Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ravulizumab (Ultomiris®)

Alexion Pharma Germany GmbH

Modul 4 A

Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 02.06.2023

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... 4
Abbildungsverzeichnis ... 13
Abkürzungsverzeichnis ... 14
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 19
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 20
4.2 Methodik ... 48
4.2.1 Fragestellung ... 48
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 53
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 55
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 55
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 56
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 57
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA ... 58
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien ... 59
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 60
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 64
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 64
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 65
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 85
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 86
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 87
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 88
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 100
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 100
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 100
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 100
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 101
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 103
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA ... 104
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 105
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 106
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 106
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 109
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 109
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT ... 110
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 114
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT ... 117

4.3.2 Weitere Unterlagen ... 117
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 117
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 117
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 118
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 118
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 118
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 121
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ... 121
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 121
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 121
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 129
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 203
4.3.2.2.3.1 Zeit bis zum ersten bestätigten Schub und Schubrisikoreduktion – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 207
4.3.2.2.3.2 Bestätigte jährliche Schubrate – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 224
4.3.2.2.3.3 Schweregrad und Fortschreiten der Behinderung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 240
4.3.2.2.3.4 Veränderung der Gehfähigkeit – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 248
4.3.2.2.3.5 Sehvermögen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 256
4.3.2.2.3.6 Allgemeiner Gesundheitszustand – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 264
4.3.2.2.3.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 270
4.3.2.2.3.8 Unerwünschte Ereignisse – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 296
4.3.2.2.3.9 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 331
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 341
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 341
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 341
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 342
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 342
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 342
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 343
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen ... 343
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 343
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 343
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 349
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 380
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 380
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 380

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 380
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 382
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 382
4.6 Referenzliste ... 383
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 392
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 399
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 402
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) ... 407
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 411
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 414
Anhang 4-G : Subgruppenanalysen ... 471

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Übersicht der Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 21

Tabelle 4-2: Übersicht aller im Dossier eingeschlossenen Studienendpunkte 23

Tabelle 4-3: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Zeit bis zum ersten bestätigten Schub“ der Kategorie Morbidität in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab); ITC anhand von Propensity Scores 29

Tabelle 4-4: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Zeit bis zum ersten bestätigten NMOSD-Schub“ der Kategorie Morbidität anhand der Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab), ECU-NMO-301 (Eculizumab), SAkuraSky und SAkuraStar (Satralizumab) und N-MOmentum (Inebilizumab); ITC mittels NMA 30

Tabelle 4-5: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „bestätigte jährliche Schubrate“ der Kategorie Morbidität in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab); ITC anhand von Propensity Scores 32

Tabelle 4-6: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „bestätigte jährliche Schubrate (ARR)“ der Kategorie Morbidität in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab), ECU-NMO-301 (Eculizumab), Satralizumab (SAkuraSky und SAkuraStar) oder Inebilizumab (N-MOmentum); ITC mittels NMA 33

Tabelle 4-7: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „jährliche Schub-bedingte Hospitalisierungsrate“ der Kategorie Morbidität in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab); ITC anhand von Propensity Scores 35

Tabelle 4-8: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Schweregrad und Fortschreiten der Behinderung“ der Kategorie Morbidität in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab); ITC anhand von Propensity Scores 36

Tabelle 4-9: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Gehfähigkeit“ der Kategorie Morbidität in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab); ITC anhand von Propensity Scores 37

Tabelle 4-10: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Sehvermögen“ der Kategorie Morbidität in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab); ITC anhand von Propensity Scores 39

Tabelle 4-11: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „allgemeiner Gesundheitszustand“ der Kategorie Morbidität in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab); ITC anhand von Propensity Scores 40

Tabelle 4-12: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ der Kategorie Morbidität in den

Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab); ITC anhand von Propensity Scores 41
Tabelle 4-13: Körpergewichtsabhängiges Dosierungsschema von Ravulizumab bei der Initial- sowie der Erhaltungsdosis 49
Tabelle 4-14: Übersicht der Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 54
Tabelle 4-15: Übersicht aller im Dossier eingeschlossenen Studienendpunkte 68
Tabelle 4-16: Klinisch bedeutsame Verschlechterung der Krankheitsprogression anhand des EDSS 79
Tabelle 4-17: Klinisch relevante Veränderung der Gehfähigkeit anhand des HAI 80
Tabelle 4-18: Komponenten des SF-36v2 83
Tabelle 4-19: Propensity Score Strata nach Behandlungsgruppe 91
Tabelle 4-20: Zusammenfassung der sIPTW-Gewichte der Baseline-Charakteristika nach Behandlungsgruppe 92
Tabelle 4-21: Standard NMA Modell mit festen Effekten 97
Tabelle 4-22: Model für die Likelihood, der Verbindung und der Verbindungsfunktion der Endpunktanalysen 97
Tabelle 4-23: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 101
Tabelle 4-24: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 101
Tabelle 4-25: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 104
Tabelle 4-26: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 105
Tabelle 4-27: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 106
Tabelle 4-28: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 107
Tabelle 4-29: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 108
Tabelle 4-30: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 108
Tabelle 4-31: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 109
Tabelle 4-32: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 109
Tabelle 4-33: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 113
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 113

Tabelle 4-35: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 114
Tabelle 4 -36 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen 116
Tabelle 4-37: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator> 116
Tabelle 4-38: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 118
Tabelle 4-39: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 119
Tabelle 4-40: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 119
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 120
Tabelle 4-42: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 120
Tabelle 4-43: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – randomisierte und nicht randomisierte vergleichende Studien 122
Tabelle 4-44: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – nicht randomisierte vergleichende Studien 122
Tabelle 4-45: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – nicht randomisierte vergleichende Studien 126
Tabelle 4-46: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – randomisierte und nicht randomisierte vergleichende Studien 128
Tabelle 4-47: Studienpool – randomisierte und nicht randomisierte vergleichende Studien 129
Tabelle 4-48: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien ALXN1210-NMO-307, ECU-NMO-301, SAkuraSky, SAkuraStar und N-MOmentum 130
Tabelle 4-49: Charakterisierung der Interventionen der eingeschlossenen Studien ALXN1210-NMO-307, ECU-NMO-301, SAkuraSky, SAkuraStar und N-MOmentum 143
Tabelle 4-50: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demographische Charakteristika zur Baseline) – Studie ALXN1210-NMO-307 mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Studie ECU-NMO-301 mit dem externen Placebo-Arm (FAS) 147
Tabelle 4-51: Charakterisierung der Studienpopulationen (Krankheitsspezifische Charakteristika zur Baseline) – Studie ALXN1210-NMO-307 mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Studie ECU-NMO-301 mit dem externen Placebo-Arm (FAS) 148
Tabelle 4-52: Gewichtsabhängiges Dosierungsschema der Prüfintervention in der Studie ALXN1210-NMO-307 154
Tabelle 4-53: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demographische Charakteristika zur Baseline) –Studie ECU-NMO-301 159
Tabelle 4-54: Charakterisierung der Studienpopulationen (Krankheitsspezifische Charakteristika zur Baseline) – Studie ECU-NMO-301 160
Tabelle 4-55: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demographische Charakteristika zur Baseline) – Studie SAkuraSky 172

Tabelle 4-56: Charakterisierung der Studienpopulationen (Krankheitsspezifische Charakteristika zur Baseline) – Studie SAkuraSky 173
Tabelle 4-57: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demographische Charakteristika zur Baseline) – Studie SAkuraStar 180
Tabelle 4-58: Charakterisierung der Studienpopulationen (Krankheitsspezifische Charakteristika zur Baseline) – Studie SAkuraStar 181
Tabelle 4-59: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demographische Charakteristika zur Baseline) – Studie N-MOmentum 187
Tabelle 4-60: Charakterisierung der Studienpopulationen (Krankheitsspezifische Charakteristika zur Baseline) – Studie N-MOmentum 189
Tabelle 4-61: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – randomisierte und nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 201
Tabelle 4-62: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien 204
Tabelle 4-63: Operationalisierung der Zeit bis zum ersten bestätigten Schub und Schubrisikoreduktion 207
Tabelle 4-64: Verzerrungsaspekte für die Zeit bis zum ersten bestätigten Schub und Schubrisikoreduktion – nicht randomisierte vergleichende Studien 212
Tabelle 4-65: Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs (engl. indirect treatment comparison, ITC) zu Zeit bis zum ersten bestätigten Schub und Schubrisikoreduktion in den Studien ALXN1210-NM0-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab). 214
Tabelle 4-66: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit bestätigtem NMOSD-Schub und Ergebnisse des Netzwerkvergleichs der Studie von Ravulizumab (ALXN1210-NMO-307) 218
Tabelle 4-67: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit bestätigtem NMOSD-Schub und Ergebnisse des Netzwerkvergleichs der Studie von Eculizumab (ECU-NMO-301). 219
Tabelle 4-68: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit bestätigtem NMOSD-Schub und Ergebnisse des Netzwerkvergleichs der Studien von Satralizumab (SAkuraStar und SAkuraSky). 219
Tabelle 4-69: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit bestätigtem NMOSD-Schub und Ergebnisse des Netzwerkvergleichs der Studie von Inebilizumab (N-MOmentum). 220
Tabelle 4-70: Ergebnisse der Netzwerk-Meta-Analysen (NMA) zwischen Ravulizumab (ALXN1210-NMO-307), Eculizumab (ECU-NMO-301), Satralizumab (SAkuraSky und SAkuraStar) oder Inebilizumab (N-MOmentum) für die Zeit bis zum ersten bestätigten Schub. 221
Tabelle 4-71: Operationalisierung der bestätigten jährlichen Schubrate 224
Tabelle 4-72: Verzerrungsaspekte für bestätigte jährliche Schubrate (ARR) – nicht randomisierte vergleichende Studien 228
Tabelle 4-73: Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs (engl. indirect treatment comparison, ITC) zwischen Ravulizumab (ALXN1210-NMO-307) und Eculizumab (ECU-NMO-307) für die bestätigte jährliche Schubrate (engl. annualized relapse rate, ARR). adjustiert nach historischer ARR. 229

Tabelle 4-74: Schwere von Schüben gemessen anhand des OSIS in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab). 231

Tabelle 4-75: Anzahl der On-trial Schübe, die eine Behandlung und Hospitalisierung erforderten, in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab). 232

Tabelle 4-76: Anzahl der bestätigten Schübe, die eine Behandlung und Hospitalisierung erforderten, in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab). 232

Tabelle 4-77: Ergebnisse des Netzwerkvergleichs der bestätigten jährlichen Schubrate der Patientinnen und Patienten in der Studie von Ravulizumab (ALXN1210-NMO-307). 234

Tabelle 4-78: Ergebnisse des Netzwerkvergleichs der bestätigten jährlichen Schubrate der Patientinnen und Patienten in der Studie von Eculizumab (ECU-NMO-301). 234

Tabelle 4-79: Ergebnisse des Netzwerkvergleichs der bestätigten jährlichen Schubrate der Patientinnen und Patienten in den Studien von Satralizumab (SAkuraStar und SAkuraSky). 235

Tabelle 4-80: Ergebnisse des Netzwerkvergleichs der bestätigten jährlichen Schubrate der Patientinnen und Patienten in der Studie von Inebilizumab (N-MOmentum). 236

Tabelle 4-81: Ergebnisse der Netzwerk-Meta-Analyse (NMA) zwischen Ravulizumab (ALXN1210-NMO-307), Eculizumab (ECU-NMO-301), Satralizumab (SAkuraSky und SAkuraStar) oder Inebilizumab (N-MOmentum) für die bestätigte jährliche Schubrate (engl. annualized relapse rate, ARR). 237

Tabelle 4-82: Operationalisierung des Schweregrads und Fortschreiten der Behinderung ... 240

Tabelle 4-83: Verzerrungsaspekte für Schweregrad und Fortschreiten der Behinderung – nicht randomisierte vergleichende Studien 243

Tabelle 4-84: Schweregrad und Fortschreiten der Behinderung: Veränderung im EDSS-Gesamtskalenwert relativ zur Baseline in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab) 244

Tabelle 4-85: Schweregrad und Fortschreiten der Behinderung: Verbesserung um 1,5 Punkte im EDSS-Gesamtskalenwert zur Baseline in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab) 246

Tabelle 4-86: Schweregrad und Fortschreiten der Behinderung: Klinisch relevante Verschlechterung im EDSS-Gesamtskalenwert relativ zur Baseline in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab) 247

Tabelle 4-87: Operationalisierung der Veränderung der Gehfähigkeit 248

Tabelle 4-88: Verzerrungsaspekte für Veränderung der Gehfähigkeit – nicht randomisierte vergleichende Studien 251

Tabelle 4-89: Veränderung der Gehfähigkeit: Veränderung im HAI-Skalenwert relativ zur Baseline in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab) 252

Tabelle 4-90: Veränderung der Gehfähigkeit: Patientenanteil mit einer Verbesserung der Gehfähigkeit um 1,35 Punkte im HAI-Skalenwert relativ zur Baseline in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab) 254

Tabelle 4-91: Veränderung der Gehfähigkeit: Patientenanteil mit einer klinisch relevanten Verschlechterung der Gehfähigkeit im HAI-Skalenwert relativ zur Baseline in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab) 255

Tabelle 4-92: Operationalisierung des Sehvermögens 256

Tabelle 4-93: Verzerrungsaspekte für Sehvermögen – nicht randomisierte vergleichende Studien 259

Tabelle 4-94: Sehvermögen: Patientenanteil mit einer Veränderung des Farbsehens gemessen mithilfe von Ishihara-Tafeln gegenüber dem Normalzustand in der Studie ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) 260

Tabelle 4-95: Sehvermögen: Veränderung des Gesichtsfelds relativ zur Baseline gemessen anhand der Anzahl der Quadranten mit Defiziten auf beiden Augen in der Studie ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) 260

Tabelle 4-96: Sehvermögen: Veränderung der Sehschärfe gemessen anhand der Landolt-C-Ringe relativ zur Baseline in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab) 262

Tabelle 4-97: Operationalisierung des allgemeinen Gesundheitszustandes 264

Tabelle 4-98: Verzerrungsaspekte für den allgemeinen Gesundheitszustand – nicht randomisierte vergleichende Studien 266

Tabelle 4-99: Allgemeiner Gesundheitszustand: Veränderung im EQ-5D VAS-Skalenwert relativ zur Baseline in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab) 267

Tabelle 4-100: Allgemeiner Gesundheitszustand: Patientenanteils mit einer Verbesserung um 15 Punkte (universelles Responsekriterium) im der EQ-5D VAS-Skalenwert in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab) 269

Tabelle 4-101: Operationalisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität 270

Tabelle 4-102: Verzerrungsaspekte für die gesundheitsbezogene Lebensqualität – nicht randomisierte vergleichende Studien 272

Tabelle 4-103: Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Veränderung in der physischen Summenskala (engl. physical component score, PCS) des SF-36v2 relativ zur Baseline in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab) 273

Tabelle 4-104: Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Veränderung in der mentalen Summenskala (engl. mental component score, MCS) des SF-36v2 relativ zur Baseline in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab) 275

Tabelle 4-105: Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Veränderung in der Einzelkomponente „Körperliche Funktionsfähigkeit“ des SF-36v2 relativ zur Baseline in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab) 277

Tabelle 4-106: Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Veränderung in der Einzelkomponente „Körperliche Rollenfunktion“ des SF-36v2 relativ zur Baseline in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab) 279

Tabelle 4-107: Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Veränderung in der Einzelkomponente „Körperliche Schmerzen“ des SF-36v2 relativ zur Baseline in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab) 281

Tabelle 4-108: Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Veränderung in der Einzelkomponente „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ des SF-36v2 relativ zur Baseline in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab) 283

Tabelle 4-109: Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Veränderung in der Einzelkomponente „Vitalität“ des SF-36v2 relativ zur Baseline in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab) 284

Tabelle 4-110: Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Veränderung in der Einzelkomponente „Soziale Funktionsfähigkeit“ des SF-36v2 relativ zur Baseline in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab) 286

Tabelle 4-111: Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Veränderung in der Einzelkomponente „Emotionale Rollenfunktion“ des SF-36v2 relativ zur Baseline in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab) 288

Tabelle 4-112: Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Veränderung in der Einzelkomponente „Psychisches Wohlbefinden“ des SF-36v2 relativ zur Baseline in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab) 290

Tabelle 4-113: Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Patientenanteil mit einer Verbesserung um mindestens 10 Punkten in der Summenskala PCS des SF-36v2 in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab) 292

Tabelle 4-114: Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Patientenanteil mit einer Verbesserung um mindestens 10 Punkte in der Summenskala MCS des SF-36v2 in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab) 293

Tabelle 4-115: Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse 296

Tabelle 4-116: Verzerrungsaspekte für unerwünschte Ereignisse – nicht randomisierte vergleichende Studien 299

Tabelle 4-117: Übersicht über alle unerwünschten Ereignisse und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab), die bis zum Ende des Auswertungszeitraums auftraten 301

Tabelle 4-118: Unerwünschte Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten unter Therapie mit Ravulizumab und Eculizumab in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab) auftraten, nach SOC und PT 306

Tabelle 4-119: Unerwünschte Ereignisse nach Schweregraden, die bei mindestens 10 % (nicht schwer) bzw. 5% (schwer) der Patientinnen und Patienten unter Therapie mit Ravulizumab und Eculizumab in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab) auftraten, nach SOC und PT 312

Tabelle 4-120: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten unter Therapie mit Ravulizumab sowie Eculizumab während des Auswertungszeitraums in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab) auftraten, nach SOC und PT 322

Tabelle 4-121: Unerwünschte Ereignisse (UE) die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten unter Therapie mit Ravulizumab sowie Eculizumab während des Auswertungszeitraums in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und

ECU-NMO-301 (Eculizumab) auftraten und zum Abbruch der Studienmedikation führten, nach SOC und PT 324

Tabelle 4-122: Unerwünschte Ereignisse (UE) von besonderem Interesse (AESI), die unter der Therapie mit Ravulizumab sowie Eculizumab während des Auswertungszeitraums in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab) auftraten nach SOC und PT 326

Tabelle 4-123: Suizidalität: Patientenanteil mit suizidalen Gedanken oder Verhalten der Patientinnen und Patienten unter Therapie mit Ravulizumab und Eculizumab in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab) 328

Tabelle 4-124: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen 332

Tabelle 4-125: Ergebnis der Interaktionsterme (p) der Subgruppenanalysen je Endpunkt für den mittels Propensity Scores adjustierten indirekten Vergleich der Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab) 333

Tabelle 4-126: Ergebnisse der Subgruppenanalysen nach Region mit einem Interaktionsterm p < 0,05; Endpunkt: Veränderung im Skalenwert des HAI relativ zur Baseline 337

Tabelle 4-127: Ergebnisse der Subgruppenanalysen nach Alter mit einem Interaktionsterm p < 0,05; Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) 338

Tabelle 4-128: Ergebnisse der Subgruppenanalysen nach Geschlecht mit einem Interaktionsterm p < 0,05; Endpunkt: UE nach SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Infektion der oberen Atemwege 339

Tabelle 4-129: Ergebnisse der Subgruppenanalysen nach Alter mit einem Interaktionsterm p < 0,05; Endpunkt: UE nach SOC: Erkrankungen des Nervensystems 340

Tabelle 4-130: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen .. 342

Tabelle 4-131: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 343

Tabelle 4-132: Übersicht aller im Dossier eingeschlossenen Studienendpunkte 351

Tabelle 4-133: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Zeit bis zum ersten bestätigten Schub“ der Kategorie Morbidität in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab); ITC anhand von Propensity Scores 354

Tabelle 4-134: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Zeit bis zum ersten bestätigten NMOSD-Schub“ der Kategorie Morbidität anhand der Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab), ECU-NMO-301 (Eculizumab), SAkuraSky und SAkuraStar (Satralizumab) und N-MOmentum (Inebilizumab); ITC mittels NMA 355

Tabelle 4-135: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „bestätigte jährliche Schubrate“ der Kategorie Morbidität in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab); ITC anhand von Propensity Scores 359

