

Nutzenbewertung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a
Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

Wirkstoff: Rozanolixizumab

Neues Anwendungsgebiet: Myasthenia gravis

Datum der Veröffentlichung: 3. Juni 2024

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	8
Hintergrund.....	9
1 Fragestellung.....	10
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien	11
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung	11
2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie	12
2.3 Endpunkte	15
2.3.1 Mortalität.....	16
2.3.2 Morbidität.....	16
2.3.3 Lebensqualität	23
2.3.4 Sicherheit	24
2.3.5 Erhebungszeitpunkte	26
2.4 Statistische Methoden.....	26
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene	29
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie	31
3.1 Gesamtpopulation: Erwachsene mit gMG, die Anti-AChR-Antikörper-positiv oder Anti-MuSK-Antikörper-positiv sind	31
3.1.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation.....	31
3.1.2 Mortalität.....	34
3.1.3 Morbidität.....	35
3.1.4 Lebensqualität	40
3.1.5 Sicherheit	41
3.2 Teilpopulation: Erwachsene mit gMG, die Anti-MuSK-Antikörper-positiv sind	43
3.2.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation.....	43
3.2.2 Mortalität.....	45
3.2.3 Morbidität.....	46
3.2.4 Lebensqualität	51
3.2.5 Sicherheit	52
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse.....	54
4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Rozanolixizumab.....	54
4.2 Design und Methodik der Studie.....	55
4.3 Mortalität	57
4.4 Morbidität	57
4.5 Lebensqualität.....	59
4.6 Sicherheit	59
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	61

6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung	62
6.1 Gesamtpopulation: Erwachsene mit gMG, die Anti-AChR-Antikörper-positiv oder Anti-MuSK-Antikörper-positiv sind	62
6.2 Teilpopulation: Erwachsene mit gMG, die Anti-MuSK-Antikörper-positiv sind	64
Referenzen	66
Anhang	68

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis	11
Tabelle 2: Charakterisierung der Studie MG0003.....	12
Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie MG0003.....	14
Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention der Studie MG0003	14
Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie MG0003.....	15
Tabelle 6: Domänen des MG Symptoms PRO	18
Tabelle 7: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie MG0003	26
Tabelle 8: Verzerrungspotential der Studie MG0003	29
Tabelle 9: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie MG0003.....	30
Tabelle 10: Allgemeine Angaben; Studie MG0003, Gesamtpopulation	31
Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulation; Studie MG0003, ITT-Population (Gesamtpopulation).....	32
Tabelle 12: Verbesserung des MG-ADL-Scores um ≥ 4 Punkte zu Tag 43; Studie MG0003, ITT-Population (Gesamtpopulation).....	35
Tabelle 13: Verbesserung des MG Symptoms PRO zu Tag 43; Studie MG0003, ITT-Population (Gesamtpopulation).....	36
Tabelle 14: Verbesserung der EQ-5D-VAS um ≥ 15 Punkte zu Tag 43; Studie MG0003, ITT-Population (Gesamtpopulation).....	39
Tabelle 15: PGI-S Ansprechen (Kategorie 1 oder 2) zu Tag 99; Studie MG0003, ITT-Population (Gesamtpopulation).....	40
Tabelle 16: Verbesserung im PGI-C (Kategorie 1 oder 2) zu Tag 99; Studie MG0003, ITT-Population (Gesamtpopulation).....	40
Tabelle 17: Verbesserung des MG-QoL15r um ≥ 5 Punkte zu Tag 43; Studie MG0003, ITT-Population (Gesamtpopulation).....	40
Tabelle 18: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE; Studie MG0003, Sicherheitspopulation (Gesamtpopulation).....	41
Tabelle 19: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE ohne Krankheitsbezug; Studie MG0003, Sicherheitspopulation (Gesamtpopulation).....	41
Tabelle 20: UE mit Inzidenz ≥ 10 %; Studie MG0003, Sicherheitspopulation (Gesamtpopulation).....	42
Tabelle 21: Allgemeine Angaben; Studie MG0003, Teilpopulation	43
Tabelle 22: Charakterisierung der Studienpopulation; Studie MG0003, ITT-Population (Teilpopulation).....	43
Tabelle 23: Verbesserung des MG-ADL-Scores um ≥ 4 Punkte zu Tag 43; Studie MG0003, ITT-Population (Teilpopulation).....	46
Tabelle 24: Verbesserung des MG Symptoms PRO zu Tag 43; Studie MG0003, ITT-Population (Teilpopulation).....	47

Tabelle 25: Verbesserung der EQ-5D-VAS um ≥ 15 Punkte zu Tag 43; Studie MG0003, ITT-Population (Teilpopulation).....	50
Tabelle 26: PGI-S Ansprechen (Kategorie 1 oder 2) zu Tag 99; Studie MG0003, ITT-Population (Teilpopulation).....	51
Tabelle 27: Verbesserung im PGI-C (Kategorie 1 oder 2) zu Tag 99; Studie MG0003, ITT-Population (Teilpopulation).....	51
Tabelle 28: Verbesserung des MG-QoL15r um ≥ 5 Punkte zu Tag 43; Studie MG0003, ITT-Population (Teilpopulation).....	51
Tabelle 29: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE; Studie MG0003, Sicherheitspopulation (Teilpopulation).....	52
Tabelle 30: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE ohne Krankheitsbezug; Studie MG0003, Sicherheitspopulation (Teilpopulation).....	52
Tabelle 31: UE mit Inzidenz ≥ 10 %; Studie MG0003, Sicherheitspopulation (Teilpopulation).....	52
Tabelle 32: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie MG0003 (Gesamtpopulation).....	62
Tabelle 33: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie MG0003 (Teilpopulation).....	64
Tabelle 34: Verbesserung des MG-ADL-Scores um ≥ 4 Punkte zu Tag 99; Studie MG0003, ITT-Population (Gesamtpopulation).....	68
Tabelle 35: MMRM des MG-ADL-Scores zu Tag 43 im Vergleich zu Baseline; Studie MG0003, ITT-Population (Gesamtpopulation).....	68
Tabelle 36: Verbesserung des MG Symptoms PRO zu Tag 99; Studie MG0003, ITT-Population (Gesamtpopulation).....	69
Tabelle 37: MMRM des MG Symptoms PRO zu Tag 43 im Vergleich zu Baseline; Studie MG0003, ITT-Population (Gesamtpopulation).....	69
Tabelle 38: MMRM der EQ-5D-VAS zu Tag 43 im Vergleich zu Baseline; Studie MG0003, ITT-Population (Gesamtpopulation).....	71
Tabelle 39: MMRM des QMG zu Tag 43 im Vergleich zu Baseline; Studie MG0003, ITT-Population (Gesamtpopulation).....	72
Tabelle 40: MMRM des MG-QoL15r zu Tag 43 im Vergleich zu Baseline; Studie MG0003, ITT-Population (Gesamtpopulation).....	73
Tabelle 41: Verbesserung des MG-ADL um ≥ 4 Punkte zu Tag 99; Studie MG0003, ITT-Population (Teilpopulation).....	74
Tabelle 42: MMRM des MG-ADL-Score zu Tag 43 im Vergleich zu Baseline; Studie MG0003, ITT-Population (Teilpopulation).....	74
Tabelle 43: Verbesserung des MG Symptoms PRO zu Tag 99; Studie MG0003, ITT-Population (Teilpopulation).....	75
Tabelle 44: MMRM des MG Symptoms PRO zu Tag 43 im Vergleich zu Baseline; Studie MG0003, ITT-Population (Teilpopulation).....	75

Tabelle 45: MMRM der EQ-5D-VAS zu Tag 43 im Vergleich zu Baseline; Studie MG0003, ITT-Population (Teilpopulation).....	77
Tabelle 46: MMRM des QMG zu Tag 43 im Vergleich zu Baseline; Studie MG0003, ITT-Population (Teilpopulation).....	78
Tabelle 47: MMRM des MG-QoL15r zu Tag 43 im Vergleich zu Baseline; Studie MG0003, ITT-Population (Teilpopulation).....	79

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Veränderung des MG-ADL-Scores im Studienverlauf im Vergleich zu Baseline; Studie MG0003, ITT-Population (Gesamtpopulation).....	35
Abbildung 2:	Veränderung in der Domäne „Muskelschwäche/Muskelmüdigkeit“ des MG Symptoms PRO im Studienverlauf; Studie MG0003, ITT-Population (Gesamtpopulation).....	37
Abbildung 3:	Veränderung in der Domäne „Physische Müdigkeit“ des MG Symptoms PRO im Studienverlauf; Studie MG0003, ITT-Population (Gesamtpopulation).....	37
Abbildung 4:	Veränderung in der Domäne „Bulbäre Symptome“ des MG Symptoms PRO im Studienverlauf; Studie MG0003, ITT-Population (Gesamtpopulation).....	38
Abbildung 5:	Veränderung in der Domäne „Respiratorische Symptome“ des MG Symptoms PRO im Studienverlauf; Studie MG0003, ITT-Population (Gesamtpopulation).....	38
Abbildung 6:	Veränderung in der Domäne „Okulare Symptome“ des MG Symptoms PRO im Studienverlauf; Studie MG0003, ITT-Population (Gesamtpopulation).....	39
Abbildung 7:	Veränderung des MG-ADL-Scores im Studienverlauf im Vergleich zu Baseline; Studie MG0003, ITT-Population (Teilpopulation).....	46
Abbildung 8:	Veränderung in der Domäne „Muskelschwäche/Muskelmüdigkeit“ des MG Symptoms PRO im Studienverlauf; Studie MG0003, ITT-Population (Teilpopulation).....	48
Abbildung 9:	Veränderung in der Domäne „Physische Müdigkeit“ des MG Symptoms PRO im Studienverlauf; Studie MG0003, ITT-Population (Teilpopulation).....	48
Abbildung 10:	Veränderung in der Domäne „Bulbäre Symptome“ des MG Symptoms PRO im Studienverlauf; Studie MG0003, ITT-Population (Teilpopulation).....	49
Abbildung 11:	Veränderung in der Domäne „Respiratorische Symptome“ des MG Symptoms PRO im Studienverlauf; Studie MG0003, ITT-Population (Teilpopulation).....	49
Abbildung 12:	Veränderung in der Domäne „Okulare Symptome“ des MG Symptoms PRO im Studienverlauf; Studie MG0003, ITT-Population (Teilpopulation).....	50

Abkürzungsverzeichnis

AChR	Acetylcholin-Rezeptor
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ARD	Absolute Risikodifferenz
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D-VAS	Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
gMG	generalisierte Myasthenia gravis
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
KI	Konfidenzintervall
MG Symptoms PRO	Myasthenia Gravis Symptoms Patient Reported Outcome
MG-ADL	Myasthenia Gravis Activities of Daily Living
MGFA	Myasthenia Gravis Foundation of America
MG-QoL15r	Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item Scale – Revised
MMRM	Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen
MuSK	Muskelspezifische Tyrosinkinase
N	Anzahl
OR	Odds Ratio
PGI-C	Patient Global Impression of Change
PGI-S	Patient Global Impression of Severity
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QMG	Quantitative Myasthenia Gravis Score
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

Hintergrund

Rozanolixizumab ist zugelassen als Arzneimittel 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. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Bei Orphan Drugs erfolgt eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt.

Der G-BA bestimmt gemäß Kapitel 5 § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Rozanolixizumab zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der in Kapitel 5 § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Rozanolixizumab in seiner Sitzung am 28. Mai 2024 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 1. März 2024 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV)
- Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 3. Juni 2024 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Fragestellung

Rozanolixizumab (Rystiggo®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 30 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Die Bewertung bezieht sich auf folgende Indikation [19]:

Zusatzbehandlung zur Standardtherapie von generalisierter Myasthenia gravis (gMG) bei erwachsenen Patienten, die Antikörper-positiv bezüglich Anti-AChR (Acetylcholin-Rezeptor) oder Anti-MuSK (Muskelspezifische Tyrosinkinase) sind.

Gemäß Fachinformation ist die zulassungskonforme Dosierung abhängig vom Körpergewicht.

Körpergewicht	≥ 35 bis < 50 kg	≥ 50 bis < 70 kg	≥ 70 bis < 100 kg	≥ 100 kg
Wöchentliche Dosierung (mg)	280 mg	420 mg	560 mg	840 mg
Wöchentliche Dosis (ml)	2 ml	3 ml	4 ml	6 ml

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studiennummer	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung	Ausschlussgrund
Studie zum Wirkstoff				
MG0003 ¹⁾	Ja	Ja	Ja	-

¹⁾ Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR.

Abkürzungen: EPAR: European Public Assessment Report; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

Die für die Nutzenbewertung herangezogene Studie entspricht derjenigen Studie, auf der die Einschätzungen des pU zum Zusatznutzen basiert. In der Nutzenbewertung werden, basierend auf den Unterlagen des pU, eine Gesamtpopulation „Erwachsene mit gMG, die Anti-AChR-Antikörper-positiv oder Anti-MuSK-Antikörper-positiv sind“ und eine Teilpopulation „Erwachsene mit gMG, die Anti-MuSK-Antikörper-positiv sind“ abgebildet.

Zur Nutzenbewertung für Rozanolixizumab herangezogene Unterlagen

- Dossier des pU zu Rozanolixizumab zur Gesamtpopulation (M4A) [17]
- Dossier des pU zu Rozanolixizumab zur Teilpopulation (M4B) [18]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [7]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie MG0003 [13,14,15]
- Post-hoc-Analyseplan [12]
- Zusatzauswertungen [16]
- Fachinformation zu Rozanolixizumab [19]

2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie

Die Nutzenbewertung von Rozanolixizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet basiert auf der Zulassungsstudie MG0003. Die Studie und die Intervention werden in Tabelle 2 und Tabelle 4 charakterisiert. Die Durchführung der Studie war für Personen, die Anti-AChR-Antikörper positiv sind, sowie die relevante Teilpopulation der Personen, die Anti-MuSK-Antikörper positiv sind, identisch. Deshalb wird in Kapitel 2 nicht zwischen den beiden Populationen unterschieden und diese gemeinsam dargestellt.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie MG0003

Charakteristikum	Beschreibung
Design und Studienablauf	<p>Design Randomisierte, doppelt-verblindete, placebokontrollierte Phase-III-Studie mit drei parallelen Behandlungsgruppen im 1:1:1-Zuteilungsverhältnis bei an gMG erkrankten Personen mit moderaten bis schweren Symptomen (MGFA II–IVa). Die Studie beinhaltete ein adaptives Design mit einer geplanten Zwischenanalyse.¹⁾ Randomisierung stratifiziert nach MuSK- sowie AChR-Antikörperstatus zu Baseline (positiv vs. negativ).</p> <p>Studienablauf <u>Gesamtstudiendauer: 18 Wochen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening-Periode (1 bis 28 Tage) • Behandlungsperiode (6 Wochen) • Verblindete Beobachtungsphase (8 Wochen) <p>Die Studie ist zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung abgeschlossen.</p>
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene ≥ 18 Jahre (nur Japan: ≥ 20 Jahre). • gMG-Diagnose zum Screening (Visite 1). • Positiver serologischer Nachweis auf AChR- oder MuSK-Antikörper zum Screening. • MGFA-Krankheitsklassifikation II bis IVa zum Screening. • MG-ADL-Score ≥ 3 Punkte (mit ≥ 3 Punkten aus einem nicht-okularen Symptom) und QMG-Score ≥ 11 Punkte zum Screening und zu Baseline. • Prüfpersonal zieht Patientin/Patienten für eine zusätzliche Behandlung mit intravenösen Immunglobulinen oder Plasmapherese in Betracht. • Gewicht ≥ 35 kg zum Screening. <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwere Schwäche der oropharyngealen oder respiratorischen Muskulatur (definiert als Grad 3 auf der MG-ADL-Skala). • Medizinische oder psychiatrische Anomalien nach Einschätzung des Prüfpersonals. • Klinisch relevante Infektion innerhalb von 6 Wochen vor der ersten Verabreichung eines Studienmedikaments. • Bekannte Tuberkulose oder hohes Risiko eine Tuberkulose zu entwickeln, latente Tuberkulose, aktuell bestehende oder vorherige nicht-tuberkulöse mykobakterielle Infektion. • Bestehender oder in der Historie vorliegender IgA-Mangel. • 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. • Vorherige Thymektomie innerhalb von 6 Monaten vor Baseline oder ein Thymom, welches eine Chemo- und/oder Radiotherapie vor dem Screening erforderte. • Vorherige aktive gastrointestinale Erkrankungen.

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Aktuelle bestehende nicht-stabile Leber- oder Gallenerkrankung, definiert durch das Vorhandensein von Aszites, Enzephalopathie, Koagulopathie, Hypoalbuminämie, Ösophagus- oder Magenvarizen, anhaltende Gelbsucht oder Zirrhose. • Vorherige Suizidversuche oder in den letzten 6 Monaten aufgetretene Suizidgedanken, erhoben durch eine positive Antwort auf die Fragen 4 oder 5 der C-SSRS. • Folgende wesentliche Laborparameter: <ul style="list-style-type: none"> ○ Gesamt-IgG-Serumspiegel $\leq 5,5$ g/l ○ Absolute Neutrophilenzahl < 1.500 Zellen/mm³ ○ Klinisch bedeutsamer 12-Kanal-EKG-Befund ○ Eingeschränkte Nierenfunktion < 45 ml/min/1,73 m²
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten	<p>Gescreent gesamt: N = 300 Randomisiert/Eingeschlossen: N = 200 Rozanolixizumab ~7 mg/kg: n = 66 Rozanolixizumab ~10 mg/kg: n = 67²⁾ Placebo: n = 67</p>
Ort und Zeitraum der Durchführung; Datenschnitte	<p>Studienzentren 81 Zentren in Nordamerika, Taiwan, Japan und Europa.</p> <p>Studienzeitraum</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erste Person, erste Visite: 18.06.2019 • Letzte Person, letzte Visite 17.09.2021
Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Primärer Endpunkt Änderung im MG-ADL-Score zu Tag 43 im Vergleich zu Baseline.</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung des MGC zu Tag 43 im Vergleich zu Baseline. • Änderung im QMG zu Tag 43 im Vergleich zu Baseline. • Änderung in den Domänen „Muskelschwäche/Muskelmüdigkeit“, „Physische Müdigkeit“ und „Bulbäre Symptome“ des MG Symptoms PRO zu Tag 43 im Vergleich zu Baseline • Anzahl Personen mit einer ≥ 2-Punkte-Reduktion im MG-ADL-Score zu Tag 43 im Vergleich zu Baseline. • PGI-S und PGI-C. • Änderung im MG-QoL15r zu Tag 43 im Vergleich zu Baseline. • Änderung im EQ-5D-5L zu Tag 43 im Vergleich zu Baseline. • Änderung im MGII zu den Visiten im Vergleich zu Baseline. • Notfallmedikation. • Unerwünschte Ereignisse.

¹⁾ Die Studie wurde ohne vorzeitige Beendigung aufgrund von Überlegenheit, aber einer möglichen Anpassung zum Zeitpunkt der Zwischenanalyse (Stichprobengröße, Behandlungsarme), geplant. Wenn die Zwischenanalyse die Fortführung der Studie ergibt („Testing for Futility“ erfolgreich), soll die „beste Dosierung“ für Stufe 2 der Studie verwendet werden. Eine Fallzahlanpassung wird durchgeführt, um eine bedingte Power von 90 % (oder die höchst mögliche prädefinierte Fallzahlinflation) basierend auf dem in Stufe 1 gesehenen Effekt zu erreichen. Die statistische Entscheidungsprozedur zur Dosisselektion für Stufe 2 konnte durch die Einschätzung des Independent Data Monitoring Committee revidiert werden.

²⁾ Für diese Dosierung liegt keine Zulassung vor und sie wird daher für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Abkürzungen: AChR: Acetylcholin-Rezeptor; C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5-Dimension 5-Level; gMG: generalisierte Myasthenia gravis; IgG: Immunglobulin G; MG Symptoms PRO: Myasthenia Gravis Symptoms Patient Reported Outcome; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MGC: Myasthenia Gravis Composite; MGFA: Myasthenia Gravis Foundation of America; MGII: Myasthenia Gravis Impairment Index; MG-QoL15r: Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item Scale – Revised; MuSK: Muskelspezifische Tyrosinkinase; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; QMG: Quantitative Myasthenia Gravis Score.

Protokolländerungen

Es wurden 4 Änderungen des Originalprotokolls vom 22.02.2019 vorgenommen.

Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie MG0003

Amendment	Wesentliche Änderungen
Amendment 1 vom 30.10.2019 (Anzahl eingeschlossener Personen unbekannt)	<ul style="list-style-type: none"> • Einschluss des sekundären Endpunkts „Muskelschwäche/Muskelmüdigkeit“ mittels MG Symptoms PRO zu Tag 43 im Vergleich zu Baseline. • Ausschluss der Erhebung des Werts und der Änderung im Mehrkomponenten-Score des MG Symptoms PRO zu jeder geplanten Erhebung der Behandlungs- und Beobachtungsphase. • Anpassen der durchschnittlich erwarteten Fallzahl durch angepasste Dosisselektionskriterien. Wahrscheinlichkeit für „Stopping for Futility“ wurde geändert.
Amendment 2 vom 04.03.2020 (Anzahl eingeschlossener Personen unbekannt)	Konkretisierung von Ein- und Ausschlusskriterien hinsichtlich IgA-Level und vorheriger Splenektomie.
Amendment 3 vom 29.07.2020 (Anzahl eingeschlossener Personen unbekannt)	<ul style="list-style-type: none"> • Konkretisierung des Einschlusskriteriums MG-ADL-Score ≥ 3 Punkte ohne okulare Symptome. • Adjustierung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) von < 60 ml/min/1,73 m² zu < 45 ml/min/1,73m².
Amendment 4 vom 23.02.2021 (Anzahl eingeschlossener Personen unbekannt)	Konkretisierung, dass Personen, die eine Notfalltherapie erhalten haben, bis zum Ende der Beobachtungsphase nachbeobachtet werden müssen.

Abkürzungen: IgA: Immunglobulin A; MG Symptoms PRO: Myasthenia Gravis Symptoms Patient Reported Outcome; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living.

Charakterisierung der Intervention

Die Intervention wird als Zusatzbehandlung zur Standardbehandlung verabreicht.

Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention der Studie MG0003

Intervention	Kontrolle
Rozanolixizumab ~7 mg/kg¹⁾ Rozanolixizumab, subkutane Injektion, einmal wöchentlich, gewichtsabhängige Dosierungen: <ul style="list-style-type: none"> • 280 mg bei einem Gewicht < 50 kg • 420 mg bei einem Gewicht ≥ 50 bis < 70 kg • 560 mg bei einem Gewicht ≥ 70 bis < 100 kg • 840 mg bei einem Gewicht ≥ 100 kg 	Placebo Placebo, subkutane Injektion (0,9%-ige wässrige Natriumchloridlösung), einmal wöchentlich, Darreichung an Rozanolixizumab angepasst.
Nicht erlaubte Begleitmedikation Eine Begleitbehandlung mit Biologika (einschl. Rituximab), Ciclophosphamid, Pimecrolimus, IPP-201101 (Lupuzor™), Immunadsorption und Vincaalkaloide (Vincristin, Vinblastin) war nicht erlaubt. Falls dennoch erforderlich, sollte eine Einnahme der ausgeschlossenen Begleitmedikamente mit dem Sponsor besprochen und entschieden werden, ob eine Studienteilnahme für die Person möglich ist.	

Intervention	Kontrolle
Erlaubte Begleitmedikation Eine Begleitbehandlungen mit oralem Kortikosteroid, Methotrexat, Mycophenolat-Mofetil, Ciclosporin, Azathioprin, Cholinesterase-Inhibitor und Tacrolimus in der jeweiligen im Protokoll definierten Dosierungen war erlaubt. Eine Begleitbehandlung mit medizinischem Cannabidiol und medizinischem Marihuana nach Verordnung war in allen Ländern, außer in Japan, erlaubt. Die Verabreichung einer Begleitmedikation, die die neuromuskulären Verbindungen einschränken könnte, war nach Einschätzung des Prüfpersonals möglich (bspw. Botulinumtoxin).	

¹⁾ Für die Dosierung Rozanolixizumab ~ 10 mg/kg liegt keine Zulassung vor. Der Studienarm mit dieser Dosierung wird für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel werden die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ergänzend wurden eigene Recherchen durchgeführt. Alle Endpunkte der eingeschlossenen Studien (siehe Tabelle 2) wurden einer Prüfung unterzogen. Endpunkte, die in der nachfolgenden Tabelle nicht gelistet sind, wurden weder vom pU noch im Rahmen der Nutzenbewertung als patientenrelevant bzw. bewertungsrelevant eingestuft. Tabelle 5 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar. Die Endpunktbewertung gilt für die Gesamtpopulation und für die Teilpopulation.

Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie MG0003

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
Todesfälle	Mortalität	Ja	Ja
MG-ADL ¹⁾	Morbidität	Ja	Ja
MG Symptoms PRO		Ja	Ja
QMG		Nein	Nein ²⁾
EQ-5D-VAS		Ja	Ja
Notfalltherapie		Ja	Nein
PGI-S		Ergänzend	Ja
PGI-C		Ergänzend	Ergänzend
MG-QoL15r	Lebensqualität	Ja	Ja
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja

¹⁾ Primärer Endpunkt.

²⁾ Der Endpunkt wird aus Transparenzgründen im Anhang dargestellt.

Abkürzungen: EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension; MG Symptoms PRO: Myasthenia Gravis Symptoms Patient Reported Outcome; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MG-QoL15r: Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item Scale – Revised; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; pU: pharmazeutischer Unternehmer; QMG: Quantitative Myasthenia Gravis Score.

2.3.1 Mortalität

Todesfälle

Der Endpunkt „Todesfälle“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die Anzahl verstorbener Personen wurde im Rahmen der Sicherheitserhebungen erfasst (siehe Endpunkte zur Sicherheit).

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) sind Todesfälle ein patientenrelevanter Endpunkt.

Validität

Die Validität des Endpunkts „Todesfälle“ wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits im Anwendungsgebiet Myasthenia gravis bewertet und die Validierung des Endpunkts ist auf das vorliegende Anwendungsgebiet übertragbar.

2.3.2 Morbidität

MG-ADL

Der Endpunkt „MG-ADL“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der „Myasthenia Gravis Activities of Daily Living“ (MG-ADL) ist ein 8 Items umfassender, selbst-berichteter Fragebogen, der die Symptomatik (6 Items) der generalisierten Myasthenia gravis und deren Auswirkungen auf die Aktivitäten des täglichen Lebens (2 Items) erfassen soll. Die einzelnen Items sind in Werten von 0 bis 3 skaliert; 0 stellt dabei keine und 3 eine starke Symptomatik oder Beeinträchtigung dar. Durch Aufsummieren der Einzelitems resultiert ein MG-ADL-Gesamtscore von 0 bis 24, wobei höhere Werte eine höhere Symptomlast implizieren. Die erhobenen Items sind: Sprechen; Kauen; Schlucken; Atmen; Haare kämmen oder Zähne putzen; Aufstehen von einem Stuhl; Vorkommen von Doppelbildern; Hängende Augenlider. Für die Erhebung werden keine unterstützenden Instrumente benötigt. Die Erhebung des Fragebogens soll vor jeglicher weiteren Untersuchung und ohne Unterstützung durch Dritte durchgeführt werden. Der Bezugszeitraum wird mit 7–30 Tage angegeben.

