,003 Hedges' g: -1,92 [-3,30; -0,54]</p>		

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

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen (%)	Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert Inverses Effektmaß [95 %-KI]	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	Effekt
			<u>Standardisierte AUC der Änderung des PRO MG Symptome ,Respiratorische Symptome'^c</u> LS-MW-Differenz: 0,33 [-0,09; 0,74]; 0,108 <u>Änderung des PRO MG Symptome ,Okuläre Symptome' zu Baseline^b</u> LS-MW-Differenz: -40,48 [-56,45; -24,51]; < 0,001 Hedges' g: -2,69 [-4,26; -1,12] <u>Standardisierte AUC der Änderung des PRO MG Symptome ,Okuläre Symptome'^c</u> LS-MW-Differenz: 0,38 [0,10; 0,66]; 0,013 Hedges' g: 1,44 [0,20; 2,69]		
EQ-5D-5L VAS					
EQ-5D-5L VAS Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)				Zusatznutzen nicht belegt	↔
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	4 (80,0)	RR: 10,50 [0,65; 168,80]; 0,097 1/RR: 0,10 [0,01; 1,54]		
Placebo	8	1 (12,5)			
Ergänzende Auswertungen					
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5		<u>Änderung der EQ-5D-5L VAS zu Baseline^b</u> LS-MW-Differenz: 31,20 [7,89; 54,51]; 0,020 Hedges' g: 1,34 [0,11; 2,57]		
Placebo	8				
Notfalltherapie					
Notfalltherapie				Zusatznutzen nicht belegt	↔
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	0 (0,0)	RR: 1,50 [0,03; 65,82]; 0,844 1/RR: 0,67 [0,02; 33,33]		
Placebo	8	0 (0,0)			
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: MG-QoL15r					
MG-QoL15r Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte)				Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	↑↑
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	5 (100)	RR: 5,50 [1,25; 24,18]; 0,024 1/RR: 0,18 [0,04; 0,80]		
Placebo	8	2 (25,0)			

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert Inverses Effektmaß [95 %-KI]	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	Effekt
Ergänzende Auswertung					
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5		<u>Änderung des MG-QoL15r zu Baseline^a</u> LS-MW-Differenz: -12,51 [-19,09; -5,92]; 0,002 Hedges' g: -1,96 [-3,34; -0,57]		
Placebo	8				
Verträglichkeit: UE^c					
UE (Gesamt)				Zusatznutzen nicht belegt	↔
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	4 (80,0)	RR: 2,13 [0,79; 5,78]; 0,136 1/RR: 0,47 [0,17; 1,27]		
Placebo	8	3 (37,5)			
<p>p-Werte < 0,05 fett geschrieben ↔: Zusatznutzen nicht belegt; ↑↑: beträchtlicher Zusatznutzen; ↑↑↑: erheblicher Zusatznutzen a: Eine LS-MW-Differenz bzw. ein Hedges' g < 0 zeigt einen Vorteil für Rozanolixizumab an. b: Eine LS-MW-Differenz bzw. ein Hedges' g > 0 zeigt einen Vorteil für Rozanolixizumab an. c: Zur Beurteilung der Verträglichkeit von Rozanolixizumab gegenüber Placebo wurden Auswertungen zur Übersicht der UE und zur Detaildarstellung der UE nach SOC und PT betrachtet. Schwere UE, SUE und UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, traten nicht auf. Für sämtliche häufige UE nach SOC und PT zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied für den Vergleich zwischen Rozanolixizumab und Placebo. Schwere UE und SUE mit je ≥ 5 % Inzidenz an Patientinnen bzw. Patienten in mindestens einem Behandlungsarm traten nicht auf.</p>					

4.1.6 Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit gMG, die MuSK-Antikörper-positiv sind, konnte der medizinische Zusatznutzen von Rozanolixizumab gegenüber Placebo als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie für verschiedene patientenrelevante Endpunkte gezeigt werden.

Die Behandlung mit Rozanolixizumab ermöglicht eine starke und zügige Verringerung der Krankheitslast und in der Folge eine schnelle Verbesserung hinsichtlich der krankheitsspezifischen Symptomatik sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit gMG. Die Behandlungsvorteile von Rozanolixizumab im Vergleich zu Placebo hinsichtlich der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität konnten durch verschiedene Auswertungen belegt und bestätigt werden. Die Behandlung der MuSK-Antikörper-positiven gMG ist, im Vergleich zur AChR-Antikörper-positiven gMG, aufgrund der höheren Krankheitschwere und dem schlechten Therapieansprechen, besonders herausfordernd. Zudem besteht für die MuSK-Antikörper-positiven Patientinnen und Patienten mit gMG bisher keine zugelassene

Therapieoption. Daher sind die erzielten Vorteile durch die Behandlung mit Rozanolixizumab im Vergleich zu Placebo als klinisch bedeutsam einzuordnen.

Für den Endpunkt „Myasthenia gravis Activities of Daily Living“ („MG-ADL“) zeigten sich konsistent über alle Auswertungen hinweg positive Effekte der Behandlung mit Rozanolixizumab im Vergleich zu Placebo. Wie die Auswertungen der Verbesserung im MG-ADL Score um ≥ 4 Punkte und der Verbesserung des MG-ADL Scores zu 0 Punkten oder 1 Punkt zeigten, wird durch die Behandlung mit Rozanolixizumab eine umfassende Abschwächung der krankheitsspezifischen Symptomatik erreicht. Insbesondere der schnelle Wirkeintritt von Rozanolixizumab 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 von klinischer Bedeutung. Die positiven Effekte von Rozanolixizumab im Vergleich zu Placebo hinsichtlich der Verringerung belastender Symptome wurden auch durch die Ergebnisse des Endpunkts „Myasthenia gravis Symptoms Patient-Reported Outcome“ („PRO MG Symptome“) bestätigt. Die in einzelnen Skalen des PRO MG Symptome gezeigten Vorteile von Rozanolixizumab gegenüber Placebo implizierten eine Verbesserung des Gesundheitszustandes hinsichtlich der häufig mit gMG assoziierten Symptome wie physische Erschöpfung, Muskelschwäche und Ermüdbarkeit.

In den Auswertungen zum Endpunkt „Myasthenia gravis Quality of Life 15 Item - Revised“ („MG-QoL15r“) zeigten sich die positiven Effekte der Behandlung mit Rozanolixizumab gegenüber 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.

Bei den Auswertungen zur Verträglichkeit zeigte sich ein gutes Verträglichkeitsprofil.

Mit Rozanolixizumab als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie steht erstmals eine explizit für die MuSK-Antikörper-positive gMG zugelassene Therapieoption zur Verfügung, die als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens anerkannt ist. Rozanolixizumab wirkt zielgerichtet und schnell, sodass eine zügige Verringerung der Krankheitslast und in der Folge eine schnelle Verbesserung der krankheitsspezifischen Symptomatik erreicht werden kann. Durch die Behandlung mit Rozanolixizumab wird eine gegenüber Placebo relevante und bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapiebedingten Nutzens im Sinne einer schnellen und effizienten Verringerung der Krankheitslast, einer umfassenden Abschwächung schwerwiegender Symptome und einer Verbesserung der Lebensqualität, was mit dem Erhalt der Eigenständigkeit in der Ausführung von zentralen Alltagsaktivitäten einhergeht, erzielt. Insgesamt entspricht das Ausmaß 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, einem **Anhaltspunkt** für einen **erheblichen Zusatznutzen** von Rozanolixizumab gegenüber Placebo.

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 Rozanolixizumab als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie von gMG bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die AChR-Antikörper-positiv oder MuSK-Antikörper-positiv sind. Das vorliegende Anwendungsgebiet B bezieht sich auf die Nutzenbewertung von Rozanolixizumab als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie von generalisierter Myasthenia gravis (gMG) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die Antikörper-positiv bezüglich Anti-MuSK (Muskelspezifische Tyrosinkinase) sind (1).

Der medizinische Nutzen von Rozanolixizumab als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie hinsichtlich der Wirksamkeit und Verträglichkeit wurde im Rahmen des europäischen Zulassungsverfahrens für die Behandlung von gMG bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die AChR-Antikörper-positiv oder MuSK-Antikörper-positiv sind, von der EMA festgestellt und bestätigt.

Die Europäische Kommission erklärte Rozanolixizumab am 22. April 2020 (EU/3/20/2272) zu einem Orphan Drug (2). Der Orphan Drug Status von Rozanolixizumab wurde am 05.01.2024 von der EMA bestätigt (3). Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach

der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, gilt gemäß § 35a SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung bereits als belegt.

Unter Berücksichtigung der aktualisierten S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome der DGN (4) sowie des Zulassungsstatus der Therapieoptionen erfolgte die Nutzenbewertung von Rozanolixizumab als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie getrennt für die folgenden Teilpopulationen:

- Erwachsene Patientinnen und Patienten mit gMG, die AChR-Antikörper-positiv sind
- **Erwachsene Patientinnen und Patienten mit gMG, die MuSK-Antikörper-positiv sind**

Das vorliegende Modul 4B bezieht sich auf die Nutzenbewertung von Rozanolixizumab als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie von gMG bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die MuSK-Antikörper-positiv sind.

Patientenpopulation

Der medizinische Zusatznutzen von Rozanolixizumab als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie von gMG bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die MuSK-Antikörper-positiv sind, wird dargestellt.

Intervention

Die zu bewertende Intervention Rozanolixizumab ist ein humanisierter, monoklonaler Antikörper, der spezifisch an neonatale Fc-Rezeptoren (FcRn) bindet. Durch die Bindung an FcRn hemmt Rozanolixizumab die Interaktion zwischen FcRn und Immunglobulin (Ig)G, wodurch das IgG-Recycling verhindert und stattdessen ungebundenes IgG über den natürlichen lysosomalen Abbauweg beseitigt wird. An der motorischen Endplatte wird somit die Beseitigung gMG-typischer, pathologischer AChR- bzw. MuSK-Autoantikörper vom Typ IgG beschleunigt (5, 6). Für Rozanolixizumab ist eine gewichtsabhängige Dosierung vorgesehen. Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene wöchentliche Dosis 7 mg Rozanolixizumab pro kg Körpergewicht, verabreicht als subkutane Injektion (1).

Vergleichstherapie

Der Zusatznutzen von Rozanolixizumab wurde aufgrund des Orphan Drug Status auf Basis der Zulassungsstudie MG0003 und damit gegenüber einer Behandlung mit Placebo abgeleitet.

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Rozanolixizumab 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 MuSK-Antikörperpositiv sind	A1	<ul style="list-style-type: none"> • Patientinnen und Patienten mit abweichender Erkrankung • Patientinnen und Patienten im Alter von <18 Jahre 	AWG von Rozanolixizumab (1)
Intervention	E2	Rozanolixizumab, angewendet gemäß Fachinformation	A2	Andere Intervention als Rozanolixizumab bzw. Anwendung nicht gemäß Fachinformation	Dosierung gemäß Fachinformation (1)
Vergleichstherapie	E3	Jede Vergleichstherapie	A3	-	Identifikation aller Studien zu Rozanolixizumab
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 Endpunkten 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 (7)

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien		Begründung
Studientypen	E5	RCT	A5	Abweichender Studientyp	Evidenz gemäß des 5. Kapitels § 5 Absatz 3 der VerfO des G-BA (7)
Studiendauer	E6	Behandlungsdauer ≥ 6 Wochen	A6	Behandlungsdauer < 6 Wochen	Dauer eines Behandlungszyklus von Rozanolixizumab
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	Abweichende 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 0 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](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der

Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

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 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.

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

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 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 relevanten 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.

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

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.

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) Median (Min; Max)
Alter ≤ 18 Jahre 19 - < 65 Jahre ≥ 65 Jahre	n (%)
Alter 18 - < 65 Jahre 65 - < 85 Jahre ≥ 85 Jahre	n (%)
Geschlecht Männlich Weiblich	n (%)

Charakteristikum	Statistische Maße
Gewicht in kg	n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Körpergröße in cm	n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
BMI in kg/m ²	n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
BMI < 30 kg/m ² ≥ 30 kg/m ²	n (%)
Ethnische Herkunft Indigene Amerikaner oder Ureinwohner Alaskas Asiatisch Schwarz Ureinwohner Hawaiis oder anderer Pazifikstaaten Weiß Andere/gemischt Nicht dokumentiert	n (%)
Geografische Region, n (%) Nordamerika Europa Asien (ohne Japan) Japan	n (%)
Land Belgien Dänemark Deutschland Frankreich Georgien Italien Japan Kanada Polen	n (%)
Russland Serbien	

Charakteristikum	Statistische Maße
Spanien	
Taiwan	
Tschechien	
Ungarn	
Vereinigte Staaten	
Vereinigtes Königreich	

Tabelle 4-4: Patientencharakteristika – erkrankungsbezogene Charakteristika

Charakteristikum	Statistische Maße
Baseline MG-ADL Score	n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Baseline MG-ADL Score < 5 ≥ 5	n (%)
Baseline QMG Score	n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Krankheitsdauer in Jahren	n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Myasthene Krise vorhanden, n (%) Ja Nein	n (%)
Vorherige Thymektomie, n (%) Ja Nein	n (%)
MGFA Krankheitsklassifikation Klasse IIa Klasse IIb Klasse IIIa Klasse IIIb Klasse IVa Klasse IVb	n (%)
MG-Medikation zu Baseline, n (%) Amibenonium Amibenoniumchlorid	n (%)

Charakteristikum	Statistische Maße
Azathioprin Ciclosporin Deflazacort Distigmin Distigmin bromid Methotrexat	
Methylprednisolon Mycophenolat mofetil Mycophenolsäure Prednisolon Prednison Pyridostigmin Pyridostigmin bromid Tacrolimus	
Gesamt IgG in g/l	n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)

4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Rozanolixizumab wurden (gemäß 5. Kapitel § 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 (7).

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 unerwünschten Ereignisse (UE), die zum Tod führten, dokumentiert (Abschnitt 4.2.5.2.2.4).

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 (8). 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 (9, 10).

Operationalisierung

Es wurde der Anteil der Patientinnen und Patienten mit MG-ADL Ansprechen, definiert als Verbesserung um ≥ 4 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Visite 10 (Tag 43) im Vergleich zu Baseline, sowie der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung des MG-ADL Scores zu 0 Punkten oder 1 Punkt zu Visite 10 (Tag 43) betrachtet und jeweils als binärer Endpunkt ausgewertet.

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 Visite 10 (Tag 43) herangezogen 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 (7). Der MG-ADL wurde bereits in einem früheren Nutzenbewertungsverfahren in der Indikation gMG vom G-BA als patientenrelevant anerkannt (11).

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 quantitativer 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) ($r = 0,76$, $p < 0,0001$) (8, 12). Für den MG-ADL zeigte sich ein Test-Retest-Reliabilitätskoeffizient von 93,7 % (12). 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 (13). 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.

Myasthenia gravis Symptoms Patient-Reported Outcome

Der patientenberichtete Fragebogen PRO MG Symptome ist ein neuentwickeltes Instrument zur Bewertung der Krankheitsschwere der verschiedenen symptomatischen Komponenten der MG. Der PRO MG Symptome bildet insbesondere die Symptome der proximalen Muskelschwäche sowie die Auswirkungen muskulärer und allgemeiner Ermüdbarkeit ab (14). Der Fragebogen umfasst 42 Items, anhand derer okuläre, bulbäre und respiratorische Symptome sowie die Häufigkeit physischer und muskulärer Fatigue untersucht werden. Jedes Item ist auf einer 4- bzw. 5-Punkte-Likert-Skala von 1 (kein bzw. zu keiner Zeit), 2 (mild bzw. ein wenig der Zeit), 3 (moderat bzw. einige Zeit) bis 4 (schwer bzw. die meiste Zeit) bzw. 5 (die ganze Zeit) in Bezug auf die vergangenen 7 Tage zu bewerten. Die Items des PRO MG Symptome werden in den fünf Skalen ‚Muscle Weakness Fatigability‘, ‚Physical Fatigue‘, ‚Bulbäre Symptome‘, ‚Respiratorische Symptome‘ und ‚Okuläre Symptome‘ zusammengefasst. Der Score jeder Skala kann Werte zwischen 0 und 100 Punkten annehmen. Ein höherer Werte im jeweiligen PRO MG Symptome Score spiegelt eine schwerer ausgeprägte Symptomatik wider (15).

Operationalisierung

Es wurde der Anteil der Patientinnen und Patienten mit PRO MG Symptome Ansprechen je Skala, jeweils definiert als Verbesserung um ≥ 15 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Visite 10 (Tag 43) im Vergleich zu Baseline, betrachtet und als binärer Endpunkt ausgewertet.

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 PRO MG Symptome Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Baseline) je Skala bis Visite 10 (Tag 43) herangezogen und als Zeit-bis-Ereignis-Endpunkt ausgewertet.

Patientenrelevanz

Anhand des PRO MG Symptome werden die für die MG spezifischen Beeinträchtigungen hinsichtlich okulärer, bulbärer und respiratorischer Funktionen, physischer Erschöpfung sowie Muskelschwäche und Ermüdbarkeit abgebildet. In der vorliegenden Indikation stellte die Fatigue ein anhaltendes und schwächendes Symptom dar, das besonders häufig von Patientinnen und Patienten mit MG berichtet wird (16, 17). Der PRO MG Symptome adressiert somit umfassend die für Betroffene stark einschränkende Aspekte der gMG-spezifischen Symptomatik und ist daher unmittelbar patientenrelevant (7).

Validität

Der PRO MG Symptome ist ein standardisierter Fragebogen zur Quantifizierung der Ausprägung der verschiedenen symptomatischen Komponenten der MG. Die Skalen des

PRO MG Symptome korrelieren deutlich mit anderen Messinstrumenten zur Bewertung der Krankheitsschwere und funktionellen Beeinträchtigung durch die MG, einschließlich MG-ADL (PRO MG Symptome ‚Muscle Weakness Fatigability‘: $r = 0,74$, PRO MG Symptome ‚Bulbäre Symptome‘: $r = 0,62$, PRO MG Symptome ‚Okuläre Symptome‘: $r = 0,63$), QMG (PRO MG Symptome ‚Muscle Weakness Fatigability‘: $r = 0,58$, PRO MG Symptome ‚Okuläre Symptome‘: $r = 0,51$) sowie MG-C (PRO MG Symptome ‚Muscle Weakness Fatigability‘: $r = 0,56$, PRO MG Symptome ‚Bulbäre Symptome‘: $r = 0,50$) (14). Für alle Skalen zeigte sich eine gute interne Konsistenz (Cronbach’s Alpha zwischen 0,70 und 0,95) sowie eine adäquate Reliabilität (Test-Retest-Reliabilitätskoeffizient zwischen 0,78 bis 0,97) (14).

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) (18).

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 Visite 10 (Tag 43) im Vergleich zu Baseline, betrachtet und als binärer Endpunkt ausgewertet.

Patientinnen und Patienten, die während der Behandlungsphase eine Notfalltherapie erhalten haben, wurden als Non-Responder gewertet. Fehlende Werte wurden mittels NRI ersetzt.

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 (7). Im Rahmen der Nutzenbewertung wurde die EQ-5D-5L VAS in der Indikation gMG bereits als patientenrelevant anerkannt (11).

Validität

Die EQ-5D-5L VAS ist ein valides, standardisiertes und sensitives Messinstrument für die indikationsunabhängige Erhebung des allgemeinen Gesundheitszustandes und dessen Veränderung (18). Die EQ-5D-5L VAS wird in klinischen Studien regelmäßig als Messinstrument für die Morbidität eingesetzt (19–23). 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 (11, 24).

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 DGN sollen im Falle der Exazerbationen und drohenden und manifesten myasthenen Krisen intravenöse Immunglobuline (IVIg) oder Plasmaaustausch (Plasma Exchange, PLEX)/Immunadsorption herangezogen werden (4).

Operationalisierung

Es wurde der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Notfalltherapie bis Visite 14 (Studienende) betrachtet und als binärer Endpunkt ausgewertet.

Darüber hinaus wurde die Zeit bis zur ersten Notfalltherapie bis Visite 14 (Studienende) herangezogen 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 (4). Dabei gehen myasthene Krisen auch unter intensivmedizinischer Behandlung mit einer Mortalität von bis zu ca. 12 % einher (25). 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 (7).

Validität

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

Patient Global Impression of Severity und Patient Global Impression of Change

Die patientenberichteten Ein-Item-Fragebögen Patient Global Impression of Severity (PGI-S) und Patient Global Impression of Change (PGI-C) sind valide Instrumente, die anhand jeweils einer Frage die allgemeine Wahrnehmung der Patientinnen und Patienten hinsichtlich der Schwere bzw. der Veränderung der krankheitsbedingten Symptomatik abfragen. Der PGI-S dient der Bewertung der Schwere der spezifischen Erkrankung und der aktuellen Symptome. Die Frage ist auf einer fünfstufigen Skala von Kategorie 1 (keine Symptome), 2 (milde Symptome), 3 (moderate Symptome), 4 (schwere Symptome) bis 5 (sehr schwere Symptome) in Bezug auf die vergangene Woche zu beurteilen. Der PGI-C dient der Bewertung der Veränderung der Krankheitslast und Symptomatik unter der Behandlung für eine spezifische Erkrankung. Die Frage ist auf einer siebenstufigen Skala von Kategorie 1 (sehr viel besser), 2

(viel besser), 3 (geringfügig besser), 4 (keine Änderung), 5 (geringfügig schlechter), 6 (viel schlechter) bis 7 (sehr viel schlechter) zu beurteilen (26).

Operationalisierung

Es wurde der Anteil der Patientinnen und Patienten mit PGI-S Ansprechen, definiert als Erreichen der Kategorie 1 oder 2 je Erhebungszeitpunkt, sowie der Anteil der Patientinnen und Patienten mit PGI-C Ansprechen, definiert als Erreichen der Kategorie 1 oder 2 je Erhebungszeitpunkt, betrachtet und als binärer Endpunkt ausgewertet.

Patientenrelevanz

Der PGI-S und der PGI-C bieten die Möglichkeit, die patientenindividuelle Wahrnehmung der Schwere der Erkrankung bzw. der Veränderung der Symptombelastung durch je eine einzelne Frage abzubilden und sind somit als unmittelbar patientenrelevant zu erachten. Der PGI-S und der PGI-C wurden bereits in früheren Nutzenbewertungsverfahren vom G-BA zur Bewertung des Gesundheitszustandes als patientenrelevant anerkannt (27, 28).

Validität

Der PGI-S und der PGI-C sind standardisierte Fragebogen, die in klinischen Studien zur Beurteilung der Symptomschwere bzw. der Veränderung der Krankheitslast eingesetzt werden. Der PGI-S wurde für eine Vielzahl von Erkrankungen zur Erfassung des Schweregrads validiert (29–31). Der PGI-C wurde ebenfalls validiert (32) und wird regelmäßig in Zulassungsstudien eingesetzt (33).

4.2.5.2.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Myasthenia gravis Quality of Life 15 Item - 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 (34). 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 (35).

Operationalisierung

Es wurde der Anteil der Patientinnen und Patienten mit MG-QoL15r Ansprechen, definiert als Verbesserung um ≥ 5 Punkte (15 % der Skalenspannweite) zu Visite 10 (Tag 43) im Vergleich zu Baseline, betrachtet und als binärer Endpunkt ausgewertet.

Patientinnen und Patienten, die während der Behandlungsphase eine Notfalltherapie erhalten haben, wurden als Non-Responder gewertet. Fehlende Werte wurden mittels NRI ersetzt.

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 (7). In einer früheren Nutzenbewertung wurde der MG-QoL15r in der Indikation gMG bereits als patientenrelevant anerkannt (11).

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) (36) 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 36-Item Short Form Survey (SF)-36 (34, 37). Für den MG-QoL15 zeigte sich ein Test-Retest-Reliabilitätskoeffizient von 98,6 % (37). 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 (35). Der MG-QoL15r ist somit als valides Instrument zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Indikation gMG anzusehen.

4.2.5.2.2.4 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 Rozanolixizumab gegenüber Placebo 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	<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
a: Die Auswertungen sind ergänzend in Anhang 4-H dargestellt.	

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 (7).

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 (38, 39). 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 (40).

Operationalisierung

Es wurde der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Suizidgedanken zu Visite 10 (Tag 43) und der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Suizidverhalten zu Visite 10 (Tag 43) betrachtet und als binärer Endpunkt ausgewertet.

Patientenrelevanz

Der C-SSRS ist ein patientenberichtetes Instrument zur Bewertung von suizidalen Gedanken und suizidalem Verhalten (38). 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 (41, 42), wirken sich erheblich auf die Lebensqualität der Betroffenen aus (43–45). Diese wiederkehrenden Notfallsituationen, bei zugleich begrenzten Therapiemöglichkeiten, können langfristig dazu führen, dass Betroffene depressive Störungen, Angststörungen oder ein Gefühl der Hoffnungslosigkeit entwickeln (46–48). Die Bewertung der Suizidalität ist somit in der Indikation gMG unmittelbar patientenrelevant (7).

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 (38). 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“, „PRO MG Symptome“, „EQ-5D-5L VAS“ und „MG-QoL15r“ wurde die Änderung der jeweiligen Skala zu Baseline bis Visite 10 (Tag 43) betrachtet und als stetiger Endpunkt ausgewertet.

Zu den Endpunkten „MG-ADL“ und „PRO MG Symptome“ wurde darüber hinaus die standardisierte Area Under the Curve (AUC) der Änderung der jeweiligen Skala bis Visite 10 (Tag 43) betrachtet und als stetiger Endpunkt ausgewertet.

Zum Endpunkt „MG-ADL“ wurde zudem die Änderung ohne Berücksichtigung okulärer Symptome zu Baseline bis Visite 10 (Tag 43) sowie die standardisierte AUC der Änderung der ohne Berücksichtigung okulärer Symptome bis Visite 10 (Tag 43) betrachtet und als stetiger Endpunkt ausgewertet.

Deskriptive Auswertungen

Zu den Endpunkten „MG-ADL“ und „PRO MG Symptome“ 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 Scores zu 0 Punkten oder 1 Punkt zu irgendeinem Zeitpunkt und einschließlich bis Visite 10 (Tag 43) betrachtet und als binärer Endpunkt ausgewertet.

Weitere ergänzende Auswertung zu Patient Global Impression of Severity und Patient Global Impression of Change

Zu den Endpunkten „PGI-S“ und „PGI-C“ wurde jeweils der Anteil der Patientinnen und Patienten in Kategorie 1, 2 oder 3 je Erhebungszeitpunkt 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

⁵ Die in der Auswertung ausgeschlossenen erkrankungsbezogenen Ereignisse wurden post hoc selektiert. Alle potenziell erkrankungsbezogenen Ereignisse sind in Anhang 4-G aufgelistet.

Detaildarstellung der UE nach SOC und PT, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, in Tabellen dargestellt.

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

Randomized Set

Das Randomized Set (RS) schloss alle randomisierten Patientinnen und Patienten mit positivem MuSK-Antikörperstatus ein. Alle Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden auf Basis des RS ausgewertet, wobei Patientinnen und Patienten jeweils gemäß der durch die Randomisierung zugeteilten Behandlung in den Auswertungen berücksichtigt wurden.

Safety Set

Das Safety Set (SS) schloss alle randomisierten Patientinnen und Patienten mit positivem MuSK-Antikörperstatus ein, die mindestens eine Dosis einer Studienmedikation erhalten haben. Alle Endpunkte zur Verträglichkeit wurden auf Basis des SS ausgewertet, wobei Patientinnen und Patienten gemäß der tatsächlich erhaltenen Behandlung in den Auswertungen berücksichtigt wurden.

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 bzw. zweiseitige p-Werte mit einem Signifikanzniveau von 5 % berechnet, 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 wurden die Effektschätzer anhand einer 2×2 Kontingenztafel mit Nullzellenkorrektur (Addition des Wertes 0,5 zu allen Zellen der Kontingenztafel, falls in einer Behandlungsgruppe kein Ereignis beobachtet wurde) berechnet. Das zugehörige 95 %-KI und der p-Wert wurden mittels Normalverteilungsannahme approximiert.

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 und Score der jeweiligen Skala zu Baseline als feste Effekte verwendet. Die Signifikanz des Behandlungsunterschieds 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 Wochen 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 gemischtes Modell mit Messwiederholungen (Mixed Model with Repeated Measures, MMRM) mit Behandlung, Score der jeweiligen Skala zu Baseline, Region, sowie dem Interaktionsterm Behandlung*Visite als feste Effekte und Patientin bzw. Patient als zufälliger Effekt verwendet. Im MMRM wurden, falls vorhanden, die Erhebungen zu Visite 4 (Tag 8), Visite 5 (Tag 15), Visite 6 (Tag 22), Visite 8 (Tag 29), Visite 9 (Tag 36) und Visite 10 (Tag 43) 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 Visite 10 (Tag 43) 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 (49).

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, Dauer der Behandlung (Tage) und Region 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 im Behandlungszeitraum von 43 Tagen 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 (49).

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.

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.

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.

Da für die vorliegende Nutzenbewertung nur eine Studie herangezogen werden kann, konnten keine Metaanalysen durchgeführt werden. Auf die Beschreibung der Methodik wurde daher verzichtet.

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

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

Darstellung der Ergebnisse erfolgte analog zur Darstellung der Ergebnisse der primären binären Analyse (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) und „PRO MG Symptome“ (für jede Skala) dargestellt. 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.

Da für die vorliegende Nutzenbewertung die Teilpopulation der MuSK-Antikörper-positiven Patientinnen und Patienten der nutzenbewertungsrelevanten Studie MG0003 zu Rozanolixizumab betrachtet wurde, die nur fünf Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und acht Patientinnen und Patienten im Kontrollarm umfasst, entfallen Subgruppenanalysen für diese Teilpopulation. Auf die Beschreibung der Methodik wurde daher verzichtet.

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 sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden

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.*

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.*

Da für die vorliegende Nutzenbewertung direkte Evidenz in Form von RCT herangezogen werden konnte, wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt. Auf die Beschreibung der Methodik wurde daher verzichtet.

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
MG0002	Ja	Ja	Abgeschlossen	<u>Studiendauer</u> Screening-Phase: bis zu 4 Wochen Behandlungsphase 1: 4 Wochen Behandlungsphase 2: 2 Wochen Beobachtungsphase: 8 Wochen <u>Datenschnitt</u> 21.02.2018 (Datenschnitt der Futility Analyse) 05.06.2018 (Datenschnitt zum Ende von Behandlungsphase 1) 04.09.2018 (finaler Datenschnitt)	<u>Behandlungsphase 1</u> Rozanolixizumab ~7 mg/kg Placebo <u>Behandlungsphase 2</u> Rozanolixizumab ~4 mg/kg Rozanolixizumab ~7 mg/kg
MG0003	Ja	Ja	Abgeschlossen	<u>Studiendauer</u> Screening-Phase: bis zu 4 Wochen Behandlungsphase: 6 Wochen Beobachtungsphase: 8 Wochen <u>Datenschnitt</u> 13.04.2021 (Datenschnitt der geplanten Interimanalyse) 12.11.2021 (finaler Datenschnitt)	Rozanolixizumab ~7 mg/kg Rozanolixizumab ~10 mg/kg Placebo

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
MG0004 ^a	Ja	Ja	Abgebrochen	<u>Studiendauer</u> Behandlungsphase: bis zu 52 Wochen Beobachtungsphase: 8 Wochen	Rozanolixizumab ~7 mg/kg Rozanolixizumab ~10 mg/kg
MG0007 ^a	Ja	Ja	Laufend	<u>Studiendauer</u> fortlaufende zyklische Behandlung bis zur Zulassung Behandlungsphase: 6 Wochen Beobachtungsphase: 8 Wochen Follow-Up ^b : 8 Wochen nach der letzten Dosis <u>Datenschnitt</u> 08.06.2022 (CSR für die ursprüngliche Einreichung in den USA, Europa und Japan) 07.10.2022 (Update zu Tag 120)	Rozanolixizumab ~7 mg/kg Rozanolixizumab ~10 mg/kg
<p>a: OLE der Studie MG0003; die OLE MG0004 wurde durch die OLE MG0007 ersetzt.</p> <p>b: Das Follow-Up war für Patientinnen und Patienten geplant, die aufgrund des Bedarfs einer Notfalltherapie nicht weiter an der Studie teilnehmen dürfen.</p>					

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
MG0002	zu kurze Behandlungsdauer (A6)
MG0004	keine RCT (A5)
MG0007	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.