Tabelle 4-136: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „bestätigte jährliche Schubrate (ARR)“ der Kategorie Morbidität in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab), ECU-NMO-301

(Eculizumab), Satralizumab (SAkuraSky und SAkuraStar) oder Inebilizumab (N-MOmentum); ITC mittels NMA 360

Tabelle 4-137: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „jährliche Schub-bedingte Hospitalisierungsrate“ der Kategorie Morbidität in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab); ITC anhand von Propensity Scores 363

Tabelle 4-138: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Schweregrad und Fortschreiten der Behinderung“ der Kategorie Morbidität in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab); ITC anhand von Propensity Scores 364

Tabelle 4-139: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Gehfähigkeit“ der Kategorie Morbidität in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab); ITC anhand von Propensity Scores 366

Tabelle 4-140: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Sehvermögen“ der Kategorie Morbidität in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab); ITC anhand von Propensity Scores 369

Tabelle 4-141: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „allgemeiner Gesundheitszustand“ der Kategorie Morbidität in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab); ITC anhand von Propensity Scores 370

Tabelle 4-142: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ der Kategorie Morbidität in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab); ITC anhand von Propensity Scores 372

Tabelle 4-143: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 380

Tabelle 4-144 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> . 412

Tabelle 4-145 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ALXN1210-NMO-307 415

Tabelle 4-146 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ECU-NMO-301 428

Tabelle 4-147 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SAkuraSky 442

Tabelle 4-148 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SAkuraStar 450

Tabelle 4-149 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie N-MOmentum 457

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Evidenznetzwerk der Mono- und Kombinationstherapie-Population 27
Abbildung 4-2: Evidenznetzwerk der Monotherapie-Population 28
Abbildung 4-3: Evidenznetzwerk der Kombinationstherapie-Population 28
Abbildung 4-4: Studiendesign ALXN1210-NMO-307..... 51
Abbildung 4-5: Evidenznetzwerk der Mono- und Kombinationstherapie-Population 95
Abbildung 4-6: Evidenznetzwerk der Monotherapie-Population 96
Abbildung 4-7: Evidenznetzwerk der Kombinationstherapie-Population 96
Abbildung 4-8: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 103
Abbildung 4-9: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> 114
Abbildung 4-10: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 124
Abbildung 4-11: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit den Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... 125
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten bestätigten Schub 216

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
6MWT	6-Minuten-Gehdistanz-Test
10-MWT	10-Meter-Gehtest
AC	Adjudication Committee
ADA	engl. anti-drug antibodies
AESI	UE von besonderem Interesse
AK	Antikörper
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM	Arzneimittel
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AQP4	Aquaporin-4
ARR	Bestätigte jährliche Schubrate, engl. annualized relapse rate
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATE	Durchschnittlicher Behandlungseffekt (engl. average treatment effect)
AZA	Azathioprin
BMI	Body Mass Index
CD	Cluster of Differentiation
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COPD	Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung
CoxPH	Cox-Proportional-Hazard-Modell
CrI	Kredibilitätsintervall, engl. credible interval
CSF	Liquor, engl. cerebrospinal fluid
CSR	Klinischer Studienbericht, engl. clinical study report
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
E	Ereignis
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EG	Europäische Gemeinschaft

Abkürzung	Bedeutung
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EOPT	engl. end of primary treatment
EOS	engl. end of study
EQ-5D	European Quality of Life 5 Dimensions
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness
FAS	engl. Full Analysis Set
FDA	Food and Drug Administration
FSS	Functional System Score
Gd	Gadolinium
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Gute klinische Praxis, engl. good clinical practice
GLM	Allgemeines lineares Modell, engl. generalized linear model
HAI	Hauser Ambulation Index
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
hsCRP	Hochintensives C-reaktives Protein
ICF	Formular für die informierte Zustimmung, engl. informed consent form
ICH	engl. International Conference on Harmonization
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IDMC	Unabhängiger Datenüberwachungsausschuss, engl. Independent Data Monitoring Committee
IgG	Immunglobulin G
IL-6	Interleukin-6
IRT	Item-Response-Theory-Methode
IST	Immunsuppressive Therapie
ITC	adjustierter indirekter Vergleich, engl. indirect treatment comparison
ITT	engl. Intention to treat
IV	Intravenös
IVIg	Immunglobulinen

Abkürzung	Bedeutung
IXRS	Interaktives Voice/Web Response System
k.A.	Keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
LCSLC	Sehschärfe bei geringem Kontrast
LETM	Longitudinale extensive transverse Myelitis
LLN	untere Normgrenze, engl. lower limit of normal
LOCF	engl. last observation carried forward
logHR	Logarithmus des Hazard Ratio
LS	Least square
Max	Maximum
MCMC	Markov-Chain-Monte-Carlo-Methode
MCS	Mental Component Summary
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
Min	Minimum
MMF	Mycophenolat-Mofetil
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MRC	Medical Research Council
mRS	Modifizierte Rankin Skala
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
MTC	Mixed Treatment Comparison
MTX	Methotrexat
N	Gesamtanzahl an Patienten im Analyseset
n	Anteil an Patienten im Analyseset
n.b.	Nicht berechenbar
NAB	engl. neutralizing antibodies
NEMOS	Neuromyelitis optica Studiengruppe
NMA	Netzwerk-Meta-Analyse
NMO	Neuromyelitis optica
NMOSD	Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen
NRS	Numerische Bewertungsskala, engl. numeric rating scale

Abkürzung	Bedeutung
OCT	Kohärenztomographie
ON	Optikusneuritis
OR	Odds Ratio
OSIS	Optic Spinal Impairment Score
PCS	Physical Component Summary
PD	Pharmakodynamik
PK	Pharmakokinetik
PML	Progressive multifokale Leukenzephalopathie
PNH	Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie
PO	Orale Verabreichung
PPS	Per Protocol Set
PRO	Patientenberichteter Endpunkt, engl. patient reported outcome
PT	Preferred Terms nach MedDRA
Q	Quartil
Q8w	Alle 8 Wochen
RAC	Relapse Adjucation Committee
RAPD	Relativer afferenter Pupillendefekt
RCP	Randomisiert-kontrollierte Phase, engl. randomized controlled period
RCT	Randomized Controlled Trial
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
RRR	Schubrisikoreduktion, engl. relapse risk reduction
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SF-36v2	Short Form Health Survey 36-Items Version 2
SGB	Sozialgesetzbuch
sIPTW	engl. Stabilized Inverse Probability of Treatment Weights
SLR	Systematische Literaturrecherche
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects

Abkürzung	**Bedeutung**
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
T25W	Timed 25-Foot Walk Test
TAC	Tacrolimus
TM	Transverse Myelitis
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	oberer Normwert, engl.Upper limit of normal
UMN	engl. upper motor neuron
V_A	Sehschärfe, engl. visual acuity
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
WOCBP	engl. women of childbearing potential
WHO	World Health Organization
ZBI	Zarit Burden Interview
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Die Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung (NMOSD) ist eine seltene und schwerwiegende Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), die durch einen schubförmigen Verlauf gekennzeichnet ist. Jeder Schub kann dabei zu schweren bleibenden Behinderungen wie Erblindung oder sogar zum Tod führen (1, 2). Persistierende neurologische Defizite sind bei NMOSD-Patientinnen und -Patienten die Folge inkomplett remittierter Schübe (3). Daher ist die effektive Schubvermeidung bzw. die Schubrisikoreduktion das wesentliche und primäre Ziel der NMOSD-Therapie, welches durch eine Behandlung mit Ravulizumab erreicht wird.

Ravulizumab (Ultomiris®) wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung (NMOSD), die positiv für Anti-Aquaporin-4(AQP4)-Antikörper sind (4). Durch die mittels Ravulizumab vermittelte Komplementinhibition wird der Pathomechanismus der Erkrankung gezielt adressiert, sodass das primäre Therapieziel, die nachhaltige Schubvermeidung, zuverlässig und effektiv erreicht wird.

Für die Erstlinientherapie der AQP4-seropositiven NMOSD sollen laut aktueller Leitlinie zugelassene Arzneimittel und solche im Off-Label-Use eingesetzt werden (5). Bei der Auswahl der Immuntherapie der NMOSD spielen insbesondere Faktoren wie der AQP4-IgG-Antikörperstatus, die Krankheitsaktivität einschließlich Schweregrad und Remission früherer Schübe und Kombinationsmöglichkeiten mit anderen Immuntherapien/Immunsuppressiva eine Rolle. Darüber hinaus sollen bei der Therapiewahl auch Langzeiterfahrungen, der Wunsch der Patientinnen und Patienten, die Verträglichkeit sowie die Zeit bis zum Wirkeintritt und die Wirkdauer der Therapie berücksichtigt werden (5).

Die Fragestellung des vorliegenden Anwendungsgebietes betrifft das Ausmaß des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Ravulizumab (Ultomiris®) zur Behandlung erwachsener Patienten mit NMOSD im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte der Morbidität und Sicherheit im Vergleich zu den Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“.

Für den Vergleich von Ravulizumab gegenüber der zVT stehen die zugelassenen Therapieoptionen Eculizumab, Satralizumab und Inebilizumab zur Verfügung. Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens für das zu bewertende Arzneimittel Ravulizumab wurde die offene und multizentrische Zulassungsstudie der Phase 3 ALXN1210-NMO-307 mit externem Kontrollarm mit den Studien der Therapieoptionen der zVT mittels indirekten Vergleichs verglichen. Für die Therapieoptionen der zVT standen die doppelt verblindeten, randomisierten und kontrollierten Zulassungsstudien ECU-NMO-301 (Eculizumab), SAkuraSky und SAkuraStar (Satralizumab) und N-MOmentum (Inebilizumab) zur Verfügung.

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ravulizumab gegenüber Eculizumab wurde zunächst anhand eines mittels Propensity Scores adjustierten indirekten Vergleichs (engl. indirect treatment comparison, ITC) bewertet. Des Weiteren wurde das Ausmaß des Zusatznutzens von Ravulizumab gegenüber den Therapieoptionen der zVT Eculizumab, Satralizumab und Inebilizumab anhand eines ITCs mittels Bayes'scher Netzwerk-Meta-Analyse (NMA) durchgeführt (Methodik der beiden ITCs siehe Abschnitt 4.2.5.6).

Datenquellen

Um zur Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab jegliche verfügbare Evidenz zu berücksichtigen, erfolgte in Ergänzung zur Übersicht der Studien des pharmazeutischen Unternehmers jeweils eine bibliografische Literaturrecherche nach randomisiert kontrollierten Studien (RCT) der Therapieoptionen der zVT in den bibliographischen Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane. Zudem wurde jeweils eine umfassende Recherche in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR), International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal sowie im Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency und dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) durchgeführt. Es erfolgte eine detaillierte Prüfung aller als relevant für eine Nutzenbewertung identifizierten Studien. Im Rahmen dieser Recherchen wurden die RCTs ECU-NMO-301 (Eculizumab), SAkuraSky und SAkuraStar (Satralizumab) und N-MOmentum (Inebilizumab) identifiziert.

Durch die Auswertung aller verfügbaren Studien wird gewährleistet, dass die bestverfügbare Evidenz zur Nutzenbewertung von Ravulizumab dargestellt wird (§ 35a Absatz 1 SGB V, § 5 Zusatznutzen (6)).

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die nachfolgende Tabelle fasst die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zusammen

Tabelle 4-1: Übersicht der Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Kriterium		**Einschlussgrund**	**Ausschlussgrund**
A0	Duplikat	Publikation mit Zusatzinformation	Publikation ohne Zusatzinformation
A1	Studienpopulation	Erwachsene Patienten mit NMOSD, die positiv für Anti-Aquaporin-4 (AQP4)-Antikörper sind	Andere Patientenpopulation
A2	Prüfintervention	Intravenöse Gabe von Ravulizumab (zu bewertendes Arzneimittel)	Andere Prüfintervention
A3	Vergleichsintervention	Therapie nach ärztlicher Maßgabe und deren Intervention	Andere Vergleichstherapie
A4	Endpunkte	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunktes der Kategorien • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität • Sicherheit/Verträglichkeit	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Kriterium		Einschlussgrund	Ausschlussgrund
A5	Studientyp	• Klinische randomisiert kontrollierte Studie mit NMOSD-Patienten • interventionelle Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab • Studien mit der zVT müssen eine ausreichende Vergleichbarkeit mit der eingeschlossenen Ravulizumab-Studie hinsichtlich Studienqualität und Studiendesign aufweisen	Tierexperimentelle Studien, *in vitro*-Studien, Fallstudie, nicht systematische Reviews, Beobachtungsstudien, klinische Studien mit der zVT ohne ausreichende Vergleichbarkeit mit der eingeschlossenen Ravulizumab-Studie
A6	Studiendauer	Beobachtungsdauer von mindestens 26 Wochen	Beobachtungsdauer kürzer als 26 Wochen
A7	Sprache	Englische oder deutsche Sprache	Andere Sprachen
A8	Publikationstyp	Volltextpublikation mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister verfügbar	Keine Volltextpublikation mit primären Studiendaten, Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister nicht verfügbar (z.B. Kommentar, Konferenzbeitrag, Abstract, Brief, Editorial), DOI nicht verfügbar

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

Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Um die Aussagekraft der vorgelegten Nachweise im Nutzendossier zu bewerten, wurden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene und für jeden einzelnen patientenrelevanten Endpunkt beschrieben. Dabei basieren die jeweiligen Angaben auf den klinischen Studienberichten.

Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Die Beurteilung der für die Nutzenbewertung relevanten Studien erfolgt für die Studie ALXN1210-NMO-307 von Ravulizumab und der Studien der Therapieoptionen der zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ ECU-NMO-301, SAkuraSky, SAkuraStar und N-MOmentum bei erwachsenen Patienten mit NMOSD, die positiv für Anti-Aquaporin-4(AQP4)-Antikörper sind, anhand des TREND-Statements.

Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Tabelle 4-2: Übersicht aller im Dossier eingeschlossenen Studienendpunkte

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	ALXN1210-NMO-307	ECU-NMO-301	SAkuraSky	SAkuraStar	N-MOmentum
Mortalität	Tod	Im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben	X	X	–	–	–
Morbidität	Zeit bis zum ersten bestätigten Schub und Schubrisiko-reduktion	Zeit bis zum ersten bestätigten Schub	X[1]	X[1]	X[1]	X[1]	X[1]
		Schubrisikoreduktion	X[1]	X[4]	–	–	–
	Schubrate und Schwere von Schüben	Bestätigte jährliche Schubrate	X[2]	X[2]	X[2]	X[2]	X[2]
		Zusammenfassung des Schweregrads des Schubes nach Patienten	X[E]	X	–	–	–
		Jährliche Schub-bedingte Hospitalisierungsrate	X[E]	X	–	–	–
	Schweregrad und Fortschreiten der Behinderung	Veränderung im EDSS-Gesamtskalenwert relativ zur Baseline	X[2]	X[2]	–	–	–
		Patientenanteil mit einer Verbesserung um 1,5 Punkte im EDSS-Gesamtskalenwert relativ zur Baseline	X[2]	X[2]	–	–	–
		Patientenanteil mit einer klinisch relevanten Verschlechterung im EDSS-Gesamtskalenwert relativ zur Baseline	X[2]	X[2]	–	–	–
	Gehfähigkeit	Veränderung im Skalenwert des HAI relativ zur Baseline	X[2]	X[2]	–	–	–
		Patientenanteil mit einer Verbesserung der Gehfähigkeit anhand des Skalenwerts des HAI um 1,35 Punkte relativ zur Baseline	X[2]	X[2]	–	–	–
		Patientenanteil mit einer klinisch relevanten Verschlechterung der Gehfähigkeit gemessen	X[2]	X[2]	–	–	–

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	ALXN1210-NMO-307	ECU-NMO-301	SAkuraSky	SAkuraStar	N-MOmentum
		anhand des Skalenwerts des HAI relativ zur Baseline					
	Sehvermögen	Veränderung der Sehschärfe	X[E]	X[3]	–	–	–
		Veränderung des Farbsehens	X[E]	–	–	–	–
		Veränderung des Gesichtsfelds	X[E]	–	–	–	–
	Allgemeiner Gesundheitszustand	Veränderung im Skalenwert des EQ 5D VAS relativ zur Baseline	X[2]	X[2]	–	–	–
		Patientenanteil mit einer Verbesserung im Skalenwert der EQ-5D VAS	X[2]	X[2]	–	–	–
Lebensqualität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Veränderung in den Einzelkomponenten und Summenskalen des SF-36v2 relativ zur Baseline	X[E]	X[3]	–	–	–
		Patientenanteil mit einer Verbesserung in der physischen und mentalen Summenskala des SF-36v2	X[E]	X[3]	–	–	–
Sicherheit	UE und SUE	Inzidenz von UE und SUE	X[2]	X	–	–	–
	Immunogenität	ADA	X[2]	X	–	–	–
	Suizidalität	Veränderung im Skalenwert des C-SSRS relativ zur Baseline	X[E]	X	–	–	–
PK/PD Parameter [a]	PK Parameter	Maximale Serumkonzentration und Serumkonzentration von Ravulizumab am Ende eines Dosierungsintervalls (Talspiegel)	X[E]	–	–	–	–
	PD Parameter	Serumkonzentration von freiem Komplementfaktor C5	X[E]	–	–	–	–

X: Endpunkt wurde erhoben; X[1]: primärer Endpunkt; X[2]: sekundärer Endpunkt; X[3]: tertiärer Endpunkt; X[4]: diese Operationalisierung wurde post-hoc berechnet; X[E]: explorativer Endpunkt.

a: Die Ergebnisse zur Pharmakokinetik und Pharmakodynamik sind in Modul 2 dargestellt.

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	ALXN1210-NMO-307	ECU-NMO-301	SAkuraSky	SAkuraStar	N-MOmentum
ADA: Anti-drug antibodies; C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; EDSS: Expanded Disability Status Scale; EQ-5D VAS: European Quality of Life 5-Dimensions visuelle Analogskala; HAI: Hauser Ambulation Index; PD: Pharmakodynamik; PK: Pharmakokinetik; SF-36v2: Short Form Health Survey 36-Items Version 2; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.							

Die Tabelle 4-2 stellt eine Übersicht über alle im Dossier eingeschlossenen patientenrelevanten Studienendpunkte aus dem adjustierten indirekten Vergleich (ITC) der Studien ALXN1210-NMO-307 und ECU-NMO-301, sowie dem ITC mittels NMA der Studien SAkuraSky, SAkuraStar und N-MOmentum dar.

Eine genaue Beschreibung des Studiendesigns und der Patientencharakteristika erfolgt für die Studien in Abschnitt 4.3.2.2.2.

Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien

Es handelt sich bei der NMOSD um eine sehr seltene Erkrankung mit irreversiblen Schäden in Folge von Schüben, sodass zur Beurteilung der Wirksamkeit von Ravulizumab in Abstimmung mit den Zulassungsbehörden aus ethischen Gründen eine extern Placebo-kontrollierte, offene klinische Studie durchgeführt wurde (7). Zum Zeitpunkt der Planung und Durchführung der Studie war keine andere zielgerichtete Therapie zur Behandlung der AQP4-Antikörper positiven NMOSD zugelassen. Eine RCT gegen Eculizumab wurde als nicht durchführbar erachtet, da eine sehr große Stichprobe erforderlich gewesen wäre (8). Aus diesem Grund wurde ein anhand von Propensity Scores adjustierter indirekter Vergleich der Ravulizumab-Studie ALXN1210-NMO-307 mit der Eculizumab-Studie ECU-NMO-301 durchgeführt. Zur Durchführung dieses indirekten Vergleichs der Wirksamkeit und Sicherheit von Ravulizumab mit Eculizumab standen der Alexion Pharma Germany GmbH (im Folgenden: Alexion) die individuellen Studiendaten auf Patientenebene sowohl der Ravulizumab-Studie als auch der Eculizumab-Studie zur Verfügung, sodass alle relevanten Parameter direkt, d.h. ohne zusätzliche Approximation, geschätzt werden konnten. Das Design der Studie ALXN1210-NMO-307 und der Studie ECU-NMO-301 weist dabei eine hohe Vergleichbarkeit auf, da die Ravulizumab-Studie auf Basis der Eculizumab-Studie von Alexion konzipiert wurde, um einen externen Vergleich mit der Placebo-Gruppe von ECU-NMO-301 zu ermöglichen.