Der MG-ADL wurde als primärer Endpunkt präspezifiziert. Nähere Details zur kontinuierlichen statistischen Auswertung finden sich in Kapitel 2.4. Eine kontinuierliche Auswertung war zum Ende der Behandlungsphase (Tag 43 bzw. Visite 10) vorgesehen.

Das Ansprechen ist als eine Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Tag 43 (Ende der Behandlungsphase) gegenüber Baseline für die Auswertungen im Rahmen der Nutzenbewertungen post hoc definiert worden.

Im Falle fehlender Daten werden folgende Regeln angewandt:

- Wenn 1 oder 2 Items nicht beantwortet werden, wird die Gesamtpunktzahl durch Imputation der fehlenden Items mit dem Durchschnittswert der verbleibenden Items zur jeweiligen Visite ermittelt.
- Wenn mehr als 2 Items fehlen, wird die Gesamtpunktzahl für die jeweilige Visite nicht berechnet.

Bewertung

Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar. Der MG-ADL wurde teilweise aus dem QMG abgeleitet, einer aus 13 Items bestehenden, linearen Skala. Für die Erhebung werden keine unterstützenden Instrumente benötigt. Das Scoring sollte durch einen ausgebildeten und zertifizierten Auswerter erfolgen. Der Fragebogen liegt den Studienunterlagen bei.

Patientenrelevanz

Die einzelnen Items des MG-ADL werden als patientenrelevant erachtet. Aufgrund der kurzen Nachbeobachtungsdauer und der Operationalisierung als einmaliges Ansprechen, ist es möglich, dass der Therapiekontext auch unter Berücksichtigung des fluktuierenden Verlaufs der Erkrankung und der patientenindividuell möglichen Gabe weiterer Behandlungszyklen zusätzlich zur Standardtherapie [19] nicht ausreichend erfasst ist. Deshalb wird die Patientenrelevanz des Endpunkts insgesamt als unklar eingestuft.

Validität

Die Validität des Endpunkts „MG-ADL“ wurde in einem vorherigen Nutzenbewertungsverfahren im Anwendungsgebiet Myasthenia gravis eingeschränkt bewertet. Detaillierte Informationen zur Fragebogenentwicklung liegen nicht vor und die Einbindung von Patientinnen und Patienten in den Entwicklungsprozess ist nicht dokumentiert. Die Inhaltsvalidität des Fragebogens erscheint vor diesem Hintergrund fraglich. Der MG-ADL ist jedoch ein etabliertes Instrument und wird regelhaft in klinischen Studien eingesetzt [8,9,20]. Für den Endpunkt ergeben sich zudem Überschneidungen mit den Endpunkten „QMG“ und „MG Symptoms PRO“, wobei letzterer die Krankheitssymptomatik der Myasthenia gravis detaillierter erfasst als der MG-ADL. Wegen der Erhebung von ähnlichen Aspekten des MG Symptoms PRO und des MG-ADL ist eine augenscheinliche Inhaltsvalidität möglicherweise gegeben. Es kann von einer Doppelerfassung für die meisten krankheitsspezifischen Symptome ausgegangen werden. Auf Basis der vorliegenden Unterlagen kann eine formale Validität des Endpunkts nicht nachgewiesen werden.

Der pU hat post hoc eine Verbesserung, d. h. eine Verringerung, um ≥ 4 Punkte (entsprechend 15 % der Skalenspannweite) festgelegt. Die Relevanzschwelle von 15 % der Skalenspannweite wird als adäquat angesehen. Nachfolgend werden die Post-hoc-Auswertungen mit einer einmaligen Veränderung um ≥ 4 Punkte dargestellt. Aufgrund des fluktuierenden Verlaufs der Erkrankung werden die kontinuierliche Auswertung zu Tag 43 sowie die Responderanalysen zu Tag 99 (im Anhang) ergänzend berichtet.

MG Symptoms PRO

Der Endpunkt „MG Symptoms PRO“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der „Myasthenia Gravis Symptoms Patient Reported Outcome“ (MG Symptoms PRO) ist ein selbstberichteter Fragebogen zur Erfassung indikationsspezifischer Symptome in der Indikation Myasthenia gravis. Der MG Symptoms PRO erfasst mit insgesamt 42 Items 5 Domänen:

Tabelle 6: Domänen des MG Symptoms PRO

Domäne	Items	Skalierung	Score-Reichweite	Rücklaufquote ¹⁾
Okulare Symptome	1–5	4-Punkt-Likert-Skala	0–15	4
Bulbäre Symptome	6–15	4-Punkt-Likert-Skala	0–30	7
Respiratorische Symptome	16–18	4-Punkt-Likert-Skala	0–9	3
Physische Müdigkeit	19–33	5-Punkt Likert-Skala	0–60	11
Muskelschwäche/Muskelmüdigkeit	34–42	5-Punkt Likert-Skala	0–36	7

¹⁾ Mindestanzahl an beantworteten Fragen, um einen Score für diese Domäne ableiten zu können.

Der Bezugszeitraum des Fragebogens beträgt 7 Tage. Es wird ein zweistufiges Scoring-System beschrieben, bei dem die Item-Antworten sowie die Vollständigkeit der Antworten in der jeweiligen Domäne berücksichtigt werden, sodass ein Score zwischen 0 bis 100 erreicht werden kann. Ein höherer Wert deutet auf eine häufigere und schwerwiegendere Symptomatik hin.

Der pU stellt für die Nutzenbewertung Post-hoc-Responderanalysen unter Verwendung eines Schwellenwerts von ≥ 15 dar, welches 15 % der Skalenspannweite entspricht. Eine kontinuierliche Auswertung war zum Ende der Behandlungsphase (Tag 43 bzw. Visite 10) vorgesehen.

Bewertung

Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar. Der Fragebogen und das Scoring Manual liegen den Studienunterlagen bei [10].

Patientenrelevanz

Die Erfassung der Krankheitssymptomatik mittels MG Symptoms PRO wird als patientenrelevant erachtet. Aufgrund der kurzen Nachbeobachtungsdauer und der Operationalisierung als einmaliges Ansprechen ist es möglich, dass der Therapiekontext, auch unter Berücksichtigung des fluktuierenden Verlaufs der Erkrankung und der patientenindividuell möglichen Gabe weiterer Behandlungszyklen zusätzlich zur Standardtherapie [19], nicht ausreichend erfasst ist. Deshalb wird die Patientenrelevanz des Endpunkts insgesamt als unklar eingestuft.

Validität

Es liegen detaillierte Informationen zur Fragebogenentwicklung und dessen Validierung vor. Die genaue Vorgehensweise zur Item-Generierung wurde von Cleanthous et al. (2021) [6] publiziert. Zur Erstellung wurde ein zweistufiges „Mixed Methods Psychometrics“ (MMP) unter Einbezug von insgesamt 103 Betroffenen und klinischen Experten angewendet, welches qualitative und quantitative Methoden beinhaltet. Das Alter der interviewten Personen war recht fortgeschritten (Mittelwert Stufe 1: 64,2 Jahre; Spannweite: 26–85 Jahre), sodass der Fragebogen möglicherweise nicht die Symptomlast von allen Altersgruppen vollständig abdeckt.

Die Domänen mit den wenigsten Items („Okulare Symptome“ und „Respiratorische Symptome“) zeigen die geringste bzw. keine berichtete Reliabilität, während die Domäne „Physische Müdigkeit“ die höchste Reliabilität zeigt (Cronbachs alpha: 0,95).

Aufgrund der vom pU vorgelegten Evidenz zur Entwicklung des Fragebogens und der psychometrischen Gütekriterien wird der Fragebogen / das Instrument „MG Symptoms PRO“ insgesamt als ausreichend valide für das vorliegende Anwendungsgebiet bewertet.

Für den Endpunkt ergeben sich zudem Überschneidungen mit den Endpunkten „MG-ADL“ und „QMG“, wobei der MG Symptoms PRO die Krankheitssymptomatik der generalisierten Myasthenia gravis deutlich detaillierter erfasst als der MG-ADL und der QMG. Somit kann von einer Doppelerfassung für die meisten krankheitsspezifischen Symptome ausgegangen werden.

Die vom pU post hoc definierte Relevanzschwelle von 15 % der Skalenspannweite wird als adäquat angesehen. Die Responderanalysen zu Tag 43 werden nachfolgend dargestellt. Aufgrund des fluktuierenden Verlaufs der Erkrankung werden die kontinuierliche Auswertung zu Tag 43 sowie die Responderanalysen zu Tag 99 (im Anhang) ergänzend berichtet.

QMG

Der Endpunkt „QMG“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht unmittelbarer Patientenrelevanz nicht berücksichtigt. Der Endpunkt wird aus Transparenzgründen im Anhang dargestellt.

Operationalisierung

Beschreibung

Beim „Quantitative Myasthenia Gravis Score“ (QMG) [2] handelt sich um einen durch die Ärztin / den Arzt berichteten Fragebogen basierend u. a. auf Untersuchungen mit Spirometer, Dynamometer, Goniometer und anderen Hilfsmitteln zur quantitativen Testung spezifischer Muskelgruppen zur Beurteilung der Gliedmaßen-Funktion. Der QMG umfasst 13 Items zur Messung der Ausdauer bzw. Ermüdbarkeit, die den wechselhaften Charakter der Krankheit berücksichtigen. Die Items umfassen:

- Augen- und Gesichtsbewegungen: Ptosis; Diplopie; Faziale Muskeln (Orbicularis-oculi-Schwäche).
- Schlucken einer halben Tasse Wasser.
- Sprache.
- Kraft der Gliedmaßen: Griffstärke (2 Items); Armausdauer (2 Items); Beinausdauer (2 Items); Nackenbeugeausdauer.
- Forcierte Vitalkapazität.

Die Punktzahl für jedes Item reicht von 0 („keine Schwäche“) bis 3 („Schwäche“), wobei die Gesamtpunktzahl zwischen 0 und 39 liegt; d. h. eine höhere Punktzahl bedeutet eine schwerere Erkrankung. Die Gesamtpunktzahl ergibt sich aus der Summe der Antworten auf jedes einzelne Item.

Eine Veränderung der Gesamtpunktzahl um 3 Punkte wird in der Studie MG0003 als klinisch relevant angesehen.

Im Falle fehlender Daten werden folgende Regeln angewandt:

- Wenn 1 oder 2 Items nicht beantwortet werden, wird die Gesamtpunktzahl durch Imputation der fehlenden Items mit dem Durchschnittswert der verbleibenden Items zur jeweiligen Visite ermittelt.
- Wenn mehr als 2 Items fehlen, wird die Gesamtpunktzahl für die jeweilige Visite nicht berechnet.

Für die Bewertung der QMG-Skala befolgte das Prüfpersonal die Anweisungen im QMG-Handbuch der Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA). Das klinische Personal musste zudem eine Schulung zur Bewertung des QMG-Scores der Studienteilnehmenden absolvieren.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Es zeigen sich ähnliche Erhebungen mit dem MG-ADL. Der MG-ADL wurde teilweise aus dem QMG abgeleitet.

Patientenrelevanz und Validität

Der QMG misst neben krankheitsspezifischen Eigenschaften wie Muskelstärke, Vitalkapazität und Ausdauer auch Funktionen wie Schlucken von Wasser und die Sprache. Zudem ist der Fragebogen im vorliegenden Anwendungsgebiet ein in der klinischen Versorgung etabliertes Messinstrument zur fortlaufenden Beurteilung der Krankheitsaktivität und -schwere sowie des Therapieansprechens [3,4]. Das Instrument ist ein durch das ärztliche Studienpersonal berichtetes Instrument. Da der direkte Patientenbezug dadurch nicht gegeben ist, wird der QMG als nicht unmittelbar patientenrelevant betrachtet.

Der Endpunkt wurde bereits in einem vorherigen Nutzenbewertungsverfahren im selben Anwendungsgebiet bewertet und wird aus Transparenzgründen im Anhang dargestellt. Aufgrund der kurzen Nachbeobachtungsdauer und der Operationalisierung als einmaliges Ansprechen ist es möglich, dass der Therapiekontext, auch unter Berücksichtigung des fluktuierenden Verlaufs der Erkrankung und der patientenindividuell möglichen Gabe weiterer Behandlungszyklen zusätzlich zur Standardtherapie [19], nicht ausreichend erfasst ist. Deshalb wird die Patientenrelevanz des Endpunkts insgesamt als unklar eingestuft.

Für den Endpunkt ergeben sich zudem Überschneidungen mit den Endpunkten „MG-ADL“ und „MG Symptoms PRO“, wobei der MG Symptoms PRO die Krankheitssymptomatik der generalisierten Myasthenia gravis deutlich detaillierter erfasst als der MG-ADL und der QMG. Somit kann von einer Doppelerfassung für die meisten krankheitsspezifischen Symptome ausgegangen werden.

In der Studie MG003 wird eine Veränderung der Gesamtpunktzahl um 3 Punkte als klinisch relevant angesehen. Zur Validierung dieser Schwelle wird nicht ausgeführt. Eine relevante Veränderung entsprechend $\geq 15\%$ der Skalenspannweite entspräche einer Veränderung der Gesamtpunktzahl um ≥ 6 Punkte. Der pU hat den Endpunkt im Nutzendossier als nicht bewertungsrelevant angesehen; entsprechende Responderanalysen liegen somit nicht vor. Dargestellt werden die kontinuierlichen Auswertungen zum QMG im Anhang der Nutzenbewertung.

EQ-5D-VAS

Der Endpunkt „EQ-5D-VAS“ wird für die Nutzenbewertung herangezogen.

Operationalisierung

Beschreibung

Die visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension (EQ-5D-VAS) erfasst die Selbsteinschätzung des allgemeinen Gesundheitszustands. Die/Der Studienteilnehmende bewerteten den Gesundheitszustand auf einer vertikalen Skala, deren Punktwerte von 100 („Denkbar bester Gesundheitszustand“) bis 0 („Denkbar schlechtester Gesundheitszustand“) bezeichnet sind. Im Post-hoc-Analyseplan wird eine Relevanzschwelle von 15 % definiert.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Validität

Die EQ-5D-VAS wird als valide und reliabel zur Einschätzung des allgemeinen Gesundheitszustands angesehen. Eine Relevanzschwelle von 15 % der Skalenspannweite wird als adäquat angesehen.

Notfalltherapie

Der Endpunkt „Notfalltherapie“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die Gabe einer Notfalltherapie (intravenöse Immunglobuline, Plasmapherese) konnte nach Ermessen des Prüfpersonals zum Zeitpunkt einer Studienvisite eingeleitet werden. Diese sollte im Zusammenhang mit einer Verschlechterung des klinischen Zustands oder einem höheren Risiko für eine myasthene Krise einer Patientin / eines Patienten verabreicht werden. Laut SAP war eine Krankheitsverschlechterung bspw. als eine Erhöhung des MG-ADL um 2 Punkte oder eine Erhöhung des QMG um 3 Punkte definiert. Der Endpunkt wurde erfasst durch eine „Ja“-Antwort im Case Report Form zur Begleitmedikation und wurde bis zum Studienende (Visite 14) erhoben.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Die Einnahme einer Notfallmedikation stellt per se kein patientenrelevantes Ereignis dar. Auf Basis der vorliegenden Unterlagen ist unklar, welches Ereignis (Veränderung eines PRO, Ermessen des Prüfpersonals) zu der Gabe einer Notfallmedikation im Rahmen der Behandlungsphase führte.

Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

PGI-S

Der Endpunkt „PGI-S“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der „Patient Global Impression of Severity“ (PGI-S) ist ein selbstberichteter Fragebogen zur Erfassung der Schwere der gMG-bezogenen Gesamtsymptome. In der vorliegenden Operationalisierung besteht der PGI-S aus einem Item „Wie würden Sie ihre MG-Symptome während der vergangenen Woche beschreiben?“; die Einschätzung erfolgt auf einer 5-stufigen-Skala:

- keine Symptome
- milde Symptome
- moderate Symptome
- stark Symptome
- sehr starke Symptome

Für die Auswertungen wurde ein „PGI-S Ansprechen“ definiert (Erreichen der Kategorie 1 („keine Symptome“) oder 2 („milde Symptome“)). Diese werden für die Nutzenbewertung herangezogen.

Bewertung

Die Operationalisierung ist eingeschränkt nachvollziehbar. Es liegen keine Ergebnisse zum Behandlungsende (Visite 10) vor, sondern nur zum Studienende (Visite 14).

Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Die Validität des Endpunkts „PGI-S“ wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits bewertet und wird im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet als valide eingeschätzt.

PGI-C

Der Endpunkt „PGI-C“ wird in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.

Operationalisierung*Beschreibung*

Der „Patient Global Impression of Change“ (PGI-C) ist ein selbstberichteter Fragebogen, der in der vorliegenden Operationalisierung die Veränderung der Symptome der Myasthenia gravis zum Zeitpunkt der Erfassung gegenüber Baseline vor erstmaliger Einnahme der Studienmedikation anhand 7 Items beschreibt:

- sehr große Verbesserung
- große Verbesserung
- geringe Verbesserung
- keine Änderung
- geringe Verschlechterung
- große Verschlechterung
- sehr große Verschlechterung

Bewertung

Die Operationalisierung ist eingeschränkt nachvollziehbar. Es liegen keine Ergebnisse zum Behandlungsende (Visite 10) vor, sondern nur zum Studienende (Visite 14).

Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Bei der rückwirkenden Einschätzung einer Veränderung müssen die befragten Personen in der Lage sein, sowohl ihren gegenwärtigen Zustand als auch ihren Ausgangszustand zu quantifizieren und daraus eine mentale Subtraktion durchzuführen. Dies scheint jedoch nicht möglich zu sein. Stattdessen wird bei dieser Abschätzung größtenteils der gegenwärtige Gesundheitszustand erfasst. Auch sind Erkrankungen mit hoher Symptomvariabilität besonders anfällig für diese Form der Verzerrung, dem Recall Bias. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird davon ausgegangen, dass durch den PGI-C im Vergleich zum PGI-S keine wesentlichen, zusätzlichen Informationen generiert werden. Da die Erhebung des PGI-S als valider eingeschätzt wird und durch diesen Endpunkt ähnliche Symptome erhoben werden, wird in der vorliegenden Konstellation der PGI-C ergänzend dargestellt.

2.3.3 Lebensqualität

MG-QoL15r

Der Endpunkt „MG-QoL15r“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der „Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item Scale – Revised“ (MG-QoL15r) dient der Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Indikation Myasthenia gravis. Beim MG-QoL15r handelt sich um eine verkürzte Version des „Myasthenia Gravis Quality Of Life“, um eine schnellere und leichter interpretierbare Erfassung zu ermöglichen. Der MG-QoL15r erfasst/umfasst das psychische Wohlbefinden und die soziale Aktivität. Der MG-QoL15r erhebt die Wahrnehmung einer Patientin / des Patienten hinsichtlich des Ausmaßes und der Unzufriedenheit bezüglich gMG-bedingter Funktionsstörungen. Das Instrument ist patientenberichtet und verfügt über 15 Items, die mit einer Ausprägung zwischen 0 und 2 (3 Antwortmöglichkeiten) bewertet werden können. Der Gesamtwert kann zwischen 0 und 30 Punkten liegen, wobei höhere Werte für eine stärkere Beeinträchtigung des psychischen und sozialen Wohlbefindens sprechen. Die Fragen werden den 4 Themengebieten „Mobilität“ (9 Items), „Symptome“ (3 Items), „Allgemeines Wohlbefinden“ (1 Item) und „Emotionales Wohlbefinden“ (2 Items) zugeordnet. Für Personen, die nicht lesen und schreiben können, können die Fragen von einer Pflegeperson ausgefüllt werden. In diesem Fall sollte die Pflegeperson die Fragen laut vorlesen (ohne eine persönliche Interpretation oder Erklärung zu geben) und die genaue Antwort der Patientin / des Patienten dokumentieren. Sollte eine Person in Rente sein und diese Rente nicht im Zusammenhang mit der Myasthenia-gravis-Erkrankung stehen, sollte die Frage, ob die Myasthenia-gravis-Erkrankung den Job/Beschäftigungsstatus beeinträchtigen würde mit „not at all“ beantworten. Der Fragebogen erhebt die gesundheitsbezogene Lebensqualität über die letzten Wochen. Der pU stellt für die Nutzenbewertung Responderanalysen unter Verwendung eines Schwellenwerts von ≥ 5 Punkten dar, was 15 % der Skalenspannweite entspricht.

Bewertung

Die Operationalisierung ist überwiegend nachvollziehbar. Es ist unklar, ob Studienteilnehmende den Zeitraum seit der letzten Visite bewerten oder einen größeren Zeitraum, da das Instrument die gesundheitsbezogene Lebensqualität über die letzten Wochen erfasst.

Patientenrelevanz

Beim MG-QoL15r handelt es sich um einen krankheitsspezifischen Fragebogen für Personen mit generalisierter Myasthenia gravis zur Erhebung der krankheitsspezifischen Lebensqualität. Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen. Aufgrund der kurzen Nachbeobachtungsdauer und der Operationalisierung als einmaliges Ansprechen ist es möglich, dass der Therapiekontext, auch unter Berücksichtigung des fluktuierenden Verlaufs der Erkrankung, nicht ausreichend erfasst ist. Deshalb wird die Patientenrelevanz als unklar eingestuft.

Validität

Die Validität des MG-QoL15r wurde in einem vorherigen Nutzenbewertungsverfahren im Anwendungsgebiet Myasthenia gravis bereits bewertet und als validiert angesehen. Aufgrund des fluktuierenden Verlaufs der Erkrankung werden die kontinuierliche Auswertung zu Tag 43 sowie die Responderanalysen zu Tag 99 (im Anhang) ergänzend berichtet.

2.3.4 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Als ein unerwünschtes Ereignis (UE) ist jedes medizinische Ereignis definiert, welches im zeitlichen Zusammenhang mit der Studienmedikation auftritt, wobei aber nicht notwendigerweise ein kausaler Zusammenhang besteht. Ein UE kann jedes nachteilige und unbeabsichtigte Zeichen (einschließlich eines abnormalen Laborwerts), Symptom oder jede Erkrankung, jede neue Erkrankung oder Verschlechterung einer bereits bestehenden Krankheit (in Art, Häufigkeit oder Schwere) sein. Abnormale Laborwerte sollten nur gemeldet werden, wenn sie als klinisch bedeutsam beurteilt vom Prüfpersonal beurteilt worden sind. Die UE wurden einer der beiden Beobachtungsphasen zugeordnet:

- Behandlungsphase: UE zum Zeitpunkt der Gabe der Prüfintervention bis zu 7 Tage nach letzter Dosis.
- Beobachtungsphase: Ab 7. Tag nach letzter Dosis der Prüfintervention bis zu 8 Wochen nach Erhalt der letzten Dosis.

Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) war definiert als jedes UE, das

- tödlich ist,
- lebensbedrohend ist,
- eine stationäre Behandlung oder eine Verlängerung der stationären Behandlung erforderlich macht,
- zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität führt,
- mit kongenitalen Anomalien oder Geburtsfehlern einhergeht oder
- ein anderes wichtiges medizinisches Ereignis ist, das die Patientin / den Patienten gefährdet oder Maßnahmen zur Vermeidung eines der genannten Vorfälle erforderlich macht.

UE wurden nach „Medical Dictionary for Regulatory Activities“ (MedDRA), Version 24.0, kodiert und nach den „Common Terminology Criteria for Adverse Events“ (CTCAE), Version 5.0, des National Cancer Institute (NCI) klassifiziert.

Sollte eine Klassifizierung anhand des Leitfadens nicht möglich sein, so erfolgte diese anhand folgender Kategorien:

- Mild: Ein Ereignis, welches leicht zu ertragen ist und minimale Beeinträchtigung erzeugt ohne die täglichen Aktivitäten einzuschränken.
- Moderat: Ein Ereignis, welches höhere Unannehmlichkeiten bereitet und die täglichen Aktivitäten einschränkt.
- Schwer: Ein Ereignis, welches normale tägliche Aktivitäten verhindert.

Für die Studie MG0003 wurden folgende UE als „Adverse Events of Focus“ präspezifiziert:

- Kopfschmerzen
- Magen-Darm-Störungen
- Überempfindlichkeitsstörungen
- Allergische Reaktion
- Infektionen
- Auswirkungen auf die Niere
- Erkrankungen der Leber im Zusammenhang mit der Studienmedikation

Der pU legt eine zusätzliche Auswertung unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Als „Potentiell erkrankungsbezogene Preferred Terms“ wurden im Post-hoc-Analyseplan definiert:

- Doppeltsehen
- Brustkorbschmerz; Ermüden
- Rückenschmerzen; Flankenschmerz; Muskuläre Schwäche; Brustschmerzen, die Skelettmuskulatur betreffend; Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems; Myalgie
- Myasthenia gravis; Myasthene Krise
- Angst

Folgende UE konnten zu einem Abbruch der Studienmedikation führen:

- Erkrankung, die eine Exposition mit Rozanolixizumab verhindert.
- Behandlung mit intravenösen Immunglobulinen oder Plasmapherese.
- Schwerwiegende Infektion, die eine Hospitalisierung erfordert.
- Schwerwiegende allergische Reaktion.
- SUE des Preferred Terms „Kopfschmerzen“.
- Positive Testung auf eine Tuberkulose-Infektion.

Bewertung

Die Operationalisierung ist im Wesentlichen nachvollziehbar. Einige der ausgewählten „Adverse Events of Focus“ sind nicht deutlich voneinander zu unterscheiden (bspw. Brustkorbschmerz und Brustschmerzen). Die vorgelegte Auswertung unter Nichtberücksichtigung der krankheitsbezogenen Ereignisse wird als adäquat angesehen. Die Vollständigkeit ist nicht beurteilbar.

Patientenrelevanz

Das Auftreten von UE ist patientenrelevant. Die Patientenrelevanz von Laborparametern ist unklar.

Validität

Die Erhebung der UE wird als valide bewertet. Auf Basis der vorliegenden Informationen kann eine Doppelerfassung der spezifizierten Preferred Terms nicht ausgeschlossen werden.

2.3.5 Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte findet sich in Tabelle 7.

Die Erhebung zu Visite 10 (Tag 43) stellt das Behandlungsende dar. Visite 14 zu Tag 99 ist das definierte Beobachtungsende im Rahmen der klinischen Studie.