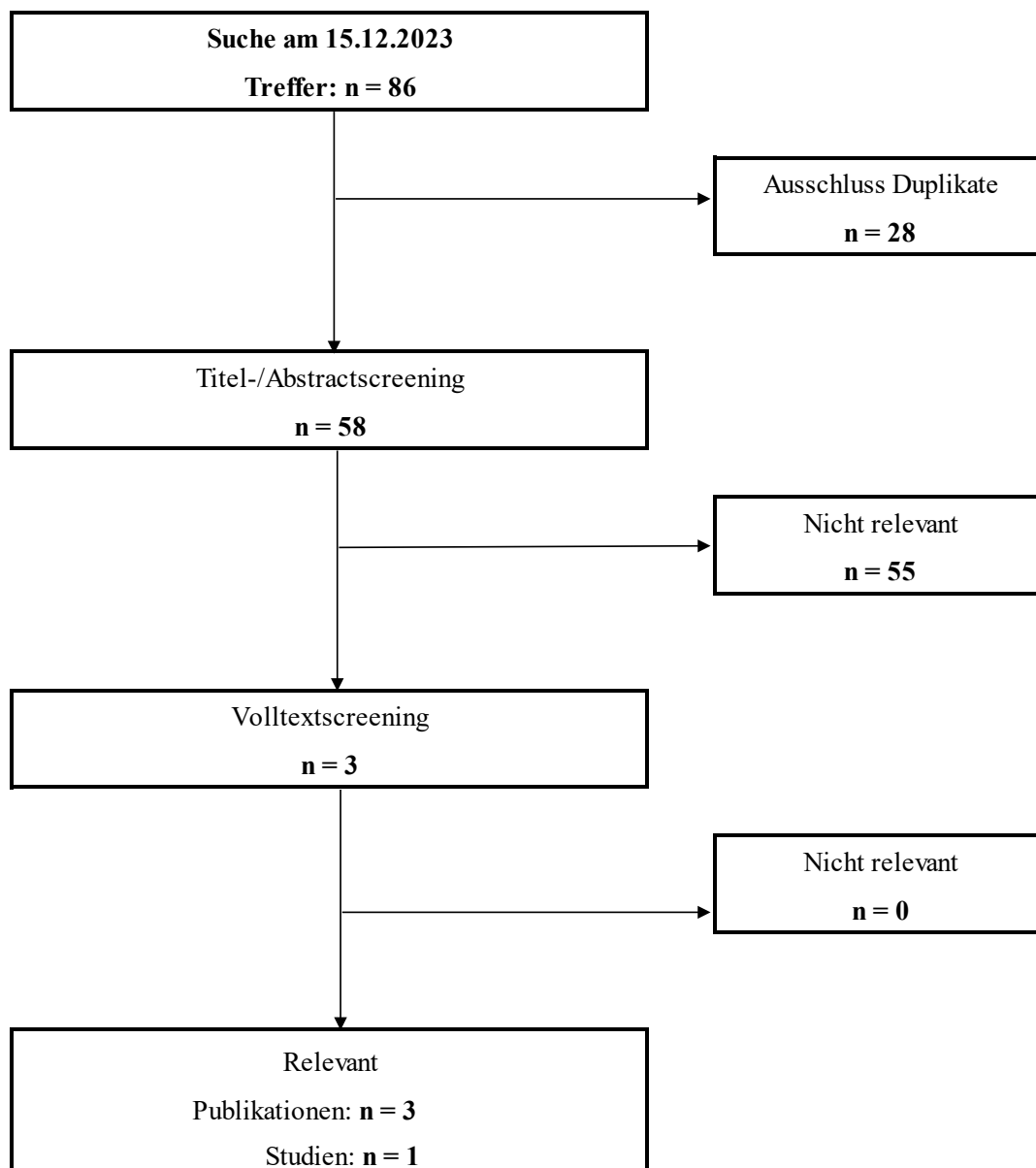


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische bibliografische Literaturrecherche erfolgte am 15.12.2023. Die Suche in MEDLINE und EMBASE sowie in Cochrane Central Register of Controlled Trials ergab insgesamt 86 Treffer, davon waren 28 Duplikate. Von den verbleibenden 58 Treffern wurden Titel und Abstract gemäß den in Tabelle 4-2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien gescreent; 55 Treffer wurden als nicht relevant ausgeschlossen. Nach der Volltextstichung wurden weitere 0 Publikationen ausgeschlossen. Es wurden 3 Publikationen zur Studie MG0003 als relevant eingestuft (Abbildung 4-1) (50–52).

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 4-6) 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 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
MG0003	ClinicalTrials.gov: NCT03971422 EU-CTR: 2019-000968-18	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 4-8 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: 15.12.2023

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 4-6) 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 4-9: 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 Unternehmens 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 4-9 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: 15.12.2023

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Placebokontrolliert						
MG0003	ja	ja	nein	ja (53)	ja (54, 55)	ja (50–52, 56)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</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>						

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 4-11: 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
MG0003	RCT, doppelt- verblindet, Placebo- kontrolliert, Phase III, parallel, multizentrisch, adaptiv	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit gMG, die AChR-Antikörper oder MuSK-Antikörper- positiv sind <u>Nutzenbewertungs- relevante Teilpopulation</u> Erwachsene Patientinnen und Patienten mit gMG, die MuSK-Antikörper- positiv ^a sind	Rozanolixizumab ~7 mg/kg (n = 66) Rozanolixizumab ~10 mg/kg ^b (n = 67) Placebo (n = 67) <u>Nutzenbewertungs- relevante Teilpopulation</u> Rozanolixizumab ~7 mg/kg (n = 5) Placebo (n = 8)	<u>Studiendauer</u> Screening-Phase: bis zu 4 Wochen Behandlungsphase: 6 Wochen Beobachtungsphase: 8 Wochen OLE ^c : nach Abschluss der Beobachtungsphase <u>Datenschnitt</u> 12.11.2021	<u>Ort</u> 81 Studienzentren in 15 Ländern (Kanada, Tschechische Republik, Dänemark, Frankreich, Georgien, Deutschland, Ungarn, Italien, Japan, Polen, Russische Föderation, Serbien, Spanien, Taiwan, USA) <u>Zeitraum</u> 06/2019 - 10/2021	<u>Primärer Endpunkt</u> MG-ADL <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte</u> PRO MG Symptome, UE <u>Weitere Endpunkte</u> EQ-5D-5L VAS, Notfalltherapie, MG-QoL15r, PGI-S, PGI-C, C-SSRS
<p>a: Die Teilpopulation der MuSK-Antikörper-positiven Patientinnen und Patienten der Studie MG0003 wurde anhand der Angaben zum MuSK-Antikörperstatus in der Historie selektiert.</p> <p>b: Eine Zulassung liegt nur für die Behandlung mit Rozanolixizumab ~7 mg/kg vor. Im Weiteren wird daher nur auf die Ergebnisse des Vergleichs von Rozanolixizumab ~7 mg/kg und Placebo eingegangen.</p> <p>c: Alle Patientinnen und Patienten hatten die Möglichkeit in der OLE der Studie mit Rozanolixizumab ~7 mg/kg oder Rozanolixizumab ~10 mg/kg behandelt zu werden, sofern sie die Einschlusskriterien erfüllten.</p>						

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

Studie	Rozanolixizumab ~7 mg/kg	Placebo	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
MG0003	<p>7 mg/kg Rozanolixizumab als subkutane Injektion, einmal wöchentlich in gewichtsabhängiger Dosierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 280 mg bei einem Gewicht von < 50 kg • 420 mg bei einem Gewicht von ≥ 50 - < 70 kg • 560 mg bei einem Gewicht von ≥ 70 - < 100 kg • 840 mg bei einem Gewicht von ≥ 100 kg 	<p>Placebo als subkutane Injektion, einmal wöchentlich in einer an Rozanolixizumab angepassten Darreichung</p>	<p><u>Vorbehandlung</u> Eine vorherige Behandlung mit Rozanolixizumab, ausgeschlossenen Immunsuppressiva, Biologika und anderen Wirkstoffen innerhalb des jeweiligen im Protokoll definierten Zeitraums bzw. mit Rituximab innerhalb von 6 Monaten vor Baseline oder innerhalb von 12 Monaten vor Baseline bei einer Anzahl der B-Zellen außerhalb des Normalbereichs gemäß B-Zellen-Monitoring waren nicht erlaubt.</p> <p><u>Begleitbehandlungen</u> Eine Begleitbehandlungen mit oralen Kortikosteroiden, Methotrexaten, Mycophenolat mofetil, Ciclosporinen, Azathiopriren, Cholinesterase-Inhibitoren und Tacrolimus in der jeweiligen im Protokoll definierten Dosierungen war erlaubt. Eine Begleitbehandlung mit medizinischen Cannabidiolen und medizinischem Marihuana war in allen Ländern außer in Japan erlaubt. Eine Begleitbehandlung mit Biologika (einschließlich Rituximab), Cyclophosphamide, Pimecrolimus, IPP-201101 (Lupuzor™), Immunoabsorption und Vincaalkaloide (Vincristin, Vinblastin) war nicht erlaubt. Falls dennoch erforderlich, sollte eine Einnahme der ausgeschlossenen Begleitmedikamente mit der medizinischen Monitorin bzw. dem medizinischen Monitor besprochen und entschieden werden, ob die Patientin bzw. der Patient weiterhin an der Studie teilnehmen konnte. Bei Verabreichung von Begleitmedikamenten, die die Funktion der neuromuskulären Verbindung beeinträchtigen können (Botulinumtoxin, Aminoglykosid-Antibiotika, Tetracyclin-Antibiotika, Penicillamin, Magnesium), sollte die Prüferin bzw. der Prüfer das Nutzen-Risiko-Verhältnis abwägen und soweit möglich vorab mit der medizinischen Monitorin</p>

Studie	Rozanolixizumab ~7 mg/kg	Placebo	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
			bzw. dem medizinischen Monitor besprechen. Bei Verschlechterung des Krankheitsverlaufes (z. B. Anstieg von 2 Punkten im MG-ADL Score oder von 3 Punkten im QMG Score zwischen zwei aufeinanderfolgenden Visiten) sollte eine Notfalltherapie (Immunoglobuline oder PLEX) nach Wahl der Prüfarztin bzw. des Prüfarztes verabreicht werden.

Studiendesign

Die Studie MG0003 ist eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelt-verblindete, multizentrische Phase III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Rozanolixizumab im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit gMG.

Die Studie mit drei parallelen Behandlungsgruppen und einem Zuteilungsverhältnis von 1:1:1 wurde an 81 Studienzentren in den Vereinigten Staaten von Amerika (United States of America, USA), Kanada, Dänemark, Frankreich, Georgien, Deutschland, Ungarn, Italien, Japan, Polen, Serbien, Spanien, Taiwan, der Tschechischen Republik und der Russischen Föderation durchgeführt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach MuSK-Antikörperstatus zu Baseline (positiv vs. negativ) und AChR-Antikörperstatus zu Baseline (positiv vs. negativ).

Für die Teilnahme an der Studie waren erwachsene Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren mit der Diagnose einer gMG (MGFA Krankheitsklassifikation II bis IV) zum Zeitpunkt des Screenings zugelassen. Einzuschließende Patientinnen und Patienten mussten einen positiven Serologienachweis auf AChR- oder MuSK-Antikörper zum Zeitpunkt des Screenings sowie einen MG-ADL Score von ≥ 3 Punkten (mit ≥ 3 Punkten aus einem nicht okulären Symptom) und einen QMG Score von ≥ 11 Punkten zum Zeitpunkt des Screenings wie auch zu Baseline aufweisen.

Von der Studie ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten mit einer schweren Schwäche der oropharyngealen oder respiratorischen Muskulatur (definiert als Grad 3 auf der MG-ADL Skala). Patientinnen und Patienten mit einer myasthenen Krise oder einer drohenden Krise zum Zeitpunkt des Screenings oder zu Baseline waren ebenfalls von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen. Weitere Ausschlussgründe waren u. a. eine Thymektomie innerhalb von 6 Monaten vor Baseline oder ein Thymom, das eine Chemo- und/oder eine Radiotherapie vor dem Zeitpunkt des Screenings erforderte, eine vorherige Behandlung mit Rituximab innerhalb

von 6 Monate vor Baseline oder innerhalb von 12 Monate vor Baseline bei einer Anzahl der B-Zellen außerhalb des Normalbereichs gemäß B-Zellen-Monitoring.

Die Studie umfasste eine bis zu 4 Wochen andauernde Screening-Phase, nach der die für die Studienteilnahme geeigneten Patientinnen und Patienten randomisiert und für bis zu 6 Wochen verblindet behandelt wurden. Anschließend traten alle Patientinnen und Patienten in eine 8 Wochen umfassende Beobachtungsphase ein. Sofern sie die Einschlusskriterien erfüllten, hatten alle Patientinnen und Patienten nach Beendigung der Beobachtungsphase die Möglichkeit, in der Open-Label-Extensionsstudie (OLE) der Studie MG0003 mit Rozanolixizumab behandelt zu werden.

Die Behandlung im Interventionsarm erfolgte in gewichtsabhängiger Dosierung mit Rozanolixizumab ~7 mg/kg. Das Studienmedikament wurde einmal wöchentlich in Form einer subkutanen Injektion verabreicht. Die Behandlung im Kontrollarm erfolgte analog mit einem Placebo, das optisch und in der Darreichungsform der aktiven Medikation glich. Die Patientinnen und Patienten beider Behandlungsarme erhielten zudem alle Begleitmedikamente, die für die Gesundheit und das Wohlbefinden notwendig waren (Tabelle 4-12).

In der Studie MG0003 war auch eine Behandlung mit Rozanolixizumab ~10 mg/kg vorgesehen. Eine Zulassung liegt nur für die Behandlung mit Rozanolixizumab ~7 mg/kg vor. Im Weiteren wird daher nur auf die Ergebnisse des Vergleichs von Rozanolixizumab ~7 mg/kg und Placebo eingegangen.

Als primärer Endpunkt der Studie MG0003 wurde die Änderung des MG-ADL im Vergleich zu Baseline bis Visite 10 ausgewertet. Patientenrelevanter sekundärer Endpunkt war der „PRO MG Symptome“. Des Weiteren wurde die Verträglichkeit anhand von UE untersucht. Darüber hinaus wurden „EQ-5D-5L VAS“, „Notfalltherapie“ und „MG-QoL15r“ als explorative Wirksamkeitsendpunkte definiert. Weitere explorative Wirksamkeitsendpunkte waren „PGI-S“ und „PGI-C“. Da die Endpunkte „PGI-S“ und „PGI-C“ nicht zu Visite 10, d. h. zum Ende der Behandlungsphase, erhoben wurden, liegen keine nutzenbewertungsrelevanten Ergebnisse vor. Die Ergebnisse aller Auswertungen der beiden Endpunkte wurden daher ausschließlich ergänzend in Anhang 4-H dargestellt. Im Rahmen der Bewertung der Verträglichkeit wurde zudem der Endpunkt „C-SSRS“ erhoben. Aufgrund der geringen Ereigniszahlen liegen jedoch auch zu diesem Endpunkt keine nutzenbewertungsrelevanten Ergebnisse vor. Für die Studie wurden keine UE von besonderem Interesse präspezifiziert. Stattdessen hatte die Prüfarztin bzw. der Prüfarzt bei der Erfassung der UE die Möglichkeit, einzelne Ereignisse als UE von besonderem Interesse zu deklarieren, wobei jedoch keine Fälle erfasst wurden.

Die Studie MG0003 folgte einem adaptiven Design mit einer formalen Interimsanalyse nach Einschluss von etwa 30 Patientinnen und Patienten je Behandlungsgruppe mit Daten für den primären Endpunkt. Der Datenschnitt für die Interimsanalyse erfolgte am 13. April 2021. Auf Basis der Ergebnisse der Interimsanalyse, wurde entschieden, dass die Studie wie geplant fortgesetzt werden konnte.

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.

Studienpopulation

Das vorliegende Modul 4B bezieht sich auf die Nutzenbewertung von Rozanolixizumab als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie von gMG bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die MuSK-Antikörper-positiv sind. Im Weiteren wird dementsprechend die Teilpopulation der MuSK-Antikörper-positiven Patientinnen und Patienten der Studie MG0003 betrachtet.

Tabelle 4-13: Analysedatensätze – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie MG0003, ES)

Analysedatensatz	Rozanolixizumab ~7 mg/kg N = 5 n (%)	Placebo N = 8 n (%)
Randomized Set	5 (100)	8 (100)
Safety Set	5 (100)	8 (100)
~: Äquivalenzdosis		

In der Studie MG0003 wurden fünf Patientinnen und Patienten auf eine Behandlung mit Rozanolixizumab und acht Patientinnen und Patienten auf eine Behandlung mit Placebo randomisiert. Alle Patientinnen und Patienten wurden behandelt. Das 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, umfasste damit fünf Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und acht Patientinnen und Patienten im Kontrollarm (Tabelle 4-13).

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demografie und erkrankungsbezogene Charakteristika) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie MG0003, RS)

Merkmal	Rozanolixizumab ~7 mg/kg N = 5	Placebo N = 8
Alter bei Studienbeginn in Jahren		
n	5	8
Mittelwert (SD)	50,2 (8,61)	47,0 (11,15)
Median (Min; Max)	46,0 (42,0; 60,0)	44,0 (36,0; 69,0)
Alter, n (%)		
≤ 18 Jahre	0	0
19 - < 65 Jahre	5 (100)	7 (87,5)
≥ 65 Jahre	0	1 (12,5)
Alter, n (%)		
18 - < 65 Jahre	5 (100)	7 (87,5)
65 - < 85 Jahre	0	1 (12,5)
≥ 85 Jahre	0	0
Geschlecht, n (%)		
Männlich	2 (40,0)	1 (12,5)
Weiblich	3 (60,0)	7 (87,5)
Gewicht in kg		
n	5	8
Mittelwert (SD)	59,6 (15,25)	65,9 (18,38)
Median (Min; Max)	57,5 (40,1; 78,0)	68,5 (39,7; 88,1)
Gewicht, n (%)		
< 50 kg	1 (20,0)	2 (25,0)
≥ 50 kg	4 (80,0)	6 (75,0)
Gewicht, n (%)		
< 70 kg	3 (60,0)	4 (50,0)
≥ 70 kg	2 (40,0)	4 (50,0)
Gewicht, n (%)		
< 50 kg	1 (20,0)	2 (25,0)
50 - < 70 kg	2 (40,0)	2 (25,0)
70 - < 100 kg	2 (40,0)	4 (50,0)
≥ 100 kg	0	0

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

Merkmal	Rozanolixizumab ~7 mg/kg N = 5	Placebo N = 8
Körpergröße in cm		
n	5	8
Mittelwert (SD)	161,1 (7,68)	163,4 (8,06)
Median (Min; Max)	160,0 (152,5; 173,5)	163,8 (149,0; 176,0)
BMI in kg/m²		
n	5	8
Mittelwert (SD)	22,8 (4,77)	24,8 (6,86)
Median (Min; Max)	22,5 (17,2; 30,1)	27,3 (13,7; 32,0)
BMI, n (%)		
< 30 kg/m ²	4 (80,0)	6 (75,0)
≥ 30 kg/m ²	1 (20,0)	2 (25,0)
Ethnische Herkunft, n (%)		
Indigene Amerikaner oder Ureinwohner Alaskas	0	0
Asiatisch	2 (40,0)	0
Schwarz	0	0
Ureinwohner Hawaiis oder anderer Pazifikstaaten	0	0
Weiß	3 (60,0)	8 (100)
Andere/gemischt	0	0
Nicht dokumentiert	0	0
Geografische Region, n (%)		
Nordamerika	1 (20,0)	2 (25,0)
Europa	2 (40,0)	6 (75,0)
Asien (ohne Japan)	1 (20,0)	0
Japan	1 (20,0)	0
Land, n (%)		
Belgien	0	0
Dänemark	0	0
Deutschland	0	0
Frankreich	0	0
Georgien	1 (20,0)	1 (12,5)
Italien	0	1 (12,5)
Japan	1 (20,0)	0
Kanada	0	0
Polen	1 (20,0)	1 (12,5)
Russland	0	3 (37,5)

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

Merkmal	Rozanolixizumab ~7 mg/kg N = 5	Placebo N = 8
Serbien	0	0
Spanien	0	0
Taiwan	1 (20,0)	0
Tschechien	0	0
Ungarn	0	0
Vereinigte Staaten	1 (20,0)	2 (25,0)
Vereinigtes Königreich	0	0
Baseline MG-ADL Score		
n	5	8
Mittelwert (SD)	11,0 (3,54)	8,8 (3,69)
Median (Min; Max)	12,0 (6,0; 15,0)	9,0 (3,0; 14,0)
Baseline MG-ADL, n (%)		
< 5	0	1 (12,5)
≥ 5	5 (100)	7 (87,5)
Baseline QMG Score		
n	5	8
Mittelwert (SD)	17,0 (5,79)	17,9 (4,02)
Median (Min; Max)	14,0 (13,0; 27,0)	19,0 (12,0; 23,0)
Krankheitsdauer in Jahren		
n	5	8
Mittelwert (SD)	13,9 (7,61)	10,2 (9,77)
Median (Min; Max)	15,0 (3,5; 21,4)	8,6 (0,4; 23,4)
Myasthene Krise vorhanden, n (%)		
Ja	3 (60,0)	5 (62,5)
Nein	2 (40,0)	3 (37,5)
Vorherige Thymektomie, n (%)		
Ja	1 (20,0)	3 (37,5)
Nein	4 (80,0)	5 (62,5)
MGFA Krankheitsklassifikation, n (%)		
Klasse IIa	2 (40,0)	1 (12,5)
Klasse IIb	1 (20,0)	0
Klasse IIIa	1 (20,0)	0
Klasse IIIb	1 (20,0)	4 (50,0)
Klasse IVa	0	2 (25,0)
Klasse IVb	0	1 (12,5)

Merkmal	Rozanolixizumab ~7 mg/kg N = 5	Placebo N = 8
MG-Medikation zu Baseline, n (%)		
Ambenonium	0	0
Ambenoniumchlorid	1 (20,0)	0
Azathioprin	1 (20,0)	2 (25,0)
Ciclosporin	0	0
Deflazacort	0	0
Distigmin	0	0
Distigmin bromid	0	0
Methotrexat	0	0
Methylprednisolon	1 (20,0)	2 (25,0)
Mycophenolat mofetil	0	0
Mycophenolsäure	0	0
Prednisolon	3 (60,0)	0
Prednison	0	3 (37,5)
Pyridostigmin	0	1 (12,5)
Pyridostigmin bromid	1 (20,0)	5 (62,5)
Tacrolimus	1 (20,0)	0
Gesamt IgG in g/l		
n	5	8
Mittelwert (SD)	9,2 (1,04)	9,5 (3,04)
Median (Min; Max)	9,5 (7,7; 10,4)	9,0 (6,9; 16,1)
~: Äquivalenzdosis		

Hinsichtlich der demografischen und erkrankungsbezogenen Charakteristika waren die beiden Behandlungsarme weitestgehend vergleichbar (Tabelle 4-14).

Das Alter lag im Median bei 46,0 Jahren im Interventionsarm und bei 44,0 Jahren im Kontrollarm. Beinahe alle Patientinnen und Patienten waren im Alter von 19 bis < 65 Jahren (Intervention vs. Kontrolle: 100 % vs. 87,5 %). In beiden Behandlungsarmen waren mehr Frauen als Männer eingeschlossen (60,0 % vs. 87,5 %). Die Mehrheit der Patientinnen und Patienten war weißer ethnischer Herkunft (62,1 % vs. 100 %). Der Großteil der Patientinnen und Patienten beider Behandlungsarme stammte aus Europa (40,0 % vs. 75,0 %).

Der mediane MG-ADL Score zu Baseline betrug im Interventionsarm 12,0 Punkte, wobei alle Patientinnen und Patienten einen MG-ADL Score von ≥ 5 Punkten aufwies. Der mediane MG-ADL Score zu Baseline im Kontrollarm betrug 9,0 Punkte, wobei 87,5 % der Patientinnen und Patienten einen MG-ADL Score von ≥ 5 Punkten aufwies. Der mediane QMG Score zu

Baseline betrug im Interventionsarm 14,0 Punkte und im Kontrollarm 19,0 Punkte. Die mediane Krankheitsdauer betrug 15,0 Jahre im Interventionsarm und 8,6 Jahre im Kontrollarm. Bei etwa zwei Drittel der Patientinnen und Patienten beider Behandlungsarme war zu Baseline eine myasthene Krise vorhanden (60,0 % vs. 62,5 %). Eine vorherige Thymektomie hatten 20,0 % der Patientinnen und Patienten des Interventionsarms und 37,5 % der Patientinnen und Patienten des Kontrollarms. Im Interventionsarm wiesen 40,0 % der Patientinnen und Patienten eine MGFA Krankheitsklassifikation von IIa und je 20,0 % der Patientinnen und Patienten eine MGFA Krankheitsklassifikation von IIb, IIIa bzw. IIIb auf. Die Hälfte der Patientinnen und Patienten des Kontrollarms wies zu Baseline eine MGFA Krankheitsklassifikation von IIIb auf. Bei je einer Patientin bzw. einem Patienten des Kontrollarms lag zu Baseline eine MGFA Krankheitsklassifikation von IIa bzw. IVb vor. Eine MGFA Krankheitsklassifikation von IVa wiesen 25,0 % der Patientinnen und Patienten des Kontrollarms auf. Als MG-Medikation erhielten 60 % der Patientinnen und Patienten des Interventionsarms Prednisolon zu Baseline. Bei je einer Patientin bzw. einem Patienten des Interventionsarms wurde zu Baseline Ambenoniumchlorid, Azathioprin, Methylprednisolon, Pyridostigmin bromid bzw. Tacrolimus als MG-Medikation eingesetzt. Im Kontrollarm wurde bei der Mehrheit der Patientinnen und Patienten Pyridostigmin bromid als MG-Medikation zu Baseline eingesetzt. Die Patientinnen und Patienten des Kontrollarms erhielten weiterhin Azathioprin, Methylprednisolon (je 25,0 %), Prednison (37,5 %) und Pyridostigmin (12,5 %). Das mediane Gesamt IgG der Patientinnen und Patienten des Interventionsarms lag bei 9,5 g/l und das der Patientinnen und Patienten des Kontrollarms bei 9,0 g/l.

Tabelle 4-15: Studienabbruchgründe – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(Studie MG0003, RS)

Messzeitpunkt ^a	Abbruchgründe	Rozanolixizumab ~7 mg/kg N = 5 n (%)	Placebo N = 8 n (%)
Visite 3 (Tag 3)	Gesamt	0	0
	Tod	0	0
	UE	0	0
	Lost-to-Follow-Up	0	0
	Widerruf der Einverständniserklärung	0	0
	Fehlendes Ansprechen	0	0
	Protokollverletzung	0	0
Visite 4 (Tag 8)	Andere Gründe	0	0
	Gesamt	0	0
	Tod	0	0
	UE	0	0
	Lost-to-Follow-Up	0	0
	Widerruf der Einverständniserklärung	0	0
Fehlendes Ansprechen	0	0	

Messzeitpunkt ^a	Abbruchgründe	Rozanolixizumab ~7 mg/kg N = 5 n (%)	Placebo N = 8 n (%)
	Protokollverletzung	0	0
	Andere Gründe	0	0
Visite 5 (Tag 15)	Gesamt	0	0
	Tod	0	0
	UE	0	0
	Lost-to-Follow-Up	0	0
	Widerruf der Einverständniserklärung	0	0
	Fehlendes Ansprechen	0	0
	Protokollverletzung	0	0
	Andere Gründe	0	0
Visite 6 (Tag 22)	Gesamt	0	0
	Tod	0	0
	UE	0	0
	Lost-to-Follow-Up	0	0
	Widerruf der Einverständniserklärung	0	0
	Fehlendes Ansprechen	0	0
	Protokollverletzung	0	0
	Andere Gründe	0	0
Visite 7 (Tag 24)	Gesamt	0	0
	Tod	0	0
	UE	0	0
	Lost-to-Follow-Up	0	0
	Widerruf der Einverständniserklärung	0	0
	Fehlendes Ansprechen	0	0
	Protokollverletzung	0	0
	Andere Gründe	0	0
Visite 8 (Tag 29)	Gesamt	0	1 (12,5)
	Tod	0	0
	UE	0	0
	Lost-to-Follow-Up	0	0
	Widerruf der Einverständniserklärung	0	0
	Fehlendes Ansprechen	0	1 (12,5)
	Protokollverletzung	0	0
	Andere Gründe	0	0

Messzeitpunkt ^a	Abbruchgründe	Rozanolixizumab ~7 mg/kg N = 5 n (%)	Placebo N = 8 n (%)
Visite 9 (Tag 36)	Gesamt	0	1 (12,5)
	Tod	0	0
	UE	0	0
	Lost-to-Follow-Up	0	0
	Widerruf der Einverständniserklärung	0	0
	Fehlendes Ansprechen	0	1 (12,5)
	Protokollverletzung	0	0
	Andere Gründe	0	0
Visite 10 (Tag 43)	Gesamt	0	1 (12,5)
	Tod	0	0
	UE	0	0
	Lost-to-Follow-Up	0	0
	Widerruf der Einverständniserklärung	0	0
	Fehlendes Ansprechen	0	1 (12,5)
	Protokollverletzung	0	0
	Andere Gründe	0	0
Visite 11 (Tag 57)	Gesamt	0	1 (12,5)
	Tod	0	0
	UE	0	0
	Lost-to-Follow-Up	0	0
	Widerruf der Einverständniserklärung	0	0
	Fehlendes Ansprechen	0	1 (12,5)
	Protokollverletzung	0	0
	Andere Gründe	0	0
Visite 12 (Tag 71)	Gesamt	1 (20,0)	2 (25,0)
	Tod	0	0
	UE	0	0
	Lost-to-Follow-Up	0	0
	Widerruf der Einverständniserklärung	0	0
	Fehlendes Ansprechen	0	1 (12,5)
	Protokollverletzung	0	0
	Andere Gründe	1 (20,0)	1 (12,5)
Visite 13 (Tag 85)	Gesamt	1 (20,0)	3 (37,5)
	Tod	0	0

Messzeitpunkt ^a	Abbruchgründe	Rozanolixizumab ~7 mg/kg N = 5 n (%)	Placebo N = 8 n (%)
	UE	0	0
	Lost-to-Follow-Up	0	0
	Widerruf der Einverständniserklärung	0	0
	Fehlendes Ansprechen	0	1 (12,5)
	Protokollverletzung	0	0
	Andere Gründe	1 (20,0)	2 (25,0)
Visite 14 (Tag 99, Studienende)	Gesamt	1 (20,0)	3 (37,5)
	Tod	0	0
	UE	0	0
	Lost-to-Follow-Up	0	0
	Widerruf der Einverständniserklärung	0	0
	Fehlendes Ansprechen	0	1 (12,5)
	Protokollverletzung	0	0
	Andere Gründe	1 (20,0)	2 (25,0)
~: Äquivalenzdosis a: Die Angabe zum Messzeitpunkt bezieht sich auf den kumulativen Zeitraum bis zum jeweiligen Messzeitpunkt.			

Bis zum Ende der Behandlungsphase von 43 Tagen brach keine Patientin bzw. kein Patient des Interventionsarms die Studie vorzeitig ab. Im Kontrollarm wurde bis Tag 43 ein Studienabbruch (Abbruchgründe: fehlendes Ansprechen) berichtet (Tabelle 4-15).

Tabelle 4-16: Dauer der Studienteilnahme in Tagen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie MG0003, RS)

	Rozanolixizumab ~7 mg/kg N = 5	Placebo N = 8
n	5	8
Mittelwert (SD)	117,20 (12,21)	107,63 (28,53)
Median (Min; Max)	119,0 (99,0; 129,0)	117,5 (47,0; 133,0)
~: Äquivalenzdosis Dauer der Studienteilnahme: (Datum des letzten Kontakts in der Studie - Datum der Screening Visite) + 1		

Tabelle 4-17: Anzahl der Tage zwischen erster und letzter Studienmedikation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie MG0003, RS)

	Rozanolixizumab ~7 mg/kg N = 5	Placebo N = 8
n	5	8
Mittelwert (SD)	36,00 (0,00)	35,50 (5,68)
Median (Min; Max)	36,0 (36,0; 36,0)	37,0 (22,0; 41,0)
~: Äquivalenzdosis Anzahl der Tage zwischen erster und letzter 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 Anzahl der Tage zwischen erster und letzter Studienmedikation vergleichbar:

Die mediane Dauer der Studienteilnahme betrug 119,0 Tage im Interventionsarm und 117,5 Tage im Kontrollarm (Tabelle 4-16). Die Anzahl der Tage zwischen erster und letzter Studienmedikation der Patientinnen und Patienten betrug im Median im Interventionsarms 36,0 Tage und im Kontrollarm 37,0 Tage (Tabelle 4-17).