Die Patientenpopulationen wurden mithilfe von Propensity Scores hinsichtlich demografischer und NMOSD-typischer krankheitsbezogener Charakteristika bestmöglich angeglichen. Somit bestanden zwischen den Studienpopulationen im Hinblick auf die untersuchten Merkmale zur Baseline keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Darüber hinaus wurde ein indirekter Vergleich mittels Bayes'scher Netzwerk-Meta-Analyse (NMA) von Ravulizumab im Vergleich zu den Therapieoptionen der zVT Eculizumab, Satralizumab und Inebilizumab für Patientinnen und Patienten mit AQP4-seropositver NMOSD durchgeführt. Für die NMA wurden die Daten auf individueller Patientenebene der mit Ravulizumab, Eculizumab und Placebo behandelten Gruppen zusammen analysiert, um eine extern kontrollierte dreiarmige klinische Studie zu bilden und eine Netzwerkverbindung zu den Interventionen Satralizumab und Inebilizumab zu ermöglichen. Zur Analyse wurde ein NMA-Modell mit festen Effekten gewählt. Auf dieser Datengrundlage konnte das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des indirekten Vergleichs anhand der NMA auf Studien- sowie auf Endpunktebene erheblich reduziert werden. Die folgenden Netzwerke wurden analysiert:

Im Netzwerk der **Mono-/ und Kombinationstherapien (± IST)** wurde Ravulizumab ± IST (ALXN1210-NMO-307) mittels externer Placebo-Gruppe der Studie ECU-NMO-301 über den Brückenkomparator Placebo ± IST mit den Ergebnissen zu Eculizumab ± IST (ECU-NMO-301) und Satralizumab ± IST (SAkuraStar und SAkuraSky) verglichen (siehe Abbildung 4-1).

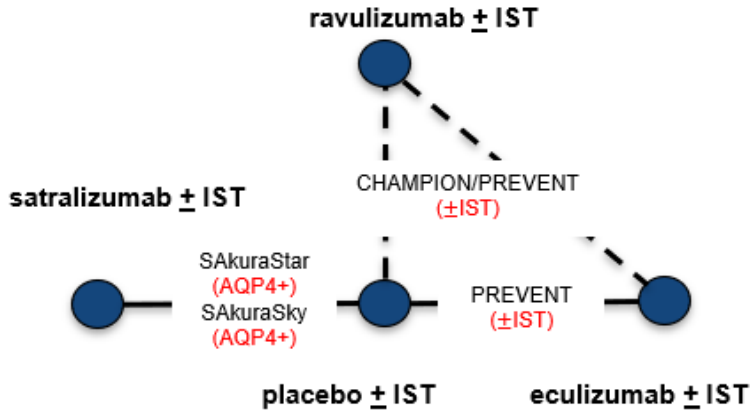

Abbildung 4-1: Evidenznetzwerk der Mono- und Kombinationstherapie-Population; gestrichelte Linien: Extern kontrollierte dreiarmige Studie, die Daten auf Patientenebene von ALX1210-NMO-307 und ECU-NMO-301 kombiniert. Abkürzungen: AQP4+: Anti-Aquaporin 4-Antikörper seropositiv; IST: immunsuppressive Therapie. Quelle: NMA-report (9).

Im Netzwerk der **Monotherapien** wurde Ravulizumab als Monotherapie (ALXN1210-NMO-307) mittels externer Placebo-Gruppe der Studie ECU-NMO-301 mit Eculizumab als Monotherapie (ECU-NMO-301), Satralizumab (SAkuraStar) und Inebilizumab (N-MOmentum) über den Brückenkomparator Placebo verglichen (siehe Abbildung 4-2).

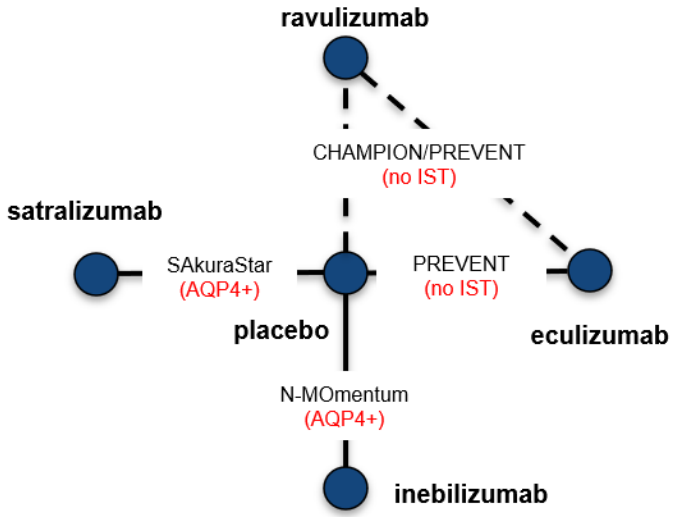

Abbildung 4-2: Evidenznetzwerk der Monotherapie-Population; gestrichelte Linien: Extern kontrollierte dreiarmige Studie, die Daten auf Patientenebene von ALX1210-NMO-307 und ECU-NMO-301 kombiniert. Abkürzungen: AQP4+: Aquaporin 4-Antikörper seropositiv; IST: immunsuppressive Therapie. Quelle: NMA-report (9).

Im Netzwerk der **Kombinationstherapien (+ IST)** wurden die Ergebnisse von Patientinnen und Patienten der Studie ALXN1210-NMO-307 unter Ravulizumab + IST über den Brückenkomparator Placebo + IST mit den Ergebnissen von Patienten der Studie ECU-NMO-301 unter Eculizumab + IST und den Ergebnissen von Patientinnen und Patienten unter Satralizumab + IST der Studie SAkuraSky verglichen (siehe Abbildung 4-3).

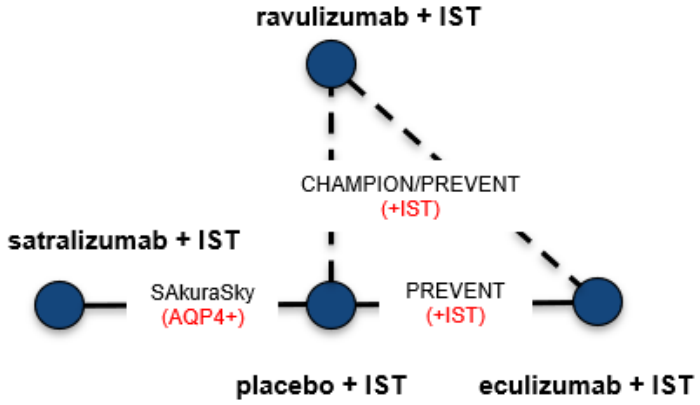

Abbildung 4-3: Evidenznetzwerk der Kombinationstherapie-Population; gestrichelte Linien: Extern kontrollierte dreiarmige Studie, die Daten auf Patientenebene von ALX1210-NMO-307 und ECU-NMO-301 kombiniert. Abkürzungen: AQP4+: Aquaporin 4-Antikörper seropositiv; IST: immunsuppressive Therapie. Quelle: NMA-report (9).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ravulizumab basiert auf der Studie ALXN1210-NMO-307, in der Patienten mit Anti-AQP4-Antikörper seropositiver NMOSD mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab behandelt wurden, im Vergleich zu den Therapieoptionen der zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ ECU-NMO-301 (Eculizumab), SAkuraSky, SAkuraStar (Satralizumab) und N-MOmentum (Inebilizumab).

Morbidität

Zeit bis zum ersten bestätigten Schub und Schubrisikoreduktion

Indirekter Vergleich (ITC) mittels Propensity Scores

Tabelle 4-3: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Zeit bis zum ersten bestätigten Schub“ der Kategorie Morbidität in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab); ITC anhand von Propensity Scores

Ravulizumab ALXN1210-NMO-307	**Eculizumab ECU-NMO-301**	**Behandlungseffekt**	**Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene**
Zeit bis zum ersten bestätigten NMOSD-Schub und Schubrisikoreduktion (Kategorie Morbidität)			
Zeit bis zum ersten bestätigten NMOSD-Schub während des Auswertungszeitraumes[a]			
n/N (%) = 0/58 (0,0) mediane Nachbeobachtungszeit: 73,50 Wochen	n/N (%) = 3/96 (3,1) mediane Nachbeobachtungszeit: 89,43 Wochen	HR[b] = 0,206 95 %-KI[c] = [0,002; 2,139] p-Wert[c] = 0,1500	Zusatznutzen nicht belegt
		Relative Schubrisiko-reduktion[b]: 79,4 95 %-KI = [-113,9; 99,8]	

a: Das Ende des Auswertungszeitraumes ist entweder die 6-wöchige Bewertung nach dem ersten On-trial Schub für eine Patientin oder einen Patienten oder das Ende der primären Behandlungsphase in Woche 50 für Patientinnen und Patienten der Studie ALXN1210-NMO-307, die keinen On-trial Schub erlitten oder das Ende der Studie für Patientinnen und Patienten der Studie ECU-NMO-301, die keinen On-trial Schub erlitten.

b: Berechnet anhand eines Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Firth-Anpassung, wenn kein Schub in einem Behandlungsarm festgestellt wurde.

c: Wald-Konfidenzintervall oder auf der Profile-Likelihood-Methode basierendes Konfidenzintervall, wenn kein Schub in einem Behandlungsarm festgestellt wurde.

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtanzahl an Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patienten im Analyseset.

Die effektive und rasche Schubvermeidung bzw. die langfristige Schubrisikoreduktion ist das wesentliche und primäre Ziel der NMOSD-Therapie. In Tabelle 4-133 sind die entsprechenden Daten zum Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber Eculizumab für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten bestätigten NMOSD-Schub und Schubrisikoreduktion“ aus einem indirekten Vergleich (engl. indirect treatment comparison, ITC) zusammengefasst.

In der Studie ALXN1210-NMO-307 **erlitt keine Patientin und kein Patient (0,0 %) unter Ravulizumab-Behandlung einen vom RAC bestätigten NMOSD-Schub.** Die mediane

Nachbeobachtungszeit lag bei 73,50 Wochen (10). Auch nach einer längeren Nachbeobachtungszeit von im Median 90,93 Wochen traten keine bestätigten Schübe auf (11). Es sind während der Studiendauer zwei vom Prüfarzt festgestellte Schübe aufgetreten, die nicht vom RAC bestätigt wurden (siehe Abschnitt 4.3.2.2.3.1).

In der Studie ECU-NMO-301 traten bei 14 Patientinnen oder Patienten unter Eculizumab-Behandlung vom Prüfarzt festgestellte Schübe auf. Das RAC bestätigte bei 3 Patientinnen (3,1 %) den festgestellten NMOSD-Schub. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug für die Eculizumab-Gruppe 89,43 Wochen.

Insgesamt wird von einer **gleichwertig hocheffektiven Schubvermeidung unter Ravulizumab- und Eculizumab-Therapie** ausgegangen. Ein Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber der Therapieoption der zVT Eculizumab konnte für die Zeit bis zum ersten bestätigten NMOSD-Schub und Schubrisikoreduktion nicht belegt werden.

Indirekter Vergleich (ITC) mittels Netzwerk-Meta-Analyse (NMA)

Tabelle 4-4: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Zeit bis zum ersten bestätigten NMOSD-Schub“ der Kategorie Morbidität anhand der Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab), ECU-NMO-301 (Eculizumab), SAkuraSky und SAkuraStar (Satralizumab) und N-MOmentum (Inebilizumab); ITC mittels NMA

Patientenanzahl	Zeit bis zum ersten bestätigten NMOSD-Schub	
	HR[a] 95 %-CrI p-Wert	**Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene**
Mono-/ Kombinationstherapien		
Ravulizumab ± IST vs. Eculizumab ± IST		
Ravulizumab (ALXN1210-NMO-307) N = 58 Eculizumab (ECU-NMO-301) N = 96 Placebo (ECU-NMO-301) N = 47	0,24 0,08; 0,71 < 0,05	Erheblicher Zusatznutzen
Ravulizumab ± IST vs. Satralizumab ± IST[b]		
Ravulizumab (ALXN1210-NMO-307) N = 58 Placebo (ECU-NMO-301) N = 47	0,06 0,02; 0,18 < 0,05	Erheblicher Zusatznutzen
Satralizumab (SAkuraSky) N = 27 Placebo (SAkuraSky) N = 28		
Satralizumab (SAkuraStar) N = 41 Placebo (SAkuraStar) N = 23		
Monotherapien		
Ravulizumab vs. Eculizumab		
Ravulizumab (ALXN1210-NMO-307) N = 58 Eculizumab (ECU-NMO-301) N = 96 Placebo (ECU-NMO-301) N = 47	0,86 0,16; 4,52 ≥ 0,05	Zusatznutzen nicht belegt

Patientenanzahl	Zeit bis zum ersten bestätigten NMOSD-Schub	
	HR[a] 95 %-CrI p-Wert	**Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene**
Ravulizumab vs. Satralizumab[c]		
Ravulizumab (ALXN1210-NMO-307) N = 58 Placebo (ECU-NMO-301) N = 47	0,08 0,01; 0,55 < 0,05	Erheblicher Zusatznutzen
Satralizumab (SAkuraStar) N = 41 Placebo (SAkuraStar) N = 23		
Ravulizumab vs. Inebilizumab		
Ravulizumab (ALXN1210-NMO-307) N = 58 Placebo (ECU-NMO-301) N = 47	0,09 0,02; 0,57 < 0,05	Erheblicher Zusatznutzen
Inebilizumab (N-MOmentum) N = 161 Placebo (N-MOmentum) N = 52		
Kombinationstherapien		
Ravulizumab + IST vs. Eculizumab + IST		
Ravulizumab (ALXN1210-NMO-307) N = 58 Eculizumab (ECU-NMO-301) N = 96 Placebo (ECU-NMO-301) N = 47	0,36 0,11; 1,17 ≥ 0,05	Zusatznutzen nicht belegt
Ravulizumab + IST vs. Satralizumab + IST[d]		
Ravulizumab (ALXN1210-NMO-307) N = 58 Placebo (ECU-NMO-301) N = 47	0,15 0,03; 0,78 < 0,05	Beträchtlicher Zusatznutzen
Satralizumab (SAkuraSky) N = 27 Placebo (SAkuraSky) N = 28		

a: Dargestellt als Median der *posterior* Verteilungen der relativen Behandlungseffekte. Die 95 %-CrI wurden aus den 2,5 und 97,5 Perzentilen konstruiert.

b: Berechnet aus den Ergebnissen der Studien SAkuraStar und SAkuraSky

c: Berechnet aus den Ergebnissen der Studie SAkuraStar

d: Berechnet aus den Ergebnissen der Studie SAkuraSky

CrI: Kredibilitätsintervall (engl. credible interval); HR: Hazard Ratio; IST: Immunsuppressive Therapie; NMOSD: Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen.

Der Endpunkt „Zeit bis zum ersten bestätigten NMOSD-Schub und Schubrisikoreduktion“ fasst studienübergreifend die schubfreie Zeit und Schubrisikoreduktion der NMOSD-Patientinnen und -Patienten zusammen. In Tabelle 4-134 sind die entsprechenden Ergebnisse eines mittels Netzwerk-Meta-Analyse (NMA) durchgeführten ITC von Ravulizumab, Eculizumab, Satralizumab und Inebilizumab dargestellt.

Insgesamt erlitt in der Ravulizumab-Studie (ALXN1210-NMO-307) **keine Patientin und kein Patient während der gesamten Studiendauer einen bestätigten NMOSD-Schub**. In der Eculizumab-Studie (ECU-NMO-301) wurde von 3/96 (3,1 %) Patientinnen oder Patienten berichtet, die einen bestätigten NMOSD-Schub während der gesamten Studiendauer erlebten. In den Studien von Satralizumab wurde von 9/41 (22 %) Patientinnen oder Patienten in der SAkuraStar und 3/27 (11,1 %) der Patientinnen und Patienten in der SAkuraSky mit bestätigten

NMOSD-Schüben während der gesamten RCT-Phase berichtet. Unter Inebilizumab traten in der Studie N-MOmentum bei 18/161 (11,2 %) der Patientinnen und Patienten während der RCT-Phase bestätigte NMOSD-Schübe auf.

Fazit

Die Schubfrequenz ist maßgeblich dafür verantwortlich, wie schnell und in welchem Umfang es zu einer Behinderungsprogression, wie zum Beispiel des Seh- und Gehvermögens oder Störungen des Atemzentrums kommt (2, 12). Aus diesem Grund ist die Bedeutung der effektiven Schubvermeidung bzw. der Schubrisikoreduktion das wesentliche und primäre Ziel der NMOSD-Therapie, welches durch eine Behandlung mit Ravulizumab effektiv erreicht wird.

Im Vergleich zu den eingeschlossenen Therapien im Rahmen der zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ konnte im Endpunkt „Zeit bis zum ersten bestätigten NMOSD-Schub“ ein **statistisch signifikanter Vorteil der Ravulizumab-Behandlung** im **Vergleich zur Satralizumab- und Inebilizumab**-Behandlung gezeigt werden und damit eine effektivere Schubvermeidung unter Ravulizumab**.**

Im Vergleich von **Ravulizumab zu Eculizumab** konnte eine **gleichwertig hocheffektive Schubvermeidung** der beiden Komplementinhibitoren gezeigt werden.

Bestätigte jährliche Schubrate

Indirekter Vergleich (ITC) mittels Propensity Scores

Tabelle 4-5: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „bestätigte jährliche Schubrate“ der Kategorie Morbidität in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab); ITC anhand von Propensity Scores

Ravulizumab ALXN1210-NMO-307	**Eculizumab ECU-NMO-301**	**Behandlungsdifferenz**	**Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene**
Bestätigte jährliche Schubrate (Kategorie Morbidität)			
Bestätigte jährliche Schubrate während des Auswertungszeitraumes[a]			
Adjustierte ARR[b] = 0,00 95 %-KI = [n.b.] Nicht adjustiert ARR[c] = 0,00 95 %-KI = [n.b.]	Adjustierte ARR[b] = 0,02 95 %-KI = [0,01; 0,06] Nicht adjustierte ARR[c] = 0,02 95 %-KI = [0,01; 0,06]	Ratenverhältnis[b] = 0,000 95 %-KI[b] = [n.b.] p-Wert[b] = 0,0987	Zusatznutzen nicht belegt
a: Das Ende des Auswertungszeitraumes ist entweder die 6-wöchige Bewertung nach dem ersten On-trial Schub für eine Patientin oder einen Patienten oder das Ende der primären Behandlungsphase in Woche 50 für Patientinnen und Patienten der Studie ALXN1210-NMO-307, die keinen On-trial Schub erlitten oder das Ende der Studie für Patientinnen und Patienten der Studie ECU-NMO-301, die keinen On-trial Schub erlitten. b: Basierend auf einer Poisson-Regression, die um historische ARR in den 24 Monaten vor dem Screening bereinigt wurde. Das 95 %-KI konnte nicht geschätzt werden, wenn die ARR oder das Ratenverhältnis 0 war. c: Berechnet als die Gesamtzahl der Schübe aller Patientinnen und Patienten, die während der Studiendauer auftraten, geteilt durch die Gesamtzahl der Patientenjahre im Studienzeitraum. Das 95 %-KI basiert auf einer			

Ravulizumab ALXN1210-NMO-307	Eculizumab ECU-NMO-301	Behandlungsdifferenz	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
Poisson-Regression mit der Behandlungsgruppe als Kovariable. ARR: Jährliche Schubrate (engl. annual relapse rate); KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtanzahl an Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patienten im Analyseset; n.b.: Nicht berechenbar.			

Die Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber Eculizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „bestätigte jährliche Schubrate“ sind in Tabelle 4-135 dargestellt.