Tabelle 7: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie MG0003

Studienvisite (Tag) Endpunkt	V1 Screening (-28 bis -1)	V2 Baseline (1)	V3 (3)	V4 (8)	V5 (15)	V6 (22)	V7 (24)	V8 (29)	V9 (36)	V10 (43)	V12 (71)	V14 (99)
Todesfälle	kontinuierlich											
MG-ADL ¹⁾	x	x		x	x	x		x	x	x	x	x
MG Symptoms PRO	x	x		x	x			x	x	x	x	x
QMG ²⁾	x	x		x	x	x		x	x	x	x	x
PGI-S		x			x			x			x	x
PGI-C ³⁾					x			x			x	x
EQ-5D-VAS		x								x		
MG-QoL15r		x				x				x		x
Unerwünschte Ereignisse	kontinuierlich											

¹⁾ Primärer Endpunkt.

²⁾ Endpunkt wird ergänzend berichtet.

³⁾ Endpunkt wird ergänzend dargestellt.

Abkürzungen: EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension; MG Symptoms PRO: Myasthenia Gravis Symptoms Patient Reported Outcome; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MG-QoL15r: Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item Scale – Revised; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; QMG: Quantitative Myasthenia Gravis Score; V: Visite.

2.4 Statistische Methoden

Der SAP vom 31.03.2020 wird als Grundlage für die Studiauswertung betrachtet. Weiterhin reicht der pU einen Post-hoc-Analyseplan vom 24.01.2024 ein, der somit später datiert ist als die eingereichten Auswertungen der Zusatzanalysen. Diese wurden nach Angaben in den Outputs im 4. Quartal 2023 erstellt.

Analysepopulationen

- Intention-to-Treat (ITT)-Population (Gesamtpopulation): Alle Personen, die in die Studie randomisiert worden sind, unabhängig von der erhaltenen Behandlung und ihrem Antikörperstatus.
- ITT-Population (Teilpopulation): Alle Personen, die auf Basis ihres historischen positiven MuSK-Antikörperstatus in die Studie eingeschlossen worden sind.
- Sicherheitspopulation: Alle Personen, die mindestens eine Dosis der Intervention erhalten haben, analysiert nach der schlussendlich erhaltenen Behandlung.

Datenschnitte

Die Studie MG0003 wurde als zweistufiges adaptives Design mit 1:1:1-Randomisierung geplant, mit einer formalen Interimsanalyse nachdem 90 Personen (30 pro Arm) in die Stufe 1 randomisiert worden sind; der Datenschnitt für Stufe 1 erfolgte am 13.04.2021. Es erfolgte keine Anpassung des Studiendesigns und es fand weiterhin keine Dosisselektion nach Einschätzung des Independent Data Monitoring Committee statt. Die Rekrutierung für die Stufe 2 erfolgte für alle 3 Behandlungsarme. Für die Nutzenbewertung ist der finale und kombinierte Datenschnitt (Stufe 1 + Stufe 2) vom 12.11.2021 mit der Fachinformation-konformen Dosierung von 7 mg/kg gegenüber Placebo relevant.

Präspezifizierte Subgruppenanalysen

Der Myasthenia-gravis-spezifische Antikörperstatus wurde im Rahmen der Studie als relevante Subgruppenanalyse präspezifiziert und wurde als Stratifikationsfaktor in die randomisierte Studie verwendet. Diese werden im Rahmen der Nutzenbewertung als Gesamtpopulation (Erwachsene mit gMG, die Anti-AChR-Antikörper-positiv oder Anti-MuSK-Antikörper-positiv sind) und Teilpopulation (Erwachsene mit gMG, die Anti-MuSK-Antikörper-positiv sind) herangezogen. Es waren weitere Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt präspezifiziert, bei denen sich keine signifikanten Interaktionstests in der Gesamtpopulation zeigten. Die Analyse von Subgruppen in der Teilpopulation entfällt aufgrund zu geringer Fallzahlen.

Präspezifizierung geplanter und durchgeführter Analysen

Gesamtpopulation

MG-ADL

Der primäre Endpunkt wurde definiert als „Veränderung des MG-ADL-Scores zu Tag 43 im Vergleich zu Baseline“. Die präspezifizierte primäre Auswertung laut SAP vom 31.03.2020 beinhaltete ein „stage-wise“ gemischtes Modell mit wiederholten Messungen (MMRM) mit „Behandlungsgruppe“, „MG-ADL-Score zu Baseline“ und „Region“ sowie den Stratifikationsfaktoren der Randomisierung (MuSK (+/-) und AChR (+/-)) als feste Effekte. Weiterhin wurden der Interaktionsterm „Behandlung x Visite“ sowie teilnehmende Personen als zufällige Effekte definiert. Das MMRM beinhaltet Auswertungen zu Tag 8, Tag 15, Tag 22, Tag 29, Tag 36 und Tag 43.

Responderanalysen für den primären Endpunkt waren laut SAP mit einer Relevanzschwelle von 2 Punkten präspezifiziert. Eine logistische Regression zur Berechnung des Odds Ratios (OR) mit den Kovariaten „Behandlung“ und „MG-ADL-Score zu Baseline“ sowie MuSK (+/-) und AChR (+/-) als Stratifikationsfaktoren wurde laut SAP sowie dem Post-hoc-Analyseplan vom 12.01.2024 definiert. Auf Basis des OR wird das Relative Risiko (RR) berechnet. In den eingereichten Auswertungen konnte bei den Responderanalysen in den Kovariaten der logistischen Regression der präspezifizierte Faktor „MG-ADL-Score zu Baseline“ nicht identifiziert werden.

Post hoc werden Responderanalysen mit einem Schwellenwert von ≥ 4 Punkten (entspricht 15 % der Skalenspannweite) für den 1. Behandlungszyklus bis Tag 43 gegenüber Baseline dargestellt. Da der MG-ADL-Wert von mindestens 3 Punkten als Einschlusskriterium herangezogen worden ist, wurde eine Person mit einem Baseline-Wert von 3 als Responder Post-Baseline bei einem Wert von 0 gewertet.

MG Symptoms PRO

Der SAP sieht ein „stage-wise“ MMRM analog der Auswertungsstrategie zum primären Endpunkt vor. Das MMRM beinhaltet die Kovariaten „Behandlung“ und „MG Symptoms PRO zu Baseline“ (der jeweiligen Domäne) sowie MuSK (+/-) und AChR (+/-) als Stratifikationsfaktoren. Es wurde keine Relevanzschwelle für das Ansprechen präspezifiziert.

Im Post-hoc-Analyseplan wurde ein Ansprechen von 15 % (≥ 15 Punkte) spezifiziert. Als kontinuierliche Auswertung spezifiziert der Post-hoc-Analyseplan eine logistische Regression mit den Kovariaten „Behandlung“, „MG Symptoms PRO zu Baseline“ und MuSK (+/-) und AChR (+/-) als Stratifikationsfaktoren.

Die dargestellte logistische Regression zur Berechnung von OR, RR und der absoluten Risikodifferenz (ARD) beinhaltet die Kovariate „Behandlung“ sowie MuSK (+/-) und AChR (+/-) als Stratifikationsfaktoren. Dies weicht vom im Post-hoc-Analyseplan spezifizierten Vorgehen ab.

Abweichend zu den anderen MMRM sollten die Auswertungen für den MG Symptoms PRO die Tage 8, 15, 29 und 43 beinhalten. Eine rationale für dieses Vorgehen konnte nicht identifiziert werden.

MG-QoL15r

Der SAP sah deskriptive Auswertungen zur Veränderung des Werts von Baseline für den Endpunkt „MG-QoL15r“ vor. Der Post-hoc-Analyseplan spezifiziert eine MMRM-Auswertung analog zu den Auswertungen des MG-ADL. Abweichend zu den MMRM-Auswertungen der weiteren Endpunkte ging nur Tag 43 ins Modell ein. Die Responderanalysen wurden im Post-hoc-Analyseplan mit der Relevanzschwelle von 15 % und der Darstellung des OR, des RR und der ARD spezifiziert.

Teilpopulation: Erwachsene mit gMG, die Anti-MuSK-Antikörper-positiv sind

Auf Basis von historischen Daten wurde das Vorhandensein von MuSK⁺-Antikörpern überprüft. Bei positivem MuSK-Antikörperstatus gingen Personen in die Teilpopulation ein. Die im SAP präspezifizierte Auswertung sollte auf Basis des Antikörperstatus zu Baseline erfolgen. Der Post-hoc-Analyseplan sieht erstmalig vor, die Auswertungen ausschließlich auf Basis des historischen Antikörperstatus durchzuführen.

Der Post-hoc-Analyseplan, der nach dem Ausstellungsdatum der Zusatzauswertungen datiert ist, sah vor, dass die gleichen Auswertungen durchgeführt werden sollen wie für die Gesamtpopulation, mit der Einschränkung, dass der Stratifizierungsfaktor des Antikörperstatus entfällt.

Es wurden RR mittels nicht parametrischer Analysen (2x2-Kontingenztabellen) und Nullstellenkorrektur berechnet. Zur Berechnung der p-Werte und 95%-Konfidenzintervalle (95%-KI) wurden unter der Annahme der Normalverteilung berechnet.

Fehlende Werte und Daten-Imputation

Die Fragebögen zu den Auswertungen zu Symptomatik und Lebensqualität weisen bis Tag 43 ausreichend hohe Rückläufe auf, sodass der Umgang mit fehlenden Werten und potentiell notwendiger Daten-Imputation nicht näher ausgeführt wird.

Einschätzung der statistischen Auswertungen

Auf Basis der vorliegenden Unterlagen kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausgeschlossen werden. Das Datum des Post-hoc-Analyseplans ist jünger als die Outputs der Zusatzauswertungen.

Im Post-hoc-Analyseplan wird von der primären Auswertungsstrategie abgewichen (z. B. keine Beachtung von „Intercurrent Events“ oder Berücksichtigung des „stage-wise“ MMRM). Die Behandlungsdauer mit einem Behandlungszyklus von 6 Wochen ist zu kurz, um einen potentiell fluktuierenden Krankheitsverlauf mit kontinuierlichen Auswertungen abbilden zu können. Aufgrund der vorliegenden Responderanalysen mit einer adäquaten Relevanzschwelle von 15 %, werden die eingereichten kontinuierlichen Auswertungen (MMRM) in der Nutzenbewertung

ergänzend im Anhang dargestellt. Allerdings wäre aufgrund des fluktuierenden Verlaufs der Erkrankung die Darstellung einer dauerhaften Verbesserung wünschenswert gewesen.

Zur Kontextualisierung wird der Mittelwertverlauf bis Tag 99 für den MG-ADL und die jeweiligen Domänen des MG Symptoms PRO dargestellt.

Die eingereichten Modelle zur logistischen Regression der Endpunkte „MG-ADL“, „MG Symptoms PRO“, „EQ-5D-VAS“ und „MQoL-15r“ sind abweichend vom im Post-hoc-Analyseplan spezifizierten Modell, sodass auf Basis der vorliegenden Informationen eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausgeschlossen werden kann. Da die Symptomausprägung bei generalisierter Myasthenia gravis eine hohe interindividuelle Variabilität aufweisen kann, wäre das Heranziehen des Baseline-Werts, wie im Post-hoc-Analyseplan spezifiziert, wünschenswert gewesen.

Das Heranziehen von Mittelwerten und Mittelwertverläufen bei sehr geringen Fallzahlen wie in der Teilpopulation ist verzerrungsanfällig.

2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

In die Gesamtpopulation gehen alle Personen ein, die in die Studie randomisiert worden sind, unabhängig von der erhaltenen Behandlung und ihrem Antikörperstatus. Die Teilpopulation umfasst alle Personen mit positivem MuSK-Antikörperstatus.

Tabelle 8: Verzerrungspotential der Studie MG0003

Studie MG0003	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patientin/Patient	Verblindung Behandlungsperson	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
Gesamtpopulation	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja ²⁾	Nein	Niedrig
Teilpopulation	Unklar ¹⁾	Ja	Ja	Ja	Ja ²⁾¹⁾	Nein	Hoch

¹⁾ Für die Auswertungen der relevanten Teilpopulation wurde nicht der MuSK⁺-Antikörperstatus zu Baseline herangezogen, sondern der historische MuSK⁺-Antikörperstatus. Der Studienbericht zeigt 6 Personen im Interventions- und 7 Personen im Kontroll-Arm basierend auf Stratifikation der IWRS-Randomisierung. In die Auswertungen gingen 5 Personen im Interventions- und 8 Personen im Kontroll-Arm ein. Weiterhin zeigen sich in der (sehr kleinen) Teilpopulation Abweichungen in der MGFA-Krankheitsschwere zwischen Interventions- und Kontroll-Arm.

²⁾ Die Aufbereitung der Dossier-Auswertungen deutet möglicherweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hin (siehe Kapitel 2.4).

Abkürzungen: IWRS: Interactive Web Response System; MGFA: Myasthenia Gravis Foundation of America; MuSK: Muskelspezifische Tyrosinkinase.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird für die Gesamtpopulation als niedrig eingeschätzt, für die Teilpopulation wird es als hoch eingeschätzt.

Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte wird in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie MG0003

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Todesfälle	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
MG-ADL	Ja	Ja	Ja ¹⁾	Nein	Unklar
MG Symptoms PRO	Ja	Ja	Ja ¹⁾	Nein	Unklar
EQ-5D-VAS	Ja	Ja	Ja ¹⁾	Nein	Unklar
PGI-S	Ja	Ja	Nein	Nein	Unklar
PGI-C ²⁾	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
MG-QoL15r	Ja	Ja	Ja ¹⁾	Nein	Unklar
Unerwünschte Ereignisse	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig

¹⁾ Die verwendeten Kovariaten in der logistischen Regression zur Berechnung des RR weichen vom präspezifizierten Vorgehen ab.

²⁾ Ergänzend dargestellt.

Abkürzungen: EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension; ITT: Intention-to-Treat; MG Symptoms PRO: Myasthenia Gravis Symptoms Patient Reported Outcome; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MG-QoL15r: Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item Scale – Revised; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; RR: Relatives Risiko.

3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie

Die Ergebnisse für die Gesamtpopulation werden in Kapitel 3.1 und die Ergebnisse für die relevante Teilpopulation in Kapitel 3.2 dargestellt. Für die Nutzenbewertung sind der Interventionsarm „7 mg/kg“ (Fachinformation-konforme Dosierung) sowie der Placebo-Arm bewertungsrelevant.

3.1 Gesamtpopulation: Erwachsene mit gMG, die Anti-AChR-Antikörper-positiv oder Anti-MuSK-Antikörper-positiv sind

3.1.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

Tabelle 10: Allgemeine Angaben; Studie MG0003, Gesamtpopulation

Studie MG0003 Allgemeine Angaben	Rozanolixizumab¹⁾ N = 66	Placebo N = 67
ITT-Population ²⁾ , n (%)	66 (100)	67 (100)
Randomisierte Population	66 (100)	67 (100)
Sicherheitspopulation	64 (97,0)	67 (100)
<i>Abbruch der Studie, n (%)³⁾</i>		
Aufgrund von:		
UE	2 (3,0)	-
Fehlende Wirksamkeit	-	2 (3,0)
Andere Gründe	-	1 (1,5)
Mediane Dauer der Studienteilnahme (Tage) ⁴⁾ (min; max)	121,0 (63,0; 139,0)	118,0 (40,7; 153,0)
Mediane Behandlungsdauer (Tage) ⁵⁾ (min; max)	36,0 (1,0; 43,0)	36,0 (16,0; 41,0)
<i>Anzahl erhaltener Infusionen, n (%)⁶⁾</i>		
1	1 (1,6)	0
2	1 (1,6)	0
3	0	1 (1,5)
4	2 (3,1)	4 (6,0)
5	6 (9,4)	6 (9,0)
6	54 (84,4)	56 (83,6)

¹⁾ In der zulassungskonformen Dosierung.

²⁾ Definition, siehe Kapitel 2.4.

³⁾ Zum Behandlungsende zu Tag 43 (Visite 10).

⁴⁾ Dauer der Studienteilnahme: (Datum des letzten Kontakts in der Studie – Datum der Screening Visite) + 1.

⁵⁾ Behandlungsdauer: (Datum der letzten Einnahme der Studienmedikation – Datum der ersten Einnahme der Studienmedikation) + 1.

⁶⁾ Bezogen auf die Sicherheitspopulation.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulation; Studie MG0003, ITT-Population (Gesamtpopulation)

Studie MG0003 (Gesamtpopulation) Charakterisierung der Studienpopulation	Rozanolixizumab N = 66	Placebo N = 67
<i>Alter (Jahre)¹⁾</i> MW (SD) Median (min; max)	53,2 (14,68) 52,0 (22,0; 89,0)	50,4 (17,66) 51,0 (18,0; 85,0)
<i>Altersgruppe (Jahre), n (%)</i> ≤ 18 19 bis < 65 ≥ 65	0 49 (74,2) 17 (25,8)	1 (1,5) 50 (74,6) 16 (23,9)
<i>Geschlecht, n (%)</i> männlich weiblich	27 (40,9) 39 (59,1)	20 (29,9) 47 (70,1)
<i>Gewicht (kg), n (%)</i> < 50 50 bis < 70 70 bis < 100 ≥ 100	7 (10,6) 19 (28,8) 26 (39,4) 14 (21,2)	4 (6,0) 16 (23,9) 35 (52,2) 12 (17,9)
<i>Körpergröße (cm)</i> MW (SD) Median (min; max)	169,0 (9,98) 170,0 (148,9; 193,0)	169,0 (9,86) 168,0 (149,0; 193,0)
<i>BMI (kg/m²)</i> MW (SD) Median (min; max)	27,4 (6,86) 26,4 (14,2; 47,6)	28,0 (6,19) 28,1 (13,7; 41,7)
<i>BMI (kg/m²), n (%)</i> < 30 ≥ 30	45 (68,2) 21 (31,8)	42 (62,7) 25 (37,3)
<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i> Indigene Amerikaner oder Ureinwohner Alaskas asiatisch schwarz Ureinwohner Hawaiis oder anderer Pazifikstaaten weiß andere/gemischt nicht dokumentiert	0 9 (13,6) 0 0 41 (62,1) 0 16 (24,2)	0 5 (7,5) 1 (1,5) 1 (1,5) 46 (68,7) 0 14 (20,9)
<i>Region, n (%)</i> Nordamerika EMEA Asien (ohne Japan) Japan fehlend	21 (31,8) 36 (54,5) 4 (6,1) 5 (7,6) 1 (1,5)	21 (31,3) 41 (61,2) 1 (1,5) 4 (6,0) 0
<i>Krankheitsdauer (Jahre)</i> MW (SD) Median (min; max)	6,9 (6,8) 5,3 (0,1; 33,1)	9,4 (9,3) 6,8 (0,1; 48,9)
<i>Alter zum Zeitpunkt der Diagnose (Jahre)</i> MW (SD) Median (min; max)	46,6 (16,0) 46,0 (13,0; 83,0)	41,4 (19,1) 38,0 (12,0; 79,0)

Studie MG0003 (Gesamtpopulation) Charakterisierung der Studienpopulation	Rozanolixizumab N = 66	Placebo N = 67
<i>MGFA-Krankheitsschwere³⁾ zu Baseline, n (%)</i>		
Klasse IIa	13 (19,7)	11 (16,4)
Klasse IIb	16 (24,2)	12 (17,9)
Klasse IIIa	21 (31,8)	28 (41,8)
Klasse IIIb	13 (19,7)	13 (19,4)
Klasse IVa	3 (4,5)	2 (3,0)
Klasse IVb	0	1 (1,5)
<i>Vorherige Thymektomie, n (%)</i>		
ja	32 (48,5)	31 (46,3)
nein	34 (51,5)	36 (53,7)
<i>Myasthene Krise in der Vergangenheit, n (%)²⁾</i>		
ja	19 (28,8)	23 (34,3)
nein	46 (69,7)	44 (65,7)
fehlend	1 (1,5)	0
<i>MG-ADL-Score zu Baseline, n (%)</i>		
MW (SD)	8,4 (3,9)	8,4 (3,4)
Median (min; max)	8,0 (3,0; 18,0)	8,0 (3,0; 16,0)
<i>MG-ADL-Gruppe, n (%)⁴⁾</i>		
≥ 5	55 (83,3)	57 (85,1)
< 5	11 (16,7)	10 (14,9)
<i>MG-spezifischer Autoantikörper, n (%)⁵⁾</i>		
MuSK ⁺	6 (9,1)	7 (10,4)
AChR ⁺	60 (90,9)	60 (89,6)
<i>Historischer MuSK-Autoantikörperstatus, n (%)⁶⁾</i>		
negativ	14 (21,2)	17 (25,4)
positiv	5 (7,6)	8 (11,9)
unbekannt	47 (71,2)	42 (62,7)
<i>Historischer AChR-Autoantikörperstatus, n (%)⁶⁾</i>		
negativ	3 (4,5)	5 (7,5)
positiv	60 (90,9)	59 (88,1)
unbekannt	3 (4,5)	3 (4,5)
<i>MuSK-Autoantikörperstatus zu Baseline, n (%)</i>		
negativ	57 (86,4)	57 (86,4)
positiv	4 (6,1)	8 (11,9)
unbekannt	5 (7,6)	2 (3,0)
<i>AChR-Autoantikörperstatus zu Baseline, n (%)</i>		
negativ	5 (7,6)	11 (16,4)
positiv	56 (84,8)	53 (79,1)
unbekannt	5 (7,6)	3 (4,5)
<i>MG-Medikation zu Baseline, n (%)</i>		
ja	63 (95,5)	64 (95,5)
nein	3 (4,5)	3 (4,5)
<i>Therapie mit oralen Steroiden zu Baseline, n (%)</i>		
ja	43 (65,2)	38 (56,7)
nein	23 (34,8)	29 (43,3)

Studie MG0003 (Gesamtpopulation) Charakterisierung der Studienpopulation	Rozanolixizumab N = 66	Placebo N = 67
<i>Therapie mit Immunsuppressiva zu Baseline ohne orale Steroide, n (%)</i>		
ja	32 (48,4)	33 (49,2)
nein	34 (51,5)	34 (50,7)
<i>Therapie mit Cholinesterasehemmern zu Baseline, n (%)</i>		
ja	55 (83,3)	60 (89,5)
nein	11 (16,6)	7 (10,4)
<i>MG-Medikation zu Baseline, n (%)</i>		
Amбенonium	2 (3,0)	0
Amбенoniumchlorid	2 (3,0)	4 (6,0)
Azathioprin	17 (25,8)	19 (28,4)
Ciclosporin	2 (3,0)	3 (4,5)
Deflazacort	0	2 (3,0)
Distigmin	1 (1,5)	0
Distigminbromid	0	1 (1,5)
Methotrexat	0	0
Methylprednisolon	4 (6,1)	4 (6,0)
Mycophenolat-Mofetil	8 (12,1)	6 (9,0)
Mycophenolsäure	1 (1,5)	0
Prednisolon	10 (15,2)	13 (19,4)
Prednison	28 (42,4)	19 (28,4)
Pyridostigmin	13 (19,7)	14 (20,9)
Pyridostigminbromid	39 (59,1)	42 (62,7)
Tacrolimus	4 (6,1)	4 (6,0)
<i>Total IgG (g/l), n (%)</i>		
MW (SD)	10,2 (3,2)	10,2 (2,6)
Median (min; max)	9,7 (5,3; 21,3)	10,4 (5,9; 16,5)

¹⁾ Alter zum Zeitpunkt des Studienbeginns.

²⁾ Bezugszeitraum auf Basis der vorliegenden Unterlagen unklar.

³⁾ I–V; ein höherer Wert entspricht einem höherem Schweregrad. a: Betonung der Extremitätenmuskulatur; b: Betonung der oropharyngealen/respiratorischen Muskulatur.

⁴⁾ Veränderung des MG-ADL ist der primäre Endpunkt der Studie MG0003.

⁵⁾ Basierend auf der Stratifizierung und der IWRS-Randomisierung.

⁶⁾ Erhoben auf Basis des CRF bezüglich historischer diagnostischer Tests für die primäre Indikation.

Abkürzungen: AChR: Acetylcholin-Rezeptor; CRF: Case Report Form; EMEA: Europa-Arabien-Afrika; IgG: Immunglobulin G; ITT: Intention-to-Treat; IWRS: Interactive Web Response System; MG: Myasthenia gravis; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MGFA: Myasthenia Gravis Foundation of America; MuSK: Muskelspezifische Tyrosinkinase; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

3.1.2 Mortalität

Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitserhebungen erfasst. Im Studienverlauf traten keine Todesfälle auf.

3.1.3 Morbidität

Zur Bewertung der Endpunktkategorie „Morbidität“ werden die Endpunkte „MG-ADL“, „MG Symptoms PRO“, „EQ-5D-VAS“ und „PGI-S“ herangezogen. Die Rücklaufquoten für alle Endpunkte lagen zu Tag 43 bei über 95 % für den Interventions- und den Kontroll-Arm.

MG-ADL

Tabelle 12: Verbesserung des MG-ADL-Scores um ≥ 4 Punkte zu Tag 43; Studie MG0003, ITT-Population (Gesamtpopulation)

Studie MG0003 (Gesamtpopulation) Verbesserung des MG-ADL-Scores ¹ um ≥ 4 Punkte	Rozanolixizumab N = 66	Placebo N = 67
Personen mit Ereignis, n (%)	30 (45,5)	10 (14,9)
RR [95%-KI] ² ; p-Wert ³	3,27 [1,74; 6,16]; < 0,001	

¹ Durch Aufsummieren der Einzelitems resultiert ein MG-ADL-Gesamtscore von 0 bis 24, wobei höhere Werte eine höhere Symptomlast implizieren.

² Die logistische Regression berücksichtigt die Kovariate „Behandlung“ sowie die Stratifikationsfaktoren MuSK (+/-) und AChR (+/-). Dies weicht vom präspezifizierten Vorgehen der zu berücksichtigenden Kovariaten ab.

³ Der p-Wert basiert auf dem Wald-Test.

Abkürzungen: AChR: Acetylcholin-Rezeptor; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MuSK: Muskelspezifische Tyrosinkinase; RR: Relatives Risiko.