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Angesichts der Seltenheit der MuSK-Antikörper-positiven gMG - nur etwa 3 % aller Betroffenen weisen eine MuSK-Antikörper-positiv Erkrankung auf (57) - finden sich kaum Daten, die einen Rückschluss auf die deutsche Versorgungsrealität zulassen. Das spiegelt sich auch in der Studie MG0003 wider.

Die überwiegende Mehrheit der MuSK-Antikörper-positiven Patientinnen und Patienten der Studie MG0003 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.

Die Begleitbehandlung in der Studie MG0003 erfolgte leitliniengemäß mit verlaufsmodifizierenden, immunsuppressiven sowie symptomatischen medikamentösen Therapien (4).

Vor dem Hintergrund der Seltenheit der Erkrankung sind die Ergebnisse der Studie MG0003 in der Gesamtbetrachtung 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 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
MG0003	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Studie MG0003 wurde eine Randomisierung mit adäquat erzeugter Randomisierungssequenz durchgeführt. Durch ein Interactive Response Technology (IRT)-System war eine zentrale und unabhängige Verdeckung der Gruppenzuteilung gewährleistet. In der Studie 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 Studie MG0003 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 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität		Morbidität			Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Verträglichkeit
	Todesfälle ^a	MG-ADL	PRO MG Symptome	EQ-5D-5L VAS	Notfalltherapie	MG-QoL15r	UE ^b
MG0003	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
<p>a: Todesfälle wurden im Rahmen der UE, die zum Tod führten, dokumentiert.</p> <p>b: Es wurden Auswertungen zur Übersicht der UE und zur Detaildarstellung der UE nach SOC und PT betrachtet.</p>							

4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT

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

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

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

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle

Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

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

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

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

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

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß 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 4-20: Operationalisierung von Mortalität

Studie	Operationalisierung
MG0003	Todesfälle wurde im Rahmen der Auswertung der UE, die zum Tod führten, dokumentiert (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 4-21: 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
MG0003	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie MG0003 wurde die Mortalität im Rahmen der Auswertung der UE, die zum Tod führten, untersucht. 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 alle in die Studie randomisierten Patientinnen und Patienten behandelt wurden, 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.

Metaanalyse

Da für die vorliegende Nutzenbewertung nur eine Studie herangezogen werden kann, konnten keine Metaanalysen 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.

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 4-22: Operationalisierung von MG-ADL

Studie	Operationalisierung
MG0003	<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 (8).</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 (9, 10).</p> <p><u>Erhebung</u></p> <p>Die Erhebung des MG-ADL erfolgte zu Baseline und anschließend zu Visite 4 (Tag 8), Visite 5 (Tag 15), Visite 6 (Tag 22), Visite 8 (Tag 29), Visite 9 (Tag 36) und Visite 10 (Tag 43) während der Behandlungsphase sowie zu Visite 11 (Tag 57), Visite 12 (Tag 71), Visite 13 (Tag 85) und Visite 14 (Studienende) während der Beobachtungsphase.</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), Tag 43 (NRI) ▪ MG-ADL = 0 oder 1, Tag 43 (NRI) ○ Auswertung als Zeit-bis-Ereignis-Endpunkt: Zeit bis zum ersten MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Baseline) bis Tag 43 (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) ▪ MG-ADL = 0 oder 1 im Studienverlauf (OC) • 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, Tag 43 ▪ Standardisierte AUC der Änderung des MG-ADL bis Tag 43

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Änderung des MG-ADL (okuläre Items ausgeschlossen) zu Baseline, Tag 43 ▪ Standardisierte AUC der Änderung des MG-ADL (okuläre Items ausgeschlossen) bis Tag 43 ○ 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 Tag 43 (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 wurden die Effektschätzer anhand einer 2×2 Kontingenztafel mit Nullzellenkorrektur (Addition des Wertes 0,5 zu allen Zellen der Kontingenztafel, falls in einer Behandlungsgruppe kein Ereignis beobachtet wurde) berechnet. Das zugehörige 95 %-KI und der p-Wert wurden mittels Normalverteilungsannahme approximiert.</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 und Baseline MG-ADL Score als feste Effekte 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 Wochen 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 dem Interaktionsterm Behandlung*Visite als feste Effekte und Patientin bzw. Patient als zufälliger Effekt und einer unstrukturierten Kovarianzmatrix verwendet. Im MMRM wurden die Erhebungen zu Visite 4 (Tag 8), Visite 5 (Tag 15), Visite 6 (Tag 22), Visite 8 (Tag 29), Visite 9 (Tag 36) und Visite 10 (Tag 43) 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-ADL Score, Dauer der Behandlung (Tage) und Region als feste Effekte und Patientin bzw. Patient als zufälliger</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Effekt zur Auswertung der AUC verwendet. Die AUC wurde mittels linearer Trapezregel bis zur letztverfügbaren Beobachtung bzw. zum letztverfügbaren Zeitpunkt im Behandlungszeitraum von 43 Tagen 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 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 4-23: 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
MG0003	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie MG0003 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 nahezu allen Erhebungszeitpunkten bei über 85 %. Insbesondere während der Behandlungsphase, d. h. von Baseline bis Visite 10 (Tag 43), lag die Rücklaufquote in beiden Studienarmen zu nahezu allen Erhebungszeitpunkten sogar bei 100 % (Tabelle 4-24). 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.

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

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 4-24: Ergebnisse für MG-ADL Rücklaufquoten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0003 (RS)

Messzeitpunkt	Rozanolixizumab ~7 mg/kg		Placebo	
	N	Patientinnen und Patienten mit Rücklauf n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Rücklauf n (%)
Baseline	5	5 (100)	8	8 (100)
Visite 4 (Tag 8)	5	5 (100)	8	8 (100)
Visite 5 (Tag 15)	5	5 (100)	8	8 (100)
Visite 6 (Tag 22)	5	5 (100)	8	8 (100)
Visite 8 (Tag 29)	5	5 (100)	8	8 (100)
Visite 9 (Tag 36)	5	5 (100)	8	7 (87,5)
Visite 10 (Tag 43)	5	5 (100)	8	7 (87,5)
Visite 11 (Tag 57)	5	4 (80,0)	8	7 (87,5)
Visite 12 (Tag 71)	5	4 (80,0)	8	6 (75,0)
Visite 13 (Tag 85)	5	3 (60,0)	8	5 (62,5)
Visite 14 (Studienende)	5	5 (100)	8	7 (87,5)
~: Äquivalenzdosis				

Tabelle 4-25: Ergebnisse für MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Baseline), Tag 43 (NRI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0003 (RS)

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	Absolute RD [95%-KI] p-Wert
MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte)					
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	5 (100)	55,00 [1,86; 1622,71] 0,020	5,50 [1,25; 24,18] 0,024	0,75 [0,42; 1,08] < 0,001
Placebo	8	1 (12,5)			
Ein OR > 1, ein RR > 1 sowie eine RD > 0 zeigt einen Vorteil für Rozanolixizumab.					
~: Äquivalenzdosis					

Für den Endpunkt „MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte), Tag 43“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Rozanolixizumab gegenüber Placebo (100 % vs. 12,5 %, RR [95 %-KI]: 5,50 [1,25; 24,18]; $p = 0,024$).

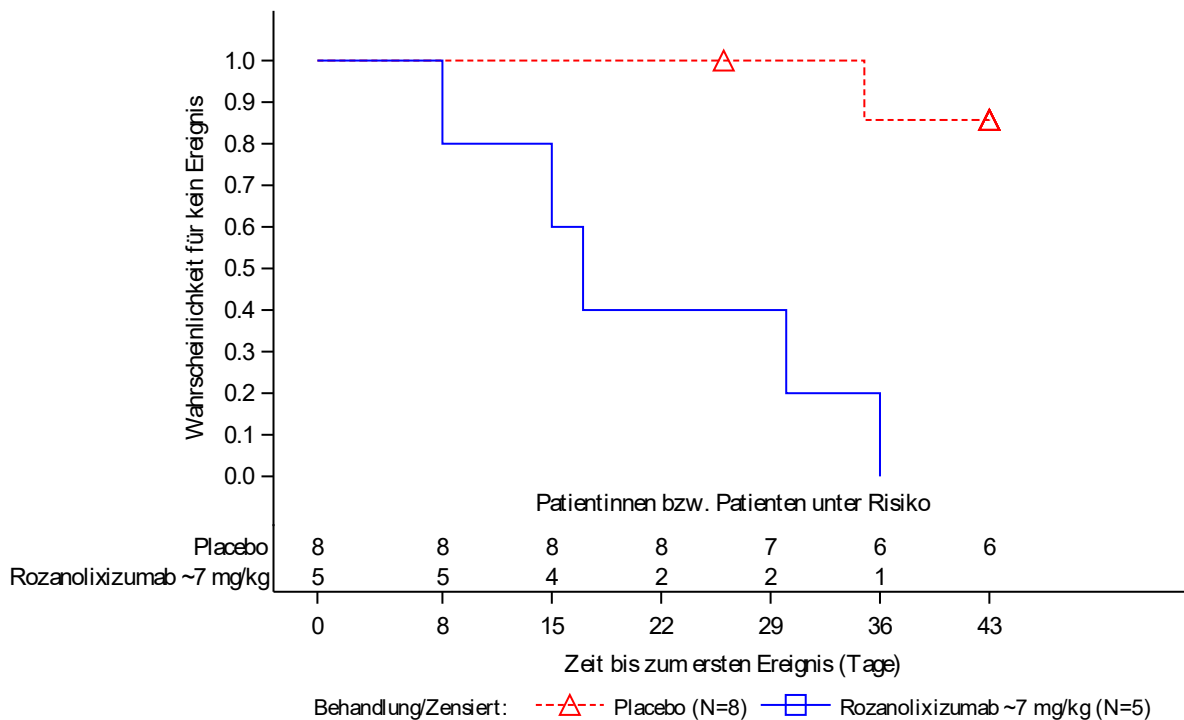
Tabelle 4-26: Ergebnisse für MG-ADL = 0 oder 1, Tag 43 (NRI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0003 (RS)

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	Absolute RD [95%-KI] p-Wert
MG-ADL = 0 oder 1					
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	2 (40,0)	12,14 [0,46; 323,25]	7,50 [0,43; 130,35]	0,36 [-0,06; 0,78]
Placebo	8	0 (0,0)	0,136	0,167	0,093
Ein OR > 1, ein RR > 1 sowie eine RD > 0 zeigt einen Vorteil für Rozanolixizumab.					
~: Äquivalenzdosis					

Für den Endpunkt „MG-ADL = 0 oder 1, Tag 43“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied für den Vergleich zwischen Rozanolixizumab und Placebo (40,0 % vs. 0,0 %, RR [95 %-KI]: 7,50 [0,43; 130,35]; $p = 0,167$).

Tabelle 4-27: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Baseline) bis Tag 43 (OC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0003 (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 zu Baseline)				
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	5 (100)	17,00 [8,00; NB]	33,72 [2,80; 405,95] 0,006
Placebo	8	1 (12,5)	NB [35,00; NB]	
Ein HR > 1 zeigt einen Vorteil für Rozanolixizumab an.				
~: Äquivalenzdosis				
a: Es wurde ein Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung und Baseline MG-ADL als feste Effekte verwendet. Zugehörige p-Werte wurden mit einem stratifiziertem 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 Tag 43 (OC) – Studie MG0003 (RS)

Für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Baseline)“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Rozanolixizumab gegenüber Placebo: HR [95 %-KI]: 33,72 [2,80; 405,95]; $p = 0,006$.

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 für die vorliegende Nutzenbewertung nur eine Studie herangezogen werden kann, konnten keine Metaanalysen 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 Myasthenia gravis Symptoms Patient-Reported Outcome – 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 PRO MG Symptome

Studie	Operationalisierung
MG0003	<p>Der patientenberichtete Fragebogen PRO MG Symptome ist ein neuentwickeltes Instrument zur Bewertung der Krankheitsschwere der verschiedenen symptomatischen Komponenten der MG (14). Der Fragebogen untersucht okuläre, bulbäre und respiratorische Symptome sowie die Häufigkeit physischer und muskulärer Fatigue.</p> <p>Der PRO MG Symptome umfasst 42 Items. Jedes Item ist auf einer 4- bzw. 5-Punkte-Likert-Skala von 1 (kein bzw. zu keiner Zeit), 2 (mild bzw. ein wenig der Zeit), 3 (moderat bzw. einige Zeit) bis 4 (schwer bzw. die meiste Zeit) bzw. 5 (die ganze Zeit) in Bezug auf die vergangenen 7 Tage zu bewerten. Die Items des PRO MG Symptome werden in den fünf Skalen ‚Muscle Weakness Fatigability‘, ‚Physical Fatigue‘, ‚Bulbäre Symptome‘, ‚Respiratorische Symptome‘ und ‚Okuläre Symptome‘ zusammengefasst. Der Score jeder Skala nimmt Werte zwischen 0 und 100 Punkten an. Ein höherer Werte im jeweiligen PRO MG Symptome Score spiegelt eine schwerer ausgeprägte Symptomatik wider (15).</p> <p><u>Erhebung</u></p> <p>Die Erhebung des PRO MG Symptome erfolgte zu Baseline und anschließend zu Visite 4 (Tag 8), Visite 5 (Tag 15), Visite 8 (Tag 29) und Visite 10 (Tag 43) während der Behandlungsphase sowie zu Visite 12 (Tag 71) und Visite 14 (Studienende) während der Beobachtungsphase.</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"> ▪ PRO MG Symptome Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Baseline) je Skala, Tag 43 (NRI) ○ Auswertung als Zeit-bis-Ereignis-Endpunkt <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zeit bis zum ersten PRO MG Symptome Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Baseline) je Skala bis Tag 43 (OC) • Sensitivitätsanalyse^a: Auswertung auf Basis der OC <ul style="list-style-type: none"> ○ Auswertung als binärer Endpunkt <ul style="list-style-type: none"> ▪ PRO MG Symptome Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Baseline) je Skala im Studienverlauf (OC) • Ergänzende Auswertungen^a <ul style="list-style-type: none"> ○ Auswertung als stetiger Endpunkt <ul style="list-style-type: none"> ▪ Änderung je Skala des PRO MG Symptome zu Baseline, Tag 43 ▪ Standardisierte AUC der Änderung je Skala des PRO MG Symptome bis Tag 43 ○ Deskriptive Auswertung <ul style="list-style-type: none"> ▪ Änderung je Skala des PRO MG Symptome zu Baseline im Studienverlauf (OC) ▪ Skalen des PRO MG Symptome 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>

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="336 280 1394 728"> <p>• Binäre Endpunkte</p> <p>Für die Analyse binärer Endpunkte wurden die Effektschätzer anhand einer 2×2 Kontingenztafel mit Nullzellenkorrektur (Addition des Wertes 0,5 zu allen Zellen der Kontingenztafel, falls in einer Behandlungsgruppe kein Ereignis beobachtet wurde) berechnet. Das zugehörige 95 %-KI und der p-Wert wurden mittels Normalverteilungsannahme approximiert.</p> <p>Patientinnen und Patienten, die während der Behandlungsphase einen Score in der jeweiligen Subskala 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> <li data-bbox="336 739 1394 1131"> <p>• Zeit-bis-Ereignis-Endpunkte</p> <p>Für die Analyse der Zeit-bis-Ereignis-Endpunkte wurde ein Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung und Baseline Score in der jeweiligen Subskala des PRO MG Symptome als feste Effekte 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 Wochen mit 95 %-KI angegeben. Für den Vergleich der Behandlungsarme wurde der Effektschätzer HR mit 95 %-KI und der p-Wert dargestellt.</p> <li data-bbox="336 1142 1394 1912"> <p>• Stetige Endpunkte</p> <p>Für die Analyse stetiger Endpunkte wurde ein MMRM mit Behandlung, Baseline Score in der jeweiligen Subskala des PRO MG Symptome, Region sowie dem Interaktionsterm $\text{Behandlung} \times \text{Visite}$ als feste Effekte und Patientin bzw. Patient als zufälliger Effekt und einer unstrukturierten Kovarianzmatrix verwendet. Im MMRM wurden die Erhebungen zu Visite 4 (Tag 8), Visite 5 (Tag 15), Visite 8 (Tag 29) und Visite 10 (Tag 43) berücksichtigt. 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 Score in der jeweiligen Subskala des PRO MG Symptome, Behandlungsdauer in Tagen und Region 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 im Behandlungszeitraum von 43 Tagen 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 PRO MG Symptome 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 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PRO MG Symptome 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
MG0003	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie MG0003 wurde der Endpunkt „PRO MG Symptome“ 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 nahezu allen Erhebungszeitpunkten bei über 80 %. Insbesondere während der Behandlungsphase, d. h. von Baseline bis Visite 10 (Tag 43), lag die Rücklaufquote in beiden Studienarmen zu nahezu allen Erhebungszeitpunkten sogar bei 100 % (Tabelle 4-30). Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte konnten nicht identifiziert werden.

Insgesamt ergibt sich für alle Analysen zum Endpunkt „PRO MG Symptome“ 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 PRO MG Symptome Rücklaufquoten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0003 (RS)

Messzeitpunkt	Rozanolixizumab ~7 mg/kg		Placebo	
	N	Patientinnen und Patienten mit Rücklauf n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Rücklauf n (%)
Baseline	5	5 (100)	8	
Visite 4 (Tag 8)	5	5 (100)	8	8 (100)
Visite 5 (Tag 15)	5	5 (100)	8	8 (100)
Visite 8 (Tag 29)	5	5 (100)	8	8 (100)
Visite 10 (Tag 43)	5	4 (80,0)	8	7 (87,5)
Visite 12 (Tag 71)	5	5 (100)	8	6 (75,0)
Visite 14 (Studienende)	5	5 (100)	8	7 (87,5)

~: Äquivalenzdosis
Die dargestellten Rücklaufquoten entsprechen den Rücklaufquoten aller Subskalen des PRO MG Symptome.

Tabelle 4-31: Ergebnisse für PRO MG Symptome Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Baseline), Tag 43 (NRI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0003 (RS)

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	Absolute RD [95%-KI] p-Wert
PRO MG Symptome ‚Muscle Weakness Fatigability‘ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)					
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	4 (80,0)	28,00 [1,35; 580,62] 0,031	6,40 [0,97; 42,16] 0,053	0,68 [0,26; 1,09] 0,002
Placebo	8	1 (12,5)			
PRO MG Symptome ‚Physical Fatigue‘ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)					
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	5 (100)	55,00 [1,86; 1622,71] 0,020	5,50 [1,25; 24,18] 0,024	0,75 [0,42; 1,08] < 0,001
Placebo	8	1 (12,5)			
PRO MG Symptome ‚Bulbäre Symptome‘ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)					
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	4 (80,0)	28,00 [1,35; 580,62] 0,031	6,40 [0,97; 42,16] 0,053	0,68 [0,26; 1,09] 0,002
Placebo	8	1 (12,5)			
PRO MG Symptome ‚Respiratorische Symptome‘ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)					
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	4 (80,0)	12,00 [0,80; 180,98] 0,072	3,20 [0,89; 11,48] 0,074	0,55 [0,09; 1,01] 0,019
Placebo	8	2 (25,0)			

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	Absolute RD [95%-KI] p-Wert
PRO MG Symptome ‚Okuläre Symptome‘ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)					
Rozanolixizu- mab ~7 mg/kg	5	4 (80,0)	51,00 [1,70; 1525,90]	13,50 [0,88; 207,63]	0,69 [0,32; 1,07]
Placebo	8	0 (0,0)	0,023	0,062	< 0,001
Ein OR > 1, ein RR > 1 sowie eine RD > 0 zeigt einen Vorteil für Rozanolixizumab.					
~: Äquivalenzdosis					

Für den Endpunkt „PRO MG Symptome ‚Muscle Weakness Fatigability‘ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte), Tag 43“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied für den Vergleich zwischen Rozanolixizumab und Placebo (80,0 % vs. 12,5 %, RR [95 %-KI]: 6,40 [0,97; 42,16]; p = 0,053).

Für den Endpunkt „PRO MG Symptome ‚Physical Fatigue‘ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte), Tag 43“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Rozanolixizumab gegenüber Placebo (100 % vs. 12,5 %, RR [95 %-KI]: 5,50 [1,25; 24,18]; p = 0,024).

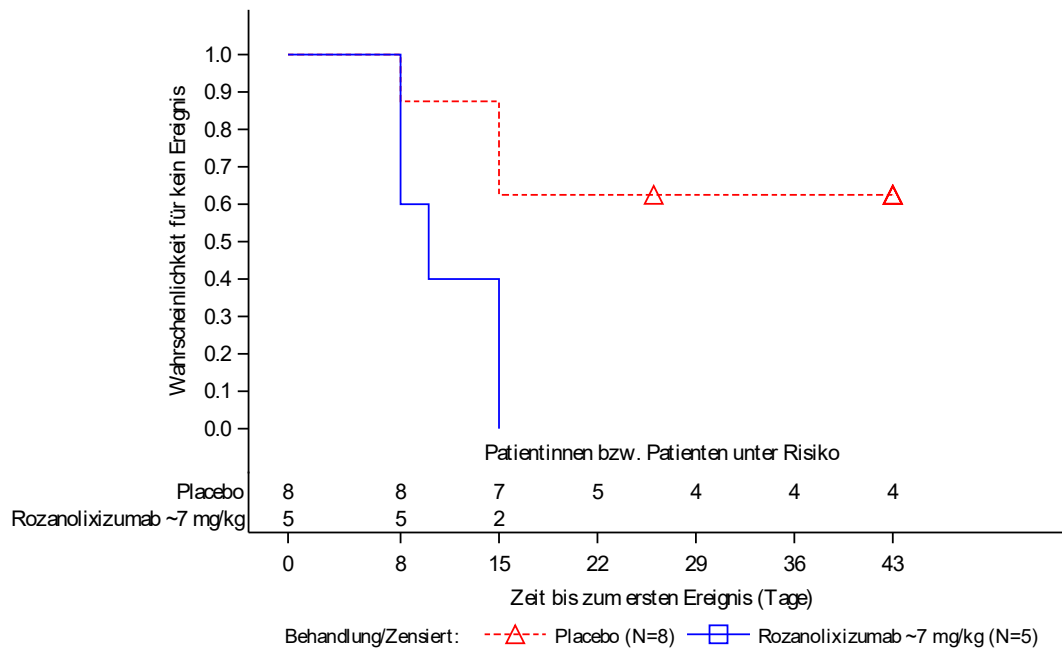
Für den Endpunkt „PRO MG Symptome ‚Bulbäre Symptome‘ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte), Tag 43“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied für den Vergleich zwischen Rozanolixizumab und Placebo (80,0 % vs. 12,5 %, RR [95 %-KI]: 6,40 [0,97; 42,16]; p = 0,053).

Für den Endpunkt „PRO MG Symptome ‚Respiratorische Symptome‘ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte), Tag 43“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied für den Vergleich zwischen Rozanolixizumab und Placebo (80,0 % vs. 25,0 %, RR [95 %-KI]: 3,20 [0,89; 11,48]; p = 0,074).

Für den Endpunkt „PRO MG Symptome ‚Okuläre Symptome‘ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte), Tag 43“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied für den Vergleich zwischen Rozanolixizumab und Placebo (80,0 % vs. 0,0 %, RR [95 %-KI]: 13,50 [0,88; 207,63]; p = 0,062).

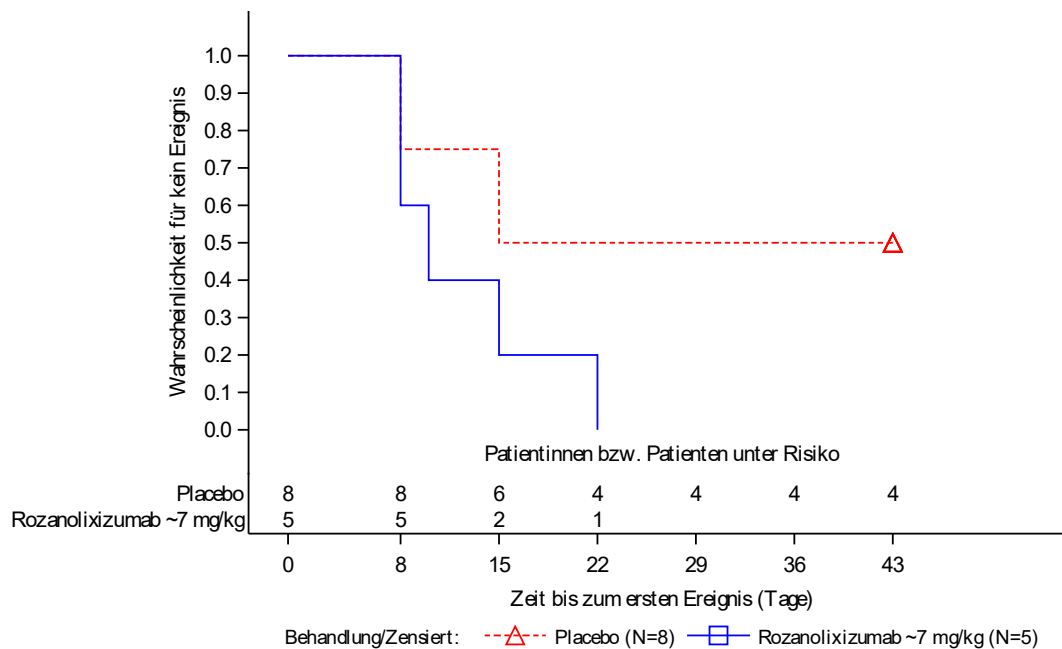
Tabelle 4-32: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten PRO MG Symptome Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Baseline) bis Tag 43 (OC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0003 (RS)

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Median (Tage) [95%-KI]	HR ^a [95%-KI] p-Wert
Zeit bis zum ersten PRO MG Symptome ‚Muscle Weakness Fatigability‘ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Baseline)				
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	5 (100)	10,00 [8,00; NB]	5,80 [1,11; 30,48] 0,038
Placebo	8	3 (37,5)	NB [8,00; NB]	
Zeit bis zum ersten PRO MG Symptome ‚Physical Fatigue‘ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Baseline)				
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	5 (100)	10,00 [8,00; NB]	4,23 [1,01; 17,79] 0,049
Placebo	8	4 (50,0)	NB [8,00; NB]	
Zeit bis zum ersten PRO MG Symptome ‚Bulbäre Symptome‘ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Baseline)				
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	4 (80,0)	8,00 [8,00; NB]	4,46 [0,80; 24,83] 0,088
Placebo	8	2 (25,0)	NB [8,00; NB]	
Zeit bis zum ersten PRO MG Symptome ‚Respiratorische Symptome‘ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Baseline)				
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	4 (80,0)	17,00 [8,00; NB]	1,34 [0,35; 5,12] 0,664
Placebo	8	6 (75,0)	15,00 [8,00; NB]	
Zeit bis zum ersten PRO MG Symptome ‚Okuläre Symptome‘ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Baseline)				
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	4 (80,0)	15,00 [8,00; NB]	3,41 [0,72; 16,09] 0,121
Placebo	8	3 (37,5)	NB [8,00; NB]	
Ein HR > 1 zeigt einen Vorteil für Rozanolixizumab an.				
~: Äquivalenzdosis a: Es wurde ein Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung und Baseline MG Symptome als feste Effekte verwendet. Zugehörige p-Werte wurden mit einem stratifiziertem Log-Rank Test berechnet.				



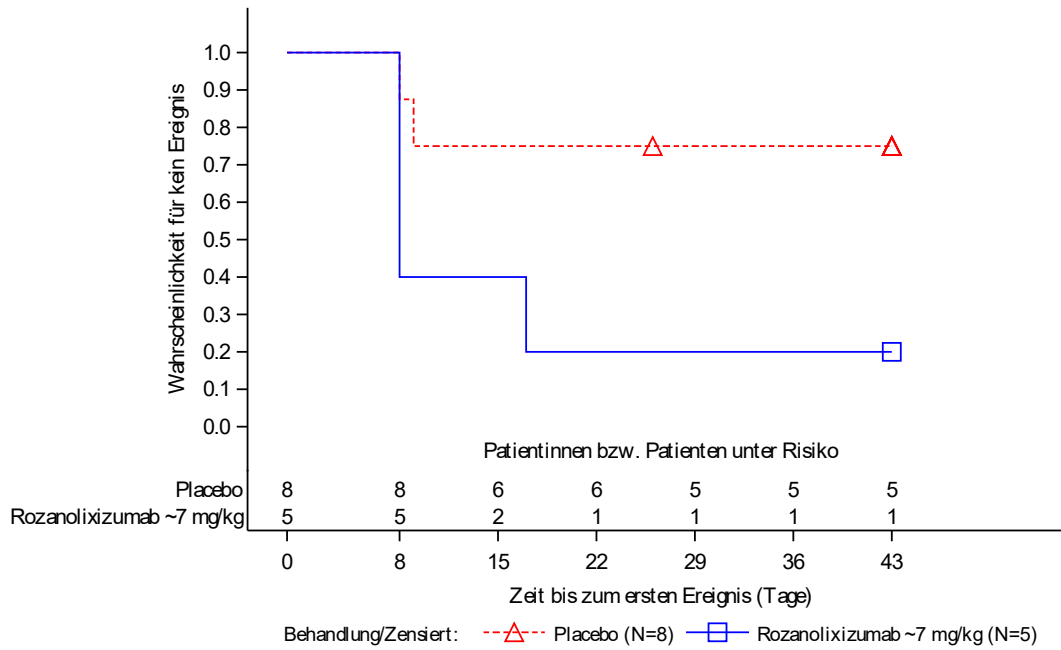
~: Äquivalenzdosis

Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten PRO MG Symptome ‚Muscle Weakness Fatigability‘ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Baseline) bis Tag 43 (OC) – Studie MG0003 (RS)



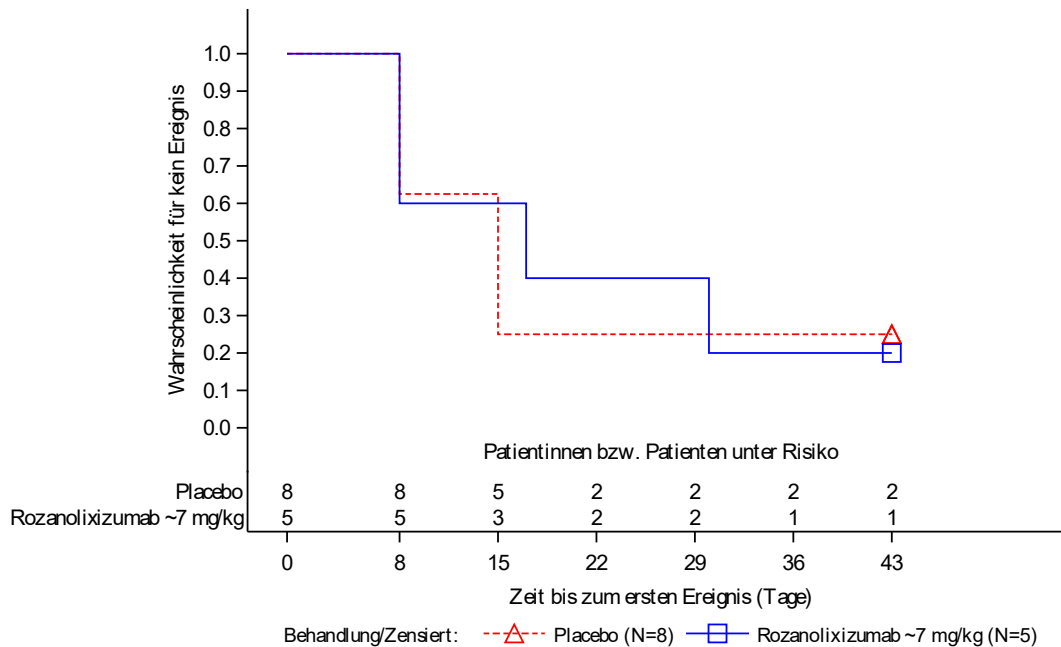
~: Äquivalenzdosis

Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten PRO MG Symptome ‚Physical Fatigue‘ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Baseline) bis Tag 43 (OC) – Studie MG0003 (RS)



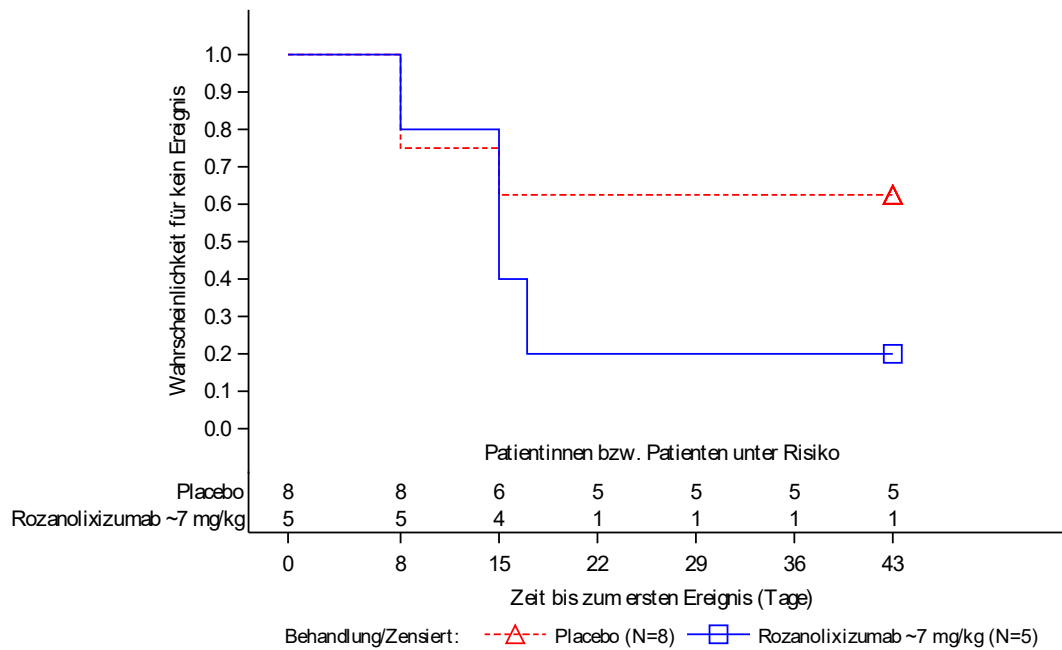
~: Äquivalenzdosis

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten PRO MG Symptome ‚Bulbäre Symptome‘ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Baseline) bis Tag 43 (OC) – Studie MG0003 (RS)



~: Äquivalenzdosis

Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten PRO MG Symptome ‚Respiratorische Symptome‘ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Baseline) bis Tag 43 (OC) – Studie MG0003 (RS)



~: Äquivalenzdosis

Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten PRO MG Symptome ‚Okuläre Symptome‘ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Baseline) bis Tag 43 (OC) – Studie MG0003 (RS)

Für den Endpunkt ‚Zeit bis zum ersten PRO MG Symptome ‚Muscle Weakness Fatigability‘ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Baseline)‘ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Rozanolixizumab gegenüber Placebo: HR [95 %-KI]: 5,80 [1,11; 30,48]; $p = 0,038$.