Bis zum Ende des Auswertungszeitraumes der Studie ALXN1210-NMO-307 waren alle 58 Patientinnen und Patienten (100,0 %) unter Ravulizumab frei von bestätigten Schüben. In der Studie ECU-NMO-301 traten bis zum Ende des Auswertungszeitraumes bei insgesamt 93 von 96 Patientinnen und Patienten (96,9 %) unter Eculizumab keine bestätigten Schübe auf. Bei 3 Patientinnen und Patienten (3,1 %) wurde im selben Zeitraum ein bestätigter Schub festgestellt. Im Vergleich zwischen Ravulizumab und Eculizumab wurde für die Behandlungsdifferenz für die adjustierte ARR ein Ratenverhältnis von 0,00 (95 %-KI = [n.b.]; p = 0,0987) berechnet.

Somit zeigte sich zwischen beiden Behandlungsarmen kein statistisch signifikanter Unterschied, was auch für die bestätigte jährliche Schubrate auf einen **gleichwertigen Therapieeffekt von Ravulizumab und Eculizumab** hindeutet. Sowohl eine Behandlung mit Ravulizumab als auch mit Eculizumab führte insgesamt zu einer effektiven Vermeidung von NMOSD-Schüben bzw. Verringerung der Schubfrequenz. Ein Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber Eculizumab wurde nicht belegt.

Indirekter Vergleich (ITC) mittels NMA

Tabelle 4-6: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „bestätigte jährliche Schubrate (ARR)“ der Kategorie Morbidität in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab), ECU-NMO-301 (Eculizumab), Satralizumab (SAkuraSky und SAkuraStar) oder Inebilizumab (N-MOmentum); ITC mittels NMA

Behandlungsvergleich	Bestätigte jährliche Schubrate	
	Ratenverhältnis (Rate Ratio) 95 %-CrI p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
Mono-/ Kombinationstherapien		
Ravulizumab ± IST vs. Eculizumab ± IST		
Ravulizumab (ALXN1210-NMO-307) N = 58 Eculizumab (ECU-NMO-301) N = 96 Placebo (ECU-NMO-301) N = 47	0,12 0,01; 2,04 ≥ 0,05	Zusatznutzen nicht belegt
Ravulizumab ± IST vs. Satralizumab ± IST[b]		
Ravulizumab (ALXN1210-NMO-307) N = 58	0,02	

Behandlungsvergleich	Bestätigte jährliche Schubrate	
	Ratenverhältnis (Rate Ratio) 95 %-CrI p-Wert	**Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene**
Placebo (ECU-NMO-301) N = 47	0,00; 0,32 < 0,05	Erheblicher Zusatznutzen
Satralizumab (SAkuraSky) N = 27 Placebo (SAkuraSky) N = 28		
Satralizumab (SAkuraStar) N = 41 Placebo (SAkuraStar) N = 23		
Monotherapien		
Ravulizumab vs. Eculizumab		
Ravulizumab (ALXN1210-NMO-307) N = 58 Eculizumab (ECU-NMO-301) N = 96 Placebo (ECU-NMO-301) N = 47	0,99 0,03; 29,41 ≥ 0,05	Zusatznutzen nicht belegt
Ravulizumab vs. Satralizumab[c]		
Ravulizumab (ALXN1210-NMO-307) N = 58 Placebo (ECU-NMO-301) N = 47	0,02 0,00; 0,42 < 0,05	Erheblicher Zusatznutzen
Satralizumab (SAkuraStar) N = 41 Placebo (SAkuraStar) N = 23		
Ravulizumab vs. Inebilizumab		
Ravulizumab (ALXN1210-NMO-307) N = 58 Placebo (ECU-NMO-301) N = 47	0,02 0,00; 0,38 < 0,05	Erheblicher Zusatznutzen
Inebilizumab (N-MOmentum) N = 161 Placebo (N-MOmentum) N = 52		
Kombinationstherapien		
Ravulizumab + IST vs. Eculizumab + IST		
Ravulizumab (ALXN1210-NMO-307) N = 58 Eculizumab (ECU-NMO-301) N = 96 Placebo (ECU-NMO-301) N = 47	0,12 0,01; 2,69 ≥ 0,05	Zusatznutzen nicht belegt
Ravulizumab + IST vs. Satralizumab + IST[d]		
Ravulizumab (ALXN1210-NMO-307) N = 58 Placebo (ECU-NMO-301) N = 47	0,05 0,00; 1,35 ≥ 0,05	Zusatznutzen nicht belegt
Satralizumab (SAkuraSky) N = 27 Placebo (SAkuraSky) N = 28		

a: Dargestellt als Median der *posterior* Verteilungen der relativen Behandlungseffekte. Die 95 %-CrI wurden aus den 2,5 und 97,5 Perzentilen konstruiert.

b: Berechnet aus den Ergebnissen der Studien SAkuraStar und SAkuraSky

c: Berechnet aus den Ergebnissen der Studie SAkuraStar

d: Berechnet aus den Ergebnissen der Studie SAkuraSky

CrI: Kredibilitätsintervall (engl. credible interval); IST: Immunsuppressive Therapie.

Auf Grundlage der bestätigten NMOSD-Schübe während der Studiendauer wurde die bestätigte jährliche Schubrate (engl. annualized relapse rate, ARR) berechnet und studienübergreifend in einem ITC mittels NMA verglichen (siehe Tabelle 4-136).

Fazit

Insbesondere AQP4-seropositive Patientinnen und Patienten haben ein hohes Rezidivrisiko im Jahr nach dem ersten überstandenen Schub (2). Im Vergleich zu den Therapieoptionen im Rahmen der zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ konnte im Endpunkt „bestätigte ARR“ ein statistisch signifikanter Vorteil der Ravulizumab-Behandlung im **Vergleich zur Satralizumab- und Inebilizumab**-Behandlung gezeigt werden und damit **eine effektivere Schubvermeidung unter Ravulizumab.**

Im Vergleich von Ravulizumab zu Eculizumab konnten anhand des Propensity Scores adjustierten indirekten Vergleiches und des ITC mittels NMA konsistente Ergebnisse einer **gleichwertigen hocheffektiven Schubvermeidung** der beiden Komplementinhibitoren gezeigt werden.

Jährliche Schub-bedingte Hospitalisierungsrate

Indirekter Vergleich (ITC) mittels Propensity Scores

Tabelle 4-7: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „jährliche Schub-bedingte Hospitalisierungsrate“ der Kategorie Morbidität in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab); ITC anhand von Propensity Scores

Ravulizumab ALXN1210-NMO-307	**Eculizumab ECU-NMO-301**	**Behandlungseffekt**	**Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene**
Jährliche Schub-bedingte Hospitalisierungsrate (Kategorie Morbidität)			
Anzahl der On-trial Schübe, die eine Behandlung und Hospitalisierung erforderten			
n/N (%) = 0/58 (0,0) Hospitalisierungsrate[a] = 0,00 95 %-KI[b] = [n.b.]	n/N (%) = 6/96 (6,3) Hospitalisierungsrate[a] = 0,04 95 %-KI[b] = [0,02; 0,09]	p-Wert[b] = 0,0211	Zusatznutzen nicht belegt
Anzahl der bestätigten Schübe, die eine Behandlung und Hospitalisierung erforderten			
n/N (%) = 0/58 (0,0) Hospitalisierungsrate[a] = 0,00 95 %-KI[b] = [n.b.]	n/N (%) = 2/96 (2,1) Hospitalisierungsrate[a] = 0,01 95 %-KI[b] = [0,00; 0,05]	p-Wert[b] = 0,1829	Zusatznutzen nicht belegt
a: Berechnet als Gesamtzahl der Schübe während der Studie, die eine Hospitalisierung/eine Behandlung erforderten, geteilt durch die Gesamtzahl der Patientenjahre im Studienzeitraum. b: Basierend auf einer Poisson-Regression, die um historische ARR in den 24 Monaten vor dem Screening bereinigt wurde. Das 95 %-KI konnte nicht geschätzt werden, wenn die ARR oder das Ratenverhältnis 0 war. KI: Konfidenzintervall; n.b.: Nicht berechenbar			

Insbesondere bei einer Verschlechterung des Gesundheitszustands aufgrund eines akuten Schubes ist eine stationäre, teilweise sogar intensivmedizinische Behandlung erforderlich (13).

Die Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „jährliche Schub-bedingte Hospitalisierungsrate“ sind in Tabelle 4-137 zusammengefasst.

Unter Ravulizumab-Behandlung wurde während der Studiendauer **keine** Patientin und **kein** Patient aufgrund eines NMOSD-Schubs hospitalisiert, unabhängig davon, ob es sich um einen bestätigten oder unbestätigten Schub handelte. Es ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich Behandlungen und Hospitalisierungen aufgrund bestätigter Schübe (p = 0,1829). Insgesamt kann auch hinsichtlich der geringen jährlichen Schub-bedingten Hospitalisierungsrate von einem **gleichwertigen Therapieeffekt von Ravulizumab und Eculizumab** ausgegangen werden, welcher NMOSD-Schübe und somit die Anzahl an Hospitalisierungen effektiv und deutlich reduziert. Ein Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber Eculizumab konnte nicht belegt werden.

Schweregrad und Fortschreiten der Behinderung

Indirekter Vergleich (ITC) mittels Propensity Scores

Tabelle 4-8: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Schweregrad und Fortschreiten der Behinderung“ der Kategorie Morbidität in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab); ITC anhand von Propensity Scores

Ravulizumab ALXN1210-NMO-307	**Eculizumab ECU-NMO-301**	**Behandlungseffekt**	**Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene**
Schweregrad und Fortschreiten der Behinderung (Kategorie Morbidität)			
Veränderung im Gesamtskalenwert des EDSS relativ zur Baseline zum Ende des Auswertungszeitraumes[a]			
LS Mittelwert[b] = -0,367 SE = 0,111 95 %-KI = [-0,587; -0,147]	LS Mittelwert[b] = -0,138 SE = 0,086 95 %-KI = [-0,307; 0,032]	Behandlungsdifferenz[b] = -0,229 95 %-KI = [-0,511; 0,053] p-Wert[c] = 0,1718 Hedges‘ g[d] = -0,249 95 %-KI = [-0,576; 0,078]	Zusatznutzen nicht belegt
Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert des EDSS um 1,5 Punkte relativ zur Baseline			
n/N = 8/58 (13,8)	n/N = 7/96 (7,3)	OR[e] = 2,844 95 %-KI = [0,931; 8,685] p-Wert = 0,0666 RR[f] = 1,892 95 %-KI = [0,724; 4,943] p-Wert = 0,1934	Zusatznutzen nicht belegt
Patientenanteil mit einer klinisch relevanten Verschlechterung im Gesamtskalenwert des EDSS relativ zur Baseline			
n/N = 6/58 (10,3)	n/N = 11/96 (11,5)	OR[e] = 0,770 95 %-KI = [0,267; 2,221] p-Wert = 0,6290 RR[f] = 0,903 95 %-KI = [0,353; 2,311] p-Wert = 0,8312	Zusatznutzen nicht belegt
Die Baseline der Studien ALXN1210-NMO-307 und ECU-NMO-301 war definiert als der letzte verfügbare			

Ravulizumab ALXN1210-NMO-307	Eculizumab ECU-NMO-301	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments. a: Das Ende des Auswertungszeitraumes ist entweder die 6-wöchige Bewertung nach dem ersten On-trial Schub für eine Patientin oder einen Patienten oder das Ende der primären Behandlungsphase in Woche 50 für Patientinnen und Patienten der Studie ALXN1210-NMO-307, die keinen On-trial Schub erlitten oder das Ende der Studie für Patientinnen und Patienten der Studie ECU-NMO-301, die keinen On-trial Schub erlitten. b: Die LS Mittelwerte der Veränderung relativ zur Baseline sowie die Behandlungsdifferenz dieser LS Mittelwerte der jeweiligen Arme wurden anhand eines ANCOVA-Modells mit der Behandlung als Faktor und dem Wert zur Baseline als Kovariable berechnet. c: Der p-Wert wurde anhand eines ANCOVA-Modells der rangmäßigen Veränderung relativ zur Baseline erhoben, wobei die Behandlungsgruppe als Faktor und die Ränge des Werts zur Baseline als Kovariable einbezogen wurden. d: Die Effektgröße wurde mit Hilfe von standardisierten Mittelwertdifferenzen nach Hedges' g mit exakten 95 %-KI angegeben. e: Die OR wurden anhand eines logistischen Regressionsmodells, welches mit der Firth-Anpassung um den Wert zur Baseline adjustiert wurde, berechnet. f: Zur Bestimmung des RR wurde ein allgemeines lineares Modell einer Binomialverteilung mit Logarithmusfunktion verwendet. KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; N: Gesamtanzahl an Patientinnen und Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patientinnen und Patienten im Analyseset; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SE: Standardfehler.			

Ein Fortschreiten der Behinderung ist für die Patientinnen und Patienten spürbar und mitunter mit starken Einschränkungen des alltäglichen Lebens verbunden. In Tabelle 4-138 sind die Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für die Veränderung des Schweregrads und das Fortschreiten der Behinderung gemessen anhand des EDSS zusammengefasst.

Die Ergebnisse des mittels Propensity Scores adjustierten indirekten Vergleichs von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Schweregrad und Fortschreiten der Behinderung" waren zwischen den Behandlungsgruppen statistisch nicht signifikant unterschiedlich und weisen damit auf einen **gleichwertigen Therapieeffekt von Ravulizumab und Eculizumab** hin. Ein Zusatznutzen konnte nicht belegt werden.

Gehfähigkeit

Indirekter Vergleich (ITC) mittels Propensity Scores

Tabelle 4-9: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Gehfähigkeit" der Kategorie Morbidität in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab); ITC anhand von Propensity Scores

Ravulizumab ALXN1210-NMO-307	Eculizumab ECU-NMO-301	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
Gehfähigkeit (Kategorie Morbidität)			
Veränderung der Gehfähigkeit zum Ende des Auswertungszeitraumes[a] anhand des HAI relativ zur Baseline			

Ravulizumab ALXN1210-NMO-307	Eculizumab ECU-NMO-301	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
LS Mittelwert[b] = -0,181 SE = 0,126 95 %-KI = [-0,431; 0,068]	LS Mittelwert[b] = -0,359 SE = 0,097 95 %-KI = [-0,551; -0,168]	Behandlungsdifferenz[b] = 0,178 95 %-KI = [-0,143; 0,500] p-Wert[c] = 0,3818 Hedges‘ g[d] = 0,182 95 %-KI = [-0,144; 0,509]	Zusatznutzen nicht belegt
Patientenanteil mit einer Verbesserung der Gehfähigkeit anhand des Skalenwerts des HAI um 1,35 Punkte relativ zur Baseline			
n/N = 1/58 (1,7)	n/N = 6/96 (6,3)	OR[e] = 0,562 95 %-KI = [0,085; 3,701] p-Wert = 0,5492 RR[f] = 0,276 95 %-KI = [0,034; 2,234] p-Wert = 0,2275	Zusatznutzen nicht belegt
Patientenanteil mit einer klinisch relevanten Verschlechterung der Gehfähigkeit gemessen anhand des Skalenwerts des HAI relativ zur Baseline			
n/N = 2/58 (3,4)	n/N = 8/96 (8,3)	OR[e] = 0,639 95 %-KI = [0,140; 2,920] p-Wert = 0,5632 RR[f] = 0,414 95 %-KI = [0,091; 1,882] p-Wert = 0,2536	Zusatznutzen nicht belegt

Die Baseline der Studien ALXN1210-NMO-307 und ECU-NMO-301 war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments.

a: Das Ende des Auswertungszeitraumes ist entweder die 6-wöchige Bewertung nach dem ersten On-trial Schub für eine Patientin oder einen Patienten oder das Ende der primären Behandlungsphase in Woche 50 für Patientinnen und Patienten der Studie ALXN1210-NMO-307, die keinen On-trial Schub erlitten oder das Ende der Studie für Patientinnen und Patienten der Studie ECU-NMO-301, die keinen On-trial Schub erlitten.

b: Die LS Mittelwerte der Veränderung relativ zur Baseline sowie die Behandlungsdifferenz dieser LS Mittelwerte der jeweiligen Arme wurden anhand eines ANCOVA-Modells mit der Behandlung als Faktor und dem Wert zur Baseline als Kovariable berechnet.

c: Der p-Wert wurde anhand eines ANCOVA-Modells der rangmäßigen Veränderung relativ zur Baseline erhoben, wobei die Behandlungsgruppe als Faktor und die Ränge des Werts zur Baseline als Kovariable einbezogen wurden.

d: Die Effektgröße wurde mit Hilfe von standardisierten Mittelwertdifferenzen nach Hedges’ g mit exakten 95 %-KI angegeben

e: Die OR wurden anhand eines logistischen Regressionsmodells, welches mit der Firth-Anpassung um den Wert zur Baseline adjustiert wurde, berechnet.

f: Zur Bestimmung des RR wurde ein allgemeines lineares Modell einer Binomialverteilung mit Logarithmusfunktion verwendet.

KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; N: Gesamtanzahl an Patientinnen und Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patientinnen und Patienten im Analyseset; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SE: Standardfehler.

Der Hauser Ambulation Index (HAI) ist ein Instrument zur Bewertung der Mobilität der Patientinnen und Patienten. In Tabelle 4-139 sind die Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Gehfähigkeit“ dargestellt.

Für die Patientinnen und Patienten birgt jeder NMOSD-Schub die Gefahr, ihre Mobilität nachhaltig einzuschränken. Ein Aufhalten der Progression der NMOSD, wie es im Mittel für Patientinnen und Patienten unter Ravulizumab bzw. Eculizumab gezeigt wurde, führt unter anderem dazu, dass die motorischen Fähigkeiten länger aufrechterhalten werden und Schmerzen vermieden werden können. Patientinnen und Patienten können zudem weiter alltäglichen Aktivitäten wie dem Beruf und sozialen Beziehungen nachgehen (2).

Die Ergebnisse des ITC für den patientenrelevanten Endpunkt „Gehfähigkeit“ waren im Vergleich der Behandlungsgruppen statistisch nicht signifikant unterschiedlich und deuten demnach auf einen **gleichwertigen, die Progression der Erkrankung aufhaltenden Therapieeffekt von Ravulizumab und Eculizumab** hin. Ein Zusatznutzen konnte nicht belegt werden.

Sehvermögen

Indirekter Vergleich (ITC) mittels Propensity Scores

Tabelle 4-10: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Sehvermögen“ der Kategorie Morbidität in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab); ITC anhand von Propensity Scores

Ravulizumab ALXN1210-NMO-307	**Eculizumab ECU-NMO-301**	**Behandlungseffekt**	**Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene**
Sehvermögen (Kategorie Morbidität)			
Veränderung der Sehschärfe zum Ende des Auswertungszeitraumes[a] relativ zur Baseline			
LS Mittelwert[b] = -0,081 SE = 0,033 95 %-KI = [-0,146; -0,016]	LS Mittelwert[b] = -0,051 SE = 0,027 95 %-KI = [-0,105; 0,003]	Behandlungsdifferenz[b] = -0,030 95 %-KI = [-0,115; 0,054] p-Wert[c] = 0,6106 Hedges‘ g[d] = -0,062 95 %-KI = [-0,416; 0,291]	Zusatznutzen nicht belegt
Die Baseline der Studien ALXN1210-NMO-307 und ECU-NMO-301 war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments. a: Das Ende des Auswertungszeitraumes ist entweder die 6-wöchige Bewertung nach dem ersten On-trial Schub für eine Patientin oder einen Patienten oder das Ende der primären Behandlungsphase in Woche 50 für Patientinnen und Patienten der Studie ALXN1210-NMO-307, die keinen On-trial Schub erlitten oder das Ende der Studie für Patientinnen und Patienten der Studie ECU-NMO-301, die keinen On-trial Schub erlitten. b: Die LS Mittelwerte der Veränderung relativ zur Baseline sowie die Behandlungsdifferenz dieser LS Mittelwerte der jeweiligen Arme wurden anhand eines ANCOVA-Modells mit der Behandlung als Faktor und dem Wert zur Baseline als Kovariable berechnet. c: Der p-Wert wurde anhand eines ANCOVA-Modells der rangmäßigen Veränderung relativ zur Baseline erhoben, wobei die Behandlungsgruppe als Faktor und die Ränge des Werts zur Baseline als Kovariable einbezogen wurden. d: Die Effektgröße wurde mit Hilfe von standardisierten Mittelwertdifferenzen nach Hedges’ g mit exakten			

Ravulizumab ALXN1210-NMO-307	Eculizumab ECU-NMO-301	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
95 %-KI angegeben KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; N: Gesamtanzahl an Patientinnen und Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patientinnen und Patienten im Analyseset; SE: Standardfehler.			