Mittelwertverlauf des MG-ADL

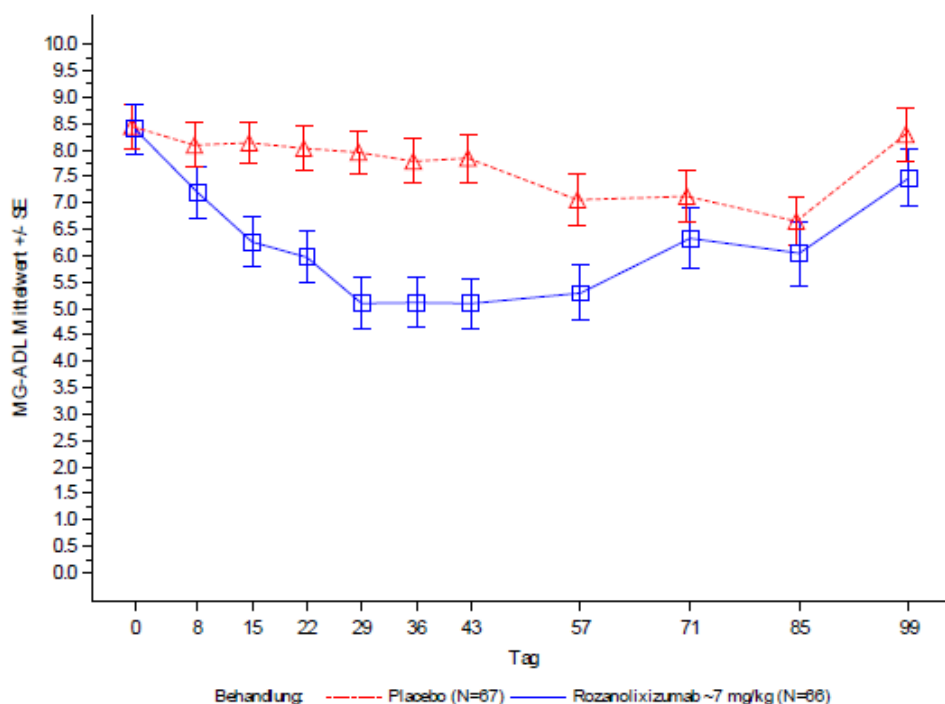


Abbildung 1: Veränderung des MG-ADL-Scores im Studienverlauf im Vergleich zu Baseline; Studie MG0003, ITT-Population (Gesamtpopulation)

MG Symptoms PRO

Tabelle 13: Verbesserung des MG Symptoms PRO zu Tag 43; Studie MG0003, ITT-Population (Gesamtpopulation)

Studie MG0003 (Gesamtpopulation) Verbesserung des MG Symptoms PRO um ≥ 15 Punkte	Rozanolixizumab N = 66	Placebo N = 67
Domäne „Muskelschwäche/Muskelmüdigkeit“ (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)¹⁾		
Personen mit Ereignis, n (%)	34 (51,5)	19 (28,4)
RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾	1,87 [1,20; 2,91]; 0,006	
Domäne „Physische Müdigkeit“ (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)¹⁾		
Personen mit Ereignis, n (%)	31 (47,0)	26 (38,8)
RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾	1,21 [0,82; 1,80]; 0,344	
Domäne „Bulbäre Symptome“ (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)¹⁾		
Personen mit Ereignis, n (%)	34 (51,5)	16 (23,9)
RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾	2,18 [1,33; 3,55]; 0,002	
Domäne „Respiratorische Symptome“ (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)¹⁾		
Personen mit Ereignis, n (%)	25 (37,9)	17 (25,4)
RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾	1,56 [0,93; 2,63]; 0,091	
Domäne „Okulare Symptome“ (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)¹⁾		
Personen mit Ereignis, n (%)	20 (30,3)	11 (16,4)
RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾	1,85 [0,96; 3,54]; 0,066	

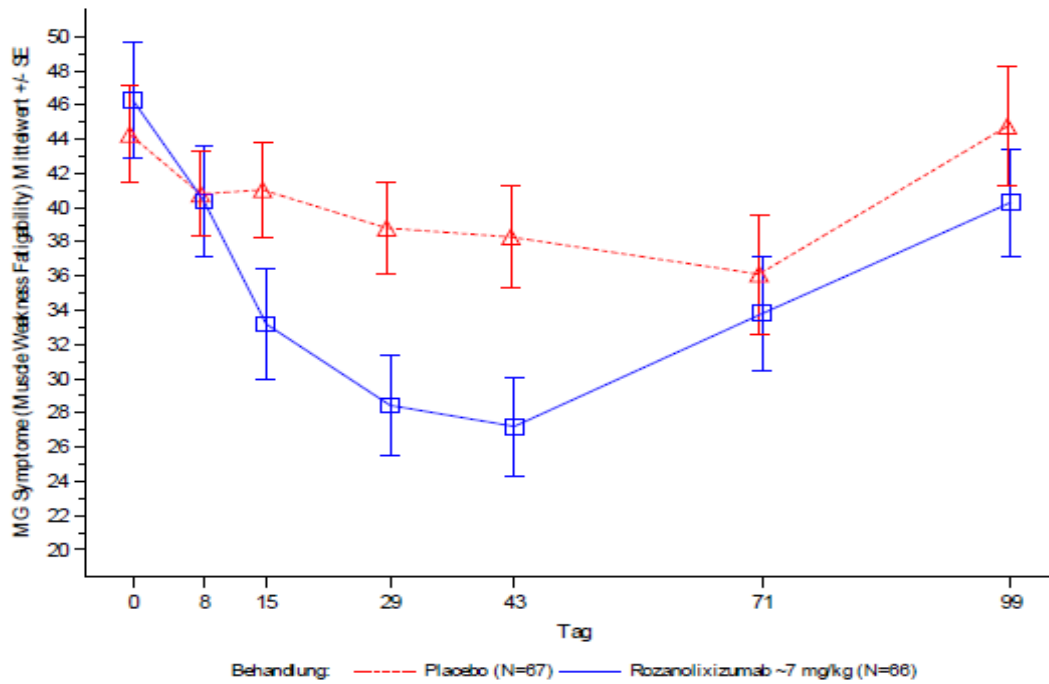
¹⁾ Es kann ein Wert zwischen 0 und 100 erreicht werden. Ein höherer Wert deutet auf eine häufigere und schwerwiegendere Symptomatik hin.

²⁾ Die logistische Regression berücksichtigt die Kovariate „Behandlung“ sowie die Stratifikationsfaktoren MuSK (+/-) und AChR (+/-). Dies weicht vom präspezifizierten Vorgehen der zu berücksichtigenden Kovariaten ab.

³⁾ Der p-Wert basiert auf dem Wald-Test.

Abkürzungen: AChR: Acetylcholin-Rezeptor; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MG Symptoms PRO: Myasthenia Gravis Symptoms Patient Reported Outcome; MuSK: Muskelspezifische Tyrosinkinase; RR: Relatives Risiko.

Mittelwertverlauf der Domänen des MG Symptoms PRO



~: Äquivalenzdosis

Abbildung 2: Veränderung in der Domäne „Muskelschwäche/Muskelmüdigkeit“ des MG Symptoms PRO im Studienverlauf; Studie MG0003, ITT-Population (Gesamtpopulation)

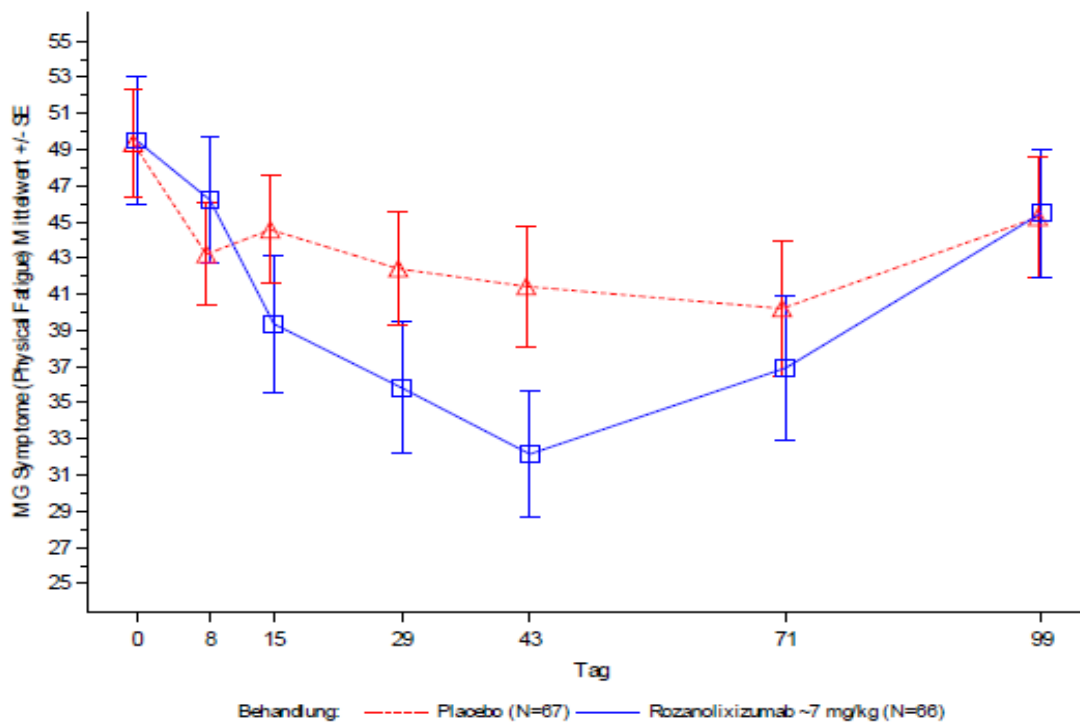


Abbildung 3: Veränderung in der Domäne „Physische Müdigkeit“ des MG Symptoms PRO im Studienverlauf; Studie MG0003, ITT-Population (Gesamtpopulation)

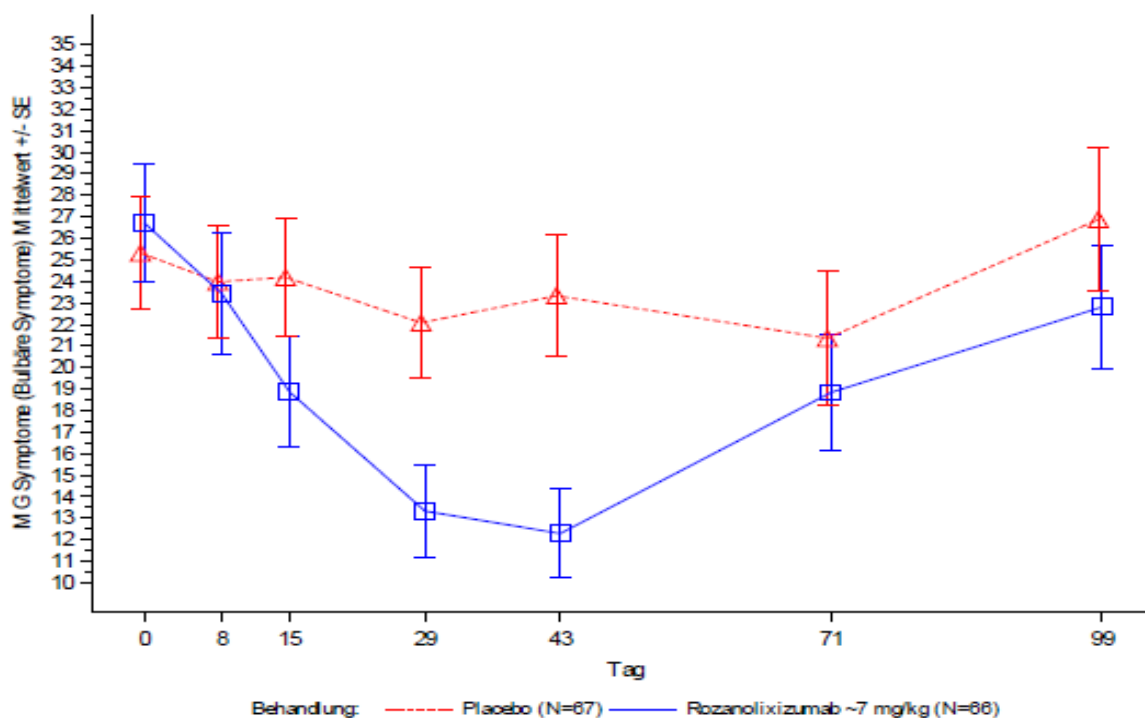


Abbildung 4: Veränderung in der Domäne „Bulbäre Symptome“ des MG Symptoms PRO im Studienverlauf; Studie MG0003, ITT-Population (Gesamtpopulation)

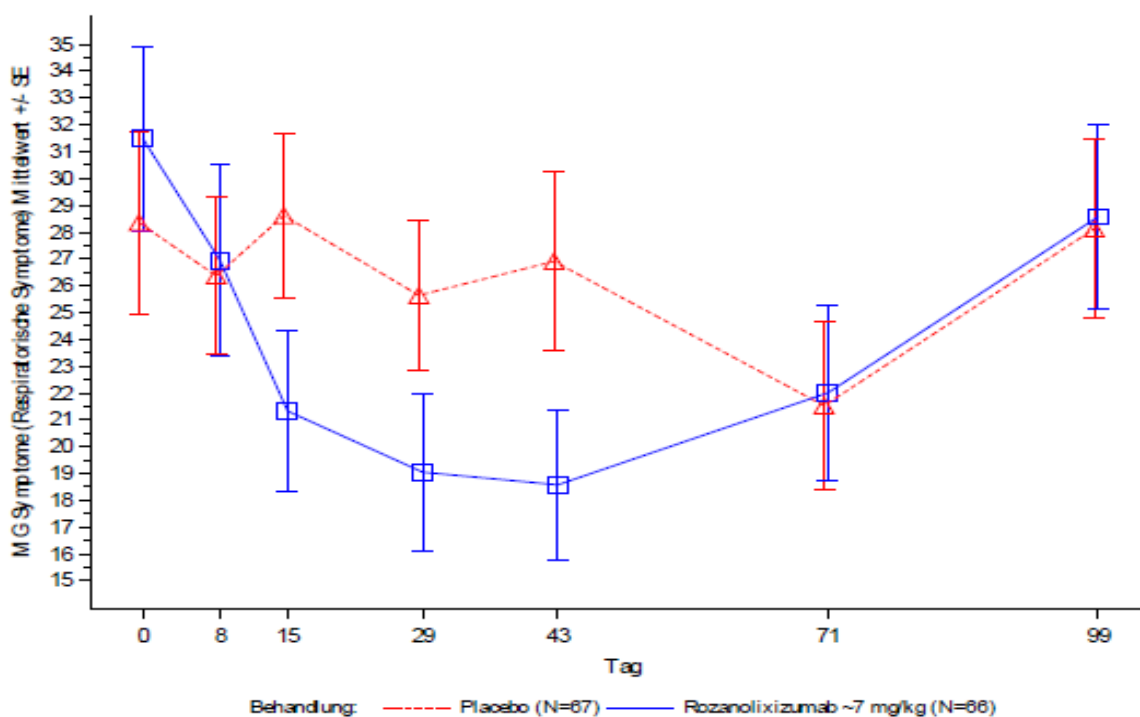


Abbildung 5: Veränderung in der Domäne „Respiratorische Symptome“ des MG Symptoms PRO im Studienverlauf; Studie MG0003, ITT-Population (Gesamtpopulation)

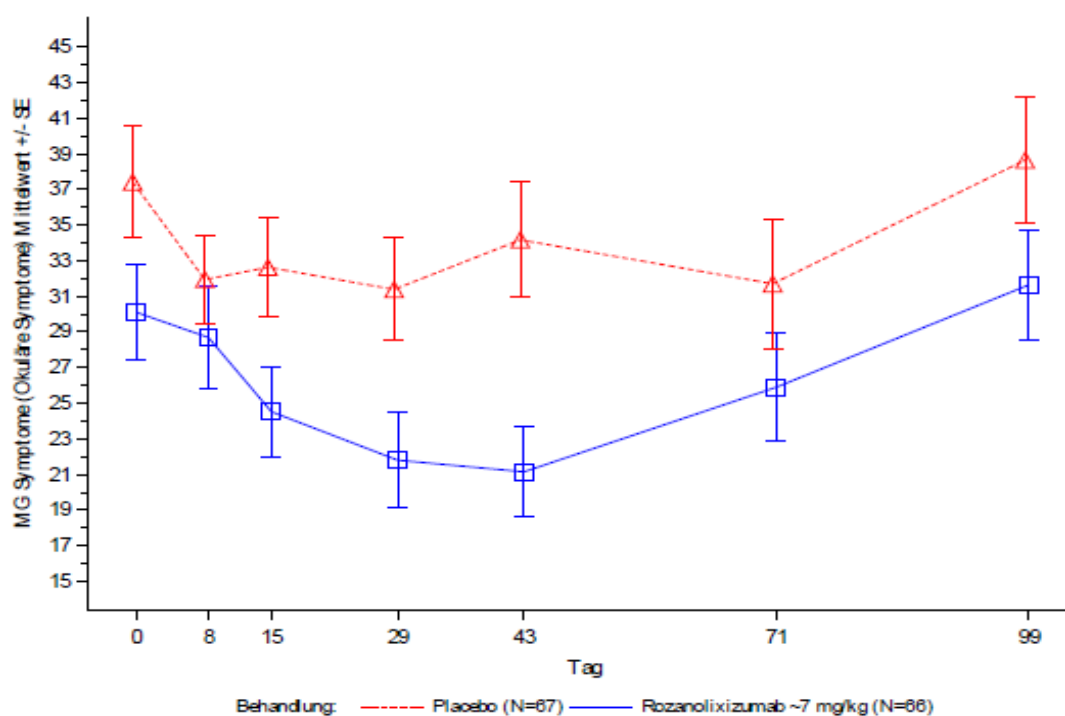


Abbildung 6: Veränderung in der Domäne „Okulare Symptome“ des MG Symptoms PRO im Studienverlauf; Studie MG0003, ITT-Population (Gesamtpopulation)

EQ-5D-VAS

Tabelle 14: Verbesserung der EQ-5D-VAS um ≥ 15 Punkte zu Tag 43; Studie MG0003, ITT-Population (Gesamtpopulation)

Studie MG0003 (Gesamtpopulation) Verbesserung der EQ-5D-VAS ¹⁾ um ≥ 15 Punkte	Rozanolixizumab N = 66	Placebo N = 67
Personen mit Ereignis, n (%)	26 (39,4)	19 (28,4)
RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾	1,40 [0,86; 2,27]; 0,179	

¹⁾ Höhere Werte korrespondieren mit einem besseren Gesundheitszustand.

²⁾ Die logistische Regression berücksichtigt die Kovariate „Behandlung“ sowie die Stratifikationsfaktoren MuSK (+/-) und AChR (+/-). Es konnte kein präspezifiziertes Vorgehen identifiziert werden.

³⁾ Der p-Wert basiert auf dem Wald-Test.

Abkürzungen: AChR: Acetylcholin-Rezeptor; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MuSK: Muskelspezifische Tyrosinkinase; RR: Relatives Risiko.

PGI-S

Es liegen keine Auswertungen zu Visite 10 (Tag 43) zum Behandlungsende vor. Deshalb wird die Auswertung zu Visite 14 (Tag 99) zum Studienende dargestellt. Das Erreichen der Kategorie 1 oder 2 entspricht der Antwort „keine Symptome“ oder „milde Symptome“.

Tabelle 15: PGI-S Ansprechen (Kategorie 1 oder 2) zu Tag 99; Studie MG0003, ITT-Population (Gesamtpopulation)

Studie MG0003 (Gesamtpopulation) PGI-S Ansprechen (Kategorie 1 oder 2)	Rozanolixizumab N = 66	Placebo N = 67
Personen mit Ereignis, n (%)	14 (22,6)	14 (22,2)
RR [95%-KI] ¹⁾ ; p-Wert ²⁾	1,02 [0,53; 1,95]; 0,962	

¹⁾ Es wurde eine logistische Regression mit der Kovariate „Behandlung“ durchgeführt.

²⁾ Der p-Wert basiert auf dem Wald-Test.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; RR: Relatives Risiko.

PGI-C (ergänzend dargestellt)

Es liegen keine Auswertungen zu Visite 10 (Tag 43) zum Behandlungsende vor. Deshalb wird die Auswertung zu Visite 14 (Tag 99) zum Studienende dargestellt. Das Erreichen der Kategorie 1 oder 2 entspricht der Antwort „sehr große Verbesserung oder „große Verbesserung“.

Tabelle 16: Verbesserung im PGI-C (Kategorie 1 oder 2) zu Tag 99; Studie MG0003, ITT-Population (Gesamtpopulation)

Studie MG0003 (Gesamtpopulation) Verbesserung im PGI-C (Kategorie 1 oder 2)	Rozanolixizumab N = 66	Placebo N = 67
Personen mit Ereignis, n (%)	8 (12,9)	2 (3,2)
RR [95%-KI] ¹⁾ ; p-Wert ²⁾	4,06 [0,90; 18,39]; 0,069	

¹⁾ Es wurde eine logistische Regression mit dem Faktor „Behandlung“ durchgeführt.

²⁾ Der p-Wert basiert auf dem Wald-Test.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; PGI-C: Patient Global Impression of Change; RR: Relatives Risiko.

3.1.4 Lebensqualität

MG-QoL15r

Tabelle 17: Verbesserung des MG-QoL15r um ≥ 5 Punkte zu Tag 43; Studie MG0003, ITT-Population (Gesamtpopulation)

Studie MG0003 (Gesamtpopulation) Verbesserung des MG-QoL15r ¹⁾ um ≥ 5 Punkte	Rozanolixizumab N = 66	Placebo N = 67
Personen mit Ereignis, n (%)	31 (47,0)	12 (17,9)
RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾	2,62 [1,48; 4,65]; < 0,001	

¹⁾ Der Gesamtwert kann zwischen 0 und 30 Punkten liegen, wobei höhere Werte für eine stärkere Beeinträchtigung des psychischen und sozialen Wohlbefindens sprechen.

²⁾ Die logistische Regression berücksichtigt die Kovariate „Behandlung“ sowie die Stratifikationsfaktoren MuSK (+/-) und AChR (+/-). Es konnte kein präspezifiziertes Vorgehen identifiziert werden.

³⁾ Der p-Wert basiert auf dem Wald-Test.

Abkürzungen: AChR: Acetylcholin-Rezeptor; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MG-QoL15r: Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item Scale – Revised; MuSK: Muskelspezifische Tyrosinkinase; RR: Relatives Risiko.

3.1.5 Sicherheit

Tabelle 18: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE; Studie MG0003, Sicherheitspopulation (Gesamtpopulation)

Studie MG0003 (Gesamtpopulation) Zusammenfassung der UE Personen mit mindestens einem ...	Rozanolixumab N = 64 n (%)	Placebo N = 67 n (%)	RR²⁾ [95%-KI]; p-Wert³⁾
UE (ergänzend dargestellt)	52 (81,3)	45 (67,2)	n. b.
UE CTCAE-Grad ≥ 3	3 (4,7)	3 (4,7)	1,05 [0,22; 5,00]; 0,954
SUE	5 (7,8)	6 (9,0)	0,87 [0,28; 2,72]; 0,814
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte ¹⁾	2 (3,1)	2 (3,1)	1,05 [0,15; 7,21]; 0,963

¹⁾ Die UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen konnten, sind in Kapitel 2.3.4 aufgelistet.

²⁾ Die logistische Regression berücksichtigt die Kovariate „Behandlung“ sowie die Stratifikationsfaktoren MuSK (+/-) und AChR (+/-).

³⁾ Der p-Wert basiert auf dem Wald Test.

Abkürzungen: AChR: Acetylcholin-Rezeptor; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; MuSK: Muskelspezifische Tyrosinkinase; n. b.: nicht bewertbar; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 19: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE ohne Krankheitsbezug; Studie MG0003, Sicherheitspopulation (Gesamtpopulation)

Studie MG0003 (Gesamtpopulation) Zusammenfassung der UE ohne Krankheitsbezug Personen mit mindestens einem ...	Rozanolixumab N = 64 n (%)	Placebo N = 67 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert
UE (ergänzend dargestellt)	50 (78,1)	42 (62,7)	n. b.
UE CTCAE-Grad ≥ 3	3 (4,7)	0	7,32 [0,38; 139] ²⁾ ; 0,08 ³⁾
SUE	5 (7,8)	2 (3,0)	2,62 [0,53; 13,01] ⁴⁾ ; 0,240 ⁵⁾
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte ¹⁾	k. A.	k. A.	-

¹⁾ Die UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen konnten, sind in Kapitel 2.3.4 aufgelistet.

²⁾ Eigene Berechnung des RR und zweiseitigen 95%-KI (asymptotisch). Anwendung eines Korrekturfaktors (Addition 0,5 in beiden Studienarmen) im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm [1,5,11].

³⁾ Eigene Berechnung des p-Werts mittels unbedingtem exakten Test (z-pooled) [5,11].

⁴⁾ Die logistische Regression berücksichtigt die Kovariate „Behandlung“ sowie die Stratifikationsfaktoren MuSK (+/-) und AChR (+/-).

⁵⁾ Der p-Wert basiert auf dem Wald Test.

Abkürzungen: AChR: Acetylcholin-Rezeptor; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MuSK: Muskelspezifische Tyrosinkinase; n. b.: nicht bewertbar; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis; -: nicht berechenbar.

Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 20: UE mit Inzidenz $\geq 10\%$; Studie MG0003, Sicherheitspopulation (Gesamtpopulation)

Studie MG0003 (Gesamtpopulation) UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ <i>MedDRA-Systemorganklasse</i> <i>Preferred Term</i>	Rozanolixizumab N = 64 n (%)	Placebo N = 67 n (%)	RR ¹⁾ [95%-KI]; p-Wert ²⁾
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	16 (25,0)	13 (19,4)	1,29 [0,67; 2,46]; 0,442
Fieber	8 (12,5)	1 (1,5)	8,37 [1,08; 65,08]; 0,042
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	21 (32,8)	16 (23,9)	1,39 [0,79; 2,44]; 0,253
Diarrhö	16 (25,0)	9 (13,4)	1,86 [0,89; 3,91]; 0,101
Erkrankungen des Nervensystems	37 (57,8)	21 (31,3)	1,82 [1,20; 2,75]; 0,005
Kopfschmerzen	29 (45,3)	13 (19,4)	2,34 [1,34; 4,08]; 0,003
Gefäßerkrankungen	7 (10,9)	1 (1,5)	7,33 [0,93; 57,91]; 0,059
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	10 (15,6)	13 (19,4)	0,83 [0,39; 1,78]; 0,635
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	15 (23,4)	9 (13,4)	1,73 [0,81; 3,70]; 0,156

¹⁾ Die logistische Regression berücksichtigt die Kovariate „Behandlung“ sowie die Stratifikationsfaktoren MuSK (+/-) und AChR (+/-).

²⁾ Der p-Wert basiert auf dem Wald Test.

Abkürzungen: AChR: Acetylcholin-Rezeptor; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MuSK: Muskelspezifische Tyrosinkinase; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Laut Angaben des pU sind keine schweren UE mit Inzidenz $\geq 5\%$, keine SUE mit Inzidenz $\geq 5\%$ und keine UE von besonderem Interesse in der Studie MG0003 im Zeitraum von Baseline bis Tag 99 (Visite 14) aufgetreten.

UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte

UE die zum Abbruch der Studienmedikation führten waren: „Myasthenia gravis“ (n = 1) und „Myasthene Krise“ (n = 1) in der Placebo-Gruppe auf, die einen Studienabbruch zur Folge hatten.

3.2 Teilpopulation: Erwachsene mit gMG, die Anti-MuSK-Antikörper-positiv sind

3.2.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

Tabelle 21: Allgemeine Angaben; Studie MG0003, Teilpopulation

Studie MG0003 Allgemeine Angaben	Rozanolixizumab ¹⁾ N = 5	Placebo N = 8
ITT-Population ²⁾ , n (%)	5 (100)	8 (100)
Sicherheitspopulation, n (%)	5 (100)	8 (100)
Abbruch der Studie, n (%)		
Aufgrund von:	-	-
Fehlende Wirksamkeit	-	1 (12,5)
Mediane Dauer der Studienteilnahme (Tage) (min; max)	119,0 (99,0; 129,0)	117,5 (47,0; 133,0)
Mediane Behandlungsdauer (Tage) (min; max)	36,0 (36,0; 36,0)	37,0 (22,0; 41,0)
Mediane Anzahl der Behandlungszyklen (min; max)	1 (1; 1)	1 (1; 1)
Mediane Beobachtungsdauer Tage/Wochen/Monate (min; max)	k. A.	k. A.