Für den Endpunkt ‚Zeit bis zum ersten PRO MG Symptome ‚Physical Fatigue‘ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Baseline)‘ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Rozanolixizumab gegenüber Placebo: HR [95 %-KI]: 4,23 [1,01; 17,79]; $p = 0,049$.

Für den Endpunkt ‚Zeit bis zum ersten PRO MG Symptome ‚Bulbäre Symptome‘ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Baseline)‘ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied von Rozanolixizumab gegenüber Placebo: HR [95 %-KI]: 4,46 [0,80; 24,83]; $p = 0,088$.

Für den Endpunkt ‚Zeit bis zum ersten PRO MG Symptome ‚Respiratorische Symptome‘ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Baseline)‘ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied von Rozanolixizumab gegenüber Placebo: HR [95 %-KI]: 1,34 [0,35; 5,12]; $p = 0,664$. Dabei betrug die mediane Zeit (in Tagen) bis zum ‚Zeit bis zum ersten PRO MG Symptome ‚Respiratorische Symptome‘ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Baseline)‘ für Rozanolixizumab: Median [95 %-KI] 17,00 [8,00; NB] und für Placebo: Median [95 %-KI] 15,00 [8,00; NB].

Für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten PRO MG Symptome ‚Okuläre Symptome‘ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Baseline)“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied von Rozanolixizumab gegenüber Placebo: HR [95 %-KI]: 3,41 [0,72; 16,09]; $p = 0,121$.

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 für die vorliegende Nutzenbewertung nur eine Studie herangezogen werden kann, konnten keine Metaanalysen 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 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 4-33: Operationalisierung von EQ-5D-5L VAS

Studie	Operationalisierung
MG0003	<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 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand) (18).</p> <p><u>Erhebung</u> Die Erhebung der EQ-5D-5L VAS erfolgte zu Baseline und zu Visite 10 (Tag 43) während der Behandlungsphase.</p> <p><u>Analysen</u> 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: EQ-5D-5L VAS Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Baseline), Tag 43 (NRI) • Ergänzende Auswertung^a <ul style="list-style-type: none"> ○ Auswertung als stetiger Endpunkt: Änderung der EQ-5D-5L VAS zu Baseline, Tag 43 <p><u>Statistische Methoden</u> Die Analysen erfolgten auf Basis des RS. Es wurden die folgenden statistischen Auswertungen durchgeführt:</p>

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="336 280 1399 472"> <p>• Binärer Endpunkt</p> <p>Für die Analyse binärer Endpunkte wurden die Effektschätzer anhand einer 2×2 Kontingenztafel mit Nullzellenkorrektur (Addition des Wertes 0,5 zu allen Zellen der Kontingenztafel, falls in einer Behandlungsgruppe kein Ereignis beobachtet wurde) berechnet. Das zugehörige 95 %-KI und der p-Wert wurden mittels Normalverteilungsannahme approximiert.</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> <li data-bbox="336 651 1399 1014"> <p>• Stetiger Endpunkt</p> <p>Für die Analyse stetiger Endpunkte wurde ein MMRM mit Behandlung, Baseline EQ-5D-5L VAS, Region sowie dem Interaktionsterm <i>Behandlung*Visite</i> als feste Effekte und Patientin bzw. Patient als zufälliger Effekt und einer unstrukturierten Kovarianzmatrix verwendet. Im MMRM wurde die Erhebung zu Visite 10 (Tag 43) 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 Auswertung 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 4-34: 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
MG0003	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie MG0003 wurde der Endpunkt „EQ-5D-5L VAS“ 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 beiden Erhebungszeitpunkten bei 100 % (Tabelle 4-35). Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte 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 4-35: Ergebnisse für EQ-5D-5L VAS Rücklaufquoten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0003 (RS)

Messzeitpunkt	Rozanolixizumab ~7 mg/kg		Placebo	
	N	Patientinnen und Patienten mit Rücklauf n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Rücklauf n (%)
Baseline	5	5 (100)	8	8 (100)
Visite 10 (Tag 43)	5	5 (100)	8	8 (100)
~: Äquivalenzdosis				

Tabelle 4-36: Ergebnisse für EQ-5D-5L VAS Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Baseline), Tag 43 (NRI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0003 (RS)

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	Absolute RD [95%-KI] p-Wert
EQ-5D-5L VAS Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)					
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	3 (60,0)	23,80 [0,89; 633,56]	10,50 [0,65; 168,80]	0,53 [0,11; 0,95]
Placebo	8	0 (0,0)	0,058	0,097	0,014
Ein OR > 1, ein RR > 1 sowie eine RD > 0 zeigt einen Vorteil für Rozanolixizumab.					
~: Äquivalenzdosis					

Für den Endpunkt „EQ-5D-5L VAS Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte), Tag 43“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied für den Vergleich zwischen

Rozanolixizumab und Placebo (60,0 % vs. 0,0 %, RR [95 %-KI]: 10,50 [0,65; 168,80]; p = 0,097).

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 für die vorliegende Nutzenbewertung nur eine Studie herangezogen werden kann, konnten keine Metaanalysen 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 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 4-37: Operationalisierung von Notfalltherapie

Studie	Operationalisierung
MG0003	<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 Prüffärztin bzw. des Prüffarztes eingeleitet. Zur Behandlung waren IVIG und PLEX 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 wurde die folgende Analyse dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primäre Analyse <ul style="list-style-type: none"> ○ Auswertung als binärer Endpunkt: Notfalltherapie bis Visite 14 (Studienende) <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 wurden die Effektschätzer anhand einer 2×2 Kontingenztafel mit Nullzellenkorrektur (Addition des Wertes 0,5 zu allen Zellen der Kontingenztafel, falls in einer Behandlungsgruppe kein Ereignis beobachtet wurde) berechnet. Das zugehörige 95 %-KI und der p-Wert wurden mittels Normalverteilungsannahme approximiert.</p>

Studie	Operationalisierung
	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.

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

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

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Notfalltherapie 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
MG0003	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie MG0003 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.

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 4-39: Ergebnisse für Notfalltherapie bis Visite 14 (Studienende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0003 (RS)

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	Absolute RD [95%-KI] p-Wert
Patientinnen und Patienten mit einer Notfalltherapie					
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	0 (0,0)	1,55 [0,03; 89,96]	1,50 [0,03; 65,82]	0,03 [-0,24; 0,29]
Placebo	8	0 (0,0)	0,845	0,844	0,849
Ein OR < 1, ein RR < 1 sowie eine RD < 0 zeigt einen Vorteil für Rozanolixizumab.					
~: Äquivalenzdosis					

Es wurden keine Notfalltherapien eingesetzt.

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 für die vorliegende Nutzenbewertung nur eine Studie herangezogen werden kann, konnten keine Metaanalysen 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 Item - 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 4-40: Operationalisierung von MG-QoL15r

Studie	Operationalisierung
MG0003	Der patientenberichtete Fragebogen MG-QoL15r ist ein valides, indikationsspezifisches Instrument zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Der Fragebogen untersucht

Studie	Operationalisierung
	<p>die Mobilität, Symptomatik, das emotionales Wohlbefinden und die allgemeine Zufriedenheit von Patientinnen und Patienten mit MG (34).</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 Punkte an. Ein höherer Wert im MG-QoL15r Score spiegelt eine stärkere Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch die Erkrankung wider (35).</p> <p><u>Erhebung</u></p> <p>Die Erhebung des MG-QoL15r erfolgte zu Baseline und zu Visite 10 (Tag 43) während der Behandlungsphase.</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: MG-QoL15r Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Baseline), Tag 43 (NRI) • Ergänzende Auswertung^a <ul style="list-style-type: none"> ○ Auswertung als stetiger Endpunkt: Änderung des MG-QoL15r zu Baseline, Tag 43 <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 wurden die Effektschätzer anhand einer 2×2 Kontingenztafel mit Nullzellenkorrektur (Addition des Wertes 0,5 zu allen Zellen der Kontingenztafel, falls in einer Behandlungsgruppe kein Ereignis beobachtet wurde) berechnet. Das zugehörige 95 %-KI und der p-Wert wurden mittels Normalverteilungsannahme approximiert.</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> • Stetige Endpunkte <p>Für die Analyse stetiger Endpunkte wurde ein MMRM mit Behandlung, Baseline MG-QoL15r Score, Region sowie dem Interaktionsterm Behandlung*Visite als feste Effekte und Patientin bzw. Patient als zufälliger Effekt und einer unstrukturierten Kovarianzmatrix verwendet. Im MMRM wurde die Erhebung zu Visite 10 (Tag 43) 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>a: 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 4-41: 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
MG0003	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie MG0003 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 beiden Erhebungszeitpunkten bei über 87 % (Tabelle 4-42). Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte 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 4-42: Ergebnisse für MG-QoL15r Rücklaufquoten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0003 (RS)

Messzeitpunkt	Rozanolixizumab ~7 mg/kg		Placebo	
	N	Patientinnen und Patienten mit Rücklauf n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Rücklauf n (%)
Baseline	5	5 (100)	8	8 (100)
Visite 10 (Tag 43)	5	5 (100)	8	7 (87,5)
~: Äquivalenzdosis				

Tabelle 4-43: Ergebnisse für MG-QoL15r Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Baseline), Tag 43 (NRI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0003 (RS)

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	Absolute RD [95%-KI] p-Wert
MG-QoL15r Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte)					
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	5 (100)	55,00 [1,86; 1622,71]	5,50 [1,25; 24,18]	0,75 [0,42; 1,08]
Placebo	8	1 (12,5)	0,020	0,024	< 0,001
Ein OR > 1, ein RR > 1 sowie eine RD > 0 zeigt einen Vorteil für Rozanolixizumab.					
~: Äquivalenzdosis					

Für den Endpunkt „MG-QoL15r Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte), Tag 43“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Rozanolixizumab gegenüber Placebo (100 % vs. 12,5 %, RR [95 %-KI]: 5,50 [1,25; 24,18]; p = 0,024).

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 für die vorliegende Nutzenbewertung nur eine Studie herangezogen werden kann, konnten keine Metaanalysen 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.

4.3.1.3.1.4 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 4-44: Operationalisierung von Übersicht der UE

Studie	Operationalisierung
MG0003	<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 werden behandlungsbedingte UE betrachtet, d. h. alle UE, die ab der ersten Dosis einer Studienmedikation bis einschließlich zur letzten Visite zum Studienende 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 Visite 3 (Tag 3), Visite 4 (Tag 8), Visite 5 (Tag 15), Visite 6 (Tag 22), Visite 7 (Tag 24), Visite 8 (Tag 29), Visite 9 (Tag 36) und Visite 10 (Tag 43) während der Behandlungsphase sowie zu Visite 11 (Tag 57), Visite 12 (Tag 71), Visite 13 (Tag 85) und Visite 14 (Studienende) während der Beobachtungsphase.</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

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Ergänzende Auswertung^b <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 <ul style="list-style-type: none"> • UE (Gesamt) • Schwere UE • SUE <p><u>Statistische Methoden</u></p> <p>Die Analysen erfolgten auf Basis des SS.</p> <p>Für die Analyse binärer Endpunkte wurden die Effektschätzer anhand einer 2 × 2 Kontingenztafel mit Nullzellenkorrektur (Addition des Wertes 0,5 zu allen Zellen der Kontingenztafel, falls in einer Behandlungsgruppe kein Ereignis beobachtet wurde) berechnet. Das zugehörige 95 %-KI und der p-Wert wurden mittels Normalverteilungsannahme approximiert.</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: 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 4-45: 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
MG0003	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie MG0003 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, 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.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Übersicht der UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0003 (SS)

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	Absolute RD [95%-KI] p-Wert
UE (Gesamt)					
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	4 (80,0)	6,67 [0,49; 91,33]	2,13 [0,79; 5,78]	0,43 [-0,06; 0,91]
Placebo	8	3 (37,5)	0,156	0,136	0,086
UE differenziert nach Schweregrad - Schwere UE					
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	0	1,55 [0,03; 89,96]	1,50 [0,03; 65,82]	0,03 [-0,24; 0,29]
Placebo	8	0	0,845	0,844	0,849
SUE					
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	0	1,55 [0,03; 89,96]	1,50 [0,03; 65,82]	0,03 [-0,24; 0,29]
Placebo	8	0	0,845	0,844	0,849
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten					
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	0	1,55 [0,03; 89,96]	1,50 [0,03; 65,82]	0,03 [-0,24; 0,29]
Placebo	8	0	0,845	0,844	0,849
UE, die zum Tod führten					
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	0	1,55 [0,03; 89,96]	1,50 [0,03; 65,82]	0,03 [-0,24; 0,29]
Placebo	8	0	0,845	0,844	0,849
Ein OR < 1, ein RR < 1 sowie eine RD < 0 zeigt einen Vorteil für Rozanolixizumab.					
~: Äquivalenzdosis					

Für den Endpunkt „UE (Gesamt)“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Rozanolixizumab und Placebo (80,0 % vs. 37,5 %, RR [95 %-KI]: 2,13 [0,79; 5,78]; p = 0,136).

Schwere UE, SUE, UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten und UE, die zum Tod führten, traten nicht auf.

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 für die vorliegende Nutzenbewertung nur eine Studie herangezogen werden kann, konnten keine Metaanalysen 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.

4.3.1.3.1.4.2 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 4-47: Operationalisierung von Detaildarstellung der UE nach SOC und PT

Studie	Operationalisierung
MG0003	<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 werden behandlungsbedingte UE betrachtet, d. h. alle UE, die ab der ersten Dosis einer Studienmedikation bis einschließlich zur letzten Visite zu Woche 12 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 Prüfarzt^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 Visite 3 (Tag 3), Visite 4 (Tag 8), Visite 5 (Tag 15), Visite 6 (Tag 22), Visite 7 (Tag 24), Visite 8 (Tag 29), Visite 9 (Tag 36) und Visite 10 (Tag 43) während der Behandlungsphase sowie zu Visite 11 (Tag 57), Visite 12 (Tag 71), Visite 13 (Tag 85) und Visite 14 (Studienende) während der Beobachtungsphase.</p>

Studie	Operationalisierung
	<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^b <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 wurden die Effektschätzer anhand einer 2×2 Kontingenztafel mit Nullzellenkorrektur (Addition des Wertes 0,5 zu allen Zellen der Kontingenztafel, falls in einer Behandlungsgruppe kein Ereignis beobachtet wurde) berechnet. Das zugehörige 95 %-KI und der p-Wert wurden mittels Normalverteilungsannahme approximiert.</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>
a:	Lag keine Einstufung des Schweregrads gemäß CTCAE durch die Prüffärztin bzw. den Prüfarzt vor, wurde das UE als schwer eingestuft.
b:	Die Ergebnisse der ergänzenden Auswertung 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 4-48: 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
MG0003	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie MG0003 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, 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.

Tabelle 4-49: Ergebnisse für Detaildarstellung der UE nach SOC und PT mit $\geq 10\%$ Inzidenz an Patientinnen bzw. Patienten in mindestens einem Behandlungsarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0003 (SS)

SOC PT Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	Absolute RD [95%-KI] p-Wert
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	0	0,45 [0,02; 13,41] 0,661	0,50 [0,02; 10,34] 0,667	-0,08 [-0,41; 0,25] 0,632
Placebo	8	1 (12,5)			
Proteinurie					
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	0	0,45 [0,02; 13,41] 0,661	0,50 [0,02; 10,34] 0,667	-0,08 [-0,41; 0,25] 0,632
Placebo	8	1 (12,5)			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	2 (40,0)	12,14 [0,46; 323,25] 0,136	7,50 [0,43; 130,35] 0,167	0,36 [-0,06; 0,78] 0,093
Placebo	8	0			
Diarrhoe					
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	2 (40,0)	12,14 [0,46; 323,25] 0,136	7,50 [0,43; 130,35] 0,167	0,36 [-0,06; 0,78] 0,093
Placebo	8	0			
Schmerzen Oberbauch					
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	1 (20,0)	5,67 [0,19; 169,54] 0,322	4,50 [0,22; 93,08] 0,336	0,19 [-0,18; 0,57] 0,317
Placebo	8	0			

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

SOC PT Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	Absolute RD [95%-KI] p-Wert
Übelkeit					
Rozanolixizu- mab ~7 mg/kg	5	1 (20,0)	5,67 [0,19; 169,54]	4,50 [0,22; 93,08]	0,19 [-0,18; 0,57]
Placebo	8	0	0,322	0,336	0,317
Erkrankungen des Nervensystems					
Rozanolixizu- mab ~7 mg/kg	5	2 (40,0)	4,67 [0,30; 73,39]	3,20 [0,38; 26,78]	0,28 [-0,21; 0,76]
Placebo	8	1 (12,5)	0,277	0,287	0,271
Dysgeusie					
Rozanolixizu- mab ~7 mg/kg	5	0	0,45 [0,02; 13,41]	0,50 [0,02; 10,34]	-0,08 [-0,41; 0,25]
Placebo	8	1 (12,5)	0,661	0,667	0,632
Kopfschmerzen					
Rozanolixizu- mab ~7 mg/kg	5	2 (40,0)	12,14 [0,46; 323,25]	7,50 [0,43; 130,35]	0,36 [-0,06; 0,78]
Placebo	8	0	0,136	0,167	0,093
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Rozanolixizu- mab ~7 mg/kg	5	1 (20,0)	1,75 [0,08; 36,29]	1,60 [0,13; 20,22]	0,08 [-0,34; 0,49]
Placebo	8	1 (12,5)	0,731	0,730	0,739
Atemwegsinfektion					
Rozanolixizu- mab ~7 mg/kg	5	0	0,45 [0,02; 13,41]	0,50 [0,02; 10,34]	-0,08 [-0,41; 0,25]
Placebo	8	1 (12,5)	0,661	0,667	0,632
Virale Gastroenteritis					
Rozanolixizu- mab ~7 mg/kg	5	1 (20,0)	5,67 [0,19; 169,54]	4,50 [0,22; 93,08]	0,19 [-0,18; 0,57]
Placebo	8	0	0,322	0,336	0,317
Psychiatrische Erkrankungen					
Rozanolixizu- mab ~7 mg/kg	5	0	0,45 [0,02; 13,41]	0,50 [0,02; 10,34]	-0,08 [-0,41; 0,25]
Placebo	8	1 (12,5)	0,661	0,667	0,632
Angst					
Rozanolixizu- mab ~7 mg/kg	5	0	0,45 [0,02; 13,41]	0,50 [0,02; 10,34]	-0,08 [-0,41; 0,25]
Placebo	8	1 (12,5)	0,661	0,667	0,632

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

SOC PT Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	Absolute RD [95%-KI] p-Wert
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
Rozanolixizu- mab ~7 mg/kg	5	1 (20,0)	5,67 [0,19; 169,54] 0,322	4,50 [0,22; 93,08] 0,336	0,19 [-0,18; 0,57] 0,317
Placebo	8	0			
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend					
Rozanolixizu- mab ~7 mg/kg	5	1 (20,0)	5,67 [0,19; 169,54] 0,322	4,50 [0,22; 93,08] 0,336	0,19 [-0,18; 0,57] 0,317
Placebo	8	0			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
Rozanolixizu- mab ~7 mg/kg	5	0	0,45 [0,02; 13,41] 0,661	0,50 [0,02; 10,34] 0,667	-0,08 [-0,41; 0,25] 0,632
Placebo	8	1 (12,5)			
Hyperglykämie					
Rozanolixizu- mab ~7 mg/kg	5	0	0,45 [0,02; 13,41] 0,661	0,50 [0,02; 10,34] 0,667	-0,08 [-0,41; 0,25] 0,632
Placebo	8	1 (12,5)			
Ein OR < 1, ein RR < 1 sowie eine RD < 0 zeigt einen Vorteil für Rozanolixizumab.					
~: Äquivalenzdosis					

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

Tabelle 4-50: 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 MG0003 (SS)

SOC PT Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	Absolute RD [95%-KI] p-Wert
<i>Keine Fälle</i>					
Ein OR < 1, ein RR < 1 sowie eine RD < 0 zeigt einen Vorteil für Rozanolixizumab.					

Es traten keine schweren UE mit $\geq 5\%$ Inzidenz an Patientinnen bzw. Patienten in mindestens einem Behandlungsarm auf.

Tabelle 4-51: 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 MG0003 (SS)

SOC PT Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	Absolute RD [95%-KI] p-Wert
<i>Keine Fälle</i>					
Ein OR < 1, ein RR < 1 sowie eine RD < 0 zeigt einen Vorteil für Rozanolixizumab.					

Es traten keine SUE mit $\geq 5\%$ Inzidenz an Patientinnen bzw. Patienten in mindestens einem Behandlungsarm auf.

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 für die vorliegende Nutzenbewertung nur eine Studie herangezogen werden kann, konnten keine Metaanalysen 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. ¹⁷

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.

¹⁷ unbesetzt

- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann 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.

Da die Teilpopulation der MuSK-Antikörper-positiven Patientinnen und Patienten der Studie MG0003 nur fünf Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und acht Patientinnen und Patienten im Kontrollarm umfasst, entfallen Subgruppenanalysen für diese Teilpopulation.

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 4-52: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	Quelle
MG0003	Studienprotokoll (58)
	SAP (59)
	Studienbericht (53)
	ClinicalTrials.gov (54)
	EU-CTR (55)
	Zusatzauswertungen (56)
	Publikationen (50–52)

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 4-53: 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. Beispielfhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-54: 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 4-55: 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 4-56: 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 4-57: 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.

4.3.2.2.2 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 4-58: 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 4-59: 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 4-60: 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 4-61: 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 4-62: 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 4-63: 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.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Rozanolixizumab gegenüber Placebo in der vorliegenden Indikation liegt die randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelt-verblindete Studien MG0003 vor. Nach der Klassifizierung der Evidenzstufen gemäß § 5 Absatz 6 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) entspricht die Studie dem Evidenzlevel Ib (60).

Die Ergebnisse der Studie sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (Abschnitt 4.3.1.2.1)

Für die Studie wurde eine Randomisierung mit adäquat erzeugter Randomisierungssequenz durchgeführt. Durch ein IRT-System war eine zentrale und unabhängige Verdeckung der Gruppenzuteilung gewährleistet. In der Studie 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 Studie MG0003 als niedrig eingestuft.

Der Ableitung des Zusatznutzens von Rozanolixizumab gegenüber Placebo liegen valide und patientenrelevante Endpunkte zugrunde (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. Auch bei dem Fragebogen PRO MG Symptome handelt es sich um ein valides Bewertungsinstrument zur Erfassung der krankheitsspezifischen Symptomatik und Beeinträchtigungen durch die MG. Die EQ-5D-5L VAS ist ein allgemein anerkanntes und regelhaft in klinischen Studien eingesetztes valides Messinstrument für die Morbidität. 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, sodass Aussagen zum Zusatznutzen mit der Sicherheit eines Hinweises abgeleitet werden können.

Das vorliegende Modul 4B bezieht sich auf die Nutzenbewertung von Rozanolixizumab als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie von gMG bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die MuSK-Antikörper-positiv sind. Dementsprechend wurde die Teilpopulation der MuSK-Antikörper-positiven Patientinnen und Patienten der Studie MG0003 betrachtet, welche fünf Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und acht Patientinnen und Patienten im Kontrollarm umfasst. Aufgrund der geringen Anzahl an Patientinnen und Patienten in den der Nutzenbewertung zugrunde liegenden Analysen, wurde die Aussagekraft der Nachweise als Anhaltspunkt eingestuft.

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 Rozanolixizumab 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. Aufgrund des Orphan Drug Status gilt der medizinische Zusatznutzen von Rozanolixizumab gemäß § 35a SGB V durch die Zulassung bereits als belegt. Im vorliegenden Dossier erfolgte die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens der Behandlung mit Rozanolixizumab als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie von gMG bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die MuSK-Antikörper-positiv sind, daher auf Grundlage der Zulassungsstudie MG0003 und damit im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo.

Zur Bewertung und Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens wurden im vorliegenden Modul 4B (gemäß des 5. Kapitels § 3 der Verfo des G-BA) Ergebnisse von patientenrelevanten Endpunkten der Nutzendimensionen Mortalität¹⁸, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit herangezogen (7). Zu den genannten Nutzendimensionen werden im Folgenden die Ergebnisse der entsprechenden Endpunkte tabellarisch aufgelistet und die Bewertung des Zusatznutzens und der Aussagesicherheit gemäß der Beschreibung im IQWiG-Methodenpapier vorgenommen (Tabelle 4-64) (61).

Für die Bestimmung des Zusatznutzens wurde der Schweregrad der patientenrelevanten Endpunkte wie folgt bewertet:

- Zielgrößenkategorie schwerwiegende Symptome und Folgekomplikationen

Die Patientinnen und Patienten der Studie MG0003 wiesen zu Baseline Werte des MG-ADL auf, die mit einer stark ausgeprägten Krankheitssymptomatik sowie Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens assoziiert sind. Die Werte in den Skalen des PRO MG Symptome der Patientinnen und Patienten zu Baseline lassen auf eine mindestens moderat ausgeprägte Beeinträchtigung durch die mit MG häufig einhergehende physische und muskuläre Fatigue schließen. Der zu Baseline in der Mitte der Skala liegende mittlere Wert auf der EQ-5D-5L VAS deutet auf einen moderaten

¹⁸ Todesfälle wurde im Rahmen der Auswertung der UE, die zum Tod führten, dokumentiert.

Gesundheitszustand der Patientinnen und Patienten hin. Die mittels MG-ADL, PRO MG Symptome und EQ-5D-5L VAS erfassten Symptome wurden aufgrund der hohen Krankheitslast und stark ausgeprägten Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten der Patientinnen und Patienten, die zudem eine hohe Krankheitsaktivität und -schwere zu Baseline aufwiesen, als schwerwiegend eingestuft. Da eine Notfalltherapie per Definition in Situationen eingeleitet wird, die entweder ein schwerwiegendes medizinisches Ereignis darstellen oder zur Prävention eines solchen Ereignisses dienen, wurden diese als schwerwiegende Folgekomplikation eingestuft.

- Zielgrößenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gemäß des Baseline MG-QoL15r Score war die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten der Studie MG0003 stark beeinträchtigt. Unabhängig davon wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität den schwerwiegenden Symptomen gleichgestellt.

- Zielgrößenkategorien nicht schwerwiegende und schwerwiegende Nebenwirkungen

Die Kategorisierung der Verträglichkeitsendpunkte ergibt sich aus der Bewertung des Schweregrades des betrachteten Ereignisses. UE (Gesamt) wurden daher als nicht schwerwiegende Nebenwirkungen, schwere UE, SUE, UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten und UE, die zum Tod führten, als schwerwiegende Nebenwirkungen eingestuft. Die Einstufung der Endpunkte zur Detailbetrachtung der UE nach SOC und PT sowie der UE von besonderem Interesse erfolgte analog dazu.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Rozanolixizumab basiert auf den Ergebnissen der Teilpopulation der MuSK-Antikörper-positiven Patientinnen und Patienten der Studie MG0003, auf deren Basis Aussagen zum Zusatznutzen von Rozanolixizumab im Vergleich zu Placebo mit der Aussagesicherheit eines Anhaltspunkts abgeleitet werden können (Abschnitt 4.4.1).