Der Verlust von visuellen Fähigkeiten in Folge einer Optikusneuritis (ON) ist ein charakteristisches Merkmal der NMOSD.

Für die Patientinnen und Patienten mit NMOSD kann eine Aufrechterhaltung bzw. eine Verbesserung des Sehvermögens zu einem unmittelbaren Anstieg der Lebensqualität führen (14). Zum einen sind die Patientinnen und Patienten weiterhin in der Lage, alltägliche Aktivitäten wie das Autofahren auszuüben. Zum anderen erhalten sich Patientinnen und Patienten mit einer ausreichenden Sehkraft die Selbstständigkeit und sind weniger auf die Unterstützung von Pflegepersonal angewiesen.

Die Ergebnisse zur Sehschärfe waren zwischen dem Ravulizumab-Arm und dem Eculizumab-Arm nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Aufgrund der dargestellten Ergebnisse des indirekten Vergleichs für die Veränderung der Sehschärfe relativ zur Baseline kann von einem **gleichwertigen Therapieeffekt von Ravulizumab und Eculizumab** ausgegangen werden. Ein Zusatznutzen von Ravulizumab konnte nicht belegt werden.

Allgemeiner Gesundheitszustand

Indirekter Vergleich (ITC) mittels Propensity Scores

Tabelle 4-11: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „allgemeiner Gesundheitszustand“ der Kategorie Morbidität in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab); ITC anhand von Propensity Scores

Ravulizumab ALXN1210-NMO-307	Eculizumab ECU-NMO-301	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
Allgemeiner Gesundheitszustand (Kategorie Morbidität)			
Veränderung im EQ-5D VAS-Skalenwert zum Ende des Auswertungszeitraumes[a] relativ zur Baseline			
LS Mittelwert[b] = 4,669 SE = 2,143 95 %-KI = [0,435; 8,903]	LS Mittelwert[b] = 4,190 SE = 1,652 95 %-KI = [0,927; 7,453]	Behandlungsdifferenz[b] = 0,479 95 %-KI = [-4,952; 5,910] p-Wert[c] = 0,8066 Hedges‘ g[d] = 0,119 95 %-KI = [-0,207; 0,445]	Zusatznutzen nicht belegt
Patientenanteil mit Verbesserung im Skalenwert der EQ-5D VAS um mindestens 15 Punkte relativ zur Baseline			

Ravulizumab ALXN1210-NMO-307	Eculizumab ECU-NMO-301	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
n/N = 12/58 (20,7)	n/N = 25/96 (26,0)	OR[e] = 1,404 95 %-KI = [0,574; 3,435] p-Wert = 0,4568 RR[f] = 0,794 95 %-KI = [0,433; 1,457] p-Wert = 0,4570	Zusatznutzen nicht belegt

Die Baseline der Studien ALXN1210-NMO-307 und ECU-NMO-301 war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments.

a: Das Ende des Auswertungszeitraumes ist entweder die 6-wöchige Bewertung nach dem ersten On-trial Schub für eine Patientin oder einen Patienten oder das Ende der primären Behandlungsphase in Woche 50 für Patientinnen und Patienten der Studie ALXN1210-NMO-307, die keinen On-trial Schub erlitten bzw. das Ende der Studie für Patientinnen und Patienten der Studie ECU-NMO-301, die keinen On-trial Schub erlitten.

b: Die LS Mittelwerte der Veränderung relativ zur Baseline sowie die Behandlungsdifferenz dieser LS Mittelwerte der jeweiligen Arme wurden anhand eines ANCOVA-Modells mit der Behandlung als Faktor und dem Wert zur Baseline als Kovariable berechnet.

c: Der p-Wert wurde anhand eines ANCOVA-Modells der rangmäßigen Veränderung relativ zur Baseline erhoben, wobei die Behandlungsgruppe als Faktor und die Ränge des Werts zur Baseline als Kovariable einbezogen wurden.

d: Die Effektgröße wurde mit Hilfe von standardisierten Mittelwertdifferenzen nach Hedges' g mit exakten 95 %-KI angegeben.

e: Die OR wurden anhand eines logistischen Regressionsmodells, welches mit der Firth-Anpassung um den Wert zur Baseline adjustiert wurde, berechnet.

f: Zur Bestimmung des RR wurde ein allgemeines lineares Modell einer Binomialverteilung mit Logarithmusfunktion verwendet.

KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; N: Gesamtanzahl an Patientinnen und Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patientinnen und Patienten im Analyseset; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SE: Standardfehler.

Der allgemeine Gesundheitszustand der NMOSD-Patientinnen und -Patienten wurde anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben. In Tabelle 4-141 sind die Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „allgemeiner Gesundheitszustand" zusammengefasst.

Im Mittel konnte eine numerische Verbesserung des mit der EQ-5D VAS ermittelten allgemeinen Gesundheitszustands der Patientinnen und Patienten unter beiden Therapien beobachtet werden. Dabei wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Therapie mit Ravulizumab gegenüber der Therapie mit Eculizumab festgestellt. Die Ergebnisse deuten auf einen **gleichwertigen Therapieeffekt von Ravulizumab und Eculizumab** hin. Ein Zusatznutzen von Ravulizumab konnte nicht belegt werden.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Indirekter Vergleich (ITC) mittels Propensity Scores

Tabelle 4-12: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität" der Kategorie Morbidität in den Studien

ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab); ITC anhand von Propensity Scores

Ravulizumab ALXN1210-NMO-307	Eculizumab ECU-NMO-301	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
Gesundheitsbezogene Lebensqualität zum Ende des Auswertungszeitraumes[a] anhand des SF-36v2 (Kategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität)			
Veränderung in der physischen Summenskala des SF-36v2 relativ zur Baseline			
LS Mittelwert[b] = 2,918 SE = 0,931 95 %-KI = [1,077; 4,758]	LS Mittelwert[b] = 2,992 SE = 0,720 95 %-KI = [1,569; 4,414]	Behandlungsdifferenz[b] = -0,074 95 %-KI = [-2,425; 2,277] p-Wert[c] = 0,9401 Hedges' g[d] = -0,028 95 %-KI = [-0,354; 0,298]	Zusatznutzen nicht belegt
Veränderung in der mentalen Summenskala des SF-36v2 relativ zur Baseline			
LS Mittelwert[b] = 0,797 SE = 1,130 95 %-KI = [-1,436; 3,029]	LS Mittelwert[b] = 0,438 SE = 0,878 95 %-KI = [-1,297; 2,173]	Behandlungsdifferenz[b] = 0,359 95 %-KI = [-2,469; 3,186] p-Wert[c] = 0,8067 Hedges' g[d] = 0,122 95 %-KI = [-0,204; 0,448]	Zusatznutzen nicht belegt
Veränderung in der Einzelkomponente „Körperliche Funktionsfähigkeit" des SF-36v2 relativ zur Baseline			
LS Mittelwert[b] = 3,272 SE = 1,003 95 %-KI = [1,291; 5,253]	LS Mittelwert[b] = 2,331 SE = 0,775 95 %-KI = [0,800; 3,862]	Behandlungsdifferenz[b] = 0,941 95 %-KI = [-1,589; 3,472] p-Wert[c] = 0,3221 Hedges' g[d] = 0.341 95 %-KI = [0,013, 0,669]	Zusatznutzen nicht belegt
Veränderung in der Einzelkomponente „Körperliche Rollenfunktion" des SF-36v2 relativ zur Baseline			
LS Mittelwert[b] = 4,460 SE = 1,064 95 %-KI = [2,357; 6,563]	LS Mittelwert[b] = 3,737 SE = 0,825 95 %-KI = [2,107; 5,367]	Behandlungsdifferenz[b] = 0,723 95 %-KI = [-1,951; 3,397] p-Wert[c] = 0,2637 Hedges' g[d] = 0,254 95 %-KI = [-0,073; 0,581]	Zusatznutzen nicht belegt
Veränderung in der Einzelkomponente „Körperliche Schmerzen" des SF-36v2 relativ zur Baseline			
LS Mittelwert[b] = 1,622 SE = 1,078 95 %-KI = [-0,507; 3,751]	LS Mittelwert[b] = 2,171 SE = 0,836 95 %-KI = [0,518; 3,824]	Behandlungsdifferenz[b] = -0,549 95 %-KI = [-3,252; 2,154] p-Wert[c] = 0,6813 Hedges' g[d] = -0,192 95 %-KI = [-0,518; 0,135]	Zusatznutzen nicht belegt
Veränderung in der Einzelkomponente „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung" des SF-36v2 relativ zur Baseline			
LS Mittelwert[b] = 0,795 SE = 1,080 95 %-KI = [-1,339; 2,930]	LS Mittelwert[b] = 1,144 SE = 0,837 95 %-KI = [-0,510; 2,798]	Behandlungsdifferenz[b] = -0,349	Zusatznutzen nicht belegt

Ravulizumab ALXN1210-NMO-307	Eculizumab ECU-NMO-301	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
		95 %-KI = [-3,066; 2,369] p-Wert[c] = 0,8750 Hedges' g[d] = -0,122 95 %-KI = [-0,448; 0,205]	
Veränderung in der Einzelkomponente „Vitalität" des SF-36v2 relativ zur Baseline			
LS Mittelwert[b] = 1,097 SE = 1,103 95 %-KI = [-1,083; 3,277]	LS Mittelwert[b] = 1,720 SE = 0,857 95 %-KI = [0,025; 3,414]	Behandlungsdifferenz[b] = -0,622 95 %-KI = [-3,384; 2,139] p-Wert[c] = 0,6581 Hedges' g[d] = -0,215 95 %-KI = [-0,542; 0,112]	Zusatznutzen nicht belegt
Veränderung in der Einzelkomponente „Soziale Funktionsfähigkeit" des SF-36v2 relativ zur Baseline			
LS Mittelwert[b] = 2,297 SE = 1,132 95 %-KI = [0,061; 4,534]	LS Mittelwert[b] = 1,327 SE = 0,879 95 %-KI = [-0,409; 3,063]	Behandlungsdifferenz[b] = 0,970 95 %-KI = [-1,868; 3,809] p-Wert[c] = 0,5820 Hedges' g[d] = 0,331 95 %-KI = [0,003; 0,659]	Zusatznutzen nicht belegt
Veränderung in der Einzelkomponente „Emotionale Rollenfunktion" des SF-36v2 relativ zur Baseline			
LS Mittelwert[b] = 2,727 SE = 1,252 95 %-KI = [0,254; 5,200]	LS Mittelwert[b] = -0,125 SE = 0,973 95 %-KI = [-2,047; 1,797]	Behandlungsdifferenz[b] = 2,852 95 %-KI = [-0,281; 5,986] p-Wert[c] = 0,1840 Hedges' g[d] = 0,924 95 %-KI = [0,582; 1,266]	Zusatznutzen nicht belegt
Veränderung in der Einzelkomponente „Psychisches Wohlbefinden" des SF-36v2 relativ zur Baseline			
LS Mittelwert[b] = 0,772 SE = 1,142 95 %-KI = [-1,483; 3,028]	LS Mittelwert[b] = 1,762 SE = 0,887 95 %-KI = [0,009; 3,514]	Behandlungsdifferenz[b] = -0,990 95 %-KI = [-3,847; 1,868] p-Wert[c] = 0,4226 Hedges' g[d] = -0,336 95 %-KI = [-0,664; -0,008]	Zusatznutzen nicht belegt
Patientenanteil mit einer Verbesserung um mindestens 10 Punkte in der physischen Summenskala des SF-36v2			
n/N = 7/58 (12,1)	n/N = 13/96 (13,5)	OR[e] = 1,275 95 %-KI = [0,459; 3,543] p-Wert = 0,6413 RR[f] = 0,891 95 %-KI = [0,377; 2,104] p-Wert = 0,7928	Zusatznutzen nicht belegt
Patientenanteil mit einer Verbesserung um mindestens 10 Punkte in der mentalen Summenskala des SF-36v2			

Ravulizumab ALXN1210-NMO-307	Eculizumab ECU-NMO-301	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
n/N = 7/58 (12,1)	n/N = 16/96 (16,7)	OR[e] = 0,702 95 %-KI = [0,262; 1,880] p-Wert = 0,4812 RR[f] = 0,724 95 %-KI = [0,317; 1,654] p-Wert = 0,4439	Zusatznutzen nicht belegt

Die Baseline der Studien ALXN1210-NMO-307 und ECU-NMO-301 war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments.

a: Das Ende des Auswertungszeitraumes ist entweder die 6-wöchige Bewertung nach dem ersten On-trial Schub für eine Patientin oder einen Patienten oder das Ende der primären Behandlungsphase in Woche 50 für Patientinnen und Patienten der Studie ALXN1210-NMO-307, die keinen On-trial Schub erlitten bzw. das Ende der Studie für Patientinnen und Patienten der Studie ECU-NMO-301, die keinen On-trial Schub erlitten.

b: Die LS Mittelwerte der Veränderung relativ zur Baseline sowie die Behandlungsdifferenz dieser LS Mittelwerte der jeweiligen Arme wurden anhand eines ANCOVA-Modells mit der Behandlung als Faktor und dem Wert zur Baseline als Kovariable berechnet.

c: Der p-Wert wurde anhand eines ANCOVA-Modells der rangmäßigen Veränderung relativ zur Baseline erhoben, wobei die Behandlungsgruppe als Faktor und die Ränge des Werts zur Baseline als Kovariable einbezogen wurden.

d: Die Effektgröße wurde mit Hilfe von standardisierten Mittelwertdifferenzen nach Hedges' g mit exakten 95 %-KI angegeben.

e: Die OR wurden anhand eines logistischen Regressionsmodells, welches mit der Firth-Anpassung um den Wert zur Baseline adjustiert wurde, berechnet.

f: Zur Bestimmung des RR wurde ein allgemeines lineares Modell einer Binomialverteilung mit Logarithmusfunktion verwendet.

KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; N: Gesamtanzahl an Patientinnen und Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patientinnen und Patienten im Analyseset; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SE: Standardfehler.

Die unter NMOSD auftretenden inkomplett remittierenden Schübe führen zu persistierenden neurologischen Defiziten (15, 16). Bei einer erfolgreichen Therapie werden weitere Schübe verhindert, sodass die Betroffenen keine Zunahme ihrer Behinderungen erleiden, was sich positiv auf die Lebensqualität auswirken kann.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der NMOSD-Patientinnen und -Patienten wurde mittels des generischen patientenberichteten Fragebogens Short Form Health Outcomes Survey 36 Items (SF-36v2) erfasst. In Tabelle 4-142 sind die Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität" dargestellt.

Sowohl unter Ravulizumab als auch unter Eculizumab konnte am Ende des Auswertungszeitraumes in allen Einzelkomponenten des SF-36v2 eine numerische Verbesserung im Vergleich zur Baseline festgestellt werden. Die Veränderungen in beiden Summenskalen relativ zur Baseline waren zwischen den Behandlungsgruppen statistisch nicht signifikant unterschiedlich. Für den Patientenanteil mit einer Verbesserung um 10 Punkte in den beiden Summenskalen zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied

zwischen Ravulizumab und Eculizumab.

Somit handelt es sich um konsistente Ergebnisse, welche sowohl bei der Veränderung im Vergleich zur Baseline als auch bei den Responderanalysen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Therapien aufzeigten und somit auf einen **gleichwertigen Therapieeffekt von Ravulizumab und Eculizumab** im Bereich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität hindeuten. Ein Zusatznutzen konnte nicht belegt werden.

Sicherheit

Die Sicherheit von Ravulizumab und Eculizumab wurde in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab) anhand von unerwünschten Ereignissen (UE) und schweren unerwünschten Ereignissen (SUE) erfasst und sind unter Abschnitt 4.3.2.2.3.8 dargestellt. Das Auftreten unerwünschter Ereignisse wurde gemäß MedDRA kodiert. Der Prüfarzt beurteilte für jedes Ereignis die Schwere und den Zusammenhang mit der Studienmedikation.

Insgesamt sind die Gesamtraten der im Verlauf der Studien ALXN1210-NMO-307 und ECU-NMO-301 aufgetretenen UE und SUE numerisch vergleichbar. Die Ergebnisse zeigen somit, dass mit Ravulizumab eine sichere und verträgliche Behandlung vorliegt.

Schlussfolgerungen zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Bei NMOSD handelt es sich um eine seltene und schwerwiegende Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), die durch einen schubförmigen Verlauf charakterisiert ist. Jeder Schub kann dabei durch irreversible Läsionen im ZNS mit schweren und bleibenden Schädigungen einhergehen, welche beispielsweise zur Erblindung und motorischen Defiziten oder sogar zum Tod führen können. Bei den meisten Patientinnen und Patienten nimmt die Behinderung und das Fortschreiten der Erkrankung mit jedem Schub zu. Die Schubprävention, also eine rasche und langfristige Vermeidung weiterer Schübe, hat in der Therapie der NMOSD die höchste Priorität.

Die Therapie mit Ravulizumab erlaubt eine hocheffektive Schubprävention, welche in der Zulassungsstudie ALXN1210-NMO-307 gezeigt werden konnte (im Studienverlauf kein bestätigter Schub).

Adjustierter indirekter Vergleich Ravulizumab versus Eculizumab

In der Studie zeigte sich unter Ravulizumab während einer medianen Beobachtungszeit von 73,50 Wochen bei **keiner** Patientin und bei **keinem** Patienten **ein bestätigter NMOSD-Schub**. Diese Ergebnisse wurden auch in einer medianen Nachbeobachtungszeit von 90,93 Wochen bestätigt (10, 11). Auch unter Eculizumab zeigte sich in der Studie ECU-NMO-301 bei nur 3,1 % (3/96) der Patientinnen und Patienten ein bestätigter Schub innerhalb der Beobachtungszeit (17). Somit lässt sich eine gleichwertige und hocheffektive Schubvermeidung unter Ravulizumab- und Eculizumab-Therapie zeigen, was sich auch in der bestätigten jährlichen Schubrate und der Hospitalisierungsrate widerspiegelt.

Die vergleichbare Wirksamkeit konnte im Hinblick auf den Schweregrad und das Fortschreiten der Behinderung (EDSS), die Gehfähigkeit (HAI), das Sehvermögen, den allgemeinen Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und die gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2) bestätigt werden. In allen Endpunkten wurde ein gleichwertiger Effekt oder sogar eine numerische Verbesserung gesehen.

Der Vergleich der Inzidenz unerwünschter Ereignisse beider Komplementinhibitoren zeigte eine vergleichbar gute Verträglichkeit und Sicherheit von Ravulizumab und Eculizumab.

Durch eine gegenüber Eculizumab um etwa 77 % reduzierte jährliche Infusionshäufigkeit ergeben sich für Patientinnen und Patienten jedoch entscheidende Vorteile für die Therapie mit Ravulizumab. Dass die durch Ravulizumab gegenüber Eculizumab deutlich gesenkte Infusionshäufigkeit für Patienten spürbare Verbesserungen des alltäglichen Lebens zur Folge hat, zeigte bereits eine Patientenpräferenzstudie in der Indikation PNH (ALXN1210-PNH-302s) (18).

Mittels Netzwerk-Meta-Analyse durchgeführter indirekter Vergleich von Ravulizumab mit Eculizumab, Satralizumab und Inebilizumab

Auch im indirekten Vergleich mittels NMA zeigten sich im Vergleich von Ravulizumab zu Eculizumab gleichwertige Therapieeffekte, was auf eine **äquivalent hocheffektive Schubvermeidung von Ravulizumab und Eculizumab** hindeutet.