¹⁾ In der zulassungskonformen Dosierung 7 mg/kg.

²⁾ Definition, siehe Kapitel 2.4.

³⁾ Zum Behandlungsende zu Tag 43 (Visite 10).

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; MuSK: Muskelspezifische Tyrosinkinase.

Tabelle 22: Charakterisierung der Studienpopulation; Studie MG0003, ITT-Population (Teilpopulation)

Studie MG0003 (Teilpopulation) Charakterisierung der Studienpopulation	Rozanolixizumab N = 5	Placebo N = 8
Alter (Jahre) ¹⁾ MW (SD) Median (min; max)	50,2 (8,6) 46 (42,0; 60,0)	47,0 (11,2) 44,0 (36,0; 69,0)
Altersgruppe (Jahre), n (%)		
≤ 18	0	0
19 bis < 65	5 (100)	7 (87,5)
≥ 65	0	1 (12,5)
Geschlecht, n (%)		
männlich	2 (40,0)	1 (12,5)
weiblich	3 (60,0)	7 (87,5)
Gewicht (kg), n (%)		
< 50	1 (20,0)	2 (25,0)
50 bis < 70	2 (40,0)	2 (25,0)
70 bis < 100	2 (40,0)	4 (50,0)
≥ 100	0	0
Körpergröße (cm), n (%)		
MW (SD)	161,1 (7,7)	163,4 (8,1)
Median (min; max)	160 (152,5; 173,5)	163,8 (149,0; 176,0)
BMI (kg/m ²), n (%)		
MW (SD)	22,8 (4,8)	24,8 (6,9)
Median (min; max)	22,5 (17,2; 30,1)	27,3 (13,7; 32,0)

Studie MG0003 (Teilpopulation) Charakterisierung der Studienpopulation	Rozanolixizumab N = 5	Placebo N = 8
<i>BMI (in kg/m²), n (%)</i> < 30 ≥ 30	4 (80,0) 1 (20,0)	6 (75,0) 2 (25,0)
<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i> asiatisch weiß	2 (40,0) 3 (60,0)	0 8 (100)
<i>Region, n (%)</i> Nordamerika Europa Asien (ohne Japan) Japan	1 (20,0) 2 (40,0) 1 (20,0) 1 (20,0)	2 (25,0) 6 (75,0) 0 0
<i>Krankheitsdauer (Jahre)</i> MW (SD) Median (min; max)	13,9 (7,6) 15,0 (3,5; 21,4)	10,2 (9,8) 8,6 (0,4; 23,4)
<i>Alter zum Zeitpunkt der Diagnose (Jahre)</i> MW (SD) Median (min; max)	k. A.	k. A.
<i>MGFA-Krankheitsschwere³⁾ zu Baseline, n (%)</i> Klasse IIa Klasse IIb Klasse IIIa Klasse IIIb Klasse IVa Klasse IVb	2 (40,0) 1 (20,0) 1 (20,0) 1 (20,0) 0 0	1 (12,5) 0 0 4 (50,0) 2 (25,0) 1 (12,5)
<i>Vorherige Thymektomie, n (%)</i> ja nein	1 (20,0) 4 (80,0)	3 (37,5) 5 (62,5)
<i>Myasthene Krise in der Vergangenheit, n (%)²⁾</i> ja nein	3 (60,0) 2 (40,0)	5 (62,5) 3 (37,5)
<i>MG-ADL-Score zu Baseline⁴⁾, n (%)</i> MW (SD) Median (min; max)	11,0 (3,5) 12,0 (6,0; 15,0)	8,8 (3,7) 9,0 (3,0; 14,0)
<i>MG-ADL-Gruppe, n (%)</i> ≥ 5 < 5	0 5 (100)	1 (12,5) 7 (87,5)
<i>MG-spezifischer Autoantikörper, n (%)</i> MuSK ⁺ AChR ⁺	k. A.	k. A.
<i>Historischer MuSK-Autoantikörperstatus, n (%)</i> negativ positiv unbekannt	k. A.	k. A.
<i>Historischer AChR-Autoantikörperstatus, n (%)</i> negativ positiv unbekannt	k. A.	k. A.

Studie MG0003 (Teilpopulation) Charakterisierung der Studienpopulation	Rozanolixizumab N = 5	Placebo N = 8
<i>MuSK-Autoantikörperstatus zu Baseline, n (%)</i> negativ positiv unbekannt	k. A.	k. A.
<i>AChR-Autoantikörperstatus zu Baseline, n (%)</i> negativ positiv unbekannt	k. A.	k. A.
<i>Therapie mit oralen Steroiden zu Baseline, n (%)</i> ja nein	k. A.	k. A.
<i>Therapie mit Immunsuppressiva zu Baseline ohne orale Steroide, n (%)</i> ja nein	k. A.	k. A.
<i>Therapie mit Cholinesterasehemmern zu Baseline, n (%)</i> ja nein	k. A.	k. A.
<i>MG-Medikation zu Baseline, n (%)</i> ja nein	k. A.	k. A.
<i>MG-Medikation zu Baseline, n (%)</i> Ambenoniumchlorid Azathioprin Methylprednisolon Prednisolon Prednison Pyridostigmin Pyridostigminbromid Tacrolimus	1 (20,0) 1 (20,0) 1 (20,0) 3 (60,0) 0 0 1 (20,0) 1 (20,0)	0 2 (25,0) 2 (25,0) 0 3 (37,5) 1 (12,5) 5 (62,5) 0
<i>Total IgG (g/l), n (%)</i> MW (SD) Median (min; max)	9,2 (1,0) 9,5 (7,7; 10,4)	9,5 (3,0) 9,0 (6,9; 16,1)

¹⁾ Alter zum Zeitpunkt des Studienbeginns.

²⁾ Bezugszeitraum auf Basis der vorliegenden Unterlagen unklar.

³⁾ I–V; ein höherer Wert entspricht einem höherem Schweregrad. a: Betonung der Extremitätenmuskulatur;
b: Betonung der oropharyngealen/respiratorischen Muskulatur.

⁴⁾ Veränderung des MG-ADL ist der primäre Endpunkt der Studie MG0003.

Abkürzungen: AChR: Acetylcholin-Rezeptor; IgG: Immunglobulin G; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; MG: Myasthenia gravis; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MGFA: Myasthenia Gravis Foundation of America; MuSK: Muskelspezifische Tyrosinkinase; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

3.2.2 Mortalität

Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitserhebungen erfasst. Im Studienverlauf traten keine Todesfälle auf.

3.2.3 Morbidität

MG-ADL

Die Rücklaufquote liegt zu Tag 43 bei 100 % im Interventions- und bei 87,5 % (7 von 8) im Kontroll-Arm.

Tabelle 23: Verbesserung des MG-ADL-Scores um ≥ 4 Punkte zu Tag 43; Studie MG0003, ITT-Population (Teilpopulation)

Studie MG0003 (Teilpopulation) Verbesserung des MG-ADL-Scores ¹⁾ um ≥ 4 Punkte	Rozanolixizumab N = 5	Placebo N = 8
Personen mit Ereignis, n (%)	5 (100)	1 (12,5)
RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾	5,50 [1,25; 24,18]; 0,024	

¹⁾ Durch Aufsummieren der Einzelitems resultiert ein MG-ADL-Gesamtscore von 0 bis 24, wobei höhere Werte eine höhere Symptomlast implizieren.

²⁾ Das RR wurde mittels nicht parametrischer Analysen (2x2-Kontingenztafeln) und Nullzellenkorrektur berechnet.

³⁾ Die p-Werte und das 95%-KI wurden unter der Normalverteilungsannahme berechnet.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MuSK: Muskelspezifische Tyrosinkinase; RR: Relatives Risiko.

Mittelwertverlauf des MG-ADL

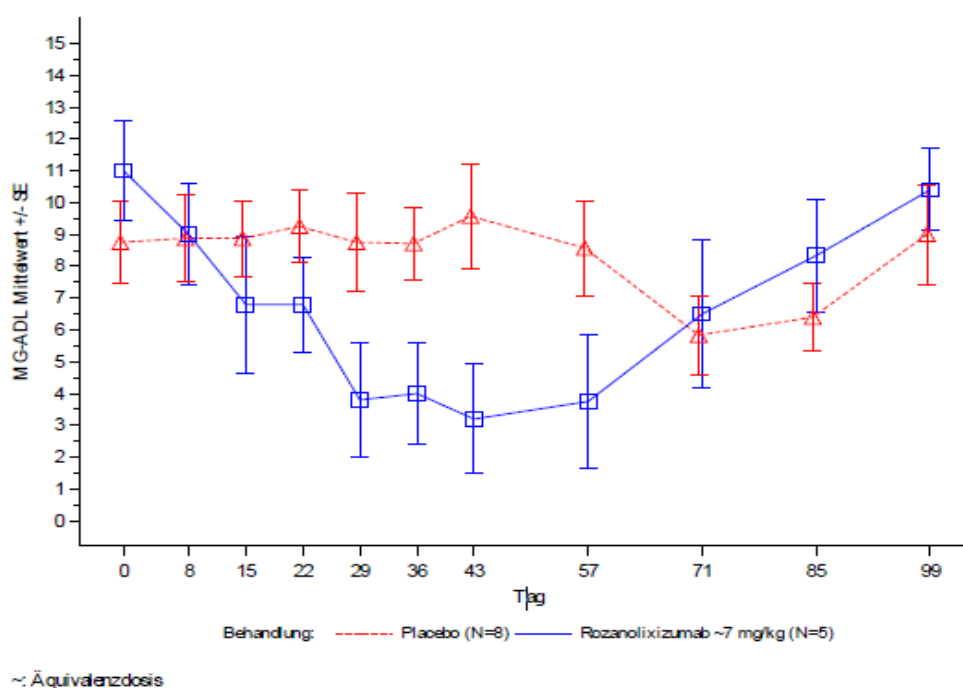


Abbildung 7: Veränderung des MG-ADL-Scores im Studienverlauf im Vergleich zu Baseline; Studie MG0003, ITT-Population (Teilpopulation)

MG Symptoms PRO

Tabelle 24: Verbesserung des MG Symptoms PRO zu Tag 43; Studie MG0003, ITT-Population (Teilpopulation)

Studie MG0003 (Teilpopulation) Verbesserung des MG Symptoms PRO	Rozanolixizumab N = 5	Placebo N = 8
Domäne „Muskelschwäche/Muskelmüdigkeit“ (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)¹⁾		
Personen mit Ereignis, n (%)	4 (80,0)	1 (12,5)
RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾	6,40 [0,97; 42,16]; 0,053	
Domäne „Physische Müdigkeit“ (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)¹⁾		
Personen mit Ereignis, n (%)	5 (100)	1 (12,5)
RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾	5,50 [1,25; 24,18]; 0,024	
Domäne „Bulbäre Symptome“ (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)¹⁾		
Personen mit Ereignis, n (%)	4 (80,0)	1 (12,5)
RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾	6,40 [0,97; 42,16]; 0,053	
Domäne „Respiratorische Symptome“ (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)¹⁾		
Personen mit Ereignis, n (%)	4 (80,0)	2 (25,0)
RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾	3,20 [0,89; 11,48]; 0,074	
Domäne „Okulare Symptome“ (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)¹⁾		
Personen mit Ereignis, n (%)	4 (80,0)	0
RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾	13,50 [0,88; 207,63]; 0,062	

¹⁾ Es kann ein Wert zwischen 0 und 100 erreicht werden. Ein höherer Wert deutet auf eine häufigere und schwerwiegendere Symptomatik hin.

²⁾ Das RR wurde mittels nicht parametrischer Analysen (2x2-Kontingenztabellen) und Nullzellenkorrektur berechnet.

³⁾ Die p-Werte und das 95%-KI wurden unter der Normalverteilungsannahme berechnet.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MG Symptoms PRO: Myasthenia Gravis Symptoms Patient Reported Outcome; MuSK: Muskelspezifische Tyrosinkinase; RR: Relatives Risiko.

Mittelwertverlauf der Domänen des MG Symptoms PRO

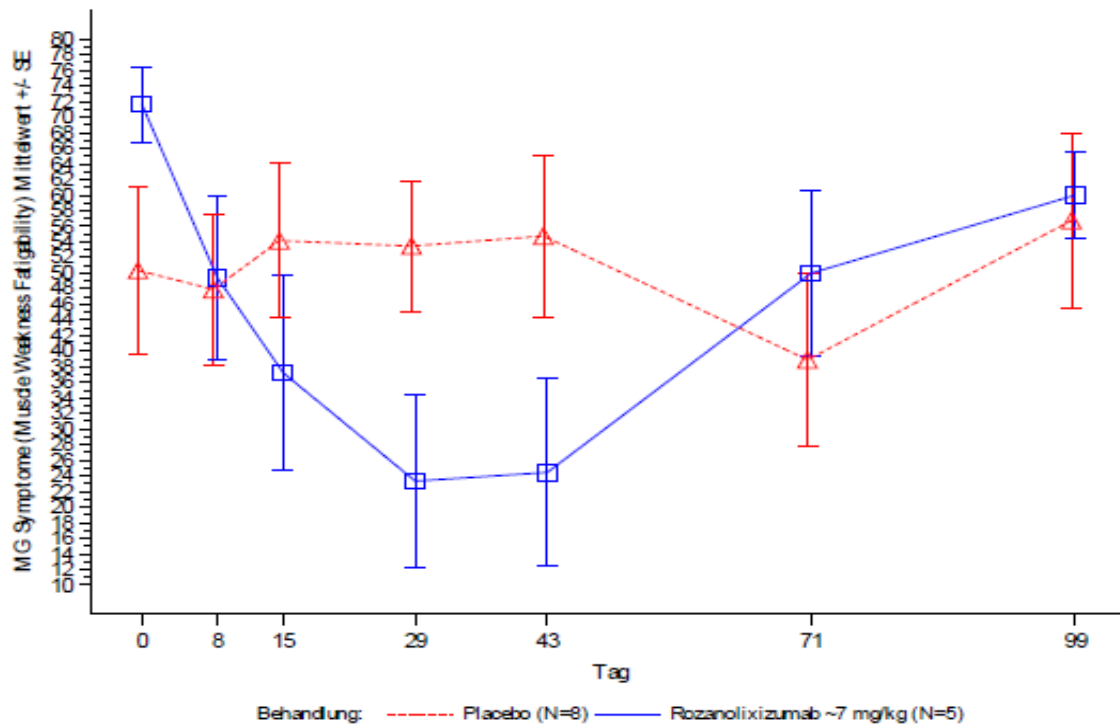


Abbildung 8: Veränderung in der Domäne „Muskelschwäche/Muskelmüdigkeit“ des MG Symptoms PRO im Studienverlauf; Studie MG0003, ITT-Population (Teilpopulation)

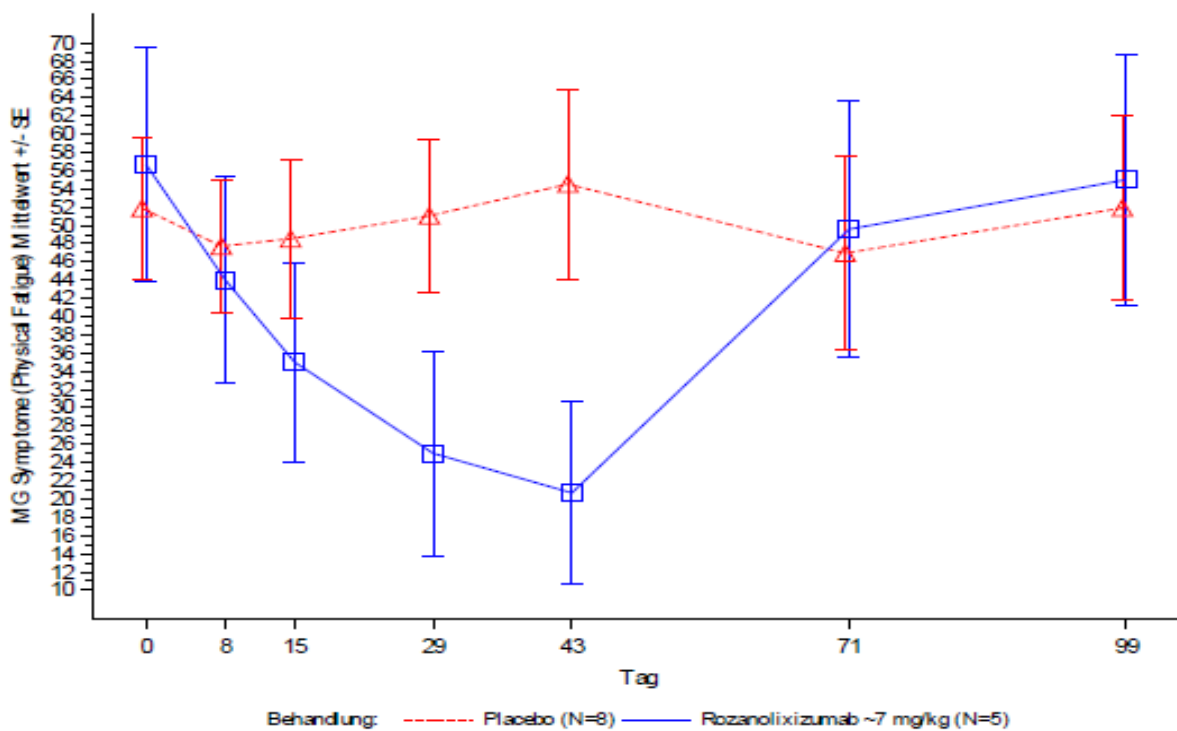


Abbildung 9 Veränderung in der Domäne „Physische Müdigkeit“ des MG Symptoms PRO im Studienverlauf; Studie MG0003, ITT-Population (Teilpopulation)

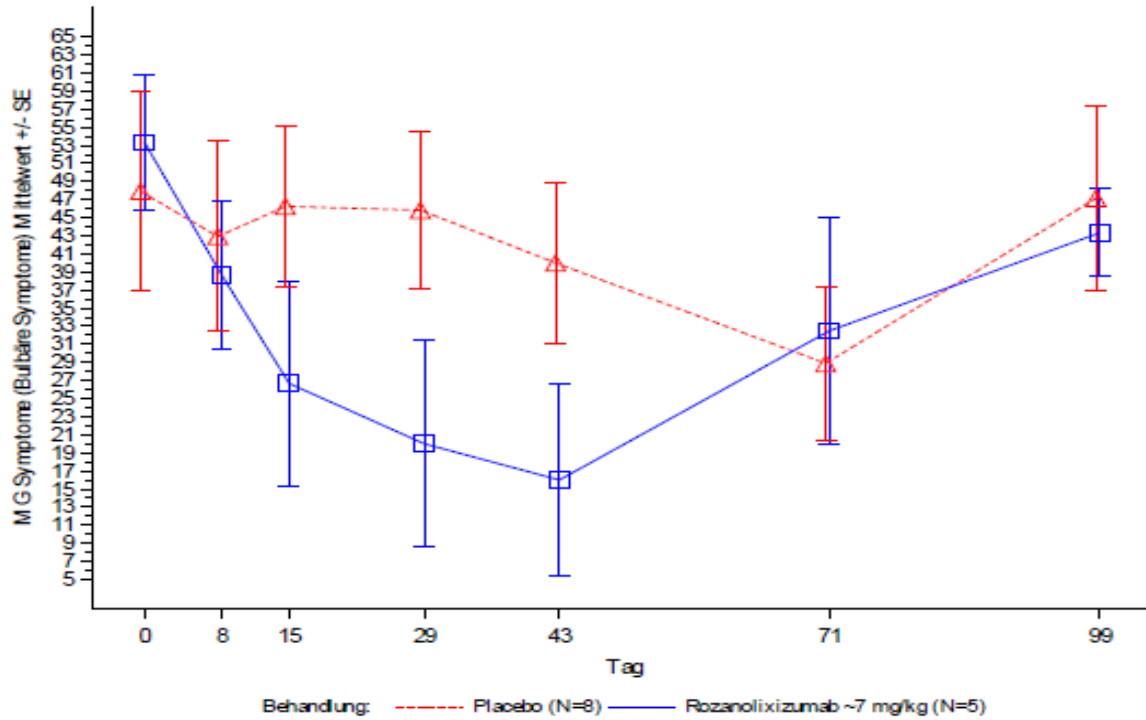


Abbildung 10: Veränderung in der Domäne „Bulbäre Symptome“ des MG Symptoms PRO im Studienverlauf; Studie MG0003, ITT-Population (Teilpopulation)

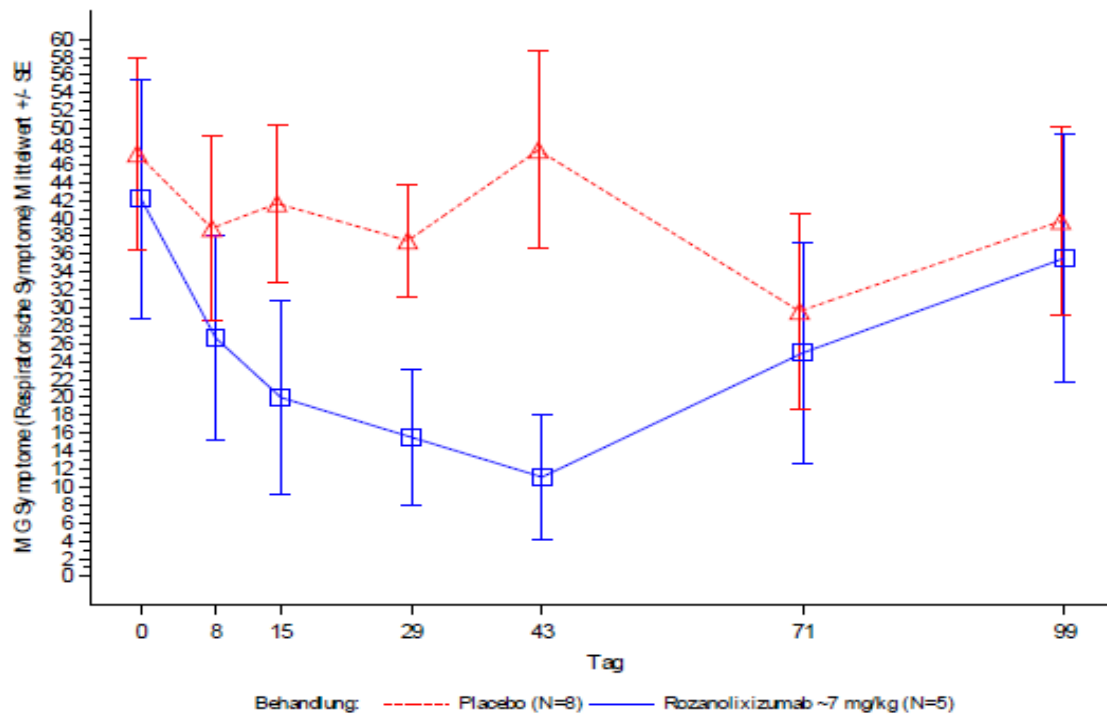


Abbildung 11: Veränderung in der Domäne „Respiratorische Symptome“ des MG Symptoms PRO im Studienverlauf; Studie MG0003, ITT-Population (Teilpopulation)

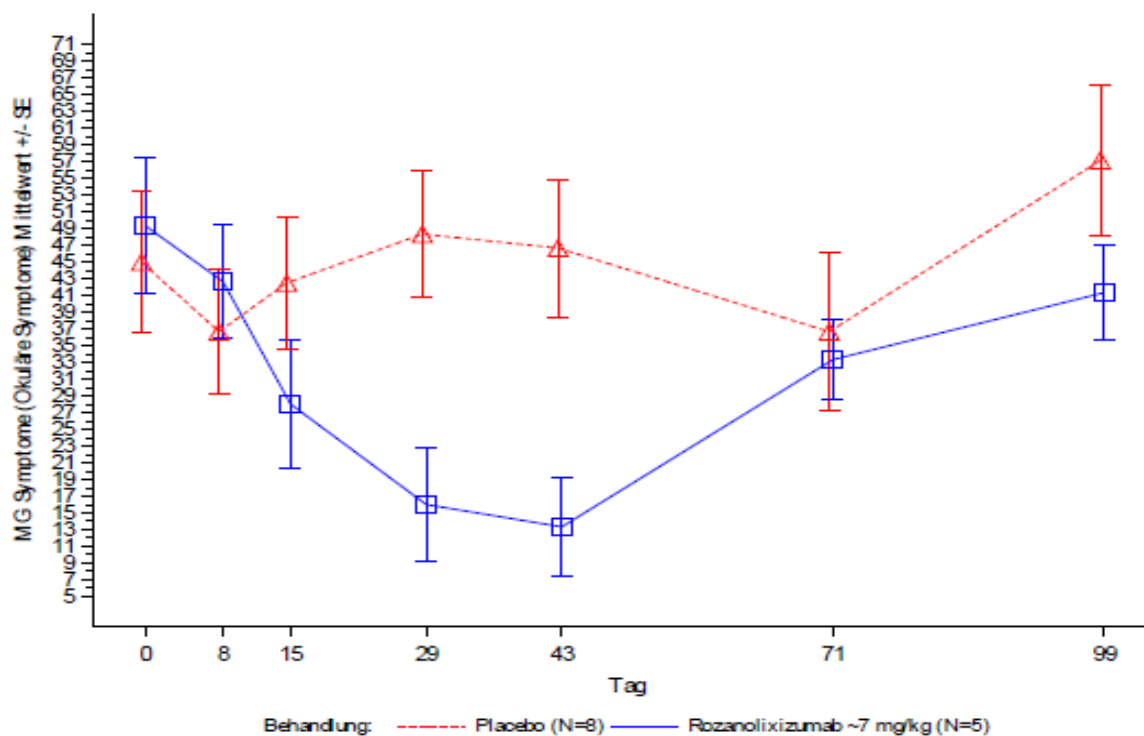


Abbildung 12: Veränderung in der Domäne „Okulare Symptome“ des MG Symptoms PRO im Studienverlauf; Studie MG0003, ITT-Population (Teilpopulation)

EQ-5D-VAS

Die Rücklaufquote des Instruments lag zu Tag 43 bei 100 %.

Tabelle 25: Verbesserung der EQ-5D-VAS um ≥ 15 Punkte zu Tag 43; Studie MG0003, ITT-Population (Teilpopulation)

Studie MG0003 (Teilpopulation) Verbesserung der EQ-5D-VAS ¹⁾ um ≥ 15 Punkte	Rozanolixizumab N = 5	Placebo N = 8
Personen mit Ereignis, n (%)	3 (60,0)	0
RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾	10,50 [0,65; 168,80]; 0,097	

¹⁾ Höhere Werte korrespondieren mit besserem Gesundheitszustand.