Tabelle 4-64: Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert Inverses Effektmaß [95 %-KI]	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	Effekt
Mortalität					
Todesfälle wurden im Rahmen der Auswertung der UE, die zum Tod führten, dokumentiert. Es traten keine UE, die zum Tod führten, auf.				Zusatznutzen nicht belegt	↔
Morbidität					
MG-ADL					
MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte)				Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen	↑↑↑
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	5 (100)	RR: 5,50 [1,25; 24,18]; 0,024 1/RR: 0,18 [0,04; 0,80]		
Placebo	8	1 (12,5)			

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

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen (%)	Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert Inverses Effektmaß [95 %-KI]	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	Effekt		
MG-ADL = 0 oder MG-ADL = 1							
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	2 (40,0)	RR: 7,50 [0,43; 130,35]; 0,167 1/RR: 0,13 [0,01; 2,33]				
Placebo	8	0 (0,0)					
Zeit bis zum ersten MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte im Vergleich zu Baseline)							
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	5 (100)	HR: 33,72 [2,80; 405,95]; 0,006 1/HR: 0,03 [0,00; 0,36]				
Placebo	8	1 (12,5)					
Ergänzende Auswertungen							
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5		<u>Änderung des MG-ADL zu Baseline^a</u> LS-MW-Differenz: -9,69 [-14,02; -5,36]; < 0,001 Hedges' g: -2,43 [-3,93; -0,92] <u>Standardisierte AUC der Änderung des MG-ADL^b</u> LS-MW-Differenz: 0,50 [0,22; 0,77]; 0,002 Hedges' g: 1,97 [0,62; 3,32]				
Placebo	8						
PRO MG Symptome							
PRO MG Symptome ‚Muscle Weakness Fatigability‘ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)						Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	↑↑
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	4 (80,0)	RR: 6,40 [0,97; 42,16]; 0,053 1/RR: 0,16 [0,02; 1,03]				
Placebo	8	1 (12,5)					
PRO MG Symptome ‚Physical Fatigue‘ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)							
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	5 (100)	RR: 5,50 [1,25; 24,18]; 0,024 1/RR: 0,18 [0,04; 0,80]				
Placebo	8	1 (12,5)					
PRO MG Symptome ‚Bulbäre Symptome‘ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)							
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	4 (80,0)	RR: 6,40 [0,97; 42,16]; 0,053 1/RR: 0,16 [0,02; 1,03]				
Placebo	8	1 (12,5)					

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert Inverses Effektmaß [95 %-KI]	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	Effekt		
PRO MG Symptome ‚Respiratorische Symptome‘ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)							
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	4 (80,0)	RR: 3,20 [0,89; 11,48]; 0,074 1/RR: 0,31 [0,89; 1,12]				
Placebo	8	2 (25,0)					
PRO MG Symptome ‚Okuläre Symptome‘ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)							
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	4 (80,0)	RR: 13,50 [0,88; 207,63]; 0,062 1/RR: 0,07 [0,00; 1,14]				
Placebo	8	0 (0,0)					
Zeit bis zum ersten PRO MG Symptome ‚Muscle Weakness Fatigability‘ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)							
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	5 (100)	HR: 5,80 [1,11; 30,48]; 0,038 1/HR: 0,17 [0,03; 0,90]				
Placebo	8	3 (37,5)					
Zeit bis zum ersten PRO MG Symptome ‚Physical Fatigue‘ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)							
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	5 (100)	HR: 4,23 [1,01; 17,79]; 0,049 1/HR: 0,23 [0,06; 0,99]				
Placebo	8	4 (50,0)					
Zeit bis zum ersten PRO MG Symptome ‚Bulbäre Symptome‘ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)							
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	4 (80,0)	HR: 4,46 [0,80; 24,83]; 0,088 1/HR: 0,22 [0,04; 1,25]				
Placebo	8	2 (25,0)					
Zeit bis zum ersten PRO MG Symptome ‚Respiratorische Symptome‘ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)							
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	4 (80,0)	HR: 1,34 [0,35; 5,12]; 0,664 1/HR: 0,75 [0,20; 2,86]				
Placebo	8	6 (75,0)					
Zeit bis zum ersten PRO MG Symptome ‚Okuläre Symptome‘ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)							
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	4 (80,0)	HR: 3,41 [0,72; 16,09]; 0,121 1/HR: 0,29 [0,06; 1,39]				
Placebo	8	3 (37,5)					

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert Inverses Effektmaß [95 %-KI]	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	Effekt
Ergänzende Auswertungen					
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5		<p><u>Änderung des PRO MG Symptome ‚Muscle Weakness Fatigability‘ zu Baseline^b</u> LS-MW-Differenz: -52,92 [-77,56; -28,28]; < 0,001 Hedges' g: -2,41 [-3,91; -0,91] <u>Standardisierte AUC der Änderung des PRO MG Symptome ‚Muscle Weakness Fatigability‘^c</u> LS-MW-Differenz: 0,49 [0,16; 0,81]; 0,006 Hedges' g: 1,65 [0,37; 2,94]</p> <p><u>Änderung des PRO MG Symptome ‚Physical Fatigue‘ zu Baseline^b</u> LS-MW-Differenz: -29,16 [-56,31; -2,01]; 0,050 <u>Standardisierte AUC der Änderung des PRO MG Symptome ‚Physical Fatigue‘^c</u> LS-MW-Differenz: 0,28 [-0,03; 0,59]; 0,076</p> <p><u>Änderung des PRO MG Symptome ‚Bulbäre Symptome‘ zu Baseline^b</u> LS-MW-Differenz: -32,75 [-57,43; -8,07]; 0,019 Hedges' g: -1,39 [-2,67; -0,12] <u>Standardisierte AUC der Änderung des PRO MG Symptome ‚Bulbäre Symptome‘^c</u> LS-MW-Differenz: 0,42 [0,08; 0,77]; 0,020 Hedges' g: 1,32 [0,10; 2,55]</p> <p><u>Änderung des PRO MG Symptome ‚Respiratorische Symptome‘ zu Baseline^b</u> LS-MW-Differenz: -39,67 [-62,27; -17,08]; 0,003 Hedges' g: -1,92 [-3,30; -0,54] <u>Standardisierte AUC der Änderung des PRO MG Symptome ‚Respiratorische Symptome‘^c</u> LS-MW-Differenz: 0,33 [-0,09; 0,74]; 0,108</p>		
Placebo	8				

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

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert Inverses Effektmaß [95 %-KI]	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	Effekt
			<u>Änderung des PRO MG Symptome ,Okuläre Symptome' zu Baseline^b</u> LS-MW-Differenz: -40,48 [-56,45; -24,51]; < 0,001 Hedges' g: -2,69 [-4,26; -1,12] <u>Standardisierte AUC der Änderung des PRO MG Symptome ,Okuläre Symptome'^c</u> LS-MW-Differenz: 0,38 [0,10; 0,66]; 0,013 Hedges' g: 1,44 [0,20; 2,69]		
EQ-5D-5L VAS					
EQ-5D-5L VAS Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)				Zusatznutzen nicht belegt	↔
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	4 (80,0)	RR: 10,50 [0,65; 168,80]; 0,097 1/RR: 0,10 [0,01; 1,54]		
Placebo	8	1 (12,5)			
Ergänzende Auswertungen					
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5		<u>Änderung der EQ-5D-5L VAS zu Baseline^b</u> LS-MW-Differenz: 31,20 [7,89; 54,51]; 0,020 Hedges' g: 1,34 [0,11; 2,57]		
Placebo	8				
Notfalltherapie					
Notfalltherapie				Zusatznutzen nicht belegt	↔
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	0 (0,0)	RR: 1,50 [0,03; 65,82]; 0,844 1/RR: 0,67 [0,02; 33,33]		
Placebo	8	0 (0,0)			
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: MG-QoL15r					
MG-QoL15r Ansprechen (Verbesserung um ≥ 5 Punkte)				Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	↑↑
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	5 (100)	RR: 5,50 [1,25; 24,18]; 0,024 1/RR: 0,18 [0,04; 0,80]		
Placebo	8	2 (25,0)			
Ergänzende Auswertung					
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5		<u>Änderung des MG-QoL15r zu Baseline^a</u> LS-MW-Differenz: -12,51 [-19,09; -5,92]; 0,002 Hedges' g: -1,96 [-3,34; -0,57]		
Placebo	8				

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert Inverses Effektmaß [95 %-KI]	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	Effekt
Verträglichkeit: UE^c					
UE (Gesamt)				Zusatznutzen nicht belegt	↔
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	4 (80,0)	RR: 2,13 [0,79; 5,78]; 0,136 1/RR: 0,47 [0,17; 1,27]		
Placebo	8	3 (37,5)			
<p>p-Werte < 0,05 fett geschrieben ↔: Zusatznutzen nicht belegt; ↑↑: beträchtlicher Zusatznutzen; ↑↑↑: erheblicher Zusatznutzen a: Eine LS-MW-Differenz bzw. ein Hedges' g < 0 zeigt einen Vorteil für Rozanolixizumab an. b: Eine LS-MW-Differenz bzw. ein Hedges' g > 0 zeigt einen Vorteil für Rozanolixizumab an. c: Zur Beurteilung der Verträglichkeit von Rozanolixizumab gegenüber Placebo wurden Auswertungen zur Übersicht der UE und zur Detaildarstellung der UE nach SOC und PT betrachtet. Schwere UE, SUE und UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, traten nicht auf. Für sämtliche häufige UE nach SOC und PT zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied für den Vergleich zwischen Rozanolixizumab und Placebo. Schwere UE und SUE mit je ≥ 5 % Inzidenz an Patientinnen bzw. Patienten in mindestens einem Behandlungsarm traten nicht auf.</p>					

Ableitung des Zusatznutzens von Rozanolixizumab

Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit gMG, die MuSK-Antikörper-positiv sind, konnte der medizinische Zusatznutzen von Rozanolixizumab als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie gegenüber Placebo für verschiedene patientenrelevante Endpunkte gezeigt werden.

Die Behandlung mit Rozanolixizumab ermöglicht eine 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 Rozanolixizumab im Vergleich zu Placebo hinsichtlich der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität konnten durch verschiedene Auswertungen belegt und bestätigt werden. Die Behandlung der MuSK-Antikörper-positiven gMG ist, im Vergleich zur AChR-Antikörper-positiven gMG, aufgrund der höheren Krankheitsschwere und dem schlechten Therapieansprechen (62, 63), besonders herausfordernd. Zudem besteht für die MuSK-Antikörper-positiven Patientinnen und Patienten mit gMG bisher keine zugelassene Therapieoption. Daher sind die erzielten Vorteile durch die Behandlung mit Rozanolixizumab im Vergleich zu Placebo als klinisch bedeutsam einzuordnen.

Für den Endpunkt „MG-ADL“ zeigten sich konsistent über alle Auswertungen hinweg positive Effekte der Behandlung mit Rozanolixizumab im Vergleich zu Placebo. Wie die Auswertungen der Verbesserung im MG-ADL Score um ≥ 4 Punkte und der Verbesserung des MG-ADL Scores zu 0 Punkten oder 1 Punkt zeigten, wird durch die Behandlung mit Rozanolixizumab eine umfassende Abschwächung der krankheitsspezifischen Symptomatik erreicht.

Insbesondere der schnelle Wirkeintritt von Rozanolixizumab 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 von klinischer Bedeutung.

Die positiven Effekte von Rozanolixizumab im Vergleich zu Placebo hinsichtlich der Verringerung belastender Symptome werden auch durch die Ergebnisse des Endpunkts „PRO MG Symptome“ bestätigt. Die in einzelnen Skalen des PRO MG Symptome gezeigten Vorteile von Rozanolixizumab gegenüber Placebo implizieren eine Verbesserung des Gesundheitszustandes hinsichtlich der häufig mit gMG assoziierten Symptome wie physische Erschöpfung, Muskelschwäche und Ermüdbarkeit.

In den Auswertungen zum Endpunkt „MG-QoL15r“ zeigten sich die positiven Effekte der Behandlung mit Rozanolixizumab gegenüber 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.

Bei den Auswertungen zur Verträglichkeit zeigte sich ein gutes Verträglichkeitsprofil.

Mit Rozanolixizumab als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie steht erstmals eine explizit für die MuSK-Antikörper-positive gMG zugelassene Therapieoption zur Verfügung. Rozanolixizumab ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens anerkannt. Rozanolixizumab wirkt zielgerichtet und schnell, sodass eine zügige Verringerung der Krankheitslast und in der Folge eine schnelle Verbesserung der krankheitsspezifischen Symptomatik erreicht werden kann. Durch die Behandlung mit Rozanolixizumab wird eine gegenüber Placebo relevante und bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapiebedingten Nutzens im Sinne einer schnellen und effizienten Verringerung der Krankheitslast, einer umfassenden Abschwächung schwerwiegender Symptome und einer Verbesserung der Lebensqualität, was mit dem Erhalt der Eigenständigkeit in der Ausführung von zentralen Alltagsaktivitäten einhergeht, erzielt. Insgesamt entspricht das Ausmaß 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, einem **Anhaltspunkt** für einen **erheblichen Zusatznutzen** von Rozanolixizumab gegenüber Placebo.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des

Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-65: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Zusatzbehandlung zur Standardtherapie von gMG bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die Anti-MuSK-Antikörper-positiv sind	Erheblicher 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 2005¹⁹, Molenberghs 2010²⁰). 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 2006²¹) 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 2006²²) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

¹⁹ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²⁰ 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.

²¹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²² Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

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 Rystiggo® 140 mg/ml Injektionslösung. Stand der Fachinformation Januar 2024 [Data on file]; 2024.
2. EMA. Orphan designation for the treatment of myasthenia gravis - Rozanolixizumab: EU/3/20/2272; 2020 [Stand: 15.12.2023]. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-20-2272>.
3. UCB Pharma GmbH. EPAR-Produktinformation zu Rystiggo® (Rozanolixizumab); 2024 [Stand: 27.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/rystiggo-epar-product-information_de.pdf.
4. 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: <https://dgn.org/leitlinie/>.
5. Gable KL, Guphill JT. Antagonism of the Neonatal Fc Receptor as an Emerging Treatment for Myasthenia Gravis. *Frontiers in Immunology* 2020; 10(k. A.):3052. Verfügbar unter: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2019.03052>.
6. Kiessling P, Lledo-Garcia R, Watanabe S, Langdon G, Tran D, Bari M et al. The FcRn inhibitor rozanolixizumab reduces human serum IgG concentration: A randomized phase 1 study. *Sci Transl Med* 2017; 9(414):1–12. doi: 10.1126/scitranslmed.aan1208.
7. G-BA. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses: (Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert durch den Beschluss vom 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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:

- hereditary ATTR amyloidosis with polyneuropathy. *BMC Neurol* 2017; 17(1):181. doi: 10.1186/s12883-017-0948-5.
24. 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.
 25. 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.0000000000008688.
 26. NIMH. Patient Global Impressions scale - Change, Improvement, Severity (PGI-C, PGI-I, PGI-S): National Institute of Mental Health; 2023 [Stand: 15.12.2023]. Verfügbar unter: <https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/patient-global-impressions-scale-change-improvement-severity>.
 27. G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dapagliflozin (neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz); 2021 [Stand: 15.12.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7552/2021-05-20_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-613_TrG.pdf.
 28. G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Olipudase alfa (Mangel an saurer Sphingomyelinase (ASMD) Typ A/B oder Typ B); 2023 [Stand: 15.12.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9343/2023-03-16_AM-RL-XII_Olipudase-alfa_D-869_TrG.pdf.
 29. Snyder ES, Tao P, Svetnik V, Lines C, Herring WJ. Use of the single-item Patient Global Impression-Severity scale as a self-reported assessment of insomnia severity. *J Sleep Res* 2021; 30(1):e13141. doi: 10.1111/jsr.13141.
 30. Viktrup L, Hayes RP, Wang P, Shen W. Construct validation of patient global impression of severity (PGI-S) and improvement (PGI-I) questionnaires in the treatment of men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *BMC Urol* 2012; 12:30. doi: 10.1186/1471-2490-12-30.
 31. Yalcin I, Bump RC. Validation of two global impression questionnaires for incontinence. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189(1):98–101. doi: 10.1067/mob.2003.379.
 32. Rampakakis E, Ste-Marie PA, Sampalis JS, Karellis A, Shir Y, Fitzcharles M-A. Real-life assessment of the validity of patient global impression of change in fibromyalgia. *RMD Open* 2015; 1(1):e000146. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000146.

33. Bansal D, Bhagat A, Schifano F, Gudala K. Role of patient-reported outcomes and other efficacy endpoints in the drug approval process in Europe (2008-2012). *J Epidemiol Glob Health* 2015; 5(4):385–95. doi: 10.1016/j.jegh.2015.04.006.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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>.
40. 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>.
41. 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.
42. Engel-Nitz NM, Boscoe A, Wolbeck R, Johnson J, Silvestri NJ. Burden of illness in patients with treatment refractory myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2018; 58:99-105. doi: 10.1002/mus.26114.
43. 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.
44. 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.

45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. Deeks J, Higgins J. *Statistical Algorithms in Review Manager 5*. Statistical Algorithms in Review Manager 5 2007:1–11.
50. Antonini A, Vu T, Drużdż A, Grosskreutz J, Habib AA, Mantegazza R et al. Efficacy of rozanolixizumab in generalised Myasthenia Gravis: subgroup analyses from the randomised Phase 3 MycarinG study. *Acta Myologica*. Conference: 23rd Congress of the Italian Association of Myology. 2023; 42(Supplement 1):58.
51. Bril V, Drużdż A, Grosskreutz J, Habib AA, Mantegazza R, Sacconi S et al. Safety and efficacy of rozanolixizumab in patients with generalised myasthenia gravis (MycarinG): a randomised, double-blind, placebo-controlled, adaptive phase 3 study. *Lancet Neurol* 2023; 22(5):383–94. doi: 10.1016/S1474-4422(23)00077-7.
52. Vissing J, Drużdż A, Grosskreutz J, Habib A, Mantegazza R, Utsugisawa K et al. P275 Response to rozanolixizumab in patients with generalized myasthenia gravis (gMG) from the Phase 3 MycarinG study. *Neuromuscular Disorders* 2023; 33:S178-S179. doi: 10.1016/j.nmd.2023.07.442.
53. UCB Pharma GmbH. CSR MG0003: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study Evaluating Efficacy and Safety of Rozanolixizumab in Adult Patients with Generalized Myasthenia Gravis [Data on file]; 2022.
54. ClinicalTrials.gov. A Study to Test Efficacy and Safety of Rozanolixizumab in Adult Patients With Generalized Myasthenia Gravis: NCT03971422; 2023 [Stand: 15.12.2023]. Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03971422>.
55. EU-CTR. A Study to Test Efficacy and Safety of Rozanolixizumab in Adult Patients With Generalized Myasthenia Gravis: NCT03971422 / 2019-000968-18; 2019 [Stand: 15.12.2023]. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03971422>.
56. UCB Pharma GmbH. Zusatzauswertungen MG0003 [Data on File]; 2023.
57. Deutsches Myasthenie Register. Auswertung zum Myasthenieregister für die Erfassungsjahre 2021/2022 [Data on File]; 2023.

58. UCB Pharma GmbH. Protocol MG0003: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study Evaluating Efficacy and Safety of Rozanolixizumab in Adult Patients with Generalized Myasthenia Gravis [Data on File]; 2019.
59. UCB Pharma GmbH. SAP MG0003: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study Evaluating Efficacy and Safety of Rozanolixizumab in Adult Patients with Generalized Myasthenia Gravis [Data on File]; 2020.
60. 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>.
61. IQWiG. Allgemeine Methoden Version 7.0 vom 19.09.2023; 2023 [Stand: 15.12.2023]. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/ueber-uns/methoden/methodenpapier/>.
62. Cao M, Koneczny I, Vincent A. Myasthenia Gravis With Antibodies Against Muscle Specific Kinase: An Update on Clinical Features, Pathophysiology and Treatment. *Front Mol Neurosci* 2020; 13:159. doi: 10.3389/fnmol.2020.00159.
63. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, Evoli A, Gilhus NE, Illa I et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. *Neurology* 2016; 87(4):419–25. doi: 10.1212/WNL.0000000000002790.

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 ²³] – 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

²³ 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	Rozanolixizumab.mp. or rozanolixizumab.mp	125
2	Rozanolixizumab-noli. mp or rozanolixizumab-noli.mp.	2
3	(UCB-7665 or "UCB 7665" or UCB7665).mp.	15
4	or/1-3	125
5	random*.tw.	2.008.665
6	placebo*.mp.	529.894
7	double-blind*.tw.	247.511
8	or/5-7	2.288.801
9	4 and 8	36

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	Rozanolixizumab.mp.	30
2	Rozanolixizumab-noli.mp.	2
3	(UCB-7665 or "UCB 7665" or UCB7665).mp.	3
4	or/1-3	30
5	randomized controlled trial.pt.	604.824
6	randomized.mp.	1.036.688
7	Placebo.mp.	249.377
8	or/5-7	1.106.888
9	4 and 8	8

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	Rozanolixizumab.mp.	36
2	Rozanolixizumab-noli.mp.	0
3	(UCB-7665 or "UCB 7665" or UCB7665).mp.	15
	or/1-3	42

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	UCB7665 OR Rozanolixizumab [intervention/treatment]
Treffer	19

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register (nur für Studien, die vor dem 31.01.2022 initiiert wurden)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	15.12.2023
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	UCB7665 OR Rozanolixizumab
Treffer	13

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	UCB7665 OR Rozanolixizumab
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	UCB7665 OR Rozanolixizumab
Treffer	31

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	UCB7665 OR Rozanolixizumab
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	UCB7665 OR Rozanolixizumab (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	19	18 (Nr. 1 bis 18)	1
EU-CTR	13	12 (Nr. 19 bis 31)	1
ICTRP	31	30 (Nr. 32 bis 61)	0
Summe	63	61	2

Nr.	Studien-ID	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
1)	NCT02220153	A First-In-Human Study With a Single Dose UCB7665 in Healthy Volunteers: NCT02220153. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02220153 , abgerufen am: 15.12.2023.	A1
2)	NCT02718716	Study to Evaluate Safety, Tolerability and Efficacy of UCB7665 in Subjects With Primary Immune Thrombocytopenia: NCT02718716. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02718716 , abgerufen am: 15.12.2023.	A1
3)	NCT03859219	A Study to Evaluate Safety and Tolerability of Single Ascending Doses of Rozanolixizumab Administered by Subcutaneous Infusion in Healthy Japanese, Chinese and Caucasian Study Participants: NCT03859219. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03859219 , abgerufen am: 15.12.2023.	A1
4)	NCT03052751	Study to Test the Safety, Tolerability and Efficacy of UCB7665 in Subjects With Moderate to Severe Myasthenia Gravis: NCT03052751. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03052751 , abgerufen am: 15.12.2023.	A5
5)	NCT04051944	A Study to Assess Long-term Safety, Tolerability and Efficacy of Rozanolixizumab in Subjects With Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy: NCT04051944.	A1

Nr.	Studien-ID	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04051944 , abgerufen am: 15.12.2023.	
6)	NCT05681715	A Phase 3, Open-label, Crossover Study to Evaluate Self-administration of Rozanolixizumab by Study Participants With Generalized Myasthenia Gravis (gMG): NCT05681715. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05681715 , abgerufen am: 15.12.2023.	A5
7)	NCT05643794	A Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of Rozanolixizumab in Adult Study Participants With Persistent or Chronic Primary Immune Thrombocytopenia (ITP): NCT04224688. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04224688 , abgerufen am: 15.12.2023.	A1
8)	NCT06149559	A Study of Rozanolixizumab in Pediatric Study Participants With Moderate to Severe Generalized Myasthenia Gravis: NCT06149559. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT06149559 , abgerufen am: 15.12.2023.	A1
9)	NCT03861481	A Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Rozanolixizumab in Subjects With Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy: NCT03861481. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03861481 , abgerufen am: 15.12.2023.	A1
10)	NCT03861481	A Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Rozanolixizumab in Subjects With Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy: NCT03861481. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03861481 , abgerufen am: 15.12.2023.	A1
11)	NCT05063162	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Rozanolixizumab in Adult Participants With Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein (MOG) Antibody-associated Disease (MOG-AD): NCT05063162. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05063162 , abgerufen am: 15.12.2023	A1
12)	NCT04828343	A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Rozanolixizumab Administered Subcutaneously Via Manual Push Versus Syringe Driver to Healthy Participants: NCT04828343. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04828343 , abgerufen am: 15.12.2023.	A1

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

Nr.	Studien-ID	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
13)	NCT04200456	A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Rozanolixizumab in Adult Study Participants With Persistent or Chronic Primary Immune Thrombocytopenia (ITP): NCT04200456. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04200456 , abgerufen am: 15.12.2023.	A1
14)	NCT04650854	A Study to Evaluate Rozanolixizumab in Study Participants With Generalized Myasthenia Gravis: NCT04650854. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04650854 , abgerufen am: 15.12.2023	A5
15)	NCT04596995	A Study to Investigate the Long-term Safety, Tolerability, and Efficacy of Rozanolixizumab in Study Participants With Persistent or Chronic Primary Immune Thrombocytopenia (ITP): NCT04596995. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04596995 , abgerufen am: 15.12.2023.	A1
16)	NCT04124965	A Study to Investigate the Long-term Safety, Tolerability, and Efficacy of Rozanolixizumab in Adult Patients With Generalized Myasthenia Gravis: NCT04124965. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04124965 , abgerufen am: 15.12.2023.	A5
17)	NCT04875975	A Study to Test the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Rozanolixizumab in Adult Study Participants With Leucine-Rich Glioma Inactivated 1 Autoimmune Encephalitis: NCT04875975. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04875975 , abgerufen am: 15.12.2023.	A1
18)	NCT05014724	CIDP07 Rozanolixizumab Post Trial Access Program (the PTA): NCT05014724. Verfügbar unter: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05014724 , abgerufen am: 15.12.2023.	A5
EU-CTR			
19)	2016-002698-36	A Multicenter, Randomized, Investigator- and Subject-Blind, Placebo-Controlled, Treatment Sequence Study Evaluating the Safety, Tolerability, and Efficacy of UCB7665 in Subjects with Moderate to Se: 2016-002698-36. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002698-36 , abgerufen am: 15.12.2023.	A7
20)	2016-002411-17	A Multicenter, Randomized, Subject-Blind, Investigator-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Rozanolixizumab in Subjects with Chronic: 2016-002411-17. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002411-17 , abgerufen am: 15.12.2023.	A7
21)	2015-003984-12	A Multicenter, Open-Label, Multiple-Dose Study to Evaluate The Safety, Tolerability, and Efficacy of UCB7665 in Subjects with Primary Immune Thrombocytopenia: 2015-003984-12.	A1

Nr.	Studien-ID	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003984-12 , abgerufen am: 15.12.2023.	
22)	2019-003451-11	A Phase 3 Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Rozanolixizumab in Adult Study Participants With Persistent or Chroni: 2019-003451-11. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003451-11 , abgerufen am: 15.12.2023.	A7
23)	2019-000884-26	A Phase 3 Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Rozanolixizumab in Adult Study Participants With Persistent or Chroni: 2019-000884-26. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000884-26 , abgerufen am: 15.12.2023.	A7
24)	2019-004778-25	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Rozanolixizumab in Adult Study Participants With Leucine-Rich GI: 2019-004778-25. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004778-25 , abgerufen am: 15.12.2023.	A7
25)	2021-000352-19	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Phase 3, Pivotal Study With an Open-Label Extension Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Rozanolixizumab in Adult Participants: 2021-000352-19. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000352-19 , abgerufen am: 15.12.2023.	A7
26)	2019-000969-21	A Randomized, Open-Label Extension Study to Investigate the Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of Rozanolixizumab in Adult Patients With Generalized Myasthenia Gravis: 2019-000969-21. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000969-21 , abgerufen am: 15.12.2023.	A7
27)	2020-003230-20	An Open-Label Extension Study to Evaluate Rozanolixizumab in Study Participants With Generalized Myasthenia Gravis: 2020-003230-20. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003230-20 , abgerufen am: 15.12.2023.	A1
28)	2020-003230-20	An Open-Label Extension Study to Evaluate Rozanolixizumab in Study Participants With Generalized Myasthenia Gravis: 2020-003230-20. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003230-20 , abgerufen am: 15.12.2023.	A7

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

Nr.	Studien-ID	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
29)	2019-000883-40	An Open-Label Extension Study to Investigate the Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of Rozanolixizumab in Study Participants With Persistent or Chronic Primary Immune Thrombocytopenia (ITP): 2019-000883-40. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000883-40 , abgerufen am: 15.12.2023.	A7
30)	2018-004392-12	An Open-Label Extension Study to Investigate the Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of Rozanolixizumab in Subjects With Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy (CIDP): 2018-004392-12. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004392-12 , abgerufen am: 15.12.2023.	A7
31)		A First-In-Human Study With a Single Dose UCB7665 in Healthy Volunteers: NCT02220153. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02220153 , abgerufen am: 15.12.2023.	A7
WHO ICTRP Search Portal			
32)	NCT02220153	A First-In-Human Study With a Single Dose UCB7665 in Healthy Volunteers: NCT02220153. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02220153 , abgerufen am: 15.12.2023.	A7
33)	EUCTR2015-003984-12-ES	A study to test the safety of UCB7665 in patients with low levels of platelets: EUCR2015-003984-12-ES. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003984-12-ES , abgerufen am: 15.12.2023	A1
34)	EUCTR2015-003984-12-DE	A study to test the safety of UCB7665 in patients with low levels of platelets: EUCR2015-003984-12-DE. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003984-12-DE , abgerufen am: 15.12.2023.	A7
35)	EUCTR2015-003984-12-BE	A study to test the safety of UCB7665 in patients with low levels of platelets: EUCR2015-003984-12-BE. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003984-12-BE , abgerufen am: 15.12.2023.	A7
36)	EUCTR2020-003230-20-GB	A study to evaluate rozanolixizumab in study participants with generalized myasthenia gravis: EUCR2020-003230-20-GB. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003230-20-GB , abgerufen am: 15.12.2023.	A7
37)	NCT02718716	Study to Evaluate Safety, Tolerability and Efficacy of UCB7665 in Subjects With Primary Immune Thrombocytopenia: NCT02718716. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02718716 , abgerufen am: 15.12.2023.	A7

Nr.	Studien-ID	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
38)	NCT03052751	Study to Test the Safety, Tolerability and Efficacy of UCB7665 in Subjects With Moderate to Severe Myasthenia Gravis: NCT03052751. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03052751 , abgerufen am: 15.12.2023.	A7
39)	EUCTR2019-000968-18-DK	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating Efficacy and Safety of Rozanolixizumab in Adult Patients With Generalized Myasthenia Gravis: EUCR2019-000968-18-DK. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000968-18-DK , abgerufen am: 15.12.2023.	A7
40)	EUCTR2016-002411-17-BE	A Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Rozanolixizumab in Subjects with Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy: EUCR2016-002411-17-BE. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002411-17-BE , abgerufen am: 15.12.2023.	A7
41)	NCT03859219	A Study to Evaluate Safety and Tolerability of Single Ascending Doses of Rozanolixizumab Administered by Subcutaneous Infusion in Healthy Japanese, Chinese and Caucasian Study Participants: NCT03859219. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03859219 , abgerufen am: 15.12.2023.	A7
42)	EUCTR2019-004778-25-FR	A study to test the efficacy, safety, and pharmacokinetics of rozanolixizumab in adult study participants with Leucine-Rich Glioma Inactivated 1 Autoimmune Encephalitis: EUCR2019-004778-25-FR. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004778-25-FR , abgerufen am: 15.12.2023	A7
43)	NCT04124965	A Study to Investigate the Long-term Safety, Tolerability, and Efficacy of Rozanolixizumab in Adult Patients With Generalized Myasthenia Gravis: NCT04124965. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04124965 , abgerufen am: 15.12.2023.	A7
44)	JPRN-jRCT2021230009	A Phase 3, open-label, crossover study to evaluate self-administration of rozanolixizumab by study participants with generalized Myasthenia Gravis(gMG): JPRN-jRCT2021230009. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2021230009 , abgerufen am: 15.12.2023	A7
45)	NCT05681715	A Phase 3, Open-label, Crossover Study to Evaluate Self-administration of Rozanolixizumab by Study Participants With Generalized Myasthenia Gravis (gMG): NCT05681715. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05681715 , abgerufen am: 15.12.2023.	A7

Nr.	Studien-ID	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
46)	NCT05643794	A Proof-of-concept Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Rozanolixizumab to Treat Adult Study Participants With Severe Fibromyalgia Syndrome: NCT05643794. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05643794 , abgerufen am: 15.12.2023.	A7
47)	NCT06149559	A Study of Rozanolixizumab in Pediatric Study Participants With Moderate to Severe Generalized Myasthenia Gravis: NCT06149559. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06149559 , abgerufen am: 15.12.2023.	A7
48)	NCT04224688	A Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of Rozanolixizumab in Adult Study Participants With Persistent or Chronic Primary Immune Thrombocytopenia (ITP): NCT04224688. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04224688 , abgerufen am: 15.12.2023.	A7
49)	JPRN-jRCT2080225255	A study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of rozanolixizumab in adult study participants with persistent or chronic primary immune thrombocytopenia (ITP): JPRN-jRCT2080225255. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080225255 , abgerufen am: 15.12.2023.	A7
50)	JPRN-jRCT2021210052	A study to evaluate the efficacy and safety of rozanolixizumab in adult participants with myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibody-associated disease (MOG-AD): JPRN-jRCT2021210052. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2021210052 , abgerufen am: 15.12.2023	A7
51)	NCT05063162	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Rozanolixizumab in Adult Participants With Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein (MOG) Antibody-associated Disease (MOG-AD): NCT05063162. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05063162 , abgerufen am: 15.12.2023.	A7
52)	NCT04828343	A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Rozanolixizumab Administered Subcutaneously Via Manual Push Versus Syringe Driver to Healthy Participants: NCT04828343. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04828343 , abgerufen am: 15.12.2023.	A7
53)	NCT04200456	A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Rozanolixizumab in Adult Study Participants With Persistent or Chronic Primary Immune Thrombocytopenia (ITP): NCT04200456. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04200456 , abgerufen am: 15.12.2023	A7