Unter Satralizumab als Monotherapie (SAkuraStar) traten bei 22,0 % (9/41) der Patientinnen und Patienten während der Beobachtungszeit bestätigte Schübe auf, während in der Kombination mit immunsuppressiver Therapie (SAkuraSky) bei 11,1 % (3/27) der Patientinnen und Patienten bestätigte Schübe auftraten. Hier zeigte sich unter der Therapie mit Ravulizumab gegenüber Satralizumab ein konsistent starker und statistisch signifikanter Behandlungseffekt.

Unter der Behandlung mit Inebilizumab (N-MOmentum) traten bei 11,2 % (18/161) der Patientinnen und Patienten bis zum Ende des Beobachtungszeitraums bestätigte Schübe auf. Auch gegenüber Inebilizumab zeigte sich ein deutlicher und statistisch signifikanter Vorteil von Ravulizumab.

Insgesamt zeigten die Ergebnisse des indirekten Vergleichs mittels NMA **eine effektivere Schubvermeidung unter Ravulizumab gegenüber Satralizumab und Inebilizumab**.

Gesamtbewertung

Das wesentliche und primäre Ziel der NMOSD-Therapie ist die effektive Schubvermeidung bzw. Schubrisikoreduktion, um ein potenziell lebensbedrohliches Fortscheiten von Behinderungen als Folge von NMOSD-Schüben zu verhindern.

Für Ravulizumab gegenüber Eculizumab wurde in den patientenrelevanten Endpunkten ein gleichwertiger Therapieeffekt oder eine numerische Verbesserung gesehen. Insgesamt lässt sich für Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab kein Zusatznutzen ableiten. Aufgrund der hocheffektiven und klinisch relevanten Schubvermeidung und Schubrisikoreduktion von

Ravulizumab im Vergleich zu den Therapieoptionen Satralizumab und Inebilizumab der zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ ergibt sich für Ravulizumab ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen**.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

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

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

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

Das vorliegende Nutzendossier stellt das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzen von Ravulizumab (Ultomiris®, Alexion Europe SAS) zur Behandlung von Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) bei Erwachsenen dar.

Patientenpopulation

Ravulizumab (Ultomiris®) wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit NMOSD, die positiv für Anti-Aquaporin-4(AQP4)-Antikörper sind (11).

Intervention

Ravulizumab gehört zur Antikörperklasse IgG und bindet spezifisch und mit hoher Affinität an den Komplementfaktor C5. Durch diese Bindung wird C5 inhibiert und Ravulizumab verhindert die enzymatische Aktivierung und Spaltung von C5 durch C5-Konvertasen und somit die Freisetzung des entzündungsfördernden C5a sowie der Ausbildung des terminalen Membranangriffskomplex durch C5b. Die durch NMOSD verursachte komplementabhängige Zytotoxizität wird durch die Verabreichung von Ravulizumab gehemmt. Gleichzeitig bleibt durch die selektive Inhibition der Komplementkaskade auf Höhe von C5 die Aktivität der

vorgeschalteten (proximalen) Komplementkaskade erhalten. Dies ist von Bedeutung, da die dort entstehenden Produkte, z.B. C3b und C4b, u.a. eine wichtige Rolle für die Opsonisierung (Markierung) von Pathogenen spielen, welche eine Aktivierung des Immunsystems durch Anbindung an die Zelloberfläche bewirkt (19-21).

Die Verabreichung von Ravulizumab erfolgt intravenös als Infusionslösung. Zu Behandlungsbeginn wird eine Initialdosis verabreicht. Die erste intravenöse Erhaltungsdosis folgt zwei Wochen später und wird anschließend alle acht Wochen weitergeführt. Die Dosierung von Ravulizumab liegt je nach Gewichtsklasse als Initialdosis bei 2400 mg, 2700 mg oder 3000 mg und als Erhaltungsdosis bei 3000 mg, 3300 mg oder 3600 mg, wie in Tabelle 4-13 dargestellt (11). Die körpergewichtsabhängige Dosierung von Ravulizumab ermöglicht eine individualisierte Behandlung.

Tabelle 4-13: Körpergewichtsabhängiges Dosierungsschema von Ravulizumab bei der Initial- sowie der Erhaltungsdosis (11)

Körpergewicht	**Initialdosis**	**Erhaltungsdosis [a]**
≥ 40 kg bis < 60 kg	2400 mg	3000 mg
≥ 60 kg bis < 100 kg	2700 mg	3300 mg
≥ 100 kg	3000 mg	3600 mg
a: Die erste Erhaltungsdosis wird zwei Wochen nach der Initialdosis verabreicht. Anschließend folgen Infusionen alle acht Wochen.		

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Das Anwendungsgebiet von Ravulizumab beschränkt sich auf die Behandlung erwachsener Patienten mit NMOSD, die positiv für Anti-Aquaporin-4(AQP4)-Antikörper sind (11).

Ein Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2022-B-056) nach § 8 AM-NutzenV für den Wirkstoff Ravulizumab hat am 11. Mai 2022 mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) stattgefunden. Der G-BA hat für das vorliegende Anwendungsgebiet NMOSD eine „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ als zVT bestimmt (22).

Entsprechend der aktuellen S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) zur Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen soll eine Immuntherapie bei sicherer Diagnose einer AQP4-seropositiven NMOSD so rasch wie möglich begonnen werden (5). Dabei werden zur Therapie der ersten Wahl Eculizumab (zugelassen ab dem zweiten Schub), Inebilizumab, Satralizumab und im Off-Label-Use Rituximab empfohlen.

Im Rahmen der zVT „**Therapie nach ärztlicher Maßgabe**“ für Ravulizumab werden demnach alle zugelassenen Therapien zur Behandlung erwachsener Patienten mit NMOSD, die positiv

für Anti-Aquaporin-4(AQP4)-Antikörper sind, berücksichtigt und eingeschlossen: **Eculizumab, Satralizumab und Inebilizumab**.

Endpunkte

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ravulizumab zur Behandlung der NMOSD werden folgende patientenrelevante Endpunkte aus den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab-Studie) und ECU-NMO-301 (Eculizumab-Studie) sowie in den weiteren Studien SAkuraSky, SAkuraStar (Satralizumab-Studien) und N-Momentum (Inebilizumab-Studie) herangezogen.

Mortalität

Mortalität wurde in den Studien nicht als eigenständiger Endpunkt erhoben, sondern im Rahmen der Erfassung von unerwünschten Ereignissen als Gesamtmortalität untersucht.

Morbidität

Innerhalb der Kategorie Morbidität wurden folgende Endpunkte ausgewertet:

- Zeit bis zum ersten bestätigten Schub (ALXN1210-NMO-307, ECU-NMO-301, SAkuraSky, SAkuraStar und N-Momentum)
- und Schubrisikoreduktion (engl. relapse risk reduction, RRR) (nur in ALXN1210-NMO-307 und ECU-NMO-301)
- Bestätigte jährliche Schubrate (engl. annualized relapse rate, ARR) (ALXN1210-NMO-307, ECU-NMO-301, SAkuraSky, SAkuraStar und N-Momentum)
    - Schwere von Schüben anhand des Optic Spinal Impairment Score (OSIS) (nur in ALXN1210-NMO-307, ECU-NMO-301)
    - Hospitalisierungen (nur in ALXN1210-NMO-307, ECU-NMO-301)
- Schweregrad und Fortschreiten der Erkrankung anhand des EDSS
    - Klinisch relevante Verschlechterung im EDSS relativ zur Baseline
- Veränderung der Gehfähigkeit anhand des Hauser Ambulation Index (HAI)
    - Klinisch relevante Veränderung im Skalenwert des HAI relativ zur Baseline
- Sehvermögen
    - Veränderung der Sehschärfe anhand der Landolt C Ringtafel (erhoben in ALXN1210-NMO-307)
    - Veränderung der Sehfunktion gemessen anhand der Sehkraft mittels Snellen-Sehtests (erhoben in ECU-NMO-301)

- Allgemeiner Gesundheitszustand anhand der visuellen Analogskala des European Quality of Life 5-Dimensions (EQ-5D VAS)
    - Veränderung im Skalenwert des EQ-5D VAS relativ zur Baseline

Lebensqualität

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Short Form 36 Version 2 (SF-36v2)
    - Veränderung im Gesamtskalenwert des SF-36v2 relativ zur Baseline

Sicherheit

- Inzidenz von unerwünschten Ereignissen (UE), schweren unerwünschten Ereignissen (SUE) und unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse
- Immunogenität (gegen den Wirkstoff oder das Arzneimittel gerichtete Antikörper, engl. anti drug antibodies, ADA)
- Veränderung im Skalenwert des Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) relativ zur Baseline

Studientypen

ALXN1210-NMO-307 ist eine einarmige, offene und multizentrische Phase 3-Studie zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit von Ravulizumab zur intravenösen Infusion in der Behandlung erwachsener Patienten mit NMOSD, die positiv für Anti-AQP4-Antikörper sind. Die Studie besteht aus einer bis zu sechs Wochen langen Screening-Phase, einer anschließenden 26 Wochen bis 2,5 Jahre langen primären Behandlungsphase, einer bis zu zwei Jahre langen Extensionsphase und einem achtwöchigen Safety Follow-up (siehe Abbildung 4-4). Während der primären Behandlungsphase erhielten alle Patientinnen und Patienten intravenöse Infusionen mit Ravulizumab anhand eines gewichtsabhängigen Behandlungsschemas gemäß Tabelle 4-13.

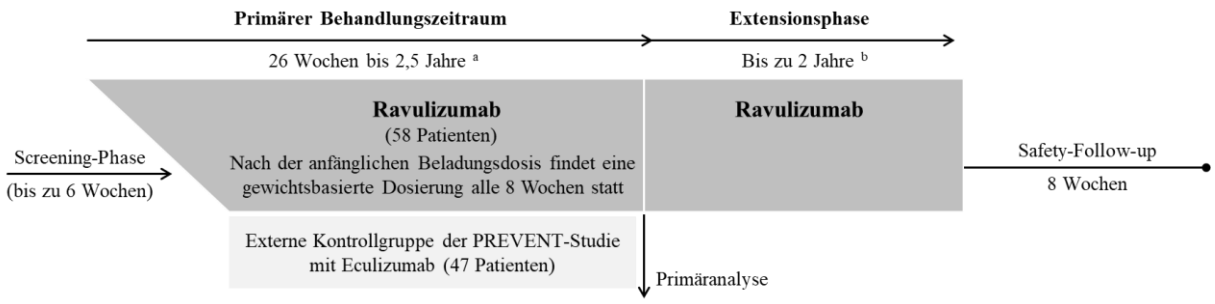

Abbildung 4-4: Studiendesign ALXN1210-NMO-307. a: Alle in Frage kommenden Patienten erhielten während des primären Behandlungszeitraums Ravulizumab. Das Ende des primären Behandlungszeitraums wurde entweder erreicht, wenn (1) bei 2 Patienten ein NMOSD-Schub in der Studie festgestellt wurde oder (2) wenn alle Patienten die Visite in Woche 26 abgeschlossen oder die Behandlung vor diesem Zeitpunkt abgebrochen hatten, je nachdem,

was später eintrat. Wenn jedoch bei 2 Patienten bis zu dem Zeitpunkt, an dem alle Patienten die Visite in Woche 50 abgeschlossen oder die Behandlung vor diesem Zeitpunkt abgebrochen hatten, kein NMOSD-Schub in der Studie festgestellt wurde, wurde das Ende des primären Behandlungszeitraums zu diesem Zeitpunkt erreicht. Patienten, die die Visiten zu Woche 26 oder Woche 50 erreichten, verblieben bis zum Ende des primären Behandlungszeitraums in der Studie. Auf der Grundlage der geschätzten Rekrutierungsrate wurde für die Dauer des primären Behandlungszeitraums für jeden Patienten voraussichtlich zwischen 26 Wochen und etwa 2,5 Jahren erwartet. b: Der primäre Behandlungszeitraum endete und die Extensionsphase begann, wenn alle Patienten ihren Besuch am Ende der primären Behandlungsphase (EOPT) innerhalb des oben angegebenen Zeitrahmens absolviert hatten. Die Patienten sollten während der Extensionsphase von bis zu ca. zwei Jahre oder bis zur Zulassung und/oder Verfügbarkeit von Ravulizumab (je nachdem, was zuerst eintrat), weiterhin Ravulizumab erhalten.

ECU-NMO-301 (PREVENT) ist eine randomisierte, Placebo-kontrollierte und multizentrische Phase 3-Studie zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit von Eculizumab zur intravenösen Infusion in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit AQP4-seropositiver NMOSD. Die Studie besteht aus einer bis zu sechs Wochen langen Screening-Phase, einer anschließenden doppelt verblindeten Phase mit Behandlung und einem achtwöchigen Safety Follow-up. Während der doppelt verblindeten RCT-Phase erhielten die Patienten intravenöse Infusionen mit Eculizumab oder ein entsprechendes Placebo über etwa 35 Minuten anhand des nachfolgend beschriebenen Behandlungsschemas:

In der Induktionsphase der Studie wurde den Patientinnen und Patienten über einen Zeitraum von vier Wochen einmal wöchentlich (alle 7 ± 2 Tage) entweder eine intravenöse Infusion von 3 Ampullen Eculizumab (entspricht einer Dosis von 900 mg Eculizumab) oder einem entsprechendem Volumen Placebo verabreicht. Anschließend wurde die fünfte Dosis (Visite 6/Woche 4) auf 4 Ampullen (entspricht einer Dosis von 1200 mg Eculizumab) erhöht. In der Erhaltungsphase wurde den Patientinnen und Patienten alle zwei Wochen eine Erhaltungsdosis von 4 Ampullen Eculizumab im Behandlungsarm (entspricht einer Dosis von 1200 mg Eculizumab) oder einem entsprechenden Volumen Placebo im Vergleichsarm intravenös verabreicht.

SAkuraSky ist eine randomisierte, Placebo-kontrollierte und multizentrische Phase 3-Studie zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit von Satralizumab in Kombination mit einer immunsuppressiven Basistherapie zur subkutanen Injektion in Patientinnen und Patienten mit AQP4-seropositiver NMOSD. Die Studie besteht aus einer ereignisgesteuerten, doppelt verblindeten Phase mit Behandlung und einem 24-wöchigen Safety Follow-up.

SAkuraStar ist eine randomisierte, Placebo-kontrollierte und multizentrische Phase 3-Studie zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit von Satralizumab zur subkutanen Injektion in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit AQP4-seropositiver NMOSD. Die Studie besteht aus einer ereignisgesteuerten, doppelt verblindeten Phase mit Behandlung und einem 24-wöchigen Safety Follow-up.

Die Behandlung der Patientinnen und Patienten mit Satralizumab (SAkuraStar) entsprach der in der Fachinformation empfohlenen Dosierung und Art der Anwendung: 120 mg als subkutane Injektion in den Wochen 0, 2, 4 und anschließend alle vier Wochen bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes. Im Vergleichsarm der SAkuraSky erhielten die Patienten zur Verblindung anstelle von Satralizumab ein Placebo als subkutane Injektion in den Wochen 0, 2, 4 und dann alle vier Wochen.

N-MOmentum ist eine randomisierte, Placebo-kontrollierte und multizentrische Phase 2/3-Studie zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit von Inebilizumab zur intravenösen Infusion bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit AQP4-seropositiver oder -seronegativer NMOSD. In dem vorliegenden Nutzendossier wird nur die Zulassungspopulation der AQP4-seropositiven Patientinnen und Patienten betrachtet. Die Studie besteht aus einer Screening-Phase, einer anschließenden 2achtwöchigen randomisiert-kontrollierten Phase mit Behandlung und einer offenen Extensionsphase. Während der doppelt verblindeten RCT-Phase erhielten die Patientinnen und Patienten intravenöse Infusionen mit Inebilizumab oder ein entsprechendes Placebo über 90 Minuten über einen Infusionsapparat an Tag 1 und Tag 15.

Weitere Details und Charakteristika der einzelnen Studien sind in Abschnitt 4.3.2.2.2 zu finden.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Im vorliegenden Dossier soll das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens für das Arzneimittel Ravulizumab (Ultomiris®) zur Behandlung erwachsener Patienten mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD), die positiv für Anti-Aquaporin-4(AQP4)-Antikörper sind auf Grundlage der zur Zulassung eingereichten Studie ALXN1210-NMO-307 beschrieben werden. Ergänzend zur Auflistung der Studien des pharmazeutischen Unternehmers wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt, um einen vollständigen Studienpool auch außerhalb der Zulassungsstudien bzw. der Studien des pharmazeutischen Unternehmers sicherzustellen. Die Ein- und Ausschlusskriterien zur

Selektion von Studien für die Nutzenbewertung sind im Folgenden dargestellt. Es wurden nur Studien eingeschlossen, die alle Einschlusskriterien, aber keines der Ausschlusskriterien erfüllten.

Studienpopulation

Die Studienpopulation sind erwachsene Patienten mit NMOSD, die positiv für Anti-Aquaporin-4(AQP4)-Antikörper sind (11).

Intervention

Die Intervention, für die das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens dargestellt werden soll, ist die intravenöse Gabe von Ravulizumab.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zVT für Ravulizumab ist eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe, die Eculizumab, Satralizumab und Inebilizumab beinhaltet.

Endpunkte

Laut Verfahrensordnung des G-BA sind zum Nachweis eines Zusatznutzens patientenrelevante Endpunkte heranzuziehen. Diese umfassen Endpunkte zur Mortalität, zur Morbidität, zur Lebensqualität und zur Sicherheit.

Studientyp

Für die Nutzenbewertung wurden klinische Studien mit NMOSD-Patientinnen und -Patienten und nicht-interventionelle Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab in Betracht gezogen. Studien mit einer der zweckmäßigen Vergleichstherapien müssen eine ausreichende Vergleichbarkeit mit der eingeschlossenen Ravulizumab-Studie hinsichtlich Studienqualität und Studiendesign aufweisen.

Studiendauer

Da es sich bei NMOSD um eine chronische Autoimmunerkrankung handelt und der primäre Endpunkt der klinischen Studien mit Ravulizumab eine Evaluation der Ergebnisse nach 26 Studienwochen vorsieht, wurden nur Studien mit einer Mindestdauer von 26 Wochen eingeschlossen.

Ein- und Ausschlusskriterien

Tabelle 4-14: Übersicht der Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Kriterium		**Einschlussgrund**	**Ausschlussgrund**
A0	Duplikat	Publikation mit Zusatzinformation	Publikation ohne Zusatzinformation
A1	Studienpopulation	Erwachsene Patienten mit NMOSD, die positiv für Anti-Aquaporin-4(AQP4)-Antikörper sind	Andere Patientenpopulation

Kriterium		Einschlussgrund	Ausschlussgrund
A2	Prüfintervention	Intravenöse Gabe von Ravulizumab (zu bewertendes Arzneimittel)	Andere Prüfintervention
A3	Vergleichsintervention	Therapie nach ärztlicher Maßgabe und deren Intervention	Andere Vergleichstherapie
A4	Endpunkte	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunktes der Kategorien • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität • Sicherheit/Verträglichkeit	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten
A5	Studientyp	• Klinische randomisiert kontrollierte Studie mit NMOSD-Patienten • interventionelle Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab • Studien mit der zVT müssen eine ausreichende Vergleichbarkeit mit der eingeschlossenen Ravulizumab-Studie hinsichtlich Studienqualität und Studiendesign aufweisen	Tierexperimentelle Studien, *in vitro*-Studien, Fallstudie, nicht systematische Reviews, Beobachtungsstudien, klinische Studien mit der zVT ohne ausreichende Vergleichbarkeit mit der eingeschlossenen Ravulizumab-Studie
A6	Studiendauer	Beobachtungsdauer von mindestens 26 Wochen	Beobachtungsdauer kürzer als 26 Wochen
A7	Sprache	Englische oder deutsche Sprache	Andere Sprachen
A8	Publikationstyp	Volltextpublikation mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister verfügbar	Keine Volltextpublikation mit primären Studiendaten, Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister nicht verfügbar (z.B. Kommentar, Konferenzbeitrag, Abstract, Brief, Editorial), DOI nicht verfügbar

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden

(Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Um zur Bewertung von Ravulizumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit NMOSD, die positiv für Anti-Aquaporin-4(AQP4)-Antikörper sind im Vergleich zur zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ jegliche verfügbare Evidenz zu berücksichtigen, erfolgte am 25. April 2023 zunächst eine bibliografische Literaturrecherche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien (RCT) für das zu bewertende Arzneimittel Ravulizumab in den Datenbanken Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE und

EMBASE über die Suchoberfläche Ovid. Für jede Datenbank wurden die Suchstrategien und Suchbegriffe angewendet, die in Anhang 4-A beschrieben sind. Darüber hinaus wurde eine bibliographische Literaturrecherche für RCTs mit den Therapieoptionen der zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“, Eculizumab (Soliris®), Satralizumab (Enspryng®) und Inebilizumab (Uplizna®) enthält, in den Datenbanken CENTRAL, MEDLINE und EMBASE über die Suchoberfläche Ovid für einen indirekten Vergleich durchgeführt.