²⁾ Das RR wurde mittels nicht parametrischer Analysen (2x2-Kontingenztabellen) und Nullzellenkorrektur berechnet.

³⁾ Die p-Werte und das 95%-KI wurden unter der Normalverteilungsannahme berechnet.

Abkürzungen: EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MuSK: Muskelspezifische Tyrosinkinase; RR: Relatives Risiko.

PGI-S

Es liegen keine Auswertungen zu Visite 10 (Tag 43) zum Behandlungsende vor. Deshalb wird die Auswertung zu Visite 14 (Tag 99) zum Studienende dargestellt. Das Erreichen der Kategorie 1 oder 2 entspricht der Antwort „keine Symptome“ oder „milde Symptome“.

Tabelle 26: PGI-S Ansprechen (Kategorie 1 oder 2) zu Tag 99; Studie MG0003, ITT-Population (Teilpopulation)

Studie MG0003 (Teilpopulation) PGI-S Ansprechen (Kategorie 1 oder 2)	Rozanolixizumab N = 5	Placebo N = 8
Personen mit Ereignis, n (%)	0	1 (14,3)
RR [95%-KI] ¹⁾ ; p-Wert ²⁾	0,44 [0,02; 9,11]; 0,611	

¹⁾ Das RR wurde mittels nicht parametrischer Analysen (2x2-Kontingenztafeln) und Nullzellenkorrektur berechnet.

²⁾ Die p-Werte und das 95%-KI wurden unter der Normalverteilungsannahme berechnet.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MuSK: Muskelspezifische Tyrosinkinase; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; RR: Relatives Risiko.

PGI-C (ergänzend dargestellt)

Es liegen keine Auswertungen zu Visite 10 (Tag 43) zum Behandlungsende vor. Deshalb wird die Auswertung zu Visite 14 (Tag 99) zum Studienende dargestellt. Das Erreichen der Kategorie 1 oder 2 entspricht der Antwort „sehr große Verbesserung“ oder „große Verbesserung“.

Tabelle 27: Verbesserung im PGI-C (Kategorie 1 oder 2) zu Tag 99; Studie MG0003, ITT-Population (Teilpopulation)

Studie MG0003 (Teilpopulation) Verbesserung im PGI-C (Kategorie 1 oder 2)	Rozanolixizumab N = 5	Placebo N = 8
Personen mit Ereignis, n (%)	0	1 (14,3)
RR [95%-KI] ¹⁾²⁾ ; p-Wert ²⁾	0,44 [0,02; 9,11]; 0,611	

¹⁾ Das RR wurde mittels nicht parametrischer Analysen (2x2-Kontingenztafeln) und Nullzellenkorrektur berechnet.

²⁾ Die p-Werte und das 95%-KI wurden unter der Normalverteilungsannahme berechnet.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MuSK: Muskelspezifische Tyrosinkinase; PGI-C: Patient Global Impression of Change; RR: Relatives Risiko.

3.2.4 Lebensqualität

MG-QoL15r

Tabelle 28: Verbesserung des MG-QoL15r um ≥ 5 Punkte zu Tag 43; Studie MG0003, ITT-Population (Teilpopulation)

Studie MG0003 (Teilpopulation) Verbesserung des MG-QoL15r¹⁾ um ≥ 5 Punkte	Rozanolixizumab N = 5	Placebo N = 8
Personen mit Ereignis, n (%)	5 (100)	1 (12,5)
RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾	5,50 [1,25; 24,18]; 0,024	

¹⁾ Der Gesamtwert kann zwischen 0 und 30 Punkten liegen, wobei höhere Werte für eine stärkere Beeinträchtigung des psychischen und sozialen Wohlbefindens sprechen.

²⁾ Das RR wurde mittels nicht parametrischer Analysen (2x2-Kontingenztafeln) und Nullzellenkorrektur berechnet.

³⁾ Die p-Werte und das 95%-KI wurden unter der Normalverteilungsannahme berechnet.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MG-QoL15r: Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item Scale – Revised; MuSK: Muskelspezifische Tyrosinkinase; RR: Relatives Risiko.

3.2.5 Sicherheit

Tabelle 29: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE; Studie MG0003, Sicherheitspopulation (Teilpopulation)

Studie MG0003 (Teilpopulation) Zusammenfassung der UE Personen mit mindestens einem ...	Rozanolixizumab N = 5 n (%)	Placebo N = 8 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert
UE (ergänzend dargestellt)	4 (80,0)	3 (37,5)	n. b.
UE CTCAE-Grad ≥ 3	0	0	-
SUE	0	0	-
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte ¹⁾	0	0	-

¹⁾ Die UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen konnten, sind in Kapitel 2.3.4 aufgelistet.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; MuSK: Muskelspezifische Tyrosinkinase; n. b.: nicht bewertbar; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis; -: nicht berechenbar.

Tabelle 30: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE ohne Krankheitsbezug; Studie MG0003, Sicherheitspopulation (Teilpopulation)

Studie MG0003 (Teilpopulation) Zusammenfassung der UE ohne Krankheitsbezug Personen mit mindestens einem ...	Rozanolixizumab N = 5 n (%)	Placebo N = 8 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert
UE (ergänzend dargestellt)	4 (80,0)	3 (37,5)	n. b.
UE CTCAE-Grad ≥ 3	0	0	-
SUE	0	0	-
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte ¹⁾	k. A.	k. A.	-

¹⁾ Die UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen konnten, sind in Kapitel 2.3.4 aufgelistet.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MuSK: Muskelspezifische Tyrosinkinase; n. b.: nicht bewertbar; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis; -: nicht berechenbar.

Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 31: UE mit Inzidenz ≥ 10 %; Studie MG0003, Sicherheitspopulation (Teilpopulation)

Studie MG0003 (Teilpopulation) UE mit Inzidenz ≥ 10 % MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Rozanolixizumab N = 5 n (%)	Placebo N = 8 n (%)	RR¹⁾ [95%-KI]; p-Wert²⁾
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0	1 (12,5)	0,50 [0,02; 10,34]; 0,667
Proteinurie	0	1 (12,5)	0,50 [0,02; 10,34]; 0,667
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (40,0)	0	7,50 [0,43; 130,35]; 0,167
Diarrhö	2 (40,0)	0	7,50 [0,43; 130,35]; 0,167
Schmerzen Oberbauch	1 (20,0)	0	4,50 [0,22; 93,08]; 0,336

Studie MG0003 (Teilpopulation) UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ <i>MedDRA-Systemorganklasse</i> <i>Preferred Term</i>	Rozanolixizumab N = 5 n (%)	Placebo N = 8 n (%)	RR ¹⁾ [95%-KI]; p-Wert ²⁾
Übelkeit	1 (20,0)	0	4,50 [0,22; 93,08]; 0,336
Erkrankungen des Nervensystems	2 (40,0)	1 (12,5)	3,20 [0,38; 26,78]; 0,287
Dysgeusie	0	1 (12,5)	0,50 [0,02; 10,34]; 0,667
Kopfschmerzen	2 (40,0)	0	7,50 [0,43; 130,35] 0,167
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (20,0)	1 (12,5)	1,60 [0,13; 20,22]; 0,73
Atemwegsinfektion	0	1 (12,5)	0,50 [0,02; 10,34]; 0,667
Virale Gastroenteritis	1 (20,0)	0	4,50 [0,22; 93,08]; 0,336
Psychiatrische Erkrankungen	0	1 (12,5)	0,50 [0,02; 10,34]; 0,667
Angst	0	1 (12,5)	0,50 [0,02; 10,34]; 0,667
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 (20,0)	0	4,50 [0,22; 93,08]; 0,336
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	1 (20,0)	0	4,50 [0,22; 93,08]; 0,336
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0	1 (12,5)	0,50 [0,02; 10,34]; 0,667
Hyperglykämie	0	1 (12,5)	0,50 [0,02; 10,34]; 0,667

¹⁾ Das RR wurde mittels nicht parametrischer Analysen (2x2-Kontingenztabellen) und Nullzellenkorrektur berechnet.

²⁾ Die p-Werte und das 95%-KI wurden unter der Normalverteilungsannahme berechnet.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MuSK: Muskelspezifische Tyrosinkinase; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignis.

Laut Angaben des pU sind keine schweren UE mit Inzidenz $\geq 5\%$, keine SUE mit Inzidenz $\geq 5\%$ und keine UE von besonderem Interesse in der Studie MG0003 im Zeitraum von Baseline bis Tag 99 (Visite 14) aufgetreten.

4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Rozanolixizumab

Gemäß Fachinformation wird Rozanolixizumab (Rystiggo®) angewendet als „Zusatzbehandlung zur Standardtherapie von generalisierter Myasthenia gravis (gMG) bei erwachsenen Patienten, die Antikörper-positiv bezüglich Anti-AChR (Acetylcholin-Rezeptor) oder Anti-MuSK (Muskelspezifische Tyrosinkinase) sind“. Ein Behandlungszyklus besteht aus einer Dosis pro Woche über einen Zeitraum von 6 Wochen. Diese wird per Pumpe subkutan appliziert. Laut Fachinformation kann die Häufigkeit der Behandlungszyklen je nach Symptomlast variieren [19].

Für die Bewertung liegen Daten der pivotalen Studie MG0003 vor, in die erwachsene Personen mit generalisierter Myasthenia gravis eingeschlossen waren. In der vorliegenden Phase-III-Studie MG0003 liegen Daten für einen Behandlungszyklus über 6 Wochen in der Fachinformation-konformen Dosierung vor. Die Personen wurden stratifiziert randomisiert, je nach vorliegendem Antikörperstatus. Es liegen Auswertungen für die Gesamtpopulation („Erwachsene mit gMG, die Anti-AChR-Antikörper-positiv oder Anti-MuSK-Antikörper-positiv sind“) vor sowie eine separate Auswertung für die Teilpopulation „Erwachsene mit gMG, die Anti-MuSK-Antikörper-positiv sind“. Die eingereichten Auswertungen für die Gesamtpopulation, enthalten also ebenfalls die Teilpopulation der Personen, die Anti-MuSK-Antikörper-positiv sind. Ob Personen mit doppelt-positivem Antikörperstatus in die Studie eingeschlossen wurden, konnte anhand der Unterlagen nicht identifiziert werden.

Bei allen eingeschlossenen Personen der Gesamtpopulation lag eine (hoch-)aktive oder anhaltende alltagsrelevante Symptomatik laut MGFA-Kriterien vor. Die Einschlusskriterien beschränkten sich auf die MGFA-Klassen II–IVa. Ein Großteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten waren in den MGFA-Klassen II oder III, jeweils 3 Personen im Interventions- und Kontroll-Arm waren in der MGFA-Klasse IV. 1 Person des Kontroll-Arms war der MGFA-Klasse IVb zugeordnet worden. Es wurden keine Personen in der MGFA-Klasse I oder V eingeschlossen. Ein weiteres Kriterium war das Vorliegen eines MG-ADL-Scores von ≥ 3 Punkten, wobei mindestens ein Symptom aus dem nicht-okularen Bereich stammen musste. Zudem ist eine „Schwere Schwäche der oropharyngealen oder respiratorischen Muskulatur (definiert als Grad 3 auf der MG-ADL-Skala)“ als Ausschlusskriterium spezifiziert worden. Auf Basis der vorliegenden Informationen ist unklar, inwieweit diese Spezifizierung der Einschlusskriterien mittels MG-ADL die Verallgemeinerbarkeit der gesehenen Effekte auf den Versorgungskontext einschränkt. Weiterhin ist unklar, ob die Spezifizierung der Ein- und Ausschlusskriterien mögliche Unterschiede in der Symptomlast, erhoben durch den MG-ADL, je nach Antikörperstatus den Einschluss eine der beiden Populationen (AChR⁺ oder MuSK⁺) in die Studie benachteiligen könnte.

Die Baseline-Charakteristika der Gesamtpopulation waren weitestgehend ausgeglichen. In beiden Studienarmen lag zu Baseline ein MG-ADL-Mittelwert von 8,4 vor. 75 % der Studienteilnehmenden waren in der Altersgruppe 19–65 Jahre und es wurden etwas mehr Frauen in die Studie randomisiert. Bei 28,8 % der Personen im Interventions- und bei 34 % im Kontroll-Arm lag in der Vergangenheit eine myasthene Krise vor. Der Bezugszeitraum ist auf Basis der vorliegenden Unterlagen unklar. Laut Fachinformation wurde die Behandlung von Personen mit drohender oder manifester myasthener Krise noch nicht untersucht.

Zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung ist laut European Public Assessment Report (EPAR) die genaue Anwendung von Rozanolixizumab im Versorgungskontext noch unklar. Die Studie MG0003 sei vor allem symptomgeleitet, durch Studieneinschlusskriterien, die eine Verschlechterung der Grunderkrankung bedingen. Bisher sei noch zu wenig Evidenz (z. B. durch längere verblindete Behandlungszyklen) für eine Dauertherapie vorhanden, sodass eine Behandlung bei einsetzenden Symptomen vorzuziehen sei.

An der klinischen Studie waren Zentren aus Deutschland beteiligt; insgesamt 9 Personen (4,5 %) der Studienpopulation wurden in einem deutschen Studienzentrum behandelt. Von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird ausgegangen.

Teilpopulation: Erwachsene mit gMG, die Anti-MuSK-Antikörper-positiv sind

In der Studie MG0003 lag bei 13 (9,7 %) von 133 eingeschlossenen Personen lag ein historischer positiver Anti-MuSK-Antikörperstatus-Befund vor. Ob eine Überrepräsentanz vorliegt, ist auf Basis der vorliegenden Informationen zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung unklar, da sich die Schätzung der Prävalenz auf die Gesamtpopulation bezieht.

Der pU legt Auswertungen für eine Teilpopulation auf Basis ihres historischen Antikörperstatus-Befunds vor. Diese Population weicht geringfügig von der randomisierten Population ab. Zu Baseline hatte im Interventionsarm 1 Person weniger einen positiven Antikörperstatus-Befund für Anti-MuSK. Laut Studienbericht hatte jeweils 1 Person pro Arm einen historisch bestätigten positiven Antikörperstatus-Befund, jedoch wurden diese zu Baseline negativ getestet. Auf Basis der vorliegenden Informationen kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht abgeschlossen werden und dies beeinflusst das Verzerrungspotential maßgeblich. Dieses Vorgehen stellt potentiell eine Verletzung des ITT-Prinzips dar. Im Rahmen der Nutzenbewertung wird die relevante Teilpopulation dennoch als „ITT-Population (Teilpopulation)“ bezeichnet.

In der Teilpopulation liegen Unterschiede in den Baseline-Charakteristika zwischen Interventions- und Kontroll-Arm (N = 5 und N = 8) vor. Bei 7 von 8 Personen in der Placebo-Gruppe lag eine MGFA-Klasse von IIIb bis IVb vor, während die Personen im Interventionsarm eher in den niedrigen Stufen waren. Weiterhin liegen Unterschiede im Median des MG-ADL vor, die auf eine höhere Krankheitslast im Interventionsarm deuten.

4.2 Design und Methodik der Studie

Bei der Studie MG0003 handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, placebokontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Rozanolixizumab im Vergleich zu Placebo zusätzlich zur Standardtherapie bei der Behandlung von Erwachsenen mit gMG. Es wurden insgesamt 133 Personen im Verhältnis 1:1 in den Interventionsarm in der zulassungsrelevanten Dosierung und in den Placebo-Arm randomisiert, wobei 109 Personen zu Baseline bestätigt Anti-AChR-Antikörper-positiv waren. Weitere 12 Personen waren zu Baseline Anti-MuSK-Antikörper-positiv, wobei auf Basis der historischen Befunde insgesamt 13 Personen mit einem positiven Antikörperstatus in die Auswertung eingingen. Bei insgesamt 8 Personen war der AChR-Antikörperstatus zu Baseline unbekannt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach MuSK-Antikörperstatus (+/-) sowie AChR-Antikörperstatus (+/-) zu Baseline. In den Interventionsarm wurden 66 Personen randomisiert (ITT-Population) und 64 Personen erhielten mindestens eine Dosierung. Insgesamt 2 Personen im Interventionsarm der Gesamtpopulation haben die Studie wegen eines UE abgebrochen. Im Kontroll-Arm wurde die Studie zweimal wegen fehlender Wirksamkeit sowie einmal aus einem anderen Grund abgebrochen.

Vor Studieneinschluss erfolgte eine bis zu 4 Wochen andauernde Screeningphase. Die geeigneten Personen wurden anschließend in einen der Studienarme randomisiert. Die Nachbeobachtung erfolgte über 99 Tage bis zu Visite 14. Die Behandlung erfolgte über die Dauer von einem Behandlungszyklus (42 Tage). Insgesamt 90 % der eingeschlossenen Erwachsenen mit generalisierter Myasthenia gravis erhielten 5 oder mehr Dosierungen, mehr als 80 % erhielten die volle Anzahl der vorgesehenen Dosierungen. Im Rahmen der Studie MG0003 wurde ein Behandlungszyklus über 6 Wochen gegeben. Die Begleitmedikation in der Studie MG0003 erfolgte gemäß Leitlinien mit verlaufsmodifizierenden, immunsuppressiven sowie symptomatischen medikamentösen Therapien.

Zu Baseline erhielten 95,5 % der eingeschlossenen Personen eine medikamentöse Therapie. Für das Krankheitsbild der chronischen generalisierten Myasthenia gravis wäre eine längere Beobachtungszeit bzw. eine Behandlung über mehrere Behandlungszyklen wünschenswert gewesen, um einen längerfristigen Therapieeffekt beurteilen zu können. Auch die European Medicines Agency (EMA) merkt diesbezüglich an, dass eine längere verblindete Behandlungsphase wünschenswert gewesen wäre, um die Validität der gesehenen Effekte nach dem ersten Behandlungszyklus beurteilen zu können. Auf Basis der vorliegenden Daten mit der kurzen Behandlungs- und Beobachtungsdauer ist eine Interpretation der vorliegenden Daten zur Wirksamkeit mit Unsicherheit behaftet.

Als primärer Endpunkt wurde die Veränderung des MG-ADL-Score im Vergleich zu Baseline bis Visite 10 (Tag 43) ausgewertet.

Es zeigen sich Unterschiede in den Baseline-Werten hinsichtlich der Symptomlast zwischen der Gesamtpopulation und der Teilpopulation, die auf eine höhere Symptomlast bei den Personen mit positivem Anti-MuSK-Antikörperstatus hindeutet. Aufgrund der geringen Fallzahl können keine aussagekräftigen Mittelwerte berechnet werden. Weitere Unterschiede zwischen Gesamt- und Teilpopulation zeigen sich in den medianen Krankheitsdauern und in der Verteilung der Geschlechter. In der Teilpopulation lag im Interventionsarm eine im Median längere Krankheitsdauer (15 Jahre (min; max: 3,5; 21,4)) im Vergleich zum Kontroll-Arm (8,6 Jahre (min; max: 0,4; 23,4)) vor. In der Gesamtpopulation lag eine kürzere Krankheitsdauer vor. Im Interventionsarm betrug diese im Median 5,3 Jahre (min; max: 0,1; 33,1) und im Kontroll-Arm 6,8 Jahre (min; max: 0,1; 48,9).

Die Stichprobengröße der Teilpopulation ist zu gering, um ergebnissichere Effekte zur Wirksamkeit ableiten zu können. Durch die geringe Fallzahl und einen möglicherweise hohen interindividuellen Verlauf der Erkrankung, ist es möglich, dass einzelne Beobachtungen die Mittelwertverläufe stark beeinflussen.

Der pU reicht Auswertungen für eine Gesamtpopulation ein, obwohl sich diese laut Angaben des Dossiers auf Personen mit positivem Anti-AChR-Antikörperstatus beziehen sollte; jedoch gehen Personen mit positivem Anti-MuSK-Antikörperstatus oder ohne bestätigten positiven Anti-AChR-Antikörperstatus ebenfalls in diese Auswertung ein. Insgesamt ist auf Basis der vorliegenden Unterlagen unklar, wieso die Teilpopulation in die Auswertung der Personen mit positivem Anti-AChR-Antikörperstatus eingeht, wenn sich das Dossier ausschließlich auf Personen mit positivem Anti-AChR-Antikörperstatus bezieht. Da die Teilpopulation < 10 % der Gesamtpopulation ausmacht, wird die Gesamtpopulation dennoch dargestellt.

Die Studie ist zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung abgeschlossen. Die Ergebnisse sind den Zusatzauswertungen für das Dossier des pU von Ende 2023 auf Basis des Post-hoc-Analyseplans vom 12.01.2024 entnommen. Eine konkretisierte Beschreibung und Bewertung der eingereichten Auswertungen und deren Statistik findet sich in Kapitel 2.4. Das ursprüngliche adaptive Design der Studie wurde im Rahmen der Auswertungen nicht berücksichtigt. Die letzte teilnehmende Person wurde im September 2021 in die Studie aufgenommen.

Das Verzerrungspotential der Studie MG0003 wird für die Gesamtpopulation als niedrig und für die Teilpopulation als hoch eingestuft.

4.3 Mortalität

In der Studie MG0003 sind keine Todesfälle aufgetreten.

4.4 Morbidität

Zur Bewertung der Wirksamkeit in der Endpunktkategorie „Morbidität“ wurden die Endpunkte „MG-ADL“, „MG Symptoms PRO“, „EQ-5D-VAS“ sowie „PGI-S“ zur Nutzenbewertung herangezogen. Es liegen für alle Fragebögen zur relevanten Visite 10 (Tag 43) Rücklaufquoten von > 95 % vor. Eine detaillierte Bewertung der Endpunkte findet sich in Kapitel 2.3.2, eine Einschätzung zur verwendeten statistischen Methodik in Kapitel 2.4. Das Verzerrungspotential für die Endpunkte zur Morbidität wird als „unklar“ eingeschätzt, aufgrund nicht auszuschließender ergebnisgesteuerter Berichterstattung.

Für die Nutzenbewertung werden die Post-hoc-Responderanalysen mit einer Relevanzschwelle von 15 % zu Tag 43 (Behandlungsende) herangezogen. Kontinuierliche Auswertungen anhand MMRM werden zusätzlich im Anhang berichtet. Weiterhin finden sich im Anhang Responderanalysen zu Tag 99 (Beobachtungsende).

Es ergeben sich Überschneidungen zwischen dem MG-ADL und dem MG Symptoms PRO. Eine Doppelerfassung für die meisten krankheitsspezifischen Symptome kann nicht ausgeschlossen werden, wobei der MG Symptoms PRO die Krankheitssymptomatik detaillierter erfasst als der MG-ADL.

Gesamtpopulation: Erwachsene mit gMG, die Anti-AChR-Antikörper-positiv oder Anti-MuSK-Antikörper-positiv sind

MG-ADL

Für den Endpunkt „MG-ADL“ wurde eine Verbesserung um ≥ 4 Punkte (15 %) als Relevanzschwelle definiert. Zum Ende des Behandlungszyklus zu Tag 43 liegt ein signifikanter Effekt zugunsten von Rozanolixumab vor (RR = 3,27 (95%-KI: [1,74; 6,16])).

MG Symptoms PRO

Für den Endpunkt „MG Symptoms PRO“ wurde für die jeweilige Domäne eine Verbesserung um ≥ 15 Punkte als Relevanzschwelle definiert. Für insgesamt 5 Domänen des MG Symptoms PRO liegen Post-hoc-Auswertungen vor. In den Domänen „Muskelschwäche/Muskelmüdigkeit“ (RR = 1,87 (95%-KI: [1,20; 2,91])) und „Bulbäre Symptome“ (RR = 2,18 (95%-KI: [1,33; 3,55])) liegt zu Behandlungsende an Tag 43 ein signifikanter Unterschied zugunsten von Rozanolixumab vor. In den Domänen „Physische Müdigkeit“, „Respiratorische Symptome“ und „Okulare Symptome“ lag kein signifikanter Unterschied vor.

EQ-5D-VAS

Für den Endpunkt „EQ-5D-VAS“ liegt in der post hoc durchgeführten Responderanalyse mit einer Relevanzschwelle von 15 % (≥ 15 Punkte) zu Tag 43 kein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Rozanolixumab gegenüber Placebo vor.

PGI-S

Für die Nutzenbewertung wurde das „PGI-S Ansprechen“, definiert als das Erreichen der Kategorie 1 („keine Symptome“) oder Kategorie 2 („milde Symptome“), herangezogen. Im Endpunkt „PGI-S“ liegt kein signifikanter Unterschied zwischen Rozanolixumab und Placebo zu Tag 99 (Visite 14) vor. Der Endpunkt wurde zu Tag 43 nicht erhoben.

Fazit

Insgesamt zeigen sich Vorteile für Rozanolixizumab gegenüber Placebo im MG-ADL und in den Domänen „Muskelschwäche/Muskelmüdigkeit“ und „Bulbäre Symptome“ des MG Symptoms PRO in den Responderanalysen zu Tag 43. Bei der Berechnung der RR muss berücksichtigt werden, dass vom spezifizierten Vorgehen abgewichen worden ist und der Baseline-Wert des jeweiligen Instruments nicht in die Berechnung des RR der Gesamtpopulation eingeht. Die Verallgemeinerungsfähigkeit ist auf Basis der vorliegenden Studiendaten unklar, da spezifische MG-ADL-Werte (z. B. Ausschluss von Schweregrad 3 bei oropharyngealen oder respiratorischen Symptomen) als Ein- und Ausschlusskriterium für die Studie verwendet worden sind. Es handelt sich um die Erhebung eines einmaligen Ansprechens mit einer Responseschwelle um 15 %, die post hoc definiert worden ist.

Aufgrund der kurzen Behandlungs- und kurzen Nachbeobachtungsdauer sowie der Operationalisierung als einmaliges Ansprechen ist es möglich, dass der Therapiekontext, auch unter Berücksichtigung des fluktuierenden Verlaufs der Erkrankung, nicht ausreichend erfasst ist und somit keine Aussagen zu längerfristigen Effekten bezogen auf die Wirksamkeit möglich sind.

Teilpopulation: Erwachsene mit gMG, die Anti-MuSK-Antikörper-positiv sind

MG-ADL

Für den Endpunkt „MG-ADL“ wurde eine Verbesserung um ≥ 4 Punkte (15 %) als Relevanzschwelle definiert. Zum Ende des Behandlungszyklus zu Tag 43 liegt ein signifikanter Effekt zugunsten von Rozanolixizumab vor (RR = 5,50 (95%-KI: [1,25; 24,18])).

MG Symptoms PRO

Es liegt ein signifikanter Unterschied in der Domäne „Physische Müdigkeit“ zu Behandlungsende an Tag 43 vor (RR = 5,50 (95%-KI: [1,25; 24,18])). In den weiteren Domänen lag kein signifikanter Unterschied vor.

EQ-5D-VAS

Für den Endpunkt „EQ-5D-VAS“ liegt in der post hoc durchgeführten Responderanalyse mit einer Relevanzschwelle von 15 % (≥ 15 Punkte) zu Tag 43 kein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Rozanolixizumab gegenüber Placebo vor.