Nr.	Studien-ID	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
54)	JPRN-jRCT2021200038	A study to evaluate rozanolixizumab in study participants with generalized myasthenia gravis: JPRN-jRCT2021200038. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2021200038 , abgerufen am: 15.12.2023.	A7
55)	NCT04650854	A Study to Evaluate Rozanolixizumab in Study Participants With Generalized Myasthenia Gravis: NCT04650854. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04650854 , abgerufen am 15.12.2023	A7
56)	JPRN-jRCT2080225254	A study to investigate the long-term safety, tolerability, and efficacy of rozanolixizumab in adult patients with generalized myasthenia gravis: JPRN-jRCT2080225254. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080225254 , abgerufen am: 15.12.2023.	A7
57)	JPRN-jRCT2031210245	A study to investigate the long-term safety, tolerability, and efficacy of rozanolixizumab in study participants with persistent or chronic primary immune thrombocytopenia (ITP): JPRN-jRCT2031210245. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210245 , abgerufen am: 15.12.2023.	A7
58)	EUCTR2019-004778-25-DE	A study to test the efficacy, safety, and pharmacokinetics of rozanolixizumab in adult study participants with Leucine-Rich Glioma Inactivated 1 Autoimmune Encephalitis: EUCR2019-004778-25-DE. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004778-25-DE , abgerufen am: 15.12.2023.	A7
59)	JPRN-jRCT2080225112	A study to test efficacy and safety of rozanolixizumab in adult patients with generalized myasthenia gravis: JPRN-jRCT2080225112. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080225112 , abgerufen am: 15.12.2023.	A7
60)	NCT03971422	A Study to Test Efficacy and Safety of Rozanolixizumab in Adult Patients With Generalized Myasthenia Gravis: NCT03971422. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03971422 , abgerufen am: 15.12.2023.	A7
61)	NCT05014724	CIDP07 Rozanolixizumab Post Trial Access Program (the PTA): NCT05014724. Verfügbar unter: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05014724 , 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 4-66 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 4-66 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-66 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MG0003

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<ul style="list-style-type: none"> Bewertung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Rozanolixizumab bei Patientinnen und Patienten mit gMG Vorläufige Bewertung der Wirksamkeit von Rozanolixizumab 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, adaptive Phase III-Studie mit drei parallelen Behandlungsgruppen und 1:1:1-Zuteilungsverhältnis</p> <p>Am Ende der Beobachtungsphase der verblindeten Phase der Studie hatten alle Patientinnen und Patienten die Möglichkeit, Rozanolixizumab weiterhin in der OLE der Studie zu bekommen, sofern sie die Einschlusskriterien für die OLE erfüllten.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Das originale Protokoll vom 22.02.2019 wurde viermal wie folgt geändert:</p> <p>Amendment 1 (30.10.2019)</p> <ul style="list-style-type: none"> Festlegung des explorativen Morbiditätsendpunktes Zeit bis zur ersten Notfalltherapie Festlegung des explorativen Endpunktes Tetanus-IgG-Antikörper-Spiegel Präzisere Formulierung der beiden patientenberichteten Endpunkte mit der Klarstellung, dass Muskelschwäche und Schwäche der Gliedmaßen in die Scores einbezogen werden Entfernung der zwei folgenden Morbiditätsendpunkte aus dem Bewertungsplan für die Behandlungs- und Beobachtungsphase: <ul style="list-style-type: none"> Änderung im Mehrkomponenten-Score des PRO MG Symptoms im Vergleich zu Baseline Änderung im Score des erweiterten PRO MG Symptoms im Vergleich zu Baseline <p>Amendment 2 (04.03.2020)</p> <ul style="list-style-type: none"> Präzisere Formulierung der Einschlusskriterien, damit sie im Einklang mit anderen im Rahmen des Rozanolixizumab-Entwicklungsprogramms durchgeführten Studien stehen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Festlegung des Vorgehens beim vorübergehenden Absetzen des Studienmedikaments im Falle niedriger IgG-Werte • Festlegung zusätzlicher Blutproben und pharmakokinetischer Proben sowie von Details zu einer Teilstudie, um die Möglichkeit zu bieten, das Vertrauen in die pharmakokinetische Exposition durch die ausgewählten Dosierungen zu erhöhen und bei der klinischen Validierung der Anti-Wirkstoff-Antikörper-Toleranz mit einer Analyse, die eine Stichprobe nach der Dosis vs. eine Stichprobe vor der Dosis untersucht, beizutragen <p>Bei Amendment 2 handelte es sich um ein intern genehmigtes Dokument, das weder an den Studienzentren umgesetzt oder den Aufsichtsbehörden vorgelegt wurde. Amendment 3 enthält Änderungen in Bezug auf die COVID-19-Pandemie und übernimmt die im Amendment 2 vorgenommenen Änderungen.</p> <p>Amendment 3 (29.07.2020)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Festlegung der Studie MG0007 als OLE zu Studie MG0003 sowie Abschaffung der Studie MG0004, sobald die Studie MG0007 verfügbar war • Verringerung der Komplexität der durchzuführenden Bewertungen, einschließlich der Umstellung des MGII von obligatorischen auf optionale Bewertungen • Klarstellung einiger operativen Aspekte der Studie • Festlegung des Behandlungsmanagements der Patientinnen und Patienten während der COVID-19-Pandemie, einschließlich Notfallmaßnahmen <p>Amendment 4 (23.02.2021)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung der Anforderung, dass Patientinnen und Patienten, die eine Notfalltherapie bekommen haben, bis zum Ende der Beobachtungsphase weiterbeobachtet werden • Aktualisierung der Kriterien für den Studienabbruch aufgrund anderer UE oder gesundheitlichen Umständen • Abschaffung des Austrittsinterview der Patientinnen und Patienten • Allgemeine Verbesserung der Klarheit und Korrektheit
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 älter zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der schriftlichen Einverständniserklärung Hinweis: In Japan mussten Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der schriftlichen Einverständniserklärung älter als 18 Jahre alt sein. Wenn eine Patientin bzw. ein Patient jünger als 20 Jahre alt war, wurde in Japan die schriftliche Einverständniserklärung sowohl der Patientin bzw. des Patienten als auch der gesetzlichen Vertreterin bzw. des gesetzlichen Vertreters eingeholt. 2. Diagnose von gMG zum Zeitpunkt des Screenings, basierend auf der Anamnese der Patientin bzw. des Patienten und vorherigen Untersuchungen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>3. Positiver Serologienachweis auf AChR- oder MuSK-Antikörper zum Zeitpunkt des Screenings; Autoantikörper konnten durch eine wiederholte Untersuchung bestätigt werden</p> <p>4. MGFA Krankheitsklassifikation II bis IV zum Zeitpunkt des Screenings</p> <p>5. MG-ADL Score von ≥ 3 Punkten (mit ≥ 3 Punkten aus einem nicht-okulären Symptom) und QMG Score von ≥ 11 Punkte zum Zeitpunkt des Screenings und zu Baseline</p> <p>6. Die Patientin bzw. der Patient wurde von der Prüffärztin bzw. dem Prüffarzt für eine zusätzliche Behandlung mit IVIG oder PLEX in Betracht gezogen</p> <p>7. Gewicht von ≥ 35 kg zum Zeitpunkt des Screenings</p> <p>8. Patientinnen und Patienten konnten männlich oder weiblich sein und mussten folgende Voraussetzungen erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer mussten sich bereit erklären, während der Behandlungsphase und mindestens 90 Tage nach der letzten Verabreichung des Studienmedikaments wirksam zu verhüten und auf Samenspenden zu verzichten. • Frauen waren zur Teilnahme berechtigt, wenn sie nicht schwanger und nicht stillend waren und mindestens eine der folgenden Bedingungen erfüllten: <ul style="list-style-type: none"> ○ Frauen im nicht gebärfähigen Alter ○ Frauen im gebärfähigen Alter, die sich bereit erklärt haben, während der Behandlungsphase und mindestens 90 Tage nach der letzten Verabreichung einer Studienmedikaments die in Abschnitt 10.4 des CSP aufgeführten Verhütungsempfehlungen zu befolgen. Sie mussten einen negativen Serum-Schwangerschaftstest zum Zeitpunkt des Screenings aufweisen, der mit einem negativen Urin-Schwangerschaftstest vor der ersten Verabreichung einer Studienmedikaments zu Baseline bestätigt wurde. <p>9. Fähigkeit, eine schriftliche Einverständniserklärung zu erteilen, wie beschrieben in Anhang 1 des CSP, inklusive der Einhaltung der in der Einverständniserklärung und im CSP aufgeführten Anforderungen und Einschränkungen</p> <p>Ausschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Medizinische oder psychiatrische Anomalien, die die Patientin bzw. den Patienten nach Ansicht der Prüffärztin bzw. des Prüffarztes für die Teilnahme an der Studie ungeeignet machen 2. Vorherige Alkohol- oder andere Substanzkonsumstörung (gemäß Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5) innerhalb von 12 Monaten vor Screening 3. Bekannte Überempfindlichkeit gegen einen Bestandteil der Studienmedikation oder der Vergleichstherapie 4. Bekannte Hyperprolinämie, da L-Prolin ein Bestandteil von Rozanolixizumab ist 5. Aktive, nach Ansicht der Prüffärztin bzw. des Prüffarztes klinisch relevante Infektion (z. B. Sepsis, Pneumonie oder Abszess) oder eine schwere Infektion (die einen Krankenhausaufenthalt oder eine parenterale Antibiotikabehandlung benötigt) innerhalb von

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>6 Wochen vor der ersten Verabreichung eines Studienmedikaments</p> <ol style="list-style-type: none"> 6. Bekannte Tuberkulose, hohes Risiko, Tuberkulose zu entwickeln, latente Tuberkulose, aktuell bestehende oder vorherige nicht-tuberkulöse mykobakterielle Infektion 7. Vorherige Behandlung mit Rozanolixizumab 8. Vorherige Impfung mit Lebendimpfstoff innerhalb von 8 Wochen vor Baseline oder geplante Impfung mit Lebendimpfstoff während der Studie und innerhalb von 8 Wochen nach der letzten Verabreichung eines Studienmedikaments 9. Vorherige Behandlung mit ausgeschlossenen Immunsuppressiva, Biologika und anderen Wirkstoffen innerhalb des jeweiligen im Protokoll definierten behandlungsfreien Zeitraums 10. Vorherige Behandlung mit einem anderen als im Protokoll gelisteten Biologika innerhalb der letzten 3 Monate oder von 5 Halbwertszeiten des Wirkstoffs (je nachdem, was länger ist) vor Baseline 11. Vorherige Behandlung mit Rituximab innerhalb von 6 Monaten vor Baseline oder innerhalb von 12 Monaten vor Baseline bei einer Anzahl der B-Zellen außerhalb des Normalbereichs gemäß B-Zellen-Monitoring 12. Vorherige Thymektomie innerhalb von 6 Monaten vor Baseline oder ein Thymom, das eine Chemo- und/oder eine Radiotherapie vor dem Zeitpunkt des Screening erforderte 13. Vorherige aktive gastrointestinale Erkrankungen: Darmentzündung, gastrointestinale Ulzeration oder Divertikulitis 14. Vorherige Teilnahme innerhalb der letzten 3 Monate oder gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Studie mit einem experimentellen Präparat oder Gerät 15. Vorherige Randomisierung in die Studie (wiederholtes Screening war nach vorheriger Absprache und Erlaubnis der medizinischen Monitorin bzw. des medizinischen Monitors erlaubt) 16. Vorherige Überempfindlichkeit gegen andere anti-FcRn-Wirkstoffe 17. Schwere Schwäche der oropharyngealen oder respiratorischen Muskulatur (definiert als Grad 3 auf der MG-ADL Skala), oder myasthene Krise oder eine drohende Krise zum Zeitpunkt des Screenings oder zu Baseline 18. Gesamt-IgG-Serumspiegel von $\leq 5,5$ g/l 19. Absolute Neutrophilenzahl von < 1.500 Zellen/mm³ 20. Nach Ansicht der Prüffärztin bzw. des Prüffarztes klinisch signifikante Laboranomalien, die bei Randomisierung bestehen und die Fähigkeit der Patienten bzw. des Patienten zur Studienteilnahme gefährden oder berichtigen 21. 12-Kanal-Elektrokardiogramm mit Befunden, die nach ärztlicher Überprüfung als klinisch bedeutsam eingestuft wurden 22. Eingeschränkte Nierenfunktion, definiert als GFR von < 45 ml/min/1,73 m² zum Zeitpunkt des Screenings 23. ALT, AST oder ALP von $> 3 \times$ ULN oder Bilirubin von $> 1,5 \times$ ULN (isoliertes Bilirubin $> 1,5 \times$ ULN war akzeptabel,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>falls das Bilirubin fraktioniert war und das direkte Bilirubin < 35 % betrug)</p> <p>Gesamtbilirubin von > ULN und < 1,5 × ULN, fraktioniertes Bilirubin zur Identifikation eines möglicherweise nicht diagnostizierten Gilbert-Syndroms (d. h. direktes Bilirubin < 35%)</p> <p>Für Patientinnen und Patienten mit erhöhten Baseline-Werten für ALT, AST, ALP oder Gesamtbilirubin von > ULN und < 1,5 × ULN musste die Diagnose zu Baseline und/oder die Ursache klinisch bedeutsamer Erhöhungen verstanden und im eCRF vermerkt werden.</p> <p>Für Patientinnen und Patienten mit erhöhten Werten für ALT, AST oder ALP von > ULN, die aber bei der Screening-Visite das Ausschlusskriterium nicht erfüllten, sollten die Tests vor der ersten Verabreichung des Studienmedikaments wiederholt werden, um sicherzustellen, dass es keinen weiteren klinisch relevanten Anstieg der Parameter gibt. Im Falle eines klinisch relevanten Anstiegs sollte der Einschluss der Patientin bzw. des Patienten mit dem Medical Monitor besprochen werden.</p> <p>Tests, die von bis zu 25 % über der Ausschlussgrenze erhöhte Werte (> 3 ULN) für ALT, AST oder ALP zeigten, mussten zur Bestätigung einmal wiederholt werden (Rescreening).</p> <p>24. Hepatitis-B-Oberflächenantigen zum Zeitpunkt des Screenings</p> <p>25. Positives HCV-Antikörper-Testergebnis zum Zeitpunkt des Screenings oder innerhalb von 3 Monate vor der ersten Verabreichung eines Studienmedikaments</p> <p>Hinweis: Patientinnen und Patienten mit einem positiven Testergebnis aufgrund einer vorherigen Erkrankung wurden nur dann eingeschlossen, wenn ein negatives HCV-RNA-Testergebnis vorlag.</p> <p>26. Positives HCV-RNA-Testergebnis zum Zeitpunkt des Screenings oder innerhalb von 3 Monate vor der ersten Verabreichung eines Studienmedikaments</p> <p>Hinweis: Bei Patientinnen und Patienten mit einem negativen HCV-Antikörper-Testergebnis waren die HCV-RNA-Tests nicht erforderlich.</p> <p>27. Aktuell bestehende nicht-stabile Leber- oder Gallenerkrankung, definiert durch das Vorhandensein von Aszites, Enzephalopathie, Koagulopathie, Hypoalbuminämie, Ösophagus- oder Magenvarizen, anhaltende Gelbsucht oder Zirrhose</p> <p>Hinweis: Stabile Gallenerkrankungen, einschließlich des Gilbert-Syndroms und der asymptomatischen Gallensteine, gehörten nicht dazu.</p> <p>28. Positives Testergebnis für Humanes Immundefizienz-Virus</p> <p>29. Aktuell bestehende oder vorherige primäre Immundefizienz</p> <p>30. Aktive oder vorherige, innerhalb von 5 Jahren vor Baseline aufgetretene neoplastische Erkrankung (mit Ausnahme von Basal- oder Plattenepithelkarzinomen der Haut oder Carcinoma in situ des Gebärmutterhalses, die zweifellos mit den Standardtherapien behandelt wurden)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		31. Geplanter elektiver chirurgischer Eingriff innerhalb von 4 Monate nach Screening 32. Vorherige Transplantation eines soliden Organs, von Knochenmark oder hämatopoetischer Stammzellen 33. Korrigiertes QT-Intervall gemäß Fridericia's Formel von > 450 msec bei Patienten, oder korrigiertes QT-Intervall von > 470 msec bei Patientinnen, oder korrigiertes QT-Intervall von > 480 msec bei Patientinnen und Patienten mit Schenkelblock 34. Patientinnen und Patienten, die nach Ansicht der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes nicht in der Lage waren, die Visiten gemäß Protokoll oder die Medikamenteneinnahme einzuhalten 35. Schwangere oder Stillende oder die Absicht, während der Studie schwanger zu werden 36. Vorherige Suizidversuche, einschließlich eines aktiven Versuchs oder eines unterbrochenen Versuchs, oder vorherige innerhalb der letzten 6 Monate aufgetretene Suizidgedanken, angegeben durch eine positive Antwort auf die Fragen 4 oder 5 der C-SSRS 37. Kriterium wurde entfernt 38. Aktuell bestehende oder vorherige IgA-Immundefizienz 39. Vorherige Splenektomie
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	81 Zentren in den folgenden Ländern: Kanada, Tschechische Republik, Dänemark, Frankreich, Georgien, Deutschland, Ungarn, Italien, Japan, Polen, Russische Föderation, Serbien, Taiwan, Vereinigte Staaten von Amerika
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Rozanolixizumab ~10 mg/kg 10 mg/kg Rozanolixizumab, subkutane Injektion, einmal wöchentlich, gewichtsabhängige Dosierungen: <ul style="list-style-type: none"> • 420 mg bei einem Gewicht von < 50 kg • 560 mg bei einem Gewicht von ≥ 50 bis < 70 kg • 840 mg bei einem Gewicht von ≥ 70 bis < 100 kg • 1.120 mg bei einem Gewicht von ≥ 100 kg Rozanolixizumab ~7 mg/kg 7 mg/kg Rozanolixizumab, subkutane Injektion, einmal wöchentlich, gewichtsabhängige Dosierungen: <ul style="list-style-type: none"> • 280 mg bei einem Gewicht von < 50 kg • 420 mg bei einem Gewicht von ≥ 50 bis < 70 kg • 560 mg bei einem Gewicht von ≥ 70 bis < 100 kg • 840 mg bei einem Gewicht von ≥ 100 kg Placebo Placebo, subkutane Injektion (0,9 %-ige wässrige Natriumchloridlösung), einmal wöchentlich, Darreichung an Rozanolixizumab angepasst
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität	Primärer Endpunkt Änderung im MG-ADL Score im Vergleich zu Baseline bis Visite 10 (Tag 43)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	<p>verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung des MG-C Scores im Vergleich zu Baseline bis Visite 10 (Tag 43) • Änderung im QMG Score im Vergleich zu Baseline bis Visite 10 (Tag 43) • Änderung des PRO MG Symptome ‚Muscle Weakness Fatigability‘ im Vergleich zu Baseline bis Visite 10 (Tag 43) • Änderung des PRO MG Symptome ‚Physical Fatigue‘ im Vergleich zu Baseline bis Visite 10 (Tag 43) • Änderung des PRO MG Symptome ‚Bulbar Muscle Weakness‘ im Vergleich zu Baseline bis Visite 10 (Tag 43) • Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer ≥ 2 Punkte-Reduktion im MG-ADL Scores zu Visite 10 (Tag 43) im Vergleich zu Baseline <p>Pharmakokinetik-Endpunkte Plasmakonzentrationen von Rozanolixizumab</p> <p>Pharmakodynamik-Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamt-IgG-Spiegel • Änderung in MG-spezifischen Antikörpern im Vergleich zu Baseline <p>Explorative Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur ersten Verabreichung ein Notfalltherapie bis Visite 10 (Tag 43) • Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer ≥ 2 Punkte-Reduktion im MG-ADL Score zu Visite 10 (Tag 43) im Vergleich zu Baseline • Zeit bis zu einer ≥ 2 Punkte-Reduktion im MG-ADL Score im Vergleich zu Baseline bis Visite 10 (Tag 43) • Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer ≥ 3-Punkte-Reduktion im MG-C Score bei der Visite 10 (Tag 43) im Vergleich zu Baseline • Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer ≥ 3-Punkte-Reduktion im QMG Score bei der Visite 10 (Tag 43) im Vergleich zu Baseline • Anzahl der historischen MuSK+ Patientinnen und Patienten mit einer ≥ 2-Punkte-Reduktion im MG-ADL Score bei der Visite 10 (Tag 43) im Vergleich zu Baseline • Anzahl der historischen MuSK+ Patientinnen und Patienten mit einer ≥ 3-Punkte-Reduktion im MG-C Score bei der Visite 10 (Tag 43) im Vergleich zu Baseline • Anzahl der historischen MuSK+ Patientinnen und Patienten mit einer ≥ 3-Punkte-Reduktion im QMG Score bei der Visite 10 (Tag 43) im Vergleich zu Baseline • Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung zu einem MG-ADL-Score von 0 oder 1 während der Behandlungsphase • Änderung des PRO MG Symptome ‚Respiratory Muscle Weakness‘ im Vergleich zu Baseline bis Visite 10 (Tag 43)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Änderung des PRO MG Symptome ‚Ocular Muscle Weakness‘ im Vergleich zu Baseline bis Visite 10 (Tag 43) • Anteil der Patientinnen und Patienten mit PGI-C Ansprechen • Anteil der Patientinnen und Patienten mit PGI-S Ansprechen • Änderung des MG-QoL15r im Vergleich zu Baseline bis Visite 10 (Tag 43) • Änderung des EQ-5D-5L im Vergleich zu Baseline bis Visite 10 (Tag 43) • Änderung des MGII Gesamtscore im Vergleich zu Baseline bis Visite 10 (Tag 43)
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>Auf der Grundlage historischer Daten wurde eine LS-MW-Differenz zwischen den Behandlungsarmen von 1,5 bis 2,0, eine SD von 3,5 bis 4 angenommen.</p> <p>Die Studie folgt einem zweistufigen sequenziellen adaptiven Gruppensdesign mit Kombinationstest, der auf der invers-normalen Methode der Kombination unabhängiger Stufen-p-Werte (Lehmacher und Wassmer Methode) basiert. In jeder Stufe konnte der Stichprobenumfang bis zur Höchstgrenze erhöht werden, um eine Power von etwa 90 % zu erreichen.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Nach Einschluss von etwa 90 Patientinnen und Patienten war eine formale Interimanalyse geplant. Die Interimanalyse basierte auf einem zweistufigen adaptiven Design und dem primären Endpunkt. Die Ergebnisse der Interimanalyse wurden dem IDMC vorgelegt. Das IDMC hat empfohlen, die Studie unverändert mit beiden Dosierungen von Rozanolixizumab weiterzuführen.</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 • Studienabbruch auf Verlangen des Sponsors oder der Aufsichtsbehörden • Schwangerschaft während der Studie, nachgewiesen durch ein positives Schwangerschaftstest-Ergebnis • Aktuell aufgetretene Suizidgedanken, angegeben durch eine positive Antwort auf Fragen 4 oder 5 der C-SSRS; in diesem Fall wurde die Patientin oder der Patient sofort an eine psychiatrische Fachkraft verwiesen
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Randomisierung mittels IRT-System

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung im Verhältnis 1:1:1, stratifiziert nach MuSK-Antikörperstatus zu Baseline (positiv vs. negativ) und AChR-Antikörperstatus zu Baseline (positiv vs. negativ)
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 mittels IRT-System
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 mittels IRT-System
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 Medikation 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, das alle randomisierten Patientinnen und Patienten umfasst durchgeführt. Bei der Analyse wurde das zweistufige sequenzielle adaptive Studiendesign berücksichtigt. Für die Analyse des primären Endpunkts wurde für jede Stufe ein MMRM mit den Faktoren Behandlungsgruppe, MG-ADL Score zu Baseline, geografische Region, AChR-Antikörperstatus zu Baseline, MuSK-Antikörperstatus zu Baseline, Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte und Patientin bzw. Patient als zufälliger Effekt verwendet. In der Analyse wurden die Tage 8, 15, 22, 29, 36

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>und 43 eingeschlossen. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix für die wiederholten Messungen verwendet. Sollte das Modell nicht konvergieren, wurde eine autoregressive Kovarianzmatrix verwendet. Die Kenward-Roger-Approximation wurde zur Schätzung der Freiheitsgrade im Nenner verwendet.</p> <p>Für jede Stufe wurden LS-MW der Behandlungsgruppen und LS-MW-Differenzen zwischen Rozanolixizumab und Placebo zu Visite 10 (Tag 43) zusammen mit dem jeweiligen zweiseitigen 97,5 %-KI und p-Werten dokumentiert.</p> <p>Die Kombinationsanalyse wurde unter der Annahme durchgeführt, dass jede Stufe gleichgewichtet wird. LS-MW der Behandlungsgruppen und LS-MW-Differenzen zwischen Rozanolixizumab und Placebo zu Visite 10 (Tag 43) aus der Analyse für jede Stufe wurden mittels der inversen Normalmethode nach Lehman und Wassmer Methode kombiniert und zusammen mit dem jeweiligen zweiseitigen 95 %-KI und p-Werten angegeben.</p> <p>Fehlende Werte (einschließlich fehlender Werte aufgrund interkurrenter Ereignisse) wurden unter einer MAR-Annahme ersetzt.</p> <p>Primäre Analyse der sekundären Endpunkte</p> <p>Die Analyse der stetigen sekundären Endpunkte wurde analog zur Analyse des primären Endpunkts durchgeführt.</p> <p>Für die Analyse binärer Endpunkte wurde für jede Stufe eine logistische Regression mit Behandlungsgruppe als Faktor, dem jeweiligen Score zu Baseline als Kovariate sowie MuSK-Antikörperstatus zu Baseline und AChR-Antikörperstatus zu Baseline als Stratifizierungsfaktoren verwendet. OR zwischen Rozanolixizumab und Placebo zu Visite 10 (Tag 43) aus der Analyse für jede Stufe wurden mittels der inversen Normalmethode nach Lehman und Wassmer Methode kombiniert und zusammen mit dem jeweiligen zweiseitigen 95 %-KI und p-Werten angegeben.</p> <p>Fehlende Werte (einschließlich fehlender Werte aufgrund interkurrenter Ereignisse) wurden als Non-Responder ersetzt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Die folgenden Subgruppen wurden im SAP präspezifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (18 - < 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) • Alter (18 - < 65 Jahre vs. 65 - < 85 Jahre vs. ≥ 85 Jahre) • Geschlecht (männlich vs. weiblich) • Geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Asien [ohne Japan] vs. Japan) • MuSK-Antikörperstatus zu Baseline (positiv vs. negativ) • AChR-Antikörperstatus zu Baseline (positiv vs. negativ) <p>Darüber hinaus wurden die folgenden Subgruppen für den primären Endpunkt präspezifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Krankheitsdauer in Jahren (< Median vs. ≥ Median) • MGFA Krankheitsklassifikation (Klasse I vs. II vs. III vs. IV) • Vorherige Thymektomie (ja vs. nein) • Baseline MG-ADL Score (< 5 vs. ≥ 5) <p>Die folgenden Subgruppen wurden für die Ad-hoc-Berichterstattung durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Therapie mit oralen Steroiden zu Baseline (ja vs. nein)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Therapie mit Immunsuppressiva zu Baseline ohne orale Steroide (ja vs. nein) • Therapie mit Cholinesterasehemmern zu Baseline (ja vs. nein) <p>Alle Subgruppen wurden deskriptiv ausgewertet; es wurden keine statistischen Interaktionstests durchgeführt. Für Verträglichkeitsendpunkte wurden keine Subgruppenanalysen geplant.</p> <p>Subgruppenanalysen wurden für Subgruppen durchgeführt, bei denen jede Subgruppenkategorie mindestens 5 Patientinnen und Patienten umfasst.</p>
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>Rozanolixizumab ~10 mg/kg</p> <p>a) 67 b) 69 c) 67</p> <p>Rozanolixizumab ~7 mg/kg</p> <p>a) 66 b) 64 c) 66</p> <p>Placebo</p> <p>a) 67 b) 67 c) 67</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart (Abbildung 4-8)
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: 18.06.2019</p> <p>Letzte Visite der letzten Patientin bzw. des letzten Patienten: 17.09.2021</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.
a: nach CONSORT 2010		

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

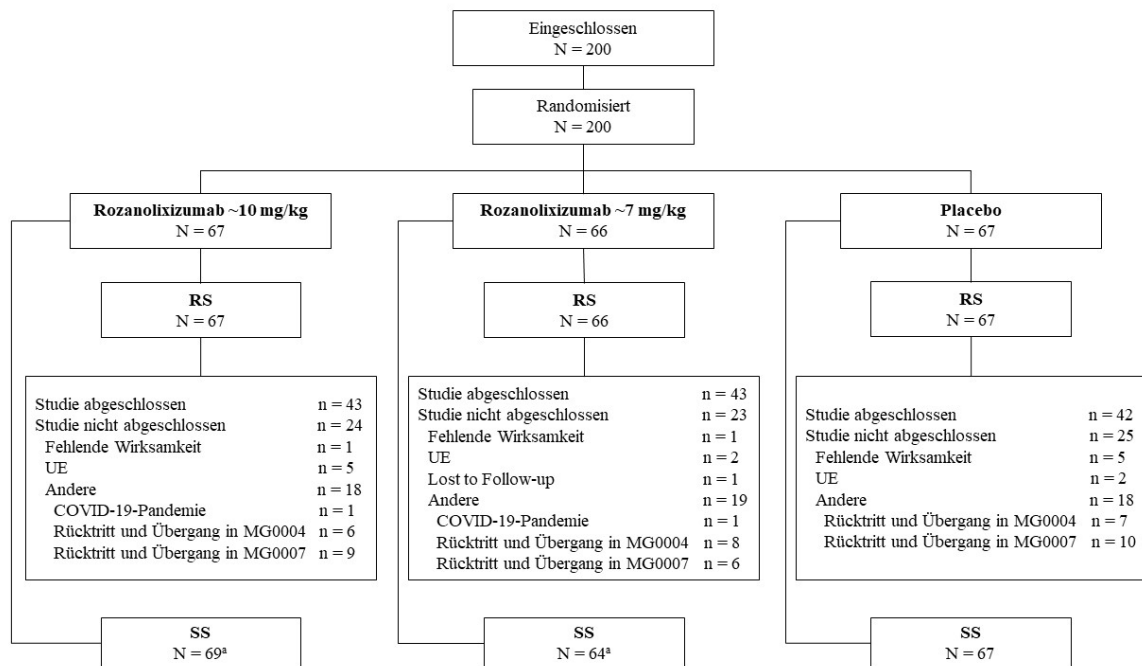


Abbildung 4-8 (Anhang): Patientenfluss der Studie MG0003

a: Zwei Patientinnen bzw. Patienten der Studie MG0003, für die eine Behandlung mit Rozanolixizumab ~7 mg/kg vorgesehen war, wurden mit Rozanolixizumab ~10 mg/kg behandelt.

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 4-67 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MG0003

Studie: MG0003

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
MG0003 Studienbericht	MG0003 CSR
MG0003 Studienprotokoll	MG0003 CSP
MG0003 Statistischer Analyseplan	MG0003 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:

Für die Studie MG0003 wurde eine Randomisierung mit adäquat erzeugter Randomisierungssequenz durchgeführt. Durch ein IRT-System war eine zentrale und unabhängige Verdeckung der Gruppenzuteilung gewährleistet. In der Studie 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 Studie MG0003 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 hochBegründung für die Einstufung:

In der Studie MG0003 wurde die Mortalität im Rahmen der Auswertung der UE, die zum Tod führten untersucht. 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 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, 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 hochBegründung für die Einstufung:

In der Studie MG0003 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 nahezu allen Erhebungszeitpunkten bei über 85 %. Insbesondere während der Behandlungsphase, d. h. von Baseline bis Visite 10 (Tag 43), lag die Rücklaufquote in beiden Studienarmen zu nahezu allen Erhebungszeitpunkten sogar bei 100 %. 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: PRO MG Symptome**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar nein

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

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

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

In der Studie MG0003 wurde der Endpunkt „PRO MG Symptome“ 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 nahezu allen geplanten Erhebungszeitpunkten bei über 80 %. Insbesondere während der Behandlungsphase, d. h. von Baseline bis Visite 10 (Tag 43), lag die Rücklaufquote in beiden Studienarmen zu nahezu allen Erhebungszeitpunkten sogar bei 100 %. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte konnten nicht identifiziert werden.