Für die Suche in der Datenbank CENTRAL wurden keine Einschränkungen vorgenommen. Zur Identifikation von RCTs in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE wurde jeweils der Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. (2006) eingesetzt (23). In den Datenbanken MEDLINE und EMBASE wurde die Suche jeweils auf englisch- und deutschsprachige Publikationen eingeschränkt. Die Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab und der zVT sind im Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

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

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

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

Für die Identifikation von relevanten Studien wurde die Studiensuche in Studienregistern gemäß den Vorgaben der Modulvorlage des G-BA durchgeführt. Die Recherche in Studienregistern erfolgte zwischen dem 11. Mai und dem 12. Mai 2023 in den Studienregistern clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO, apps.who.int/trialsearch), Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (https://clinicaldata.ema.europa.eu) sowie in dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html).

Die Suche erfolgte jeweils separat nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab (Ultomiris®) und der zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ zur Behandlung von NMOSD. Weitere Einschränkungen der Suchen wurden nicht vorgenommen.

Die Suchstrategien für die jeweiligen Studienregister sowie die Treffer je Studienregister sind in Anhang 4-B hinterlegt. Alle identifizierten und ausgeschlossenen Studien sowie die jeweiligen Ausschlussgründe sind im Anhang 4-D dargestellt. Die Recherchen in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU-CTR und ICTRP sind in Modul 5 dokumentiert.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu

Studienmethodik und –ergebnissen[1]. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA (www.G-BA.de/sys/suche/?suchbegriff) wurde am 12. Mai 2023 nach den oben beschriebenen Vorgaben durchgeführt. Es wurde jeweils eine Suche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab (verwendete Suchbegriffe: Ravulizumab, Ultomiris, ALXN1210) und der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ (verwendete Suchbegriffe: Eculizumab, Soliris; Satralizumab, Enspryng; Inebilizumab, UPLIZNA) vorgenommen. Dabei wurden alle Treffer im Suchbereich Nutzenbewertungsverfahren gesichtet.

Alle identifizierten und ausgeschlossenen Studien sowie die jeweiligen Ausschlussgründe sind im Anhang 4-D dargestellt.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechercheschritte. Begründen Sie

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

das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Bibliografische Literaturrecherche

Die Selektion, der im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche identifizierten Publikationen erfolgte in mehreren Schritten: Zunächst wurden alle Duplikate eliminiert. Anschließend wurden alle potenziell relevanten Studien anhand des Titels und Abstracts der Publikation identifiziert. Schließlich wurden die übrigen potenziell relevanten Studien anhand der Volltextpublikationen gesichtet. Die Studien wurden auf ihre potenzielle Relevanz zur Beantwortung der Fragestellung unter Verwendung der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (vgl. Abschnitt 4.2.2) von zwei Personen unabhängig voneinander bewertet. Eventuelle Abweichungen der Bewertungen wurden durch Diskussion beider Personen geklärt, es wurde ein Konsens gebildet und entsprechend dokumentiert. Nach der Sichtung aller als potenziell relevant beurteilten Volltexte wurde schließlich eine vollständige Liste der relevanten eingeschlossenen Treffer/ Studien erstellt.

Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Die Ergebnisse der von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführten Suche in den einzelnen Studienregistern wurden zunächst anhand von bestimmten Identifizierungsmerkmalen (z.B. NCT-Nummer) identifiziert und bezeichnet. Im Anschluss wurden die Studien von zwei voneinander unabhängigen Personen anhand der oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien bewertet (vgl. Abschnitt 4.2.2). Diskrepanzen bei den Bewertungen der einzelnen Studien wurden im Konsens der beiden Personen gelöst.

Suche auf der Internetseite des G-BA

Alle Ergebnisse im Suchbereich Nutzenbewertungsverfahren wurden von zwei Personen unabhängig voneinander geprüft. Dabei wurden insbesondere das Modul 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, IQWiG-Nutzenbewertungen sowie Beschlüsse des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentationen gesichtet und die darin dargestellten Studien unter Verwendung der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (vgl. Abschnitt 4.2.2) auf ihre potenzielle Relevanz zur Beantwortung der Fragestellung bewertet. Dabei kam es zu keinen Abweichungen zwischen den bewertenden Personen.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Um die Aussagekraft der vorgelegten Nachweise im Dossier zu bewerten, wurden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene und für jeden einzelnen patientenrelevanten Endpunkt beschrieben.

Randomisierte kontrollierte Studien

ECU-NMO-301

Um die Aussagekraft der vorgelegten Nachweise im Dossier zu bewerten, wurden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene und für jeden einzelnen patientenrelevanten Endpunkt beschrieben. Dabei basieren die jeweiligen Angaben auf den klinischen Studienberichten.

Zur Beurteilung des Verzerrungspotenzials der ECU-NMO-301 wurden die in der VerfO des G-BA genannten Kriterien zur Beurteilung von RCT berücksichtigt (6):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz;
- Verdeckung der Gruppenzuteilung;
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen;
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung;
- Sonstige Aspekte.

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber;
- Umsetzung des ITT-Prinzips;
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung;
- Sonstige Aspekte.

Dabei wurde das Verzerrungspotenzial entweder als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial weist darauf hin, dass die Ergebnisse der Studien mit einer hohen Wahrscheinlichkeit nicht relevant verzerrt waren. Ein hohes Verzerrungspotenzial deutet im Gegenzug darauf hin, dass sich die Grundaussage der Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte verändern würde. Randomisierte Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial verfügen über eine hohe qualitative Ergebnissicherheit.

Für die Bewertung eines Endpunkts wurde zunächst das Verzerrungspotenzial auf Studienebene und endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte in „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls diese Einstufung mit „niedrig“ erfolgte und die unter B genannten Punkte ebenfalls eine Einstufung mit „niedrig“ ergab, wurde das Verzerrungspotenzial für den jeweiligen Endpunkt auch mit „niedrig“ bewertet. Falls die Einstufung auf Studienebene als „hoch“ erfolgte, wurde das Verzerrungspotenzial für den jeweiligen Endpunkt auch als „hoch“ bewertet. Die Feststellung eines hohen Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen

Endpunkt führte jedoch nicht zum Ausschluss dieses Endpunktes aus dem Nutzendossier. Die Bewertung ist in Anhang 4-F dokumentiert.

SAkuraSky und SAkuraStar

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene erfolgte anhand verfügbarer Publikationen und des Nutzendossiers zu Satralizumab vom 05.07.2021 (24-27) in zwei Schritten: Extraktion bewertungsrelevanter Studiencharakteristika und darauf basierende Bewertung des studienbezogenen und endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials (27).

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung;
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Das Verzerrungspotenzial wurde entweder als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Bei niedrigem Verzerrungspotenzial wird davon ausgegangen, dass die Ergebnisse der Studie nicht relevant verzerrt sind. Ein hohes Verzerrungspotenzial liegt vor, wenn eine relevante Verzerrung nicht ausgeschlossen werden kann. Die Bewertung ist in Anhang 4-F dokumentiert.

N-MOmentum

Das Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studien wurde sowohl auf Studien- als auch Endpunktebene bewertet (28).

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung

- Sonstige Aspekte

Ausgehend von der Bewertung der oben genannten Kriterien wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene gemäß Anlage II zum 4. Kapitel, Punkt 3.4 G-BA VerfO als niedrig oder relevant eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Von einer relevanten Verzerrung ist auszugehen, wenn die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändert würden.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien gemäß Anlage II zum 4. Kapitel, Punkt 3.4 G-BA VerfO als niedrig oder hoch eingeschätzt. Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft, wenn sich keine Verzerrungsaspekte ergeben, welche die Ergebnisse bei Behebung dieser Aspekte unter Umständen grundlegend verändern würden. Bei einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird in der Regel ebenfalls von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ausgegangen. Sollte die Einschätzung endpunktspezifisch abweichen, wird diese Einschätzung begründet. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene richtet sich nach der Auswertung der Studienmethodik in 4.2.5, sowie auf den in Anhang 4-F dargestellten Bögen zur Bewertung des Verzerrungspotenzials.

Nicht randomisierte vergleichende Studien

ALXN1210-NMO-307

Bei der Studie ALXN1210-NMO-307 handelt es sich um eine extern Placebo-kontrollierte, offene, multizentrische Phase 3-Studie, die mit einem hohen Risiko der Verzerrung einhergeht. Damit muss generell von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden. Nicht randomisierten vergleichenden Studien wird eine geringe qualitative Ergebnissicherheit zugeschrieben. Dennoch wurden auf Endpunktebene endpunktspezifische Aspekte (Umsetzung des ITT-Prinzips, ergebnisgesteuerte Berichterstattung, sonstige Aspekte) beurteilt.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien

soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[2]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[3] bzw. STROBE-Statements[4] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Beurteilung der für die Nutzenbewertung relevanten Studien erfolgt für die Studie ALXN1210-NMO-307 von Ravulizumab und der Studien der Therapieoptionen der zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ ECU-NMO-301, SAkuraSky, SAkuraStar und N-MOmentum bei erwachsenen Patienten mit NMOSD, die positiv für Anti-Aquaporin-4(AQP4)-Antikörper sind anhand des TREND-Statements.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

[2] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[3] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[4] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

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

Der medizinische Zusatznutzen von Ravulizumab für erwachsene Partienten mit NMOSD, die positiv für Anti-AQP4-Antikörper sind, wurde mittels der offenen, extern Placebo-kontrollierten, multizentrischen Phase 3-Studie ALXN1210-NMO-307 in einem mittels Propensity Scores adjustierten indirekten Vergleich zur randomisierten, doppelt verblindeten, multizentrischen Studie ECU-NMO-301 bewertet. Darüber hinaus wurde der medizinische Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber Eculizumab, Satralizumab und Inebilizumab anhand eines indirekten Vergleichs mittels Netzwerk-Meta-Analyse (NMA) mit den Studien ALXN1210-NMO-307, ECU-NMO-301, SAkuraSky, SAkuraStar und N-MOmentum bewertet. Das Unternehmen Alexion Pharmaceuticals Inc. war Sponsor der Studien ALXN1210-NMO-307 und ECU-NMO-301. Die Charakteristika der Studien für die NMA werden im Abschnitt 4.3.2.2.2 detailliert beschrieben. Daher wurde auf eine separate Darstellung der einzelnen Studien verzichtet.

Patientencharakteristika

Für die in der Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien werden folgende Baseline-Charakteristika dargestellt:

Demografische Charakteristika der Studienpopulation

In den Studien ALXN1210-NMO-307, ECU-NMO-301, SAkuraSky, SAkuraStar und N-MOmentum wurden folgende demografische Charakteristika berichtet:

- Geschlecht
- Geographische Region
- Ethnizität
- Ethnischer Hintergrund
- Japanische Abstammung (nur in ALXN1210-NMO-307 und ECU-NMO-301)
- Alter zum Zeitpunkt der ersten Infusion
- Körpergröße (nur für die Studien SAkuraSky, SAkuraStar und N-MOmentum)
- Körpergewicht
- Body Mass Index (BMI)

Krankheitscharakteristika der Studienpopulation

In den Studien ALXN1210-NMO-307, ECU-NMO-301, SAkuraSky, SAkuraStar und N-MOmentum wurden folgende krankheitsspezifischen Charakteristika berichtet:

- Hauser Ambulation Index (HAI) (nur ALXN1210-NMO-307 und ECU-NMO-301)
- Expanded Disability Status Scale (EDSS)
- Alter zum Zeitpunkt des ersten Auftretens von NMOSD
- Alter zum Zeitpunkt der NMOSD-Diagnose
- Zeit zwischen dem ersten Auftreten von NMOSD und der ersten Dosis der Studienmedikation
- Zeit zwischen der NMOSD-Diagnose und der ersten Dosis der Studienmedikation (nur in ALXN1210-NMO-307)
- Jährliche Schubrate (innerhalb von 24 Monaten vor Screening)
- Art der Schübe 24 Monate vor dem Screening
- Ergänzende NMOSD-Therapie vor Studienbehandlung
- Ergänzende immunsuppressive Therapie (IST) zur Baseline nach IST-Subgruppe

Patientenrelevante Endpunkte

Tabelle 4-15: Übersicht aller im Dossier eingeschlossenen Studienendpunkte

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	ALXN1210-NMO-307	ECU-NMO-301	SAkuraSky	SAkuraStar	N-MOmentum
Mortalität	Tod	Im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben	X	X	–	–	–
Morbidität	Zeit bis zum ersten bestätigten Schub und Schubrisikoreduktion	Zeit bis zum ersten bestätigten Schub	X[1]	X[1]	X[1]	X[1]	X[1]
		Schubrisikoreduktion	X[1]	X[4]	–	–	–
	Schubrate und Schwere von Schüben	Bestätigte jährliche Schubrate	X[2]	X[2]	X[2]	X[2]	X[2]
		Zusammenfassung des Schweregrads des Schubes nach Patienten	X[E]	X	–	–	–
		Jährliche Schub-bedingte Hospitalisierungsrate	X[E]	X	–	–	–
	Schweregrad und Fortschreiten der Behinderung	Veränderung im EDSS-Gesamtskalenwert relativ zur Baseline	X[2]	X[2]	–	–	–
		Patientenanteil mit einer Verbesserung um 1,5 Punkte im EDSS-Gesamtskalenwert relativ zur Baseline	X[2]	X[2]	–	–	–
		Patientenanteil mit einer klinisch relevanten Verschlechterung im EDSS-Gesamtskalenwert relativ zur Baseline	X[2]	X[2]	–	–	–
	Gehfähigkeit	Veränderung im Skalenwert des HAI relativ zur Baseline	X[2]	X[2]	–	–	–
		Patientenanteil mit einer Verbesserung der Gehfähigkeit anhand des Skalenwerts des HAI um 1,35 Punkte relativ zur Baseline	X[2]	X[2]	–	–	–
		Patientenanteil mit einer klinisch relevanten Verschlechterung der Gehfähigkeit gemessen	X[2]	X[2]	–	–	–

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	ALXN1210-NMO-307	ECU-NMO-301	SAkuraSky	SAkuraStar	N-MOmentum
		anhand des Skalenwerts des HAI relativ zur Baseline					
	Sehvermögen	Veränderung der Sehschärfe	X[E]	X[3]	–	–	–
		Veränderung des Farbsehens	X[E]	–	–	–	–
		Veränderung des Gesichtsfelds	X[E]	–	–	–	–
	Allgemeiner Gesundheitszustand	Veränderung im Skalenwert des EQ 5D VAS relativ zur Baseline	X[2]	X[2]	–	–	–
		Patientenanteil mit einer Verbesserung im Skalenwert der EQ-5D VAS	X[2]	X[2]	–	–	–
Lebensqualität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Veränderung in den Einzelkomponenten und Summenskalen des SF-36v2 relativ zur Baseline	X[E]	X[3]	–	–	–
		Patientenanteil mit einer Verbesserung in der physischen und mentalen Summenskala des SF-36v2	X[E]	X[3]	–	–	–
Sicherheit	UE und SUE	Inzidenz von UE und SUE	X[2]	X	–	–	–
	Immunogenität	ADA	X[2]	X	–	–	–
	Suizidalität	Veränderung im Skalenwert des C-SSRS relativ zur Baseline	X[E]	X	–	–	–
PK/PD Parameter [a]	PK Parameter	Maximale Serumkonzentration und Serumkonzentration von Ravulizumab am Ende eines Dosierungsintervalls (Talspiegel)	X[E]	–	–	–	–
	PD Parameter	Serumkonzentration von freiem Komplementfaktor C5	X[E]	–	–	–	–

X: Endpunkt wurde erhoben; X[1]: primärer Endpunkt; X[2]: sekundärer Endpunkt; X[3]: tertiärer Endpunkt; X[4]: diese Operationalisierung wurde post-hoc berechnet; X[E]: explorativer Endpunkt.

a: Die Ergebnisse zur Pharmakokinetik und Pharmakodynamik sind in Modul 2 dargestellt.

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	ALXN1210-NMO-307	ECU-NMO-301	SAkuraSky	SAkuraStar	N-MOmentum
ADA: Anti-drug antibodies; C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; EDSS: Expanded Disability Status Scale; EQ-5D VAS: European Quality of Life 5-Dimensions visuelle Analogskala; HAI: Hauser Ambulation Index; PD: Pharmakodynamik; PK: Pharmakokinetik; SF-36v2: Short Form Health Survey 36-Items Version2; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.							

Die Tabelle 4-15 stellt eine Übersicht über alle im Dossier eingeschlossenen patientenrelevanten Studienendpunkte aus dem adjustierten indirekten Vergleich der Studien ALXN1210-NMO-307 und ECU-NMO-301 sowie den weiteren Studien SAkuraSky, SAkuraStar und N-MOmentum für die Netzwerk-Meta-Analyse dar. Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ravulizumab werden folgende patientenrelevante Endpunkte herangezogen:

Mortalität

Mortalität wurde in den Studien ALXN1210-NMO-307 und ECU-NMO-301 nicht als eigenständiger Endpunkt erhoben, sondern im Rahmen der Erfassung von unerwünschten Ereignissen als Gesamtmortalität untersucht.

Morbidität

Innerhalb der Kategorie Morbidität wurden folgende Endpunkte ausgewertet:

- NMOSD-Schübe anhand der Zeit bis zum ersten bestätigten Schub (ALXN1210-NMO-307, ECU-NMO-301, SAkuraSky, SAkuraStar und N-MOmentum)
- und der Schubrisikoreduktion (RRR) (engl. relapse risk reduction, RRR) (ALXN1210-NMO-307 und ECU-NMO-301)
- Bestätigte jährliche Schubrate (engl. annualized relapse rate, ARR) (ALXN1210-NMO-307, ECU-NMO-301, SAkuraSky, SAkuraStar und N-MOmentum)
    - Schwere von Schüben anhand des Optic Spinal Impairment Score (OSIS) (ALXN1210-NMO-307 und ECU-NMO-301)
    - Hospitalisierungsrate (ALXN1210-NMO-307, ECU-NMO-301)
- Schweregrad und Fortschreiten der Erkrankung anhand des EDSS
    - Beobachtete Werte und Veränderung relativ zur Baseline
    - Klinisch relevante Verschlechterung im EDSS relativ zur Baseline
- Veränderung der Gehfähigkeit anhand des Hauser Ambulation Index (HAI)
    - Veränderung der Gehfähigkeit relativ zur Baseline
    - Klinisch relevante Veränderung im Skalenwert des HAI relativ zur Baseline
- Sehvermögen
    - Veränderung der Sehschärfe anhand der Landolt C Ringtafel (erhoben in ALXN1210-NMO-307)

- Veränderung der Sehfunktion gemessen anhand der Sehkraft mittels Snellen-Sehtests (erhoben in ECU-NMO-301)

- Veränderung des Farbsehens (nur in ALXN1210-NMO-307)

- Veränderung des Gesichtsfelds (nur in ALXN1210-NMO-307)

- Allgemeiner Gesundheitszustand anhand der visuellen Analogskala des European Quality of Life 5-Dimensions (EQ-5D VAS) Patientenanteil mit einer Verbesserung im Skalenwert der EQ-5D VAS

- Veränderung im Skalenwert des EQ-5D VAS relativ zur Baseline

Lebensqualität

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Short Form 36 Version 2 (SF-36v2)

  - Veränderung in den Einzelkomponenten und Summenskalen des SF-36v2 relativ zur Baseline

  - Patientenanteil mit einer Verbesserung in der physischen Summenskala (engl. physical component score, PCS) und mentalen Summenskala (engl. mental component score, MCS) des SF 36v2

Sicherheit

- Inzidenz von unerwünschten Ereignissen (UE), schweren unerwünschten Ereignissen (SUE) und unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

- Immunogenität (gegen den Wirkstoff oder das Arzneimittel gerichtete Antikörper, engl. anti drug antibodies, ADA)

- Veränderung im Skalenwert des Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) relativ zur Baseline

Morbidität

Zeit bis zum ersten bestätigten Schub und Schubrisikoreduktion (engl. relapse risk reduction, RRR)

Bei der NMOSD handelt es sich um eine autoimmun vermittelte, entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), die unterschiedliche Areale des ZNS betrifft, sich aber im klinischen Bild mit anderen (neurologischen) Autoimmunerkrankungen überschneidet. Von der Entzündung betroffen sind vor allem die Sehnerven (N. opticus), das Rückenmark (Myelon) und der Hirnstamm (hier vor allem die Area postrema) (1). Die NMOSD verläuft bei den betroffenen Patientinnen und Patienten in der Regel schubförmig. Die Schubfrequenz kann insbesondere bei AQP4-seropositiven Patientinnen und Patienten hoch sein, allerdings können zwischen einzelnen Schüben auch viele Jahre liegen. Die Schübe bilden sich oft unzureichend zurück (man spricht von einer inkompletten Remission) und führen so zu einer Akkumulation

von Behinderungen mit deutlichen Beeinträchtigungen (bis hin zu Erblindung, Verlust der Gehfähigkeit, Störungen des Atemzentrums) (2). Die Schubfrequenz ist daher maßgeblich dafür verantwortlich, wie schnell und in welchem Umfang es zu einer Progression der Behinderung bei NMOSD-Patientinnen und -Patienten kommt (12). Aus diesem Grund ist die Bedeutung der effektiven Schubvermeidung bzw. der Schubrisikoreduktion das wesentliche und primäre Ziel der NMOSD-Therapie, welches durch eine Behandlung mit Ravulizumab erreicht wird.

In den Studien ALXN1210-NMO-307 und ECU-NMO-301 wurde ein NMOSD-Schub zunächst vom behandelnden Arzt berichtet und dem Sponsor gemeldet. Im Rahmen des Prüfplans war ein Schub definiert als ein Auftreten neuer neurologischer Symptome oder eine Verschlechterung bestehender neurologischer Symptome mit einer objektiven Veränderung (klinische Zeichen), die länger als 24 Stunden anhalten und vom behandelnden Arzt erfasst werden. Die Symptome mussten eindeutig der NMOSD zuzuordnen sein, d.h. sie durften nicht durch eine andere identifizierbare Ursache wie z.B. eine Infektion oder eine (aus sonstigen Gründen) erhöhte Körpertemperatur verursacht sein. Isolierte Veränderungen in bildgebenden Untersuchungen ohne entsprechende klinische Befunde galten nicht als NMOSD-Schub (29). Um die Vergleichbarkeit zwischen den Studien ALXN1210-NMO-307 und ECU-NMO-301 sicherzustellen (Dosierungsintervall der ECU-NMO-301 alle zwei Wochen; ALXN1210-NMO-307 alle acht Wochen), gab es für die Teilnehmer der Studie ALXN1210-NMO-307 alle zwei Wochen eine telefonische Visite, in der die Patientinnen und Patienten nach Anzeichen eines Schubes befragt wurden. Bei positiven Anzeichen für einen Schub erfolgte eine Untersuchung beim Prüfarzt.

Jeder von den behandelnden Ärzten gemeldete NMOSD-Schub während der beiden Studien wurde von einem unabhängigen Expertenkomitee (engl. relapse adjucation committee, RAC), welches sich aus zwei Neurologen und einem Neuroophthalmologen zusammensetzte, retrospektiv anhand objektiver Kriterien untersucht. Zusätzlich überprüfte das RAC sogenannte Fälle von Interesse. Ein Fall von Interesse war ein schub-ähnliches Ereignis, welches nicht von den behandelnden Ärzten gemeldet wurde, aber einem der folgenden Kriterien entsprach:

- Patientinnen und Patienten, die vom behandelnden Arzt für eine 24 bis 48-stündige Schubvisite untersucht wurden und der Arzt zu dem Schluss kam, dass kein Schub vorlag.

- Ein auffälliges UE (z.B. Anzeichen von Schwäche, sensorische Veränderungen, insbesondere in einer dermatomalen Verteilung, für NMOSD charakteristische visuelle Veränderungen einer Pseudoexazerbation der NMOSD, Rückenschmerzen, Schluckauf, Halbseitenlähmung oder Juckreiz) und entweder:

    - Gleichzeitige Durchführung eines MRT oder

    - Behandlung neurologischer Symptome (durch einen Krankenhausaufenthalt oder intravenöses Methylprednisolon) oder

- Gleichzeitige objektive Verschlechterung der neurologischen Untersuchung (definiert durch die Antwort „schlechter“ auf die Frage nach einer klinisch bedeutsamen Veränderung).

Ein gemeldeter Schub oder ein Fall von Interesse während des Studienzeitraums wurde nur in die Analyse des primären Endpunkts aufgenommen, wenn das RAC durch Mehrheitsbeschluss diesen Schub bestätigt hat. Kam aufgrund von Enthaltungen kein Mehrheitsbeschluss zustande, entschied der Vorsitzende des RACs über den potenziellen Schub.

In der Studie ALXN1210-NMO-307 wurde unter der Behandlung mit Ravulizumab kein vom RAC bestätigter NMOSD-Schub erfasst.

Potenzielle Schübe wurden in den Studien ALXN1210-NMO-307 und ECU-NMO-301 während der gesamten Studiendauer überwacht. Bei jeder Protokoll-definierten Visite wurden die Anzeichen und Symptome eines potenziellen Schubs vom Prüfarzt oder vom qualifizierten Studienpersonal untersucht. Zusätzlich wurden die Patientinnen und Patienten über typische Anzeichen und Symptome eines NMOSD-Schubs aufgeklärt und angewiesen, bei den ersten Anzeichen eines Schubs das Studienzentrum zu kontaktieren. Die Studienteilnehmer sollten innerhalb von 24 Stunden (und nicht später als 48 Stunden) nach Auftreten der Anzeichen oder Symptome, die auf einen potenziellen Schub hindeuten, untersucht werden.

Die Evaluierung eines potenziellen Schubs enthielt folgende Untersuchungen:

- Eine vollständige neurologische Untersuchung, um festzustellen, ob klinische Zeichen, Symptome und Untersuchungsergebnisse eines Schubs vorliegen.
- Eine Bewertung der Schubschwere auf Grundlage des OSIS.
- Eine Bewertung der neurologischen Funktionssysteme auf Grundlage des EDSS und des FSS
- Eine Bewertung der Gehfähigkeit anhand des HAI
- Eine Augenärztliche Untersuchung, einschließlich der Bewertung der Sehschärfe, des Gesichtsfelds und des Farbsehens
- Die Durchführung eines MRT +/- Gadolinium und/oder optische Kohärenztomographie (OCT) wurde nach ärztlicher Maßgabe durchgeführt, um ein mögliches Rezidiv zu beurteilen

In den Studien SAkuraSky und SAkuraStar entsprach ein Schub den Protokoll-definierten Kriterien, wenn ein zuvor vom Prüfarzt gemeldeter Schub durch das unabhängige Expertenkomitee („klinisches Endpunkt-Komitee“) verifiziert wurde. Um den Kriterien zu entsprechen, musste der Schub mit neurologischen Symptomen mit klinischem Bezug zu NMOSD mindesten 24 Stunden anhalten und zu einem klinisch bedeutsamen Anstieg im EDSS bzw. in den FSS führen (27).

In der Studie N-MOmentum wurde mit zuvor definierten Kriterien festgelegt, welche die unterschiedlichen und für NMOSD typischen Symptome sind. Diese Kriterien waren die Grundlage zur Beurteilung, ob ein NMOSD-Schub aufgetreten ist. Die Bewertung und Bestätigung der Kriterien wurde durch das unabhängige Adjudication Committee (AC) vorgenommen (28). Die Beurteilung eines potenziellen Schubs wurde ebenfalls anhand des EDSS inklusive FSS, der Veränderung des Sehvermögens anhand der Landolt-Ringtafeln, sowie MRT-Ergebnissen vorgenommen.

In einem Beratungsgespräch mit dem G-BA (Beratungsanforderung 2022-B-056) nach § 8 AM-NutzenV am 11. Mai 2022 wurde der Endpunkt „Zeit bis zum ersten bestätigten Schub“ als patientenrelevant bestätigt (22). Zudem wurde der Endpunkt in dem Nutzenbewertungsverfahren zu Satralizumab in der Indikation NMOSD bereits als patientenrelevant eingestuft und für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen (30).

Insgesamt handelt es sich somit bei der „Zeit bis zum ersten bestätigten Schub“ und der „Schubrisikoreduktion“ aus Sicht von Alexion um einen validen und patientenrelevanten Endpunkt im Anwendungsgebiet NMOSD.

Bestätigte jährliche Schubrate (engl. annualized relapse rate, ARR)

Insbesondere AQP4-seropositive Patientinnen und Patienten haben ein hohes Rezidivrisiko im Jahr nach dem ersten überstandenen Schub (2). Dabei handelt es sich um Schubcluster, welche als wiederholtes Auftreten von Schüben innerhalb von weniger als zwölf Monaten nach dem letzten Schub definiert sind (3). Sowohl die Schubfrequenz als auch die Schubstärke sind dafür verantwortlich, wie die NMOSD verläuft und in welchem Umfang es zu einer Zunahme von Behinderungen kommt. Der Grad der Behinderung kann mit jedem weiteren Schub steigen (31). Aus diesem Grund wird die Erfassung der jährlichen Schubrate als patientenrelevant eingestuft.

Die bestätigte jährliche Schubrate wurde in den Studien ALXN1210-NMO-307 und ECU-NMO-301 berechnet als die Gesamtzahl der bestätigten Schübe während der Studie dividiert durch die Gesamtsumme der Behandlungsjahre. Die „Anzahl der bestätigten Schübe während der Studie“ war die Gesamtzahl der Schübe bei allen Patientinnen und Patienten vom Beginn der Studienbehandlung (Zeitpunkt der ersten Verabreichung der Studienmedikation) bis zum Ende der primären Behandlungsphase (engl. end of primary treatment, EOPT). Schübe, die nach dem EOPT beobachtet wurden, wurden nicht in die Analyse eingeschlossen (29, 32). In der Studie ALXN1210-NMO-307 wurden auch nach der EOPT bis zu Woche 96 der offenen Extensionsphase keine Schübe beobachtet (10).

In der Studie ALXN1210-NMO-307 wurde zusätzlich die bestätigte ARR für jeden Patienten der Ravulizumab-Gruppe berechnet, indem die Anzahl der bestätigten Schübe, die ein Patient während der Studiendauer erlitt, durch die Dauer der Studienteilnahme dieses Patienten dividiert wird.

Die Behandlungsjahre sind für die Studien ALXN1210-NMO-307 und ECU-NMO-301 definiert als die Die Zeit von der ersten Verabreichung der Studienmedikation in Tagen,

dividiert durch 365,25. Das EOPT-Datum ist das früheste Datum der folgenden Ereignisse: Das Datum des Datenschnitts das Datum der letzten Dosis der Studienmedikation + 63 Tage (oder 14 Tage, wenn die letzte Dosis die Verabreichung an Tag 1 war) oder das Datum der finalen Untersuchung (z.B. das Safety Follow-up) für die Patientinnen und Patienten, die die Studie vor dem Datenschnitt verließen.

Für Patientinnen und Patienten der Studie ECU-NMO-301 wurden die Behandlungsjahre äquivalent erhoben. Das Ende der Studiendauer (engl. end of study, EOS) war definiert als das EOS-Datum, welches das früheste Datum der folgenden Ereignisse war: Das Datum der letzten Dosis + 16 Tage (oder + 9 Tage für die Induktionsphase) und das letzte in der Studie beobachtete Datum (32). Patientinnen und Patienten im Kontrollarm, die länger beobachtet wurden als solche im Versuchsarm, bekamen einen Studienzeitraum zugewiesen, der der längsten beobachteten Zeit des Versuchsarms entsprach. Die Bezeichnungen EOS und EOPT werden im Dossier synonym verwendet.

In den Studien SAkuraSky und SAkuraStar wurde die jährliche bestätigte Schubrate als Teil des primären Endpunkts ausgewertet (27).

Die Erfassung der ARR in der Studie N-MOmentum basierte auf der durch das AC bestätigten Anzahl der Schübe. Für beide Studienarme (Inebilizumab und Placebo) wurde die Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten in die statistische Analyse miteinbezogen. Trat ein bestätigter Schub in der Placebo-Gruppe auf, musste der Patient die Studie verlassen und hatte die Möglichkeit, in die offene Extensionsphase zu wechseln (28).

Die Erfassung der bestätigten jährlichen Schubraten ist eine übliche und valide Methode zur Einschätzung des Krankheitsverlaufes bei chronischen neurologischen Erkrankungen. So wurde bereits in verschiedenen Nutzenbewertungsverfahren in der Indikation Multiple Sklerose die jährlich bestätigte Schubrate als patientenrelevant angesehen und zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen (33, 34). Auch ein Beratungsgespräch mit dem G-BA nach § 8 AM-NutzenV am 11. Mai 2022 ergab, dass es sich bei der jährlichen Schubrate um einen patientenrelevanten Endpunkt handelt (22).

Somit handelt es sich aus Sicht von Alexion bei der „bestätigten jährlichen Schubrate“ um einen validen und patientenrelevanten Endpunkt.

Schweregrad eines Schubs im Optic Spinal Impairment Score (OSIS)

Wie bereits eingangs beschrieben hat der Schweregrad der Behinderungsprogression maßgeblichen Einfluss auf die Patienten mit NMOSD. Eine Verlangsamung bzw. ein Arrest der Krankheitsprogression hat demnach unmittelbare positive Auswirkungen für die Betroffenen. Der OSIS ist ein Instrument, um den Schweregrad eines NMOSD-Schubs zu bestimmen. Das Instrument umfasst patientenberichtete Symptome, die infolge eines Schubs auftreten. Da ein NMOSD-Schub mehrere Bereiche des ZNS betreffen kann, bildet der OSIS verschiedene Symptome ab, um die Schubschwere darzustellen. In den Studien ALXN1210-NMO-307 und ECU-NMO-301 setzt sich der OSIS aus einer Sehschärfe (engl. visual acuity, V_A)-Skala zur Bestimmung des Schweregrads einer ON und jeweils einer Skala

für motorische und sensorische Fähigkeiten zusammen, um den Schweregrad einer transversen Myelitis (TM) darzustellen. Eine detaillierte Einteilung der Schweregrade befindet sich in der Operationalisierung Abschnitt 4.3.2.2.3.2. Die Erhebung fand jeweils zum Zeitpunkt des Schubs statt (35, 36).

Die Behinderungsprogression bzw. der Schweregrad der Behinderungsprogression, welche durch den OSIS erfasst werden, wurden in einem Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2022-B-056) nach § 8 AM-NutzenV am 11. Mai 2022 vom G-BA als patientenrelevant eingestuft (22). In einem Workshop der EMA zu Studiendesigns in NMOSD wurden Elemente des OSIS als geeignet eingestuft, die Schubschwere abzubilden (37). Aus Sicht von Alexion handelt es sich beim OSIS daher um ein geeignetes Maß zur Bewertung des Schweregrads eines NMOSD-Schubs.

Hospitalisierung

Insbesondere bei einer Verschlechterung des Gesundheitszustands aufgrund eines akuten Schubes ist eine stationäre, mitunter sogar intensivmedizinische Behandlung erforderlich. Wie bereits eingangs beschrieben können schwerwiegende Symptome auftreten, die unter anderem mit Atemstörungen einhergehen und eine intensivmedizinische Behandlung inklusive mechanischer Beatmung erfordern können. Eine Untersuchung von 141 Patientinnen und Patienten aus dem Jahr 2019 zeigt auf, dass bei 115 (81,5 %) Patientinnen und Patienten aufgrund der Schwere eines Schubes eine Hospitalisierung erforderlich war (13). Die Hospitalisierungsrate wurde in den Studien ALXN1210-NMO-307 und ECU-NMO-301 erfasst.

Die Hospitalisierung umfasste in der Studie ALXN1210-NMO-307 und ECU-NMO-301 eine deskriptive Analyse der Anzahl der Tage mit Krankenhausaufenthalten innerhalb von zwei Jahren vor dem Screening und während der Dauer der Studienteilnahme (alle Hospitalisierungen und solche im Zusammenhang mit einem Schub). Der Endpunkt wurde nach Behandlungsgruppen, Gesamtanzahl, Ereignisrate pro Patientenjahr des Follow-ups im Studienzeitraum sowie Anzahl und der Prozentsatz der Patientinnen und Patienten mit:

- Operationen und anderen ausgewählten Behandlungen (stationär oder ambulant)
- allen diagnostischen oder therapeutischen Tests und Verfahren
- für jede Art von diagnostischen und therapeutischen Tests und Verfahren, nach MedDRA kodiert nach SOC und PT zusammengefasst (29).

Die Hospitalisierungen wurden in den Studien ALXN1210-NMO-307 und ECU-NMO-301 während der gesamten Dauer der Studienteilnahme erhoben. Für Patientinnen und Patienten mit NMOSD wurde die Patientenrelevanz der Hospitalisierung vom G-BA in einem Beratungsgespräch nach § 8 AM-NutzenV am 11. Mai 2022 bestätigt (22). Auch in früheren Nutzenbewertungen wurden Endpunkte zur Hospitalisierung als patientenrelevante Endpunkte zur Bewertung eines Zusatznutzens herangezogen (38, 39). Daher ist die Hospitalisierung aus

Sicht von Alexion für Patienten besonders bedeutsam und somit ein patientenrelevanter Endpunkt im Anwendungsgebiet NMOSD.

Behinderungsprogression im Expanded Disability Status Scale (EDSS)

Charakteristisch für die NMOSD ist das bereits oben beschriebene Fortschreiten der Behinderung als Folge inkomplett remittierter Schübe (5). Viele Patientinnen und Patienten erholen sich nach einem Schub von LETM und/oder Optikusneuritis (ON) gar nicht oder nur unvollständig und klinische Defizite verbleiben laut einer Studie nach 66 % der ON- und nach über 80 % der LETM-Schübe bei AQP4-seropositiven Patientinnen und Patienten bestehen (2). Die Akkumulation der Behinderung äußert sich bei NMOSD-Patientinnen und -Patienten unter anderem in einer häufig einseitigen Erblindung und/oder dem Verlust von motorischen Fähigkeiten. Bei einer schweren zervikalen Myelitis (Entzündung des Rückenmarks) kann es in seltenen Fällen zum Tod des Patienten durch Atemversagen kommen (40). Zudem ist die Behinderungsprogression häufig mit Schmerzen bei den Betroffenen verbunden. Eine Befragung von im deutschen NMOSD-Register (NEMOS, nemos-net.de) eingeschlossenen Patientinnen und Patienten ergab, dass 75,3 % der Betroffenen an chronischen NMOSD-assoziierten Schmerzen litten (41). Zusätzlich beeinflusst ein Fortschreiten der Erkrankung die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten. Denn darüber hinaus konnte bei diesen Befragten des NMOSD-Registers bereits eine negative Korrelation zwischen Schüben und den allgemeinen Aktivitäten, dem Schlaf, der Stimmung, der Gehfähigkeit, der beruflichen Tätigkeit, Lebensfreude und den sozialen Beziehungen der Betroffenen gezeigt werden, sodass diese Aspekte der Lebensqualität mit zunehmender Behinderungsprogression schlechter wurden (41).

Ein Fortschreiten der Behinderung ist für die Patientinnen und Patienten spürbar und mitunter mit starken Einschränkungen des alltäglichen Lebens verbunden. Durch eine effektive Schubprävention hingegen