PGI-S

Für die Nutzenbewertung wurde das „PGI-S Ansprechen“, definiert als das Erreichen der Kategorie 1 („keine Symptome“) oder Kategorie 2 („milde Symptome“), herangezogen. Im Endpunkt „PGI-S“ liegt kein signifikanter Unterschied zwischen Rozanolixizumab und Placebo zu Tag 99 (Visite 14) vor. Der Endpunkt wurde zu Tag 43 nicht erhoben.

Fazit

Insgesamt zeigen sich Vorteile für Rozanolixizumab gegenüber Placebo im MG-ADL und in der Domäne „Physische Müdigkeit“ des MG Symptoms PRO in den Responderanalysen zu Tag 43. Die Verallgemeinerungsfähigkeit ist auf Basis der vorliegenden Studiendaten unklar, da spezifische MG-ADL-Werte (z. B. Grad 3 bei oropharyngealen oder respiratorischen Symptomen) als Ein- und Ausschlusskriterium für die Studie verwendet worden sind. Der Baseline-Wert geht anders als präspezifiziert nicht in die Berechnung des Schätzers ein. Darüber hinaus handelt es sich um einen Post-hoc-Endpunkt mit einer Verbesserung zu Tag 43 um eine einmalige Verbesserung. Weiterhin wurde durch die Verwendung des historischen MuSK-Antikörperstatus von der ITT-Population

abgewichen und es liegen sehr geringe Fallzahlen vor. Es handelt sich um die Erhebung eines einmaligen Ansprechens mit einer Responseschwelle um 15 %, die post hoc definiert worden ist.

Aufgrund der kurzen Behandlungs- und kurzen Nachbeobachtungsdauer sowie der Operationalisierung als einmaliges Ansprechen ist es möglich, dass der Therapiekontext, auch unter Berücksichtigung des fluktuierenden Verlaufs der Erkrankung, nicht ausreichend erfasst ist und somit keine Aussagen zu längerfristigen Effekten bezogen auf die Wirksamkeit möglich sind.

4.5 Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde mit dem krankheitsspezifischen Fragebogen MG-QoL15r erfasst. Es liegt eine ausreichend hohe Rücklaufquote zu Tag 43 vor. Eine detaillierte Bewertung des Endpunkts findet sich in Kapitel 2.3.3, eine Einschätzung zur verwendeten statistischen Methodik in Kapitel 2.4. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt zur Lebensqualität wird als „unklar“ eingeschätzt, aufgrund nicht auszuschließender ergebnisgesteuerter Berichterstattung.

Für die Nutzenbewertung werden die Post-hoc-Responderanalysen mit einer Relevanzschwelle von 15 % zu Tag 43 (Behandlungsende) herangezogen. Kontinuierliche Auswertungen anhand MMRM werden zusätzlich im Anhang berichtet.

Insgesamt zeigen sich Vorteile für Rozanolixizumab in beiden dargestellten Populationen gegenüber Placebo zum Ende des Behandlungszyklus.

Aufgrund der kurzen Behandlungs- und Nachbeobachtungsdauer und des fluktuierenden Verlaufs der Erkrankung sind keine Aussagen zu langfristigen Effekten auf die Lebensqualität möglich.

Gesamtpopulation: Erwachsene mit gMG, die Anti-AChR-Antikörper-positiv oder Anti-MuSK-Antikörper-positiv sind

Für den Endpunkt „MG-QoL15r“ liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Rozanolixizumab gegenüber Placebo vor (RR = 2,62 (95%-KI: [1,48; 4,65])).

Teilpopulation: Erwachsene mit gMG, die Anti-MuSK-Antikörper-positiv sind

Für den Endpunkt „MG-QoL15r“ liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Rozanolixizumab gegenüber Placebo vor (RR = 5,50 (95%-KI: [1,25; 24,18])).

Aufgrund der geringen Fallzahlen, kurzen Behandlungs- und Nachbeobachtungsdauer und des fluktuierenden Verlaufs der Erkrankung sind keine Aussagen zu langfristigen Effekten auf die Lebensqualität möglich.

4.6 Sicherheit

Die vorliegenden Auswertungen zum Auftreten von UE beziehen sich auf UE, die ab der ersten Dosis einer Studienmedikation bei den Teilnehmenden auftritt und wurden bis zum Ende der Beobachtungsphase (Tag 99) erfasst. Die Analyse erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation. Das Verzerrungspotential wird insgesamt als niedrig eingestuft.

Gesamtpopulation: Erwachsene mit gMG, die Anti-AChR-Antikörper-positiv oder Anti-MuSK-Antikörper-positiv sind

Es liegen für UE (unabhängig vom Schweregrad) in einzelnen Systemorganklassen und Preferred Terms signifikante Unterschiede zuungunsten von Rozanolixizumab gegenüber Placebo vor. Signifikante Effekte liegen zuungunsten von Rozanolixizumab in den Preferred Terms „Fieber“ (RR = 8,37 (95%-KI: [1,08; 65,08])) und „Kopfschmerzen“ (RR = 2,34 (95%-KI: [1,34; 4,08])) vor.

Es liegt ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Rozanolixizumab in der Systemorganklasse „Erkrankungen des Nervensystems“ (RR = 1,82 (95%-KI: [1,20; 2,75])) vor. Allerdings traten innerhalb der Systemorganklasse die erkrankungsbezogenen UE „Myasthenia gravis“ (n = 1) und „Myasthene Krise“ (n = 1) in der Placebo-Gruppe auf, die einen Studienabbruch zur Folge hatten.

In den Auswertungen zu schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3), SUE sowie UE, die zum Studienabbruch führten, liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Rozanolixizumab und Placebo vor. Es wurden für die Studie keine UE von besonderem Interesse präspezifiziert. Das Prüfpersonal hatte bei der Studiendurchführung die Möglichkeit einzelne UE als UE von besonderem Interesse zu spezifizieren, wobei jedoch kein Fall erfasst worden ist.

Teilpopulation: Erwachsene mit gMG, die Anti-MuSK-Antikörper-positiv sind

Für UE (unabhängig vom Schweregrad), schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), SUE sowie UE, die zum Studienabbruch führten, liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Rozanolixizumab und Placebo vor.

Laut den eingereichten Auswertungen sind keine schweren UE mit Inzidenz $\geq 5\%$, keine SUE mit Inzidenz $\geq 5\%$ und keine UE von besonderem Interesse in der Studie MG0003 im Zeitraum von Baseline bis Tag 99 (Visite 14) aufgetreten.

Die EMA merkt bei den Ausführungen zur Sicherheit zusätzlich an, dass für eine Dauertherapie mit Rozanolixizumab Daten bezüglich der Langzeitsicherheit fehlen würden. Durch die geringen Fallzahlen und kurzen Nachbeobachtungsdauern können seltene Ereignisse innerhalb der vorhandenen Datengrundlage kaum erfasst werden.

Aufgrund des fluktuierenden Krankheitsverlaufs und der kurzen Nachbeobachtungsdauer ist eine abschließende Beurteilung der Sicherheit von Rozanolixizumab gegenüber Placebo nicht möglich.

5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Rozanolixizumab ist zugelassen als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie von generalisierter Myasthenia gravis bei erwachsenen Patienten, die Antikörper-positiv bezüglich Anti-AChR (Acetylcholin-Rezeptor) oder Anti-MuSK (Muskelspezifische Tyrosinkinase) sind. Die Nutzenbewertung von Rozanolixizumab basiert auf der zulassungsbegründenden Studie MG0003, einer internationalen, multizentrischen Phase-III-Studie.

Die Ergebnisse der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Rozanolixizumab ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (\uparrow) oder niedrigem ($\uparrow\uparrow$) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (\downarrow) oder niedrigem ($\downarrow\downarrow$) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (\leftrightarrow) gezeigt werden konnte.

Weitergehende, über die Angaben in den nachfolgenden zusammenfassenden Tabellen hinausgehende Erläuterungen zur Methodik und den Ergebnissen der Endpunkte, finden sich in den jeweiligen Kapiteln 2.3 bis 2.5 und 3.2 bis 3.5 der Nutzenbewertung.

Es werden für die Gesamtpopulation und die Teilpopulation separate zusammenfassende Tabellen dargestellt.

6.1 Gesamtpopulation: Erwachsene mit gMG, die Anti-AChR-Antikörper-positiv oder Anti-MuSK-Antikörper-positiv sind

Tabelle 32: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie MG0003 (Gesamtpopulation)

Studie MG0003 (Gesamtpopulation) Darstellung der Ergebnisse	Rozanolixizumab N = 66 ¹⁾	Placebo N = 67 ¹⁾	Effekt
Mortalität			
Todesfälle	Keine Ereignisse aufgetreten. ²⁾		n. b.
Morbidität			
Verbesserung des MG-ADL-Scores um ≥ 15 % (4 Punkte)¹⁾			
Personen mit Ereignis, n (%)	30 (45,5)	10 (14,9)	
RR [95%-KI] ³⁾ ; p-Wert ⁴⁾	3,27 [1,74; 6,16]; < 0,001		\uparrow
MG Symptoms PRO			
Domäne „Muskelschwäche/Muskelmüdigkeit“ (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)¹⁾			
Personen mit Ereignis, n (%)	34 (51,5)	19 (28,4)	
RR [95%-KI] ³⁾ ; p-Wert ⁴⁾	1,87 [1,20; 2,91]; 0,006		\uparrow
Domäne „Physische Müdigkeit“ (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)¹⁾			
Personen mit Ereignis, n (%)	31 (47,0)	26 (38,8)	
RR [95%-KI] ³⁾ ; p-Wert ⁴⁾	1,21 [0,82; 1,80]; 0,344		\leftrightarrow
Domäne „Bulbäre Symptome“ (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)¹⁾			
Personen mit Ereignis, n (%)	34 (51,5)	16 (23,9)	
RR [95%-KI] ³⁾ ; p-Wert ⁴⁾	2,18 [1,33; 3,55]; 0,002		\uparrow
Domäne „Respiratorische Symptome“ (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)¹⁾			
Personen mit Ereignis, n (%)	25 (37,9)	17 (25,4)	
RR [95%-KI] ³⁾ ; p-Wert ⁴⁾	1,56 [0,93; 2,63]; 0,091		\leftrightarrow

Studie MG0003 (Gesamtpopulation) Darstellung der Ergebnisse	Rozanolixizumab N = 66 ¹⁾	Placebo N = 67 ¹⁾	Effekt
Domäne „Okulare Symptome“ (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)¹⁾			
Personen mit Ereignis, n (%)	20 (30,3)	11 (16,4)	
RR [95%-KI] ³⁾ ; p-Wert ⁴⁾	1,85 [0,96; 3,54]; 0,066		↔
Verbesserung der EQ-5D-VAS um ≥ 15 Punkte¹⁾			
Personen mit Ereignis, n (%)	26 (39,4)	19 (28,4)	
RR [95%-KI] ³⁾ ; p-Wert ⁴⁾	1,40 [0,86; 2,27]; 0,179		↔
PGI-S Ansprechen (Kategorie 1 oder 2)¹⁾			
Personen mit Ereignis, n (%)	14 (22,6)	14 (22,2)	
RR [95%-KI] ⁵⁾ ; p-Wert ⁴⁾	1,02 [0,53; 1,95]; 0,962		↔
Lebensqualität			
MG-QoL15r¹⁾			
Personen mit Ereignis, n (%)	31 (47,0)	12 (17,9)	
RR [95%-KI] ³⁾ ; p-Wert ⁴⁾	2,62 [1,48; 4,65]; < 0,001		↑
Sicherheit⁶⁾			
UE CTCAE-Grad ≥ 3			
Personen mit Ereignis, n (%)	3 (4,7)	3 (4,7)	
RR [95%-KI] ⁵⁾ ; p-Wert ⁴⁾	1,05 [0,22; 5,00]; 0,954		↔
SUE			
Personen mit Ereignis, n (%)	5 (7,8)	6 (9,0)	
RR [95%-KI] ⁵⁾ ; p-Wert ⁴⁾	0,87 [0,28; 2,72]; 0,814		↔
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte			
Personen mit Ereignis, n (%)	2 (3,1)	2 (3,1)	
RR [95%-KI] ⁵⁾ ; p-Wert ⁴⁾	1,05 [0,15; 7,21]; 0,963		↔

¹⁾ ITT-Population bestehend aus 66 Personen im Interventionsarm und 67 Personen im Kontrollarm. Die Auswertung erfolgte zum Behandlungsende (Tag 43, Visite 10).

²⁾ Dieser Endpunkt wurde im Rahmen der Sicherheitserhebung erfasst.

³⁾ Die logistische Regression berücksichtigt die Kovariate „Behandlung“ sowie die Stratifikationsfaktoren MuSK (+/-) und AChR (+/-). Dies weicht vom präspezifizierten Vorgehen der zu berücksichtigenden Kovariaten (Berücksichtigung des Baseline-Werts) ab.

⁴⁾ Der p-Wert basiert auf dem Wald-Test.

⁵⁾ Es wurde eine logistische Regression mit der Kovariate „Behandlung“ durchgeführt.

⁶⁾ Sicherheitspopulation bestehend aus 64 Personen im Interventions- und 67 Personen im Kontroll-Arm. Die Auswertung erfolgte bis zum Beobachtungsende (Tag 99, Visite 14).

Abkürzungen: AChR: Acetylcholin-Rezeptor; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MG Symptoms PRO: Myasthenia Gravis Symptoms Patient Reported Outcome; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MG-QoL15r: Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item Scale – Revised; MuSK: Muskelspezifische Tyrosinkinase; n. b.: nicht bewertbar; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

6.2 Teilpopulation: Erwachsene mit gMG, die Anti-MuSK-Antikörper-positiv sind

Tabelle 33: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie MG0003 (Teilpopulation)

Studie MG0003 (Teilpopulation) Darstellung der Ergebnisse	Rozanolixizumab N = 5 ¹⁾	Placebo N = 8 ¹⁾	Effekt
Mortalität			
Todesfälle	Keine Ereignisse aufgetreten. ²⁾		n. b.
Morbidität			
Verbesserung des MG-ADL-Scores um ≥ 15 % (4 Punkte)¹⁾			
Personen mit Ereignis, n (%)	5 (100)	1 (12,5)	
RR [95%-KI] ³⁾ ; p-Wert	5,50 [1,25; 24,18]; 0,024		↑
MG Symptoms PRO			
Domäne „Muskelschwäche/Muskelmüdigkeit“ (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)¹⁾			
Personen mit Ereignis, n (%)	4 (80,0)	1 (12,5)	
RR [95%-KI] ³⁾ ; p-Wert	6,40 [0,97; 42,16]; 0,053		↔
Domäne „Physische Müdigkeit“ (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)¹⁾			
Personen mit Ereignis, n (%)	5 (100)	1 (12,5)	
RR [95%-KI] ³⁾ ; p-Wert	5,50 [1,25; 24,18]; 0,024		↑
Domäne „Bulbäre Symptome“ (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)¹⁾			
Personen mit Ereignis, n (%)	4 (80,0)	1 (12,5)	
RR [95%-KI] ³⁾ ; p-Wert	6,40 [0,97; 42,16]; 0,053		↔
Domäne „Respiratorische Symptome“ (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)¹⁾			
Personen mit Ereignis, n (%)	4 (80,0)	2 (25,0)	
RR [95%-KI] ³⁾ ; p-Wert	3,20 [0,89; 11,48]; 0,074		↔
Domäne „Okulare Symptome“ (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)¹⁾			
Personen mit Ereignis, n (%)	4 (80,0)	0	
RR [95%-KI] ³⁾ ; p-Wert	13,50 [0,88; 207,63]; 0,062		↔
Verbesserung der EQ-5D-VAS um ≥ 15 Punkte¹⁾			
Personen mit Ereignis, n (%)	3 (60,0)	0	
RR [95%-KI] ³⁾ ; p-Wert	10,50 [0,65; 168,80]; 0,097		↔
PGI-S Ansprechen (Kategorie 1 oder 2)¹⁾			
Personen mit Ereignis, n (%)	0	1 (14,3)	
RR [95%-KI] ³⁾ ; p-Wert	0,44 [0,02; 9,11]; 0,611		↔
Lebensqualität			
MG-QoL15^{r-1)}			
Personen mit Ereignis, n (%)	5 (100)	1 (12,5)	
RR [95%-KI] ³⁾ ; p-Wert	5,50 [1,25; 24,18]; 0,024		↑

Studie MG0003 (Teilpopulation) Darstellung der Ergebnisse	Rozanolixizumab N = 5 ¹⁾	Placebo N = 8 ¹⁾	Effekt
Sicherheit⁵⁾			
UE CTCAE-Grad ≥ 3			
Personen mit Ereignis, n (%)	0	0	
RR [95%-KI] ³⁾ ; p-Wert ⁴⁾			- ↔
SUE			
Personen mit Ereignis, n (%)	0	0	
RR [95%-KI] ³⁾ ; p-Wert ⁴⁾			- ↔
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte			
Personen mit Ereignis, n (%)	0	0	
RR [95%-KI] ³⁾ ; p-Wert ⁴⁾			- ↔

¹⁾ ITT-Population der Personen mit einem (historisch) positiven Anti-MuSK-Antikörperstatus. Die Auswertung erfolgte zum Behandlungsende (Tag 43, Visite 10).

²⁾ Dieser Endpunkt wurde im Rahmen der Sicherheitserhebung erfasst.

³⁾ Das RR wurde mittels nicht parametrischer Analysen (2x2-Kontingenztabellen) und Nullzellenkorrektur berechnet.

⁴⁾ Der p-Wert basiert auf dem Wald-Test.

⁵⁾ Sicherheitspopulation. Die Auswertung erfolgte zum Beobachtungsende (Tag 99, Visite 14).

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MG Symptoms PRO: Myasthenia Gravis Symptoms Patient Reported Outcome; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MG-QoL15r: Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item Scale – Revised; MuSK: Muskelspezifische Tyrosinkinase; n. b.: nicht bewertbar; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Referenzen

1. **Aragon TJ, Fay MP, Wollschlaeger D, Omidpanah A.** Epitools: epidemiology tools; R package version 0.5-10.1. Stand: 22.03.2020.
2. **Barohn RJ, Herbelin L.** The Quantitative Myasthenia Gravis (QMG) Test: the manual [online]. St. Paul (USA): Myasthenia Gravis Foundation of America; 2000. [Zugriff: 17.04.2024]. URL: https://nanopdf.com/downloadFile/the-qmg-myasthenia-gravis-foundation-of-america_pdf.
3. **Barohn RJ, McIntire D, Herbelin L, Wolfe GI, Nations S, Bryan WW.** Reliability testing of the quantitative myasthenia gravis score. Ann N Y Acad Sci 1998;841:769-772.
4. **Barohn RJ, McIntire D, Herbelin L, Wolfe GI, Nations SP, Bryan WW.** Quantitative Myasthenia Gravis score (QMG) [online]. In: PROQOLID. Last update November 2023. Lyon (FRA): MAPI Research Trust. [Zugriff: 17.04.2024]. URL: <https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/quantitative-myasthenia-gravis-score>.
5. **Calhoun P.** Exact: unconditional exact test; R package version 3.2. Stand: 25.09.2022.
6. **Cleanthous S, Mork AC, Regnault A, Cano S, Kaminski HJ, Morel T.** Development of the Myasthenia Gravis (MG) Symptoms PRO: a case study of a patient-centred outcome measure in rare disease. Orphanet J Rare Dis 2021;16(1):457.
7. **European Medicines Agency (EMA).** Rystiggo (Rozanolixizumab): European public assessment report EMEA/H/C/005824/0000 [online]. 09.11.2023. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 24.04.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rystiggo-epar-public-assessment-report_en.pdf.
8. **Hewett K, Sanders DB, Grove RA, Broderick CL, Rudo TJ, Bassiri A, et al.** Randomized study of adjunctive belimumab in participants with generalized myasthenia gravis. Neurology 2018;90(16):e1425-e1434.
9. **Howard JF Jr., Utsugisawa K, Benatar M, Murai H, Barohn RJ, Illa I, et al.** Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. Lancet Neurol 2017;16(12):976-986.
10. **Modus Outcomes.** Myasthenia Gravis Symptoms PRO instrument: scoring manual. 2019.
11. **R Core Team.** R: a language and environment for statistical computing; R version 4.4.0. Stand: 24.04.2024.
12. **UCB Biopharma.** MG0003: Analysis specifications benefit dossier, compound: rozanolixizumab [unveröffentlicht]. 2024.
13. **UCB Biopharma.** A phase 3, randomized, double-blind, placebo controlled study evaluating efficacy and safety of rozanolixizumab in adult patients with generalized myasthenia gravis (MG0003): clinical study report [unveröffentlicht]. 2022.
14. **UCB Biopharma.** A phase 3, randomized, double-blind, placebo controlled study evaluating efficacy and safety of rozanolixizumab in adult patients with generalized myasthenia gravis (MG0003): statistical analysis plan incl. amendments [unveröffentlicht]. 2021.
15. **UCB Biopharma.** A phase 3, randomized, double-blind, placebo controlled study evaluating efficacy and safety of rozanolixizumab in adult patients with generalized myasthenia gravis (MG0003): study protocol incl. amendments [unveröffentlicht]. 2021.

16. **UCB Biopharma.** A phase 3, randomized, double-blind, placebo controlled study evaluating efficacy and safety of rozanolixizumab in adult patients with generalized myasthenia gravis (MG0003): Zusatzauswertungen [unveröffentlicht]. 2023.
17. **UCB Pharma.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Rozanolixizumab (Rystiggo), Modul 4A: Zusatzbehandlung zur Standardtherapie von generalisierter Myasthenia gravis bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die Anti-AChR-Antikörper-positiv sind: Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 28.02.2024.
18. **UCB Pharma.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Rozanolixizumab (Rystiggo), 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 [unveröffentlicht]. 28.02.2024.
19. **UCB Pharma.** Rystiggo 140 mg/ml Injektionslösung [online]. 01.2024. [Zugriff: 24.04.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
20. **Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, Minisman G, Kuo HC, Marx A, et al.** Randomized trial of thymectomy in myasthenia gravis. N Engl J Med 2016;375(6):511-522.

Anhang

Gesamtpopulation: Erwachsene mit gMG, die Anti-AChR-Antikörper-positiv oder Anti-MuSK-Antikörper-positiv sind

MG-ADL

Tabelle 34: Verbesserung des MG-ADL-Scores um ≥ 4 Punkte zu Tag 99;
Studie MG0003, ITT-Population (Gesamtpopulation)

Studie MG0003 (Gesamtpopulation) Verbesserung des MG-ADL-Scores ¹⁾ um ≥ 4 Punkte	Rozanolixizumab N = 66	Placebo N = 67
Personen mit Ereignis, n (%)	11 (17,2)	4 (6,3)
RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾	2,75 [0,92; 8,18]; 0,069	

¹⁾ Durch Aufsummieren der Einzelitems resultiert ein MG-ADL-Gesamtscore von 0 bis 24, wobei höhere Werte eine höhere Symptomlast implizieren.

²⁾ Die logistische Regression berücksichtigt die Kovariate „Behandlung“. Dies weicht vom präspezifizierten Vorgehen der zu berücksichtigenden Kovariaten ab.

³⁾ Der p-Wert basiert auf dem Wald-Test.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; RR: Relatives Risiko.

Tabelle 35: MMRM des MG-ADL-Scores zu Tag 43 im Vergleich zu Baseline;
Studie MG0003, ITT-Population (Gesamtpopulation)

Studie MG0003 (Gesamtpopulation) Veränderung des MG-ADL-Scores ¹⁾	Rozanolixizumab N = 66	Placebo N = 67
<i>MG-ADL zu Baseline</i> MW (SD) Median (min; max)	8,39 (3,82) 8,0 (3,0; 18,0)	8,45 (3,39) 8,0 (3,0; 16,0)
<i>MG-ADL zu Tag 43</i> MW (SD) Median (min; max)	5,18 (3,88) k. A.	7,84 (3,61) k. A.
<i>Änderung zu Baseline</i> LS-MW (SE)	-2,64 (0,38)	-0,81 (0,39)
<i>Gruppenunterschied der Veränderung²⁾</i> LS-MWD [95%-KI] p-Wert ³⁾	-2,52 [-3,58; -1,46] < 0,001	
Hedges' g [95%-KI]	-0,65 [-1,00; -0,29]	

¹⁾ Durch Aufsummieren der Einzelitems resultiert ein MG-ADL-Gesamtscore von 0 bis 24, wobei höhere Werte eine höhere Symptomlast implizieren.

²⁾ MMRM mit den festen Effekten „Behandlungsgruppe“, „MG-ADL-Score zu Baseline“ und „Region“ sowie den Stratifikationsfaktoren der Randomisierung (MuSK (+/-) und AChR (+/-)). Weiterhin wurde der Interaktionsterm „Behandlung x Visite“ sowie teilnehmende Personen als zufällige Effekte definiert. Das MMRM beinhaltet Auswertungen zu Tag 8, Tag 15, Tag 22, Tag 29, Tag 36 und Tag 43.

³⁾ Der p-Wert basiert auf dem Wald-Test.

Abkürzungen: AChR: Acetylcholin-Rezeptor; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MuSK: Muskelspezifische Tyrosinkinase; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

MG Symptoms PRO

*Tabelle 36: Verbesserung des MG Symptoms PRO zu Tag 99;
Studie MG0003, ITT-Population (Gesamtpopulation)*

Studie MG0003 (Gesamtpopulation) Verbesserung des MG Symptoms PRO¹⁾ um ≥ 15 Punkte	Rozanolixizumab N = 66	Placebo N = 67
Domäne „Muskelschwäche/Muskelmüdigkeit“ (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)		
Personen mit Ereignis, n (%)	13 (20,3)	12 (19,0)
RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾	1,07 [0,53; 2,15]; 0,858	
Domäne „Physische Müdigkeit“ (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)		
Personen mit Ereignis, n (%)	14 (21,9)	19 (29,7)
RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾	0,74 [0,41; 1,34]; 0,316	
Domäne „Bulbäre Symptome“ (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)		
Personen mit Ereignis, n (%)	16 (25,0)	17 (26,6)
RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾	0,94 [0,52; 1,69]; 0,840	
Domäne „Respiratorische Symptome“ (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)		
Personen mit Ereignis, n (%)	12 (19,0)	17 (26,6)
RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾	0,72 [0,37; 1,38]; 0,317	
Domäne „Okulare Symptome“ (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)		
Personen mit Ereignis, n (%)	12 (18,8)	12 (18,8)
RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾	1,00 [0,49; 2,06]; 1,0	

¹⁾ Es kann ein Wert zwischen 0 und 100 erreicht werden. Ein höherer Wert deutet auf eine häufigere und schwerwiegendere Symptomatik hin.

²⁾ Die logistische Regression berücksichtigt die Kovariate „Behandlung“. Dies weicht vom präspezifizierten Vorgehen der zu berücksichtigenden Kovariaten ab.

³⁾ Der p-Wert basiert auf dem Wald-Test.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MG Symptoms PRO: Myasthenia Gravis Symptoms Patient Reported Outcome; RR: Relatives Risiko.