Insgesamt ergibt sich für alle Analysen zum Endpunkt „PRO MG Symptome“ 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 hochBegründung für die Einstufung:

In der Studie MG0003 wurde der Endpunkt „EQ-5D-5L VAS“ 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 beiden Erhebungszeitpunkten bei 100 %. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte konnten nicht identifiziert werden. Insgesamt ergibt sich für alle Analysen zum Endpunkt „EQ-5D-5L VAS“ ein niedriges Verzerrungspotenzial.

Endpunkt: Notfalltherapie**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar nein

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

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

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

In der Studie MG0003 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 nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar nein

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

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

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

In der Studie MG0003 wurde der Endpunkt „MG-QoL15r“ 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 beiden Erhebungszeitpunkten bei über 87 %. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte 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 nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar nein

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

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

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

In der Studie MG0003 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, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte konnten nicht identifiziert werden. Insgesamt ergibt sich für alle Analysen zu UE ein niedriges Verzerrungspotenzial.

Endpunkt: Detaillardarstellung 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 hochBegründung für die Einstufung:

In der Studie MG0003 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, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte 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: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (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: Definition der UE mit Erkrankungsbezug

Die in Tabelle 4-68 aufgeführten Ereignisse wurden post hoc aus den in der Studie MG0003 erhobenen UE selektiert und als potenziell erkrankungsbezogen eingestuft.

Tabelle 4-68 (Anhang): Potenziell erkrankungsbezogene PT mit zugehöriger SOC – Studie MG0003

Potenziell erkrankungsbezogene PT	SOC
Doppeltsehen	Augenerkrankungen
Brustkorbschmerz, Ermüdung	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Rückenschmerzen, Flankenschmerz, Muskuläre Schwäche, Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Myalgie	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Myasthenia gravis, Myasthenische Krise	Erkrankungen des Nervensystems
Angst	Psychiatrische Erkrankungen

Anhang 4-H: Sensitivitätsanalysen und ergänzende Auswertungen**Anhang 4-H1: Morbidität – RCT****Anhang 4-H1.1: Myasthenia gravis Activities of Daily Living – RCT**

Tabelle 4-69 (Anhang): Ergebnisse (Sensitivitätsanalyse) für MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Baseline) im Studienverlauf (OC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0003 (RS)

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	Absolute RD [95%-KI] p-Wert
MG-ADL Ansprechen (Verbesserung um ≥ 4 Punkte)					
<i>Visite 4 (Tag 8)</i>					
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	1 (20,0)	5,67 [0,19; 169,54]	4,50 [0,22; 93,08]	0,19 [-0,18; 0,57]
Placebo	8	0 (0,0)	0,322	0,336	0,317
<i>Visite 5 (Tag 15)</i>					
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	3 (60,0)	23,80 [0,89; 633,56]	10,50 [0,65; 168,80]	0,53 [0,11; 0,95]
Placebo	8	0 (0,0)	0,058	0,097	0,014
<i>Visite 6 (Tag 22)</i>					
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	2 (40,0)	12,14 [0,46; 323,25]	7,50 [0,43; 130,35]	0,36 [-0,06; 0,78]
Placebo	8	0 (0,0)	0,136	0,167	0,093
<i>Visite 8 (Tag 29)</i>					
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	4 (80,0)	28,00 [1,35; 580,62]	6,40 [0,97; 42,16]	0,68 [0,26; 1,09]
Placebo	8	1 (12,5)	0,031	0,053	0,002
<i>Visite 9 (Tag 36)</i>					
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	5 (100)	47,67 [1,60; 1422,78]	4,89 [1,13; 21,11]	0,73 [0,38; 1,08]
Placebo	7	1 (14,3)	0,026	0,033	< 0,001
<i>Visite 10 (Tag 43)</i>					
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	5 (100)	47,67 [1,60; 1422,78]	4,89 [1,13; 21,11]	0,73 [0,38; 1,08]
Placebo	7	1 (14,3)	0,026	0,033	< 0,001
<i>Visite 11 (Tag 57)</i>					
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	4	3 (75,0)	18,00 [0,81; 399,18]	5,25 [0,78; 35,13]	0,61 [0,11; 1,10]
Placebo	7	1 (14,3)	0,067	0,087	0,017

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

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	Absolute RD [95%-KI] p-Wert
<i>Visite 12 (Tag 71)</i>					
Rozanolixizu- mab ~7 mg/kg	4	2 (50,0)	2,00 [0,15; 26,74] 0,613	1,50 [0,34; 6,70] 0,608	0,17 [-0,45; 0,79] 0,610
Placebo	6	2 (33,3)			
<i>Visite 13 (Tag 85)</i>					
Rozanolixizu- mab ~7 mg/kg	3	2 (66,7)	18,33 [0,54; 627,25] 0,106	7,50 [0,47; 118,53] 0,153	0,54 [0,02; 1,07] 0,042
Placebo	5	0 (0,0)			
<i>Visite 14 (Studienende)</i>					
Rozanolixizu- mab ~7 mg/kg	5	1 (20,0)	5,00 [0,17; 150,93] 0,360	4,00 [0,20; 82,01] 0,375	0,19 [-0,20; 0,57] 0,345
Placebo	7	0 (0,0)			
Ein OR > 1, ein RR > 1 sowie eine RD > 0 zeigt einen Vorteil für Rozanolixizumab.					
~: Äquivalenzdosis					

Tabelle 4-70 (Anhang): Ergebnisse (Sensitivitätsanalyse) für MG-ADL = 0 oder 1 im Studienverlauf (OC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0003 (RS)

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	Absolute RD [95%-KI] p-Wert
MG-ADL = 0 oder 1					
<i>Visite 4 (Tag 8)</i>					
Rozanolixizu- mab ~7 mg/kg	5	0 (0,0)	1,55 [0,03; 89,96] 0,845	1,50 [0,03; 65,82] 0,844	0,03 [-0,24; 0,29] 0,849
Placebo	8	0 (0,0)			
<i>Visite 5 (Tag 15)</i>					
Rozanolixizu- mab ~7 mg/kg	5	1 (20,0)	5,67 [0,19; 169,54] 0,322	4,50 [0,22; 93,08] 0,336	0,19 [-0,18; 0,57] 0,317
Placebo	8	0 (0,0)			
<i>Visite 6 (Tag 22)</i>					
Rozanolixizu- mab ~7 mg/kg	5	0 (0,0)	1,55 [0,03; 89,96] 0,845	1,50 [0,03; 65,82] 0,844	0,03 [-0,24; 0,29] 0,849
Placebo	8	0 (0,0)			

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

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	Absolute RD [95%-KI] p-Wert
<i>Visite 8 (Tag 29)</i>					
Rozanolixizu- mab ~7 mg/kg	5	2 (40,0)	12,14 [0,46; 323,25]	7,50 [0,43; 130,35]	0,36 [-0,06; 0,78]
Placebo	8	0 (0,0)	0,136	0,167	0,093
<i>Visite 9 (Tag 36)</i>					
Rozanolixizu- mab ~7 mg/kg	5	2 (40,0)	10,71 [0,40; 287,84]	6,67 [0,39; 114,78]	0,35 [-0,07; 0,78]
Placebo	7	0 (0,0)	0,158	0,193	0,105
<i>Visite 10 (Tag 43)</i>					
Rozanolixizu- mab ~7 mg/kg	5	2 (40,0)	10,71 [0,40; 287,84]	6,67 [0,39; 114,78]	0,35 [-0,07; 0,78]
Placebo	7	0 (0,0)	0,158	0,193	0,105
<i>Visite 11 (Tag 57)</i>					
Rozanolixizu- mab ~7 mg/kg	4	1 (25,0)	6,43 [0,21; 201,09]	4,80 [0,24; 96,34]	0,24 [-0,20; 0,67]
Placebo	7	0 (0,0)	0,293	0,310	0,289
<i>Visite 12 (Tag 71)</i>					
Rozanolixizu- mab ~7 mg/kg	4	0 (0,0)	1,44 [0,02; 87,17]	1,40 [0,03; 59,42]	0,03 [-0,30; 0,35]
Placebo	6	0 (0,0)	0,870	0,870	0,873
<i>Visite 13 (Tag 85)</i>					
Rozanolixizu- mab ~7 mg/kg	3	0 (0,0)	1,57 [0,02; 98,96]	1,50 [0,04; 61,29]	0,04 [-0,35; 0,43]
Placebo	5	0 (0,0)	0,842	0,841	0,846
<i>Visite 14 (Studienende)</i>					
Rozanolixizu- mab ~7 mg/kg	5	0 (0,0)	1,36 [0,02; 79,97]	1,33 [0,03; 58,09]	0,02 [-0,26; 0,30]
Placebo	7	0 (0,0)	0,890	0,890	0,892
Ein OR > 1, ein RR > 1 sowie eine RD > 0 zeigt einen Vorteil für Rozanolixizumab.					
~: Äquivalenzdosis					

Tabelle 4-71 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für Änderung des MG-ADL zu Baseline, Tag 43 (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0009 (RS)

Studienarm	Baseline		Tag 43		Änderung zu Baseline	Vergleich gegen Placebo	
	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LS-MW (SE)	LS-MW-Differenz ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Hedges' g [95%-KI]
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	11,00 (3,54)	5	3,20 (3,83)	-7,60 (1,55)	-9,69 [-14,02; -5,36] < 0,001	-2,43 [-3,93; -0,92]
Placebo	8	8,75 (3,69)	7	9,57 (4,35)	2,09 (1,63)		
Eine LS-MW-Differenz <0 zeigt einen Vorteil für Rozanolixizumab an.							
~: Äquivalenzdosis a: Es wurde ein MMRM mit Behandlung, Baseline MG-ADL und Region als feste Effekte, Behandlung/Tag als Interaktionsterm und die Patientin bzw. der Patient als zufälliger Effekt verwendet. Das MMRM berücksichtigte die Tage 8, 15, 22, 29, 36 und 43. b: Der p-Wert basiert auf dem Wald Test.							

Tabelle 4-72 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für standardisierte AUC der Änderung des MG-ADL bis Tag 43 (ANCOVA) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0003 (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]
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	0,45 (0,21)	0,47 (0,09)	0,50 [0,22; 0,77] 0,002	1,97 [0,62; 3,32]
Placebo	8	0,07 (0,07)	-0,02 (0,10)		
Eine LS-MW-Differenz > 0 zeigt einen Vorteil für Rozanolixizumab an.					
~: Äquivalenzdosis a: Es wurde eine ANCOVA mit Behandlung, Baseline MG-ADL, Region, Dauer der Behandlung (Tage) als feste Effekte und Patientin bzw. Patient als zufälliger Effekt verwendet.					

Tabelle 4-73 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für Änderung des MG-ADL (okuläre Items ausgeschlossen) zu Baseline, Tag 43 (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0009 (RS)

Studienarm	Baseline		Tag 43		Änderung zu Baseline	Vergleich gegen Placebo	
	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LS-MW (SE)	LS-MW-Differenz ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Hedges' g [95%-KI]
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	7,40 (3,21)	5	2,40 (3,36)	-4,78 (1,21)	-6,27 [-9,62; -2,93] 0,002	-2,02 [-3,42; -0,61]
Placebo	8	5,88 (3,14)	7	6,14 (3,93)	1,49 (1,27)		

Eine LS-MW-Differenz <0 zeigt einen Vorteil für Rozanolixizumab an.

~: Äquivalenzdosis
a: Es wurde ein MMRM mit Behandlung, Baseline MG-ADL (okuläre Items ausgeschlossen) und Region als feste Effekte, Behandlung/Tag als Interaktionsterm und die Patientin bzw. der Patient als zufälliger Effekt verwendet. Das MMRM berücksichtigte die Tage 8, 15, 22, 29, 36 und 43.
b: Der p-Wert basiert auf dem Wald Test.

Tabelle 4-74 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für standardisierte AUC der Änderung des MG-ADL (okuläre Items ausgeschlossen) bis Tag 43 (ANCOVA) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0003 (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]
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	0,52 (0,27)	0,53 (0,11)	0,52 [0,18; 0,86] 0,006	1,65 [0,36; 2,93]
Placebo	8	0,08 (0,09)	0,01 (0,12)		

Eine LS-MW-Differenz > 0 zeigt einen Vorteil für Rozanolixizumab an.

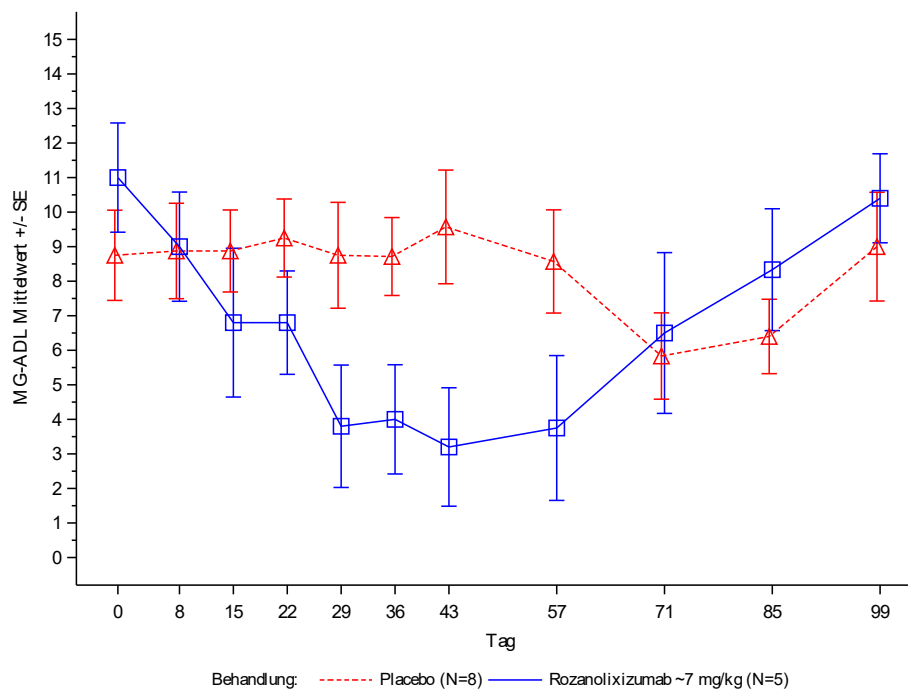
~: Äquivalenzdosis
a: Es wurde eine ANCOVA mit Behandlung, Baseline MG-ADL (okuläre Items ausgeschlossen), Region, Dauer der Behandlung (Tage) als feste Effekte und Patientin bzw. Patient als zufälliger Effekt verwendet.

Tabelle 4-75 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für Änderung des MG-ADL zu Baseline im Studienverlauf (OC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0003 (RS)

Messzeitpunkt	Rozanolixizumab ~7 mg/kg (N = 5)		Placebo (N = 8)	
	n	Änderung zu Baseline MW (SD)	n	Änderung zu Baseline MW (SD)
Visite 4 (Tag 8)	5	-2,0 (2,12)	8	0,1 (1,89)

Messzeitpunkt	Rozanolixizumab ~7 mg/kg (N = 5)		Placebo (N = 8)	
	n	Änderung zu Baseline MW (SD)	n	Änderung zu Baseline MW (SD)
Visite 5 (Tag 15)	5	-4,2 (3,03)	8	0,1 (1,36)
Visite 6 (Tag 22)	5	-4,2 (2,39)	8	0,5 (2,00)
Visite 8 (Tag 29)	5	-7,2 (3,49)	8	0,0 (3,42)
Visite 9 (Tag 36)	5	-7,0 (2,83)	7	0,4 (3,41)
Visite 10 (Tag 43)	5	-7,8 (3,42)	7	1,3 (4,35)
Visite 11 (Tag 57)	4	-7,0 (4,55)	7	0,3 (5,09)
Visite 12 (Tag 71)	4	-5,8 (5,19)	6	-3,0 (3,79)
Visite 13 (Tag 85)	3	-4,0 (2,00)	5	-1,4 (1,52)
Visite 14 (Studienende)	5	-0,6 (4,51)	7	0,7 (4,31)

~: Äquivalenzdosis
Eine negative Mittelwertdifferenz zu Baseline zeigt eine Verbesserung an.



~: Äquivalenzdosis

Abbildung 4-9 (Anhang): MG-ADL (MW +/- SE) im Studienverlauf (OC) – Studie MG0003 (RS)

Tabelle 4-76 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für MG-ADL = 0 oder 1 zu irgendeinem Zeitpunkt und einschließlich bis Studienende (OC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0003 (RS)

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	Absolute RD [95%-KI] p-Wert
MG-ADL = 0 oder 1					
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	2 (40,0)	12,14 [0,46; 323,25]	7,50 [0,43; 130,35]	0,36 [-0,06; 0,78]
Placebo	8	0 (0,0)	0,136	0,167	0,093
Ein OR > 1, ein RR > 1 sowie eine RD > 0 zeigt einen Vorteil für Rozanolixizumab.					
~: Äquivalenzdosis					

Anhang 4-H1.2: Myasthenia gravis Symptoms Patient-Reported Outcome – RCT

Tabelle 4-77 (Anhang): Ergebnisse (Sensitivitätsanalyse) für PRO MG Symptome Ansprechen im Studienverlauf (OC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0003 (RS)

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	Absolute RD [95%-KI] p-Wert
PRO MG Symptome ‚Muscle Weakness Fatigability‘ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)					
<i>Visite 4 (Tag 8)</i>					
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	3 (60,0)	10,50 [0,67; 165,12]	4,80 [0,67; 34,36]	0,48 [-0,01; 0,96]
Placebo	8	1 (12,5)	0,094	0,118	0,055
<i>Visite 5 (Tag 15)</i>					
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	5 (100)	28,60 [1,12; 731,59]	3,30 [1,12; 9,72]	0,64 [0,27; 1,01]
Placebo	8	2 (25,0)	0,042	0,030	< 0,001
<i>Visite 8 (Tag 29)</i>					
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	5 (100)	55,00 [1,86; 1622,71]	5,50 [1,25; 24,18]	0,75 [0,42; 1,08]
Placebo	8	1 (12,5)	0,020	0,024	< 0,001
<i>Visite 10 (Tag 43)</i>					
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	4 (80,0)	24,00 [1,14; 505,22]	5,60 [0,87; 36,22]	0,66 [0,22; 1,09]
Placebo	7	1 (14,3)	0,041	0,070	0,003
<i>Visite 12 (Tag 71)</i>					
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	4	3 (75,0)	6,00 [0,35; 101,57]	2,25 [0,63; 7,97]	0,42 [-0,15; 0,98]
Placebo	6	2 (33,3)	0,216	0,211	0,151
<i>Visite 14 (Studienende)</i>					
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	1 (20,0)	1,50 [0,07; 31,58]	1,40 [0,11; 17,45]	0,06 [-0,38; 0,49]
Placebo	7	1 (14,3)	0,806	0,806	0,809
PRO MG Symptome ‚Physical Fatigue‘ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)					
<i>Visite 4 (Tag 8)</i>					
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	3 (60,0)	4,50 [0,41; 49,63]	2,40 [0,59; 9,71]	0,35 [-0,17; 0,87]
Placebo	8	2 (25,0)	0,221	0,221	0,192

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

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	Absolute RD [95%-KI] p-Wert
<i>Visite 5 (Tag 15)</i>					
Rozanolixizu- mab ~7 mg/kg	5	4 (80,0)	6,67 [0,49; 91,33]	2,13 [0,79; 5,78]	0,43 [-0,06; 0,91]
Placebo	8	3 (37,5)	0,156	0,136	0,086
<i>Visite 8 (Tag 29)</i>					
Rozanolixizu- mab ~7 mg/kg	5	4 (80,0)	12,00 [0,80; 180,98]	3,20 [0,89; 11,48]	0,55 [0,09; 1,01]
Placebo	8	2 (25,0)	0,072	0,074	0,019
<i>Visite 10 (Tag 43)</i>					
Rozanolixizu- mab ~7 mg/kg	5	5 (100)	47,67 [1,60; 1422,78]	4,89 [1,13; 21,11]	0,73 [0,38; 1,08]
Placebo	7	1 (14,3)	0,026	0,033	< 0,001
<i>Visite 12 (Tag 71)</i>					
Rozanolixizu- mab ~7 mg/kg	4	2 (50,0)	5,00 [0,27; 91,52]	3,00 [0,39; 23,07]	0,33 [-0,24; 0,91]
Placebo	6	1 (16,7)	0,281	0,295	0,258
<i>Visite 14 (Studienende)</i>					
Rozanolixizu- mab ~7 mg/kg	5	0 (0,0)	0,20 [0,01; 5,20]	0,27 [0,02; 4,59]	-0,23 [-0,62; 0,16]
Placebo	7	2 (28,6)	0,338	0,369	0,252
PRO MG Symptome ‚Bulbäre Symptome‘ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)					
<i>Visite 4 (Tag 8)</i>					
Rozanolixizu- mab ~7 mg/kg	5	3 (60,0)	4,50 [0,41; 49,63]	2,40 [0,59; 9,71]	0,35 [-0,17; 0,87]
Placebo	8	2 (25,0)	0,221	0,221	0,192
<i>Visite 5 (Tag 15)</i>					
Rozanolixizu- mab ~7 mg/kg	5	4 (80,0)	28,00 [1,35; 580,62]	6,40 [0,97; 42,16]	0,68 [0,26; 1,09]
Placebo	8	1 (12,5)	0,031	0,053	0,002
<i>Visite 8 (Tag 29)</i>					
Rozanolixizu- mab ~7 mg/kg	5	4 (80,0)	12,00 [0,80; 180,98]	3,20 [0,89; 11,48]	0,55 [0,09; 1,01]
Placebo	8	2 (25,0)	0,072	0,074	0,019
<i>Visite 10 (Tag 43)</i>					
Rozanolixizu- mab ~7 mg/kg	5	4 (80,0)	24,00 [1,14; 505,22]	5,60 [0,87; 36,22]	0,66 [0,22; 1,09]
Placebo	7	1 (14,3)	0,041	0,070	0,003

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

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	Absolute RD [95%-KI] p-Wert
<i>Visite 12 (Tag 71)</i>					
Rozanolixizu- mab ~7 mg/kg	4	2 (50,0)	1,00 [0,08; 12,56]	1,00 [0,28; 3,54]	0,00 [-0,63; 0,63]
Placebo	6	3 (50,0)	1,000	1,000	1,000
<i>Visite 14 (Studienende)</i>					
Rozanolixizu- mab ~7 mg/kg	5	1 (20,0)	0,63 [0,04; 9,65]	0,70 [0,09; 5,76]	-0,09 [-0,57; 0,40]
Placebo	7	2 (28,6)	0,749	0,753	0,742
PRO MG Symptome ‚Respiratorische Symptome‘ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)					
<i>Visite 4 (Tag 8)</i>					
Rozanolixizu- mab ~7 mg/kg	5	2 (40,0)	1,11 [0,11; 10,99]	1,07 [0,26; 4,31]	0,03 [-0,52; 0,57]
Placebo	8	3 (37,5)	0,934	0,934	0,934
<i>Visite 5 (Tag 15)</i>					
Rozanolixizu- mab ~7 mg/kg	5	3 (60,0)	1,50 [0,16; 14,42]	1,20 [0,44; 3,25]	0,10 [-0,45; 0,65]
Placebo	8	4 (50,0)	0,739	0,733	0,736
<i>Visite 8 (Tag 29)</i>					
Rozanolixizu- mab ~7 mg/kg	5	4 (80,0)	4,00 [0,30; 53,47]	1,60 [0,70; 3,63]	0,30 [-0,19; 0,79]
Placebo	8	4 (50,0)	0,299	0,264	0,235
<i>Visite 10 (Tag 43)</i>					
Rozanolixizu- mab ~7 mg/kg	5	4 (80,0)	10,00 [0,65; 154,40]	2,80 [0,80; 9,78]	0,51 [0,03; 1,00]
Placebo	7	2 (28,6)	0,099	0,106	0,037
<i>Visite 12 (Tag 71)</i>					
Rozanolixizu- mab ~7 mg/kg	4	2 (50,0)	0,50 [0,04; 6,68]	0,75 [0,24; 2,33]	-0,17 [-0,79; 0,45]
Placebo	6	4 (66,7)	0,613	0,631	0,610
<i>Visite 14 (Studienende)</i>					
Rozanolixizu- mab ~7 mg/kg	5	1 (20,0)	0,19 [0,01; 2,66]	0,35 [0,05; 2,26]	-0,37 [-0,88; 0,14]
Placebo	7	4 (57,1)	0,218	0,274	0,152

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

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	Absolute RD [95%-KI] p-Wert
PRO MG Symptome ,Okuläre Symptome‘ Ansprechen (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)					
<i>Visite 4 (Tag 8)</i>					
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	1 (20,0)	0,75 [0,05; 11,31] 0,846	0,80 [0,10; 6,70] 0,848	-0,05 [-0,51; 0,41] 0,843
Placebo	8	2 (25,0)			
<i>Visite 5 (Tag 15)</i>					
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	4 (80,0)	12,00 [0,80; 180,98] 0,072	3,20 [0,89; 11,48] 0,074	0,55 [0,09; 1,01] 0,019
Placebo	8	2 (25,0)			
<i>Visite 8 (Tag 29)</i>					
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	4 (80,0)	28,00 [1,35; 580,62] 0,031	6,40 [0,97; 42,16] 0,053	0,68 [0,26; 1,09] 0,002
Placebo	8	1 (12,5)			
<i>Visite 10 (Tag 43)</i>					
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	4 (80,0)	45,00 [1,49; 1358,36] 0,028	12,00 [0,79; 182,77] 0,073	0,69 [0,30; 1,07] < 0,001
Placebo	7	0 (0,0)			
<i>Visite 12 (Tag 71)</i>					
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	4	2 (50,0)	5,00 [0,27; 91,52] 0,281	3,00 [0,39; 23,07] 0,295	0,33 [-0,24; 0,91] 0,258
Placebo	6	1 (16,7)			
<i>Visite 14 (Studienende)</i>					
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	2 (40,0)	10,71 [0,40; 287,84] 0,158	6,67 [0,39; 114,78] 0,193	0,35 [-0,07; 0,78] 0,105
Placebo	7	0 (0,0)			
Ein OR > 1, ein RR > 1 sowie eine RD > 0 zeigt einen Vorteil für Rozanolixizumab.					
~: Äquivalenzdosis					

Tabelle 4-78 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für Änderung des PRO MG Symptome ‚Muscle Weakness Fatigability‘ zu Baseline, Tag 43 (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0003 (RS)

Studienarm	Baseline		Tag 43		Änderung zu Baseline	Vergleich gegen Placebo	
	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LS-MW (SE)	LS-MW-Differenz ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Hedges' g [95%-KI]
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	71,67 (10,83)	5	24,44 (26,89)	-46,61 (9,70)	-52,92 [-77,56; -28,28] < 0,001	-2,41 [-3,91; -0,91]
Placebo	8	50,35 (30,15)	7	54,76 (27,44)	6,31 (8,35)		
Eine LS-MW-Differenz <0 zeigt einen Vorteil für Rozanolixizumab an.							
~: Äquivalenzdosis a: Es wurde ein MMRM mit Behandlung, Baseline PRO MG Symptome ‚Muscle Weakness Fatigability‘ und Region als feste Effekte, Behandlung/Tag als Interaktionsterm und die Patientin bzw. der Patient als zufälliger Effekt verwendet. Das MMRM berücksichtigte die Tage 8, 15, 29 und 43 (falls vorhanden). b: Der p-Wert basiert auf dem Wald Test.							

Tabelle 4-79 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für Änderung des PRO MG Symptome ‚Physical Fatigue‘ zu Baseline, Tag 43 (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0003 (RS)

Studienarm	Baseline		Tag 43		Änderung zu Baseline	Vergleich gegen Placebo	
	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LS-MW (SE)	LS-MW-Differenz ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Hedges' g [95%-KI]
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	56,67 (28,67)	5	20,67 (22,50)	-35,53 (9,61)	-29,16 [-56,31; -2,01] 0,050	-1,13 [-2,37; 0,10]
Placebo	8	51,88 (21,99)	7	54,52 (27,62)	-6,37 (10,65)		
Eine LS-MW-Differenz <0 zeigt einen Vorteil für Rozanolixizumab an.							
~: Äquivalenzdosis a: Es wurde ein MMRM mit Behandlung, Baseline PRO MG Symptome ‚Physical Fatigue‘ und Region als feste Effekte, Behandlung/Tag als Interaktionsterm und die Patientin bzw. der Patient als zufälliger Effekt verwendet. Das MMRM berücksichtigte die Tage 8, 15, 29 und 43 (falls vorhanden). b: Der p-Wert basiert auf dem Wald Test.							

Tabelle 4-80 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für Änderung des PRO MG Symptome ‚Bulbäre Symptome‘ zu Baseline, Tag 43 (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0003 (RS)

Studienarm	Baseline		Tag 43		Änderung zu Baseline	Vergleich gegen Placebo	
	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LS-MW (SE)	LS-MW-Differenz ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Hedges' g [95%-KI]
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	53,33 (16,83)	5	16,00 (23,85)	-35,66 (9,19)	-32,75 [-57,43; -8,07] 0,019	-1,39 [-2,67; -0,12]
Placebo	8	47,92 (31,27)	7	40,00 (23,57)	-2,92 (9,55)		
Eine LS-MW-Differenz <0 zeigt einen Vorteil für Rozanolixizumab an.							
~: Äquivalenzdosis a: Es wurde ein MMRM mit Behandlung, Baseline PRO MG Symptome ‚Bulbäre Symptome‘ und Region als feste Effekte, Behandlung/Tag als Interaktionsterm und die Patientin bzw. der Patient als zufälliger Effekt verwendet. Das MMRM berücksichtigte die Tage 8, 15, 29 und 43 (falls vorhanden). b: Der p-Wert basiert auf dem Wald Test.							

Tabelle 4-81 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für Änderung des PRO MG Symptome ‚Respiratorische Symptome‘ zu Baseline, Tag 43 (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0003 (RS)

Studienarm	Baseline		Tag 43		Änderung zu Baseline	Vergleich gegen Placebo	
	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LS-MW (SE)	LS-MW-Differenz ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Hedges' g [95%-KI]
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	42,22 (29,81)	5	11,11 (15,71)	-28,48 (8,65)	-39,67 [-62,27; -17,08] 0,003	-1,92 [-3,30; -0,54]
Placebo	8	47,22 (30,14)	7	47,62 (29,20)	11,20 (8,13)		
Eine LS-MW-Differenz <0 zeigt einen Vorteil für Rozanolixizumab an.							
~: Äquivalenzdosis a: Es wurde ein MMRM mit Behandlung, Baseline PRO MG Symptome ‚Respiratorische Symptome‘ und Region als feste Effekte, Behandlung/Tag als Interaktionsterm und die Patientin bzw. der Patient als zufälliger Effekt verwendet. Das MMRM berücksichtigte die Tage 8, 15, 29 und 43 (falls vorhanden). b: Der p-Wert basiert auf dem Wald Test.							

Tabelle 4-82 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für Änderung des PRO MG Symptome ‚Okuläre Symptome‘ zu Baseline, Tag 43 (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0003 (RS)

Studienarm	Baseline		Tag 43		Änderung zu Baseline	Vergleich gegen Placebo	
	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LS-MW (SE)	LS-MW-Differenz ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Hedges' g [95%-KI]
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	49,33 (18,01)	5	13,33 (13,33)	-32,85 (5,89)	-40,48 [-56,45; -24,51] < 0,001	-2,69 [-4,26; -1,12]
Placebo	8	45,00 (24,10)	7	46,67 (21,77)	7,62 (6,12)		

Eine LS-MW-Differenz < 0 zeigt einen Vorteil für Rozanolixizumab an.

~: Äquivalenzdosis
a: Es wurde ein MMRM mit Behandlung, Baseline PRO MG Symptome ‚Okuläre Symptome‘ und Region als feste Effekte, Behandlung/Tag als Interaktionsterm und die Patientin bzw. der Patient als zufälliger Effekt verwendet. Das MMRM berücksichtigte die Tage 8, 15, 29 und 43 (falls vorhanden).
b: Der p-Wert basiert auf dem Wald Test.

Tabelle 4-83 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für standardisierte AUC der Änderung des PRO MG Symptome ‚Muscle Weakness Fatigability‘ bis Tag 43 (ANCOVA) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0003 (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]
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	0,52 (0,26)	0,58 (0,11)	0,49 [0,16; 0,81] 0,006	1,65 [0,37; 2,94]
Placebo	8	0,08 (0,09)	0,09 (0,11)		

Eine LS-MW-Differenz > 0 zeigt einen Vorteil für Rozanolixizumab an.

~: Äquivalenzdosis
a: Es wurde eine ANCOVA mit Behandlung, Baseline PRO MG Symptome ‚Muscle Weakness Fatigability‘, Region, Dauer der Behandlung (Tage) als feste Effekte und Patientin bzw. Patient als zufälliger Effekt verwendet.

Tabelle 4-84 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für standardisierte AUC der Änderung des PRO MG Symptome ‚Physical Fatigue‘ bis Tag 43 (ANCOVA) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0003 (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]
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	0,49 (0,23)	0,49 (0,09)	0,28 [-0,03; 0,59] 0,076	0,94 [-0,23; 2,12]
Placebo	8	0,15 (0,17)	0,21 (0,12)		
Eine LS-MW-Differenz > 0 zeigt einen Vorteil für Rozanolixizumab an.					
~: Äquivalenzdosis a: Es wurde eine ANCOVA mit Behandlung, Baseline PRO MG Symptome ‚Physical Fatigue‘, Region, Dauer der Behandlung (Tage) als feste Effekte und Patientin bzw. Patient als zufälliger Effekt verwendet.					

Tabelle 4-85 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für standardisierte AUC der Änderung des PRO MG Symptome ‚Bulbäre Symptome‘ bis Tag 43 (ANCOVA) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0003 (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]
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	0,54 (0,30)	0,55 (0,11)	0,42 [0,08; 0,77] 0,020	1,32 [0,10; 2,55]
Placebo	8	0,11 (0,17)	0,13 (0,12)		
Eine LS-MW-Differenz > 0 zeigt einen Vorteil für Rozanolixizumab an.					
~: Äquivalenzdosis a: Es wurde eine ANCOVA mit Behandlung, Baseline PRO MG Symptome ‚Bulbäre Symptome‘, Region, Dauer der Behandlung (Tage) als feste Effekte und Patientin bzw. Patient als zufälliger Effekt verwendet.					

Tabelle 4-86 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für standardisierte AUC der Änderung des PRO MG Symptome ‚Respiratorische Symptome‘ bis Tag 43 (ANCOVA) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0003 (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]
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	4	0,56 (0,27)	0,54 (0,14)	0,33 [-0,09; 0,74] 0,108	0,97 [-0,32; 2,26]
Placebo	7	0,27 (0,15)	0,22 (0,14)		
Eine LS-MW-Differenz > 0 zeigt einen Vorteil für Rozanolixizumab an.					
~: Äquivalenzdosis a: Es wurde eine ANCOVA mit Behandlung, Baseline PRO MG Symptome ‚Respiratorische Symptome‘, Region, Dauer der Behandlung (Tage) als feste Effekte und Patientin bzw. Patient als zufälliger Effekt verwendet.					

Tabelle 4-87 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für standardisierte AUC der Änderung des PRO MG Symptome ‚Okuläre Symptome‘ bis Tag 43 (ANCOVA) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0003 (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]
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	0,47 (0,26)	0,47 (0,09)	0,38 [0,10; 0,66] 0,013	1,44 [0,20; 2,69]
Placebo	8	0,12 (0,13)	0,09 (0,10)		
Eine LS-MW-Differenz > 0 zeigt einen Vorteil für Rozanolixizumab an.					
~: Äquivalenzdosis a: Es wurde eine ANCOVA mit Behandlung, Baseline PRO MG Symptome ‚Okuläre Symptome‘, Region, Dauer der Behandlung (Tage) als feste Effekte und Patientin bzw. Patient als zufälliger Effekt verwendet.					

Tabelle 4-88 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für Änderung des PRO MG Symptome ‚Muscle Weakness Fatigability‘ zu Baseline im Studienverlauf (OC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0003 (RS)

Messzeitpunkt	Rozanolixizumab ~7 mg/kg (N = 5)		Placebo (N = 8)	
	n	Änderung zu Baseline MW (SD)	n	Änderung zu Baseline MW (SD)
Visite 4 (Tag 8)	5	-22,2 (14,43)	8	-2,4 (17,22)
Visite 5 (Tag 15)	5	-34,4 (18,28)	8	3,8 (21,36)
Visite 8 (Tag 29)	5	-48,3 (17,85)	8	3,1 (19,50)
Visite 10 (Tag 43)	5	-47,2 (19,93)	7	7,9 (30,32)
Visite 12 (Tag 71)	4	-25,7 (19,03)	6	-13,0 (17,00)
Visite 14 (Studienende)	5	-11,7 (4,56)	7	9,9 (26,49)

~: Äquivalenzdosis
Eine negative Mittelwertdifferenz zu Baseline zeigt eine Verbesserung an.

Tabelle 4-89 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für Änderung des PRO MG Symptome ‚Physical Fatigue‘ zu Baseline im Studienverlauf (OC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0003 (RS)

Messzeitpunkt	Rozanolixizumab ~7 mg/kg (N = 5)		Placebo (N = 8)	
	n	Änderung zu Baseline MW (SD)	n	Änderung zu Baseline MW (SD)
Visite 4 (Tag 8)	5	-12,7 (6,41)	8	-4,2 (18,84)
Visite 5 (Tag 15)	5	-21,7 (10,87)	8	-3,3 (21,55)
Visite 8 (Tag 29)	5	-31,7 (23,48)	8	-0,8 (24,41)
Visite 10 (Tag 43)	5	-36,0 (21,81)	7	4,0 (31,42)
Visite 12 (Tag 71)	4	-19,2 (28,43)	6	-7,2 (12,72)
Visite 14 (Studienende)	5	-1,7 (5,53)	7	1,4 (26,48)

~: Äquivalenzdosis
Eine negative Mittelwertdifferenz zu Baseline zeigt eine Verbesserung an.

Tabelle 4-90 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für Änderung des PRO MG Symptome ‚Bulbäre Symptome‘ zu Baseline im Studienverlauf (OC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0003 (RS)

Messzeitpunkt	Rozanolixizumab ~7 mg/kg (N = 5)		Placebo (N = 8)	
	n	Änderung zu Baseline MW (SD)	n	Änderung zu Baseline MW (SD)
Visite 4 (Tag 8)	5	-14,7 (13,46)	8	-5,0 (15,22)
Visite 5 (Tag 15)	5	-26,7 (17,80)	8	-1,7 (16,23)
Visite 8 (Tag 29)	5	-33,3 (18,10)	8	-2,1 (18,68)
Visite 10 (Tag 43)	5	-37,3 (19,06)	7	-1,4 (29,62)
Visite 12 (Tag 71)	4	-25,8 (28,33)	6	-17,2 (17,94)
Visite 14 (Studienende)	5	-10,0 (17,95)	7	5,7 (24,01)

~: Äquivalenzdosis
Eine negative Mittelwertdifferenz zu Baseline zeigt eine Verbesserung an.

Tabelle 4-91 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für Änderung des PRO MG Symptome ‚Respiratorische Symptome‘ zu Baseline im Studienverlauf (OC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0003 (RS)

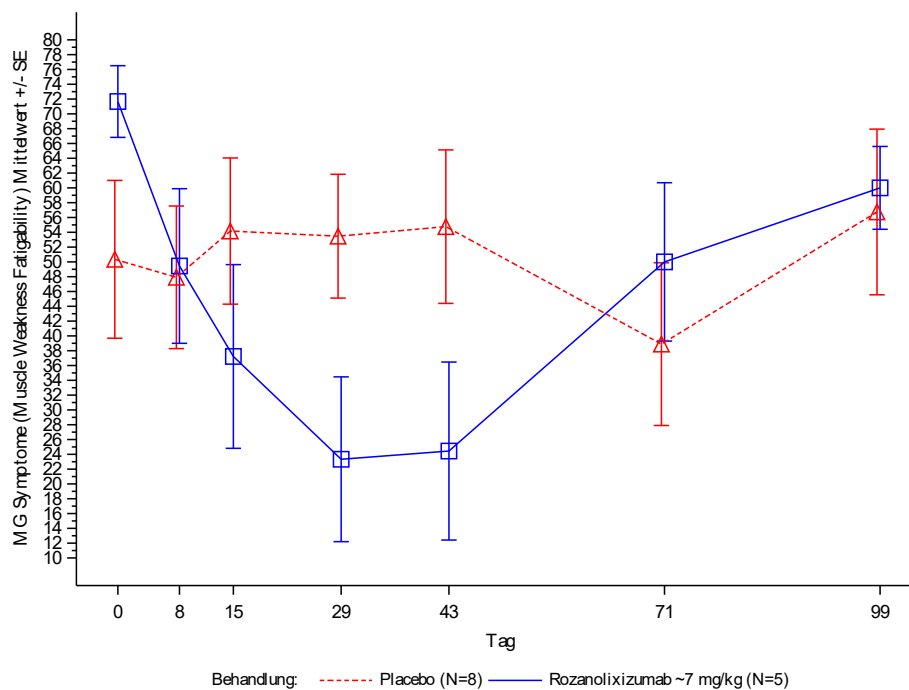
Messzeitpunkt	Rozanolixizumab ~7 mg/kg (N = 5)		Placebo (N = 8)	
	n	Änderung zu Baseline MW (SD)	n	Änderung zu Baseline MW (SD)
Visite 4 (Tag 8)	5	-15,6 (23,04)	8	-8,3 (22,02)
Visite 5 (Tag 15)	5	-22,2 (23,57)	8	-5,6 (30,86)
Visite 8 (Tag 29)	5	-26,7 (20,18)	8	-9,7 (26,85)
Visite 10 (Tag 43)	5	-31,1 (24,09)	7	0,0 (37,41)
Visite 12 (Tag 71)	4	-27,8 (29,40)	6	-24,1 (20,39)
Visite 14 (Studienende)	5	-6,7 (16,85)	7	-7,9 (33,16)

~: Äquivalenzdosis
Eine negative Mittelwertdifferenz zu Baseline zeigt eine Verbesserung an.

Tabelle 4-92 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für Änderung des PRO MG Symptome ‚Okuläre Symptome‘ zu Baseline im Studienverlauf (OC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0003 (RS)

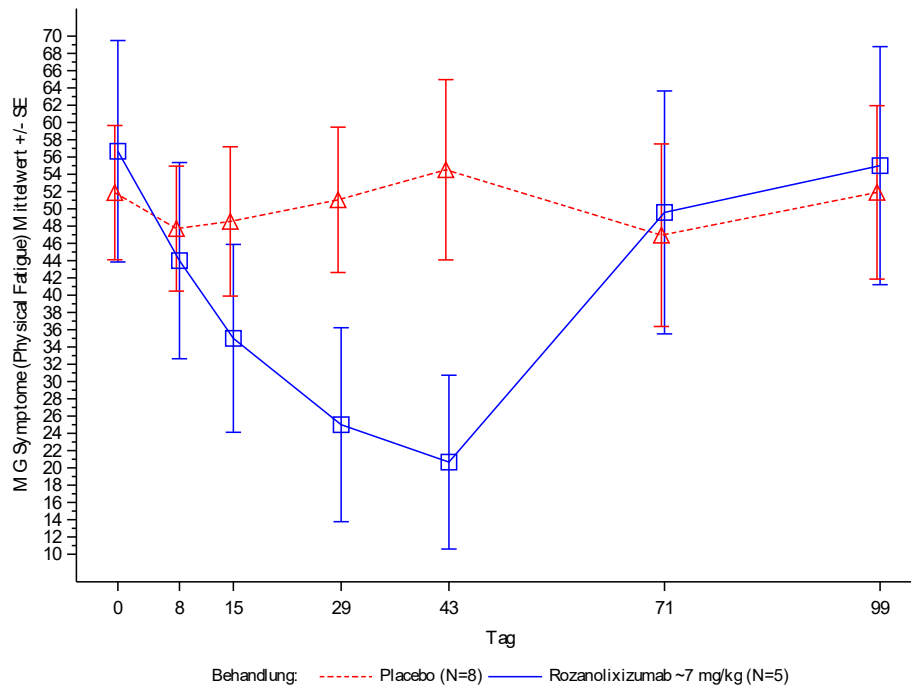
Messzeitpunkt	Rozanolixizumab ~7 mg/kg (N = 5)		Placebo (N = 8)	
	n	Änderung zu Baseline MW (SD)	n	Änderung zu Baseline MW (SD)
Visite 4 (Tag 8)	5	-6,7 (8,16)	8	-8,3 (20,08)
Visite 5 (Tag 15)	5	-21,3 (12,82)	8	-2,5 (22,52)
Visite 8 (Tag 29)	5	-33,3 (22,61)	8	3,3 (14,69)
Visite 10 (Tag 43)	5	-36,0 (21,40)	7	5,7 (19,41)
Visite 12 (Tag 71)	4	-21,7 (23,96)	6	-8,9 (19,17)
Visite 14 (Studienende)	5	-8,0 (27,24)	7	16,2 (22,40)

~: Äquivalenzdosis
Eine negative Mittelwertdifferenz zu Baseline zeigt eine Verbesserung an.



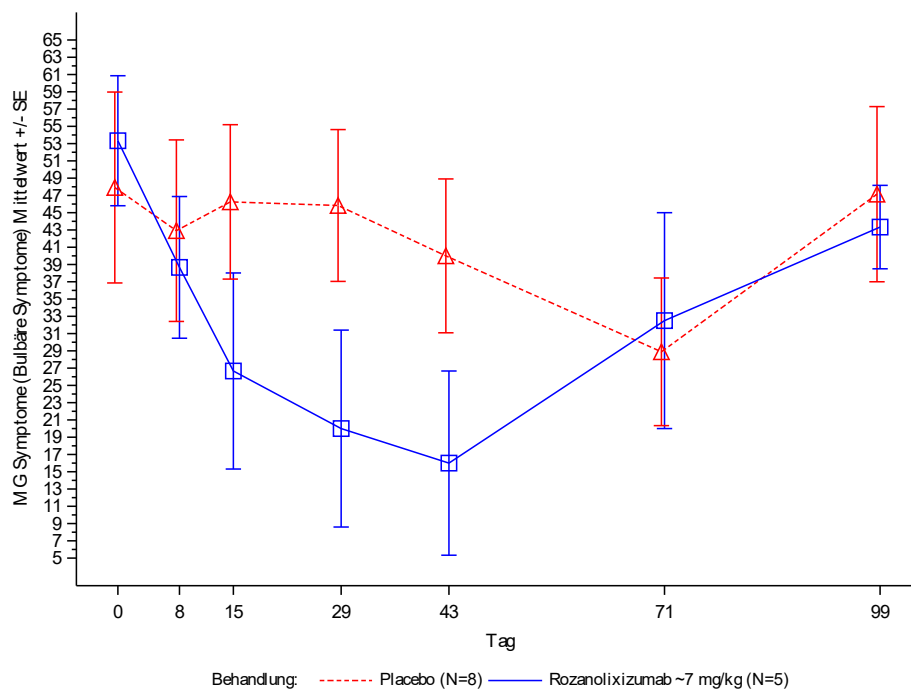
~: Äquivalenzdosis

Abbildung 4-10 (Anhang): PRO MG Symptome ‚Muscle Weakness Fatigability‘ (MW +/- SE) im Studienverlauf (OC) – Studie MG0003 (RS)



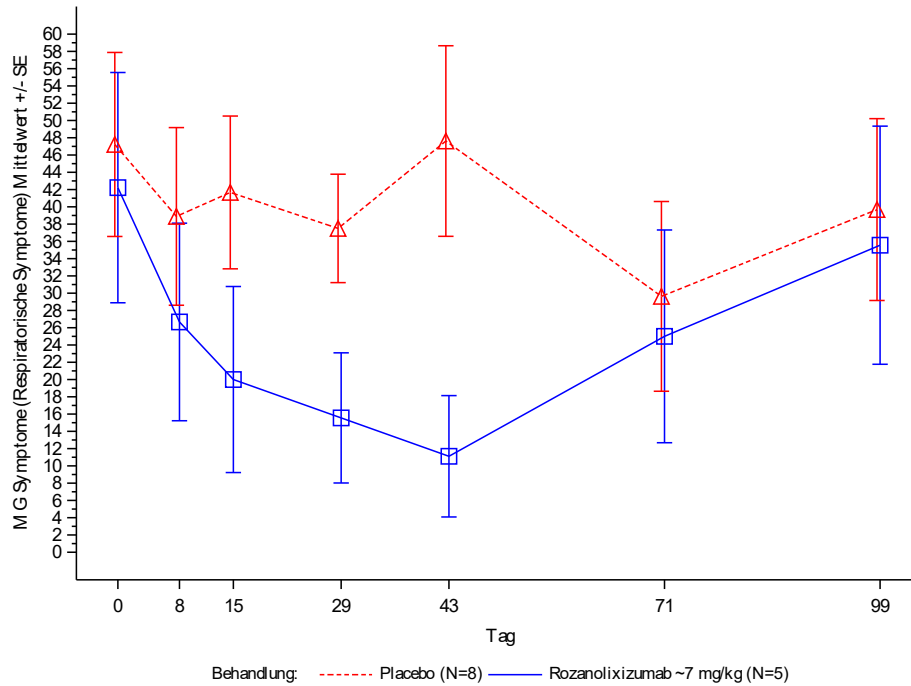
~: Äquivalenzdosis

Abbildung 4-11 (Anhang): PRO MG Symptome ‚Physical Fatigue‘ (MW +/- SE) im Studienverlauf (OC) – Studie MG0003 (RS)



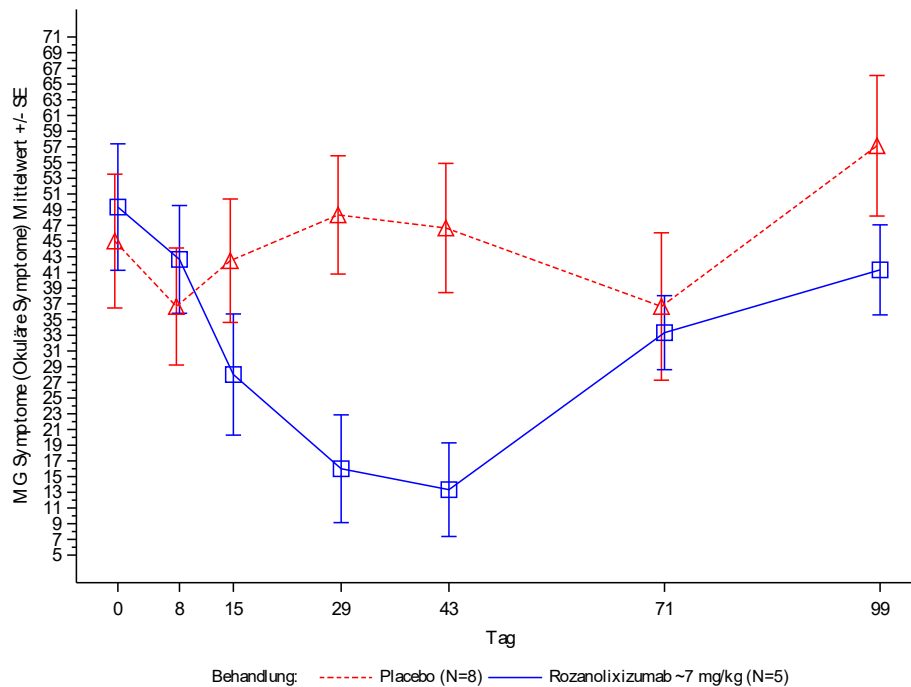
~: Äquivalenzdosis

Abbildung 4-12 (Anhang): PRO MG Symptome ‚Bulbäre Symptome‘ (MW +/- SE) im Studienverlauf (OC) – Studie MG0003 (RS)



~: Äquivalenzdosis

Abbildung 4-13 (Anhang): PRO MG Symptome ‚Respiratorische Symptome‘ (MW +/- SE) im Studienverlauf (OC) – Studie MG0003 (RS)



~: Äquivalenzdosis

Abbildung 4-14 (Anhang): PRO MG Symptome ‚Okuläre Symptome‘ (MW +/- SE) im Studienverlauf (OC) – Studie MG0003 (RS)

Anhang 4-H1.3: Euro-Quality of Life 5-Dimensions, 5-Level Visuelle Analogskala – RCT

Tabelle 4-93 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für Änderung der EQ-5D-5L VAS zu Baseline, Tag 43 (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0003 (RS)

Studienarm	Baseline		Tag 43		Änderung zu Baseline	Vergleich gegen Placebo	
	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LS-MW (SE)	LS-MW-Differenz ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Hedges' g [95%-KI]
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	57,00 (14,83)	5	83,00 (20,49)	23,25 (8,13)	31,20 [7,89; 54,51] 0,020	1,34 [0,11; 2,57]
Placebo	8	68,38 (15,53)	8	62,50 (18,13)	-7,94 (9,13)		
Eine LS-MW-Differenz >0 zeigt einen Vorteil für Rozanolixizumab an.							
~: Äquivalenzdosis							
a: Es wurde ein MMRM mit Behandlung, Baseline EQ-5D-5L und Region als feste Effekte und Behandlung/Tag als Interaktionsterme als feste Effekte und die Patientin bzw. der Patient als zufälliger Effekt verwendet. Das MMRM berücksichtigte den Tag 43.							
b: Der p-Wert basiert auf dem Wald Test.							

Anhang 4-H1.4: Ergänzend dargestellte Endpunkte: Patient Global Impression of Severity und Patient Global Impression of Change – RCT

Tabelle 4-94 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für PGI-S Ansprechen im Studienverlauf (OC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0003 (RS)

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	Absolute RD [95%-KI] p-Wert
PGI-S Ansprechen (Kategorie 1 oder 2)					
<i>Visite 5 (Tag 15)</i>					
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	3 (60,0)	10,50 [0,67; 165,12]	4,80 [0,67; 34,36]	0,48 [-0,01; 0,96]
Placebo	8	1 (12,5)	0,094	0,118	0,055
<i>Visite 8 (Tag 29)</i>					
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	4 (80,0)	24,00 [1,14; 505,22]	5,60 [0,87; 36,22]	0,66 [0,22; 1,09]
Placebo	7	1 (14,3)	0,041	0,070	0,003
<i>Visite 12 (Tag 71)</i>					
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	4	1 (25,0)	1,67 [0,07; 37,73]	1,50 [0,13; 17,67]	0,08 [-0,44; 0,60]
Placebo	6	1 (16,7)	0,761	0,760	0,766
<i>Visite 14 (Studienende)</i>					
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	0 (0,0)	0,39 [0,01; 11,76]	0,44 [0,02; 9,11]	-0,10 [-0,45; 0,25]
Placebo	7	1 (14,3)	0,603	0,611	0,571
PGI-S Ansprechen (Kategorie 1, 2 oder 3)					
<i>Visite 5 (Tag 15)</i>					
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	5 (100)	0,65 [0,01; 37,67]	0,97 [0,73; 1,30]	-0,03 [-0,29; 0,24]
Placebo	8	8 (100)	0,845	0,850	0,849
<i>Visite 8 (Tag 29)</i>					
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	5 (100)	2,54 [0,09; 75,77]	1,13 [0,75; 1,70]	0,10 [-0,25; 0,45]
Placebo	7	6 (85,7)	0,603	0,577	0,571
<i>Visite 12 (Tag 71)</i>					
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	4	4 (100)	0,69 [0,01; 41,78]	0,97 [0,68; 1,39]	-0,03 [-0,35; 0,30]
Placebo	6	6 (100)	0,870	0,874	0,873

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

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	Absolute RD [95%-KI] p-Wert
<i>Visite 14 (Studienende)</i>					
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	2 (40,0)	0,27 [0,02; 3,02] 0,290	0,56 [0,17; 1,81] 0,337	-0,31 [-0,86; 0,23] 0,261
Placebo	7	5 (71,4)			
Ein OR > 1, ein RR > 1 sowie eine RD > 0 zeigt einen Vorteil für Rozanolixizumab.					
~: Äquivalenzdosis					

Tabelle 4-95 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für PGI-C Ansprechen im Studienverlauf (OC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0003 (RS)

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	Absolute RD [95%-KI] p-Wert
PGI-C Ansprechen (Verbesserung gemäß Kategorie 1 oder 2)					
<i>Visite 5 (Tag 15)</i>					
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	3 (60,0)	23,80 [0,89; 633,56] 0,058	10,50 [0,65; 168,80] 0,097	0,53 [0,11; 0,95] 0,014
Placebo	8	0 (0,0)			
<i>Visite 8 (Tag 29)</i>					
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	4 (80,0)	45,00 [1,49; 1358,36] 0,028	12,00 [0,79; 182,77] 0,073	0,69 [0,30; 1,07] < 0,001
Placebo	7	0 (0,0)			
<i>Visite 12 (Tag 71)</i>					
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	4	1 (25,0)	0,67 [0,04; 11,29] 0,791	0,75 [0,10; 5,77] 0,795	-0,08 [-0,65; 0,48] 0,786
Placebo	6	2 (33,3)			
<i>Visite 14 (Studienende)</i>					
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	0 (0,0)	0,39 [0,01; 11,76] 0,603	0,44 [0,02; 9,11] 0,611	-0,10 [-0,45; 0,25] 0,571
Placebo	7	1 (14,3)			
PGI-C (Verbesserung gemäß Kategorie 1, 2 oder 3)					
<i>Visite 5 (Tag 15)</i>					
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	5 (100)	7,00 [0,29; 170,06] 0,234	1,50 [0,84; 2,66] 0,167	0,31 [-0,08; 0,69] 0,122
Placebo	8	5 (62,5)			

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

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	Absolute RD [95%-KI] p-Wert
<i>Visite 8 (Tag 29)</i>					
Rozanolixizu- mab ~7 mg/kg	5	5 (100)	14,14 [0,57; 352,02] 0,106	2,10 [0,92; 4,77] 0,077	0,48 [0,07; 0,89] 0,021
Placebo	7	3 (42,9)			
<i>Visite 12 (Tag 71)</i>					
Rozanolixizu- mab ~7 mg/kg	4	4 (100)	5,00 [0,18; 136,33] 0,345	1,40 [0,75; 2,61] 0,295	0,26 [-0,18; 0,70] 0,257
Placebo	6	4 (66,7)			
<i>Visite 14 (Studienende)</i>					
Rozanolixizu- mab ~7 mg/kg	5	1 (20,0)	0,33 [0,02; 4,74] 0,425	0,47 [0,07; 3,28] 0,452	-0,23 [-0,74; 0,28] 0,384
Placebo	7	3 (42,9)			
Ein OR > 1, ein RR > 1 sowie eine RD > 0 zeigt einen Vorteil für Rozanolixizumab.					
~: Äquivalenzdosis					

Anhang 4-H2: Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Myasthenia gravis Quality of Life 15 Items - Revised – RCT

Tabelle 4-96 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für Änderung des MG-QoL15r zu Baseline, Tag 43 (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0003 (RS)

Studienarm	Baseline		Tag 43		Änderung zu Baseline	Vergleich gegen Placebo	
	n	MW (SD)	n	MW (SD)	LS-MW (SE)	LS-MW-Differenz ^a [95%-KI] p-Wert ^b	Hedges' g [95%-KI]
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	18,20 (8,20)	5	7,40 (7,44)	-10,85 (2,29)	-12,51 [-19,09; -5,92] 0,002	-1,96 [-3,34; -0,57]
Placebo	8	16,50 (5,32)	7	16,43 (7,18)	1,66 (2,69)		
Eine LS-MW-Differenz <0 zeigt einen Vorteil für Rozanolixizumab an.							
~: Äquivalenzdosis							
a: Es wurde ein MMRM mit Behandlung, Baseline MG-QoL15r und Region als feste Effekte und Behandlung/Tag als Interaktionsterme als feste Effekte und die Patientin bzw. der Patient als zufälliger Effekt verwendet. Das MMRM berücksichtigte den Tag 43.							
b: Der p-Wert basiert auf dem Wald Test.							

Anhang 4-H3: Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse – RCT**Anhang 4-H3.1: Übersicht der unerwünschten Ereignisse – RCT**

Tabelle 4-97 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für UE differenziert nach Schweregrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0003 (SS)

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	Absolute RD [95%-KI] p-Wert
UE differenziert nach Schweregrad					
Milde UE					
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	1 (20,0)	4,50 [0,41; 49,63] 0,221	2,40 [0,59; 9,71] 0,221	0,35 [-0,17; 0,87] 0,192
Placebo	8	1 (12,5)			
Moderate UE					
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	1 (20,0)	1,75 [0,08; 36,29] 0,731	1,60 [0,13; 20,22] 0,730	0,08 [-0,34; 0,49] 0,739
Placebo	8	1 (12,5)			
Ein OR < 1, ein RR < 1 sowie eine RD < 0 zeigt einen Vorteil für Rozanolixizumab.					
~: Äquivalenzdosis					

Tabelle 4-98 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für UE, bei denen erkrankungsbezogene Ereignisse unberücksichtigt blieben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0003 (SS)

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	Absolute RD [95%-KI] p-Wert
UE (Gesamt)					
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	4 (80,0)	6,67 [0,49; 91,33] 0,156	2,13 [0,79; 5,78] 0,136	0,43 [-0,06; 0,91] 0,086
Placebo	8	3 (37,5)			
UE differenziert nach Schweregrad - Schwere UE					
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	0	1,55 [0,03; 89,96] 0,845	1,50 [0,03; 65,82] 0,844	0,03 [-0,24; 0,29] 0,849
Placebo	8	0			
SUE					
Rozanolixizumab ~7 mg/kg	5	0	1,55 [0,03; 89,96] 0,845	1,50 [0,03; 65,82] 0,844	0,03 [-0,24; 0,29] 0,849
Placebo	8	0			

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	Absolute RD [95%-KI] p-Wert
Ein OR < 1, ein RR < 1 sowie eine RD < 0 zeigt einen Vorteil für Rozanolixizumab.					
~: Äquivalenzdosis					

Anhang 4-H3.2: Detaildarstellung der unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT – RCT

Tabelle 4-99 (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 MG0003 (SS)

SOC PT	Rozanolixizu- mab ~7 mg/kg N = 5 n (%)	Placebo N = 8 n (%)
Keine Fälle		
~: Äquivalenzdosis		

Tabelle 4-100 (Anhang): Ergebnisse (ergänzende Auswertung) für Detaildarstellung der therapiebedingten UE nach SOC und PT mit $\geq 10\%$ Inzidenz an Patientinnen bzw. Patienten in mindestens einem Behandlungsarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MG0003 (SS)

SOC PT Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	Absolute RD [95%-KI] p-Wert
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Rozanolixizu- mab ~7 mg/kg	5	2 (40,0)	12,14 [0,46; 323,25]	7,50 [0,43; 130,35]	0,36 [-0,06; 0,78]
Placebo	8	0	0,136	0,167	0,093
Diarrhoe					
Rozanolixizu- mab ~7 mg/kg	5	2 (40,0)	12,14 [0,46; 323,25]	7,50 [0,43; 130,35]	0,36 [-0,06; 0,78]
Placebo	8	0	0,136	0,167	0,093
Schmerzen Oberbauch					
Rozanolixizu- mab ~7 mg/kg	5	1 (20,0)	5,67 [0,19; 169,54]	4,50 [0,22; 93,08]	0,19 [-0,18; 0,57]
Placebo	8	0	0,322	0,336	0,317

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

SOC PT Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	Absolute RD [95%-KI] p-Wert
Übelkeit					
Rozanolixizu- mab ~7 mg/kg	5	1 (20,0)	5,67 [0,19; 169,54] 0,322	4,50 [0,22; 93,08] 0,336	0,19 [-0,18; 0,57] 0,317
Placebo	8	0			
Erkrankungen des Nervensystems					
Rozanolixizu- mab ~7 mg/kg	5	1 (20,0)	1,75 [0,08; 36,29] 0,731	1,60 [0,13; 20,22] 0,730	0,08 [-0,34; 0,49] 0,739
Placebo	8	1 (12,5)			
Dysgeusie					
Rozanolixizu- mab ~7 mg/kg	5	0	0,45 [0,02; 13,41] 0,661	0,50 [0,02; 10,34] 0,667	-0,08 [-0,41; 0,25] 0,632
Placebo	8	1 (12,5)			
Kopfschmerzen					
Rozanolixizu- mab ~7 mg/kg	5	1 (20,0)	5,67 [0,19; 169,54] 0,322	4,50 [0,22; 93,08] 0,336	0,19 [-0,18; 0,57] 0,317
Placebo	8	0			
Ein OR < 1, ein RR < 1 sowie eine RD < 0 zeigt einen Vorteil für Rozanolixizumab.					
~: Äquivalenzdosis					