*Tabelle 37: MMRM des MG Symptoms PRO zu Tag 43 im Vergleich zu Baseline;
Studie MG0003, ITT-Population (Gesamtpopulation)*

Studie MG0003 (Gesamtpopulation) Verbesserung des MG Symptoms PRO¹⁾ um ≥ 15 Punkte	Rozanolixizumab N = 66	Placebo N = 67
Domäne „Muskelschwäche/Muskelmüdigkeit“		
<i>MG Symptoms PRO zu Baseline</i>		
MW (SD)	46,25 (27,43)	44,28 (23,25)
Median (min; max)	k. A.	k. A.
<i>MG Symptoms PRO zu Tag 43</i>		
MW (SD)	27,69 (23,09)	38,28 (23,87)
Median (min; max)	k. A.	k. A.
<i>Änderung zu Baseline</i>		
LS-MW (SE)	-22,66 (3,00)	-10,57 (3,06)
<i>Gruppenunterschied der Veränderung²⁾</i>		
LS-MWD [95%-KI]	-12,09 [-18,78; -5,40]	
p-Wert ³⁾	< 0,001	
Hedges' g [95%-KI]	-0,50 [-0,85; -0,15]	

Studie MG0003 (Gesamtpopulation) Verbesserung des MG Symptoms PRO¹ um ≥ 15 Punkte	Rozanolixizumab N = 66	Placebo N = 67
Domäne „Physische Müdigkeit“		
<i>MG Symptoms PRO zu Baseline</i> MW (SD) Median (min; max)	49,49 (28,86) k. A.	49,35 (24,16) k. A.
<i>MG Symptoms PRO zu Tag 43</i> MW (SD) Median (min; max)	33,21 (28,63) k. A.	41,43 (26,87) k. A.
<i>Änderung zu Baseline</i> LS-MW (SE)	-18,83 (3,03)	-10,49 (3,09)
<i>Gruppenunterschied der Veränderung²</i> LS-MWD [95%-KI] p-Wert ³		-8,34 [-15,16; -1,52] 0,018
Hedges' g [95%-KI]		-0,34 [-0,69; 0,01]
Domäne „Bulbäre Symptome“		
<i>MG Symptoms PRO zu Baseline</i> MW (SD) Median (min; max)	26,72 (22,01) k. A.	25,32 (21,51) k. A.
<i>MG Symptoms PRO zu Tag 43</i> MW (SD) Median (min; max)	12,97 (17,31) k. A.	23,33 (22,69) k. A.
<i>Änderung zu Baseline</i> LS-MW (SE)	-14,80 (2,41)	-3,21 (2,46)
<i>Gruppenunterschied der Veränderung²</i> LS-MWD [95%-KI] p-Wert ³		-11,59 [-16,99; -6,19] < 0,001
Hedges' g [95%-KI]		-0,59 [-0,95; -0,24]
Domäne „Respiratorische Symptome“		
<i>MG Symptoms PRO zu Baseline</i> MW (SD) Median (min; max)	31,48 (27,74) k. A.	28,36 (27,78) k. A.
<i>MG Symptoms PRO zu Tag 43</i> MW (SD) Median (min; max)	18,46 (22,25) k. A.	26,91 (26,77) k. A.
<i>Änderung zu Baseline</i> LS-MW (SE)	-14,83 (2,88)	-4,54 (2,96)
<i>Gruppenunterschied der Veränderung²</i> LS-MWD [95%-KI] p-Wert ³		-10,30 [-16,48; -4,12] 0,001
Hedges' g [95%-KI]		-0,44 [-0,79; -0,09]

Studie MG0003 (Gesamtpopulation) Verbesserung des MG Symptoms PRO¹ um ≥ 15 Punkte	Rozanolixizumab N = 66	Placebo N = 67
Domäne „Okulare Symptome“		
<i>MG Symptoms PRO zu Baseline</i> MW (SD) Median (min; max)	30,10 (21,79) k. A.	37,41 (25,77) k. A.
<i>MG Symptoms PRO zu Tag 43</i> MW (SD) Median (min; max)	21,03 (20,25) k. A.	34,17 (25,96) k. A.
<i>Änderung zu Baseline</i> LS-MW (SE)	-12,21 (2,37)	-4,51 (2,46)
<i>Gruppenunterschied der Veränderung²</i> LS-MWD [95%-KI] p-Wert ³		-7,70 [-12,89; -2,51] 0,004
Hedges' g [95%-KI]		-0,40 [-0,75; -0,05]

¹ Es kann ein Wert zwischen 0 und 100 erreicht werden. Ein höherer Wert deutet auf eine häufigere und schwerere Symptomatik hin.

² MMRM mit den festen Effekten „Behandlungsgruppe“, „MG Symptoms PRO zu Baseline“ und „Region“ sowie den Stratifikationsfaktoren der Randomisierung (MuSK (+/-) und AChR (+/-)). Weiterhin wurde der Interaktionsterm „Behandlung x Visite“ sowie teilnehmende Personen als zufällige Effekte definiert. Das MMRM beinhaltet Auswertungen zu Tag 8, Tag 15, Tag 29 und Tag 43.

³ Der p-Wert basiert auf dem Wald-Test.

Abkürzungen: AChR: Acetylcholin-Rezeptor; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MG Symptoms PRO: Myasthenia Gravis Symptoms Patient Reported Outcome; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MuSK: Muskelspezifische Tyrosinkinase; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

EQ-5D-VAS

*Tabelle 38: MMRM der EQ-5D-VAS zu Tag 43 im Vergleich zu Baseline;
Studie MG0003, ITT-Population (Gesamtpopulation)*

Studie MG0003 (Gesamtpopulation) Veränderung der EQ-5D-VAS¹	Rozanolixizumab N = 66	Placebo N = 67
<i>EQ-5D-VAS zu Baseline</i> MW (SD) Median (min; max)	57,78 (16,51) k. A.	54,36 (19,20) k. A.
<i>EQ-5D-VAS zu Tag 43</i> MW (SD) Median (min; max)	70,22 (19,94) k. A.	60,02 (18,51) k. A.
<i>Änderung zu Baseline</i> LS-MW (SE)	17,19 (3,01)	10,37 (3,11)
<i>Gruppenunterschied der Veränderung²</i> LS-MWD [95%-KI] p-Wert ³		6,81 [1,11;12,52] 0,02
Hedges' g [95%-KI]		0,28 [-0,07; 0,62]

¹ Höhere Werte korrespondieren mit einem besseren Gesundheitszustand.

² MMRM mit den festen Effekten „Behandlungsgruppe“, „EQ-5D-VAS zu Baseline“ und „Region“ sowie den Stratifikationsfaktoren der Randomisierung (MuSK (+/-) und AChR (+/-)). Weiterhin wurde der Interaktionsterm „Behandlung x Visite“ sowie teilnehmende Personen als zufällige Effekte definiert. Das MMRM beinhaltet Auswertungen zu Tag 43.

³ Der p-Wert basiert auf dem Wald-Test.

Abkürzungen: AChR: Acetylcholin-Rezeptor; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MuSK: Muskelspezifische Tyrosinkinase; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

QMG

Das Verzerrungspotential des Endpunkts „QMG“ wird als „niedrig“ eingestuft.

*Tabelle 39: MMRM des QMG zu Tag 43 im Vergleich zu Baseline;
Studie MG0003, ITT-Population (Gesamtpopulation)*

Studie MG0003 (Gesamtpopulation) Veränderung des QMG	Rozanolixizumab N = 67²⁾	Placebo N = 66²⁾
<i>QMG zu Baseline</i>		
MW (SD)	15,4 (3,7)	15,8 (3,5)
Median (min; max)	15,0 (9,0; 27,0)	15,0 (11,0; 23,0)
<i>QMG zu Tag 43</i>		
MW (SD)	-4,22 (0,6)	-0,89 (0,5)
Median (min; max)	-4,0 (-13,0; 4,0)	-0,5 (-10,0; 11,0)
<i>Änderung zu Baseline</i>		
LS-MW (SE)	-5,4 (0,68)	-1,9 (0,68)
<i>Gruppenunterschied der Veränderung³⁾</i>		
LS-MWD [97,5%-KI]		-3,48 [-5,27; -1,7]
p-Wert		< 0,001
Hedges' g [95%-KI]		k. A.

¹⁾ Der QMG reicht von 0 bis 39. Ein höherer Wert indiziert eine höhere Schwere der Erkrankung.

²⁾ Die Analyse basiert auf der Auswertungsstrategie („Hypothetical & Treatment Policy Strategy“) bei der die Gabe einer Notfalltherapie dazu führt, dass die betroffene erkrankte Person in der Auswertung als fehlend klassifiziert wird. Auf Basis der vorliegenden Unterlagen wird davon ausgegangen, dass dies auf 3 Personen aus der Placebo-Kohorte sowie 1 Person aus dem Interventionsarm zutrif.

³⁾ MMRM mit den festen Effekten „Behandlungsgruppe“, „QMG zu Baseline“ und „Region“ sowie den Stratifikationsfaktoren der Randomisierung (MuSK (+/-) und AChR (+/-)). Weiterhin wurde der Interaktionsterm „Behandlung x Visite“ sowie teilnehmende Personen als zufällige Effekte definiert. Das MMRM beinhaltet Auswertungen zu Tag 8, Tag 15, Tag 29 und Tag 43.

Abkürzungen: AChR: Acetylcholin-Rezeptor; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; MuSK: Muskelspezifische Tyrosinkinase; QMG: Quantitative Myasthenia Gravis Score; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

MG-QoL15r

*Tabelle 40: MMRM des MG-QoL15r zu Tag 43 im Vergleich zu Baseline;
Studie MG0003, ITT-Population (Gesamtpopulation)*

Studie MG0003 (Gesamtpopulation) Veränderung des MG-QoL15r¹⁾	Rozanolixizumab N = 66	Placebo N = 67
<i>MG-QoL15r zu Baseline</i> MW (SD) Median (min; max)	15,67 (7,65) k. A.	15,03 (6,35) k. A.
<i>MG-QoL15r zu Tag 43</i> MW (SD) Median (min; max)	11,67 (8,04) k. A.	13,66 (6,59) k. A.
<i>Änderung zu Baseline</i> LS-MW (SE)	-4,45 (0,91)	-2,17 (0,95)
<i>Gruppenunterschied der Veränderung²⁾</i> LS-MWD [95%-KI] p-Wert ³⁾		-2,28 [-4,07; -0,48] 0,014
Hedges' g [95%-KI]		-0,30 [-0,65; 0,04]

¹⁾ Der Gesamtwert kann zwischen 0 und 30 Punkten liegen, wobei höhere Werte für eine stärkere Beeinträchtigung des psychischen und sozialen Wohlbefindens sprechen.

²⁾ MMRM mit den festen Effekten „Behandlungsgruppe“, „MG-QoL15r zu Baseline“ und „Region“. Weiterhin wurde der Interaktionsterm „Behandlung x Visite“ sowie teilnehmende Personen als zufällige Effekte definiert. Das MMRM berücksichtigt Tag 43.

³⁾ Der p-Wert basiert auf dem Wald-Test.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MG-QoL15r: Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item Scale – Revised; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Teilpopulation: Erwachsene mit gMG, die Anti-MuSK-Antikörper-positiv sind
MG-ADL
**Tabelle 41: Verbesserung des MG-ADL um ≥ 4 Punkte zu Tag 99;
Studie MG0003, ITT-Population (Teilpopulation)**

Studie MG0003 (Teilpopulation) Verbesserung des MG-ADL¹⁾ um ≥ 4 Punkte	Rozanolixizumab N = 5	Placebo N = 8
Personen mit Erhebung zu Tag 99	5 (100)	7 (87,5)
Personen mit Ereignis, n (%)	1 (20,0)	0
RR [95%-KI] ²⁾³⁾ ; p-Wert ³⁾	4,00 [0,20; 82,01]; 0,375	

¹⁾ Durch Aufsummieren der Einzelitems resultiert ein MG-ADL-Gesamtscore von 0 bis 24, wobei höhere Werte eine höhere Symptomlast implizieren.

²⁾ Das RR wurde mittels nicht parametrischer Analysen (2x2-Kontingenztabellen) und Nullzellenkorrektur berechnet.

³⁾ Die p-Werte und das 95%-KI wurden unter der Normalverteilungsannahme berechnet.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MuSK: Muskelspezifische Tyrosinkinase; RR: Relatives Risiko.

**Tabelle 42: MMRM des MG-ADL-Score zu Tag 43 im Vergleich zu Baseline;
Studie MG0003, ITT-Population (Teilpopulation)**

Studie MG0003 (Teilpopulation) Veränderung des MG-ADL-Scores¹⁾	Rozanolixizumab N = 5	Placebo N = 8
<i>MG-ADL zu Baseline</i> MW (SD) Median (min; max)	11,00 (3,54) 12,0 (6,0; 15,0)	8,75 (3,69) 9,0 (3,0; 14,0)
<i>MG-ADL zu Tag 43</i> MW (SD) Median (min; max)	3,20 (3,83) k. A.	9,57 (4,35) k. A.
<i>Änderung zu Baseline</i> LS-MW (SE)	-7,60 (1,55)	2,09 (1,63)
<i>Gruppenunterschied der Veränderung²⁾</i> LS-MWD [95%-KI] p-Wert ³⁾	-9,69 [-14,02; -5,36] < 0,001	
Hedges' g [95%-KI]	-2,43 [-3,93; -0,92]	

¹⁾ Durch Aufsummieren der Einzelitems resultiert ein MG-ADL-Gesamtscore von 0 bis 24, wobei höhere Werte eine höhere Symptomlast implizieren.

²⁾ MMRM mit den festen Effekten „Behandlungsgruppe“, „MG-ADL zu Baseline“ und „Region“. Weiterhin wurde der Interaktionsterm „Behandlung x Visite“ sowie teilnehmende Personen als zufällige Effekte definiert. Das MMRM beinhaltet Auswertungen zu Tag 8, Tag 15, Tag 22, Tag 29, Tag 36 und Tag 43.

³⁾ Der p-Wert basiert auf dem Wald-Test.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MuSK: Muskelspezifische Tyrosinkinase; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

MG Symptoms PRO

Tabelle 43: Verbesserung des MG Symptoms PRO zu Tag 99;
Studie MG0003, ITT-Population (Teilpopulation)

Studie MG0003 (Teilpopulation) Verbesserung des MG Symptoms PRO ¹⁾ um ≥ 15 Punkte	Rozanolixizumab N = 5	Placebo N = 8
Domäne „Muskelschwäche/Muskelmüdigkeit“ (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)		
Personen mit Ereignis, n (%)	1 (20,0)	1 (14,3)
RR [95%-KI] ²⁾³⁾ ; p-Wert ³⁾	1,40 [0,11; 17,45]; 0,806	
Domäne „Physische Müdigkeit“ (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)		
Personen mit Ereignis, n (%)	0	2 (28,6)
RR [95%-KI] ²⁾³⁾ ; p-Wert ³⁾	0,27 [0,02; 4,59]; 0,369	
Domäne „Bulbäre Symptome“ (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)		
Personen mit Ereignis, n (%)	1 (20,0)	2 (28,6)
RR [95%-KI] ²⁾³⁾ ; p-Wert ³⁾	0,70 [0,09; 5,76]; 0,753	
Domäne „Respiratorische Symptome“ (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)		
Personen mit Ereignis, n (%)	1 (20,0)	4 (57,1)
RR [95%-KI] ²⁾³⁾ p-Wert ³⁾	0,35 [0,05; 2,26]; 0,274	
Domäne „Okulare Symptome“ (Verbesserung um ≥ 15 Punkte)		
Personen mit Ereignis, n (%)	2 (40,0)	0
RR [95%-KI] ²⁾³⁾ ; p-Wert ³⁾	6,67 [0,39; 114,78]; 0,193	

¹⁾ Es kann ein Wert zwischen 0 und 100 erreicht werden. Ein höherer Wert deutet auf eine häufigere und schwerwiegendere Symptomatik hin.

²⁾ Das RR wurde mittels nicht parametrischer Analysen (2x2-Kontingenztafeln) und Nullzellenkorrektur berechnet.

³⁾ Die p-Werte und das 95%-KI wurden unter der Normalverteilungsannahme berechnet.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MG Symptoms PRO: Myasthenia Gravis Symptoms Patient Reported Outcome; MuSK: Muskelspezifische Tyrosinkinase; RR: Relatives Risiko.

Tabelle 44: MMRM des MG Symptoms PRO zu Tag 43 im Vergleich zu Baseline;
Studie MG0003, ITT-Population (Teilpopulation)

Studie MG0003 (Teilpopulation) Veränderung des MG Symptoms PRO ¹⁾	Rozanolixizumab N = 5	Placebo N = 8
Domäne „Muskelschwäche/Muskelmüdigkeit“		
<i>MG Symptoms PRO zu Baseline</i> MW (SD) Median (min; max)	71,67 (10,83) k. A.	50,35 (30,15) k. A.
<i>MG Symptoms PRO zu Tag 43</i> MW (SD) Median (min; max)	24,44 (26,89) k. A.	54,76 (27,44) k. A.
<i>Änderung zu Baseline</i> LS-MW (SE)	-46,61 (9,70)	6,31 (8,35)
<i>Gruppenunterschied der Veränderung²⁾</i> LS-MWD [95%-KI] p-Wert ³⁾	-52,92 [-77,56; -28,28] < 0,001	
Hedges' g [95%-KI]	-2,41 [-3,91; -0,91]	

Studie MG0003 (Teilpopulation) Veränderung des MG Symptoms PRO ¹⁾	Rozanolixizumab N = 5	Placebo N = 8
Domäne „Physische Müdigkeit“		
<i>MG Symptoms PRO zu Baseline</i> MW (SD) Median (min; max)	56,67 (28,67) k. A.	51,88 (21,99) k. A.
<i>MG Symptoms PRO zu Tag 43</i> MW (SD) Median (min; max)	20,67 (22,50) k. A.	54,52 (27,62) k. A.
<i>Änderung zu Baseline</i> LS-MW (SE)	-35,53 (9,61)	-6,37 (10,65)
<i>Gruppenunterschied der Veränderung²⁾</i> LS-MWD [95%-KI] p-Wert ³⁾		-29,16 [-56,31; -2,01] 0,05
Hedges' g [95%-KI]		-1,13 [-2,37; 0,10]
Domäne „Bulbäre Symptome“		
<i>MG Symptoms PRO zu Baseline</i> MW (SD) Median (min; max)	53,33 (16,83) k. A.	47,92 (31,27) k. A.
<i>MG Symptoms PRO zu Tag 43</i> MW (SD) Median (min; max)	16,00 (23,85) k. A.	40,00 (23,57) k. A.
<i>Änderung zu Baseline</i> LS-MW (SE)	-35,66 (9,19)	-2,92 (9,55)
<i>Gruppenunterschied der Veränderung²⁾</i> LS-MWD [95%-KI] p-Wert ³⁾		-32,75 [-57,43; -8,07] 0,019
Hedges' g [95%-KI]		-1,39 [-2,67; -0,12]
Domäne „Respiratorische Symptome“		
<i>MG Symptoms PRO zu Baseline</i> MW (SD) Median (min; max)	42,22 (29,81) k. A.	47,22 (30,14) k. A.
<i>MG Symptoms PRO zu Tag 43</i> MW (SD) Median (min; max)	11,11 (15,71) k. A.	47,62 (29,20) k. A.
<i>Änderung zu Baseline</i> LS-MW (SE)	-28,48 (8,65)	11,20 (8,13)
<i>Gruppenunterschied der Veränderung²⁾</i> LS-MWD [95%-KI] p-Wert ³⁾		-39,67 [-62,27; -17,08] 0,003
Hedges' g [95%-KI]		-1,92 [-3,30; -0,54]

Studie MG0003 (Teilpopulation) Veränderung des MG Symptoms PRO ¹⁾	Rozanolixizumab N = 5	Placebo N = 8
Domäne „Okulare Symptome“		
<i>MG Symptoms PRO zu Baseline</i> MW (SD) Median (min; max)	49,33 (18,01) k. A.	45,00 (24,10) k. A.
<i>MG Symptoms PRO zu Tag 43</i> MW (SD) Median (min; max)	13,33 (13,33) k. A.	46,67 (21,77) k. A.
<i>Änderung zu Baseline</i> LS-MW (SE)	-32,85 (5,89)	7,62 (6,12)
<i>Gruppenunterschied der Veränderung²⁾</i> LS-MWD [95%-KI] p-Wert ³⁾	-40,48 [-56,45; -24,51] < 0,001	
Hedges' g [95%-KI]	-2,69 [-4,26; -1,12]	

¹⁾ Es kann ein Wert zwischen 0 und 100 erreicht werden. Ein höherer Wert deutet auf eine häufigere und schwerwiegendere Symptomatik hin.

²⁾ MMRM mit den festen Effekten „Behandlungsgruppe“, „MG Symptoms PRO zu Baseline“ und „Region“. Weiterhin wurde der Interaktionsterm „Behandlung x Visite“ sowie teilnehmende Personen als zufällige Effekte definiert. Das MMRM beinhaltet Auswertungen zu Tag 8, Tag 15, Tag 29 und Tag 43.

³⁾ Der p-Wert basiert auf dem Wald-Test.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MG Symptoms PRO: Myasthenia Gravis Symptoms Patient Reported Outcome; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MuSK: Muskelspezifische Tyrosinkinase; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

EQ-5D-VAS

*Tabelle 45: MMRM der EQ-5D-VAS zu Tag 43 im Vergleich zu Baseline;
Studie MG0003, ITT-Population (Teilpopulation)*

Studie MG0003 (Teilpopulation) Veränderung der EQ-5D-VAS ¹⁾	Rozanolixizumab N = 5	Placebo N = 8
<i>EQ-5D-VAS zu Baseline</i> MW (SD) Median (min; max)	57,00 (14,83) k. A.	68,38 (15,53) k. A.
<i>EQ-5D-VAS zu Tag 43</i> MW (SD) Median (min; max)	83,00 (20,49) k. A.	62,50 (18,13) k. A.
<i>Änderung zu Baseline</i> LS-MW (SE)	23,25 (8,13)	-7,94 (9,13)
<i>Gruppenunterschied der Veränderung¹⁾</i> LS-MWD [95%-KI] p-Wert ²⁾	31,20 [7,89; 54,51] 0,02	
Hedges' g [95%-KI]	1,34 [0,11; 2,57]	

¹⁾ Höhere Werte korrespondieren mit einem besseren Gesundheitszustand.

²⁾ MMRM mit den festen Effekten „Behandlungsgruppe“, „EQ-5D-VAS zu Baseline“ und „Region“. Weiterhin wurde der Interaktionsterm „Behandlung x Visite“ sowie teilnehmende Personen als zufällige Effekte definiert. Das MMRM beinhaltet Auswertungen zu Tag 8, Tag 15, Tag 22, Tag 29, Tag 36 und Tag 43.

³⁾ Der p-Wert basiert auf dem Wald-Test.

Abkürzungen: EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MuSK: Muskelspezifische Tyrosinkinase; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

QMG

Das Verzerrungspotential des Endpunkts „QMG“ wird als „niedrig“ eingestuft.

*Tabelle 46: MMRM des QMG zu Tag 43 im Vergleich zu Baseline;
Studie MG0003, ITT-Population (Teilpopulation)*

Studie MG0003 (Teilpopulation) Veränderung des QMG¹⁾	Rozanolixizumab N = 5²⁾	Placebo N = 8²⁾
<i>QMG zu Baseline</i>		
MW (SD)	17,0 (5,8)	17,9 (4,02)
Median (min; max)	14,0 (13,0; 27,0)	19,0 (12,0; 23,0)
<i>QMG zu Tag 43</i>		
MW (SD)	-9,80 (1,02)	-1,29 (0)
Median (min; max)	-10,0 (-12,0; -6,0)	0 (-8,0; 4)
<i>Änderung zu Baseline</i>		
LS-MW (SE)	-3,8 (2,2)	-10,79 (2,51)
<i>Gruppenunterschied der Veränderung³⁾</i>		
LS-MWD [97,5%-KI]		-6,915 [-14,23; 0,41]
p-Wert ⁴⁾		n. b.
Hedges' g [95%-KI]		k. A.

¹⁾ Der QMG reicht von 0 bis 39. Ein höherer Wert indiziert eine höhere Schwere der Erkrankung.

²⁾ Die Analyse basiert auf der Auswertungsstrategie („Hypothetical & Treatment Policy Strategy“) bei der die Gabe einer Notfalltherapie dazu führt, dass die betroffene Person in der Auswertung als fehlend klassifiziert wird. Auf Basis der vorliegenden Unterlagen wird davon ausgegangen, dass dies auf 1 Person im Placebo-Arm zutrif.

³⁾ MMRM mit den festen Effekten „Behandlungsgruppe“, „QMG zu Baseline“ und „Region“. Weiterhin wurde der Interaktionsterm „Behandlung x Visite“ sowie teilnehmende Personen als zufällige Effekte definiert. Das MMRM beinhaltet Auswertungen zu Tag 8, Tag 15, Tag 29 und Tag 43.

⁴⁾ Für diese Auswertung findet sich kein p-Wert in den Studienunterlagen. Auf Basis des 97,5%-KI kann die Nullhypothese nicht verworfen werden.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MuSK: Muskelspezifische Tyrosinkinase; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; n. b.: nicht bewertbar; QMG: Quantitative Myasthenia Gravis Score; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

MG-QoL15r

*Tabelle 47: MMRM des MG-QoL15r zu Tag 43 im Vergleich zu Baseline;
Studie MG0003, ITT-Population (Teilpopulation)*

Studie MG0003 (Teilpopulation) Veränderung des MG-QoL15r¹⁾	Rozanolixumab N = 5	Placebo N = 8
<i>MG-QoL15r zu Baseline</i> MW (SD) Median (min; max)	18,20 (8,20) k. A.	16,50 (5,32) k. A.
<i>MG-QoL15r zu Tag 43</i> MW (SD) Median (min; max)	7,40 (7,44) k. A.	16,43 (7,18) k. A.
<i>Änderung zu Baseline</i> LS-MW (SE)	-10,85 (7,44)	1, (2,69)
<i>Gruppenunterschied der Veränderung²⁾</i> LS-MWD [95%-KI] p-Wert ³⁾		-12,51 [-19,09; -5,92] 0,002
Hedges' g [95%-KI]		-1,96 [-3,34; -0,57]

¹⁾ Der Gesamtwert kann zwischen 0 und 30 Punkten liegen, wobei höhere Werte für eine stärkere Beeinträchtigung des psychischen und sozialen Wohlbefindens sprechen.

²⁾ MMRM mit den festen Effekten „Behandlungsgruppe“, „MG-QoL15r zu Baseline“ und „Region“. Weiterhin wurde der Interaktionsterm „Behandlung x Visite“ sowie teilnehmende Personen als zufällige Effekte definiert. Das MMRM berücksichtigt Tag 43.

³⁾ Der p-Wert basiert auf dem Wald-Test.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MG-QoL15r: Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item Scale – Revised; MuSK: Muskelspezifische Tyrosinkinase; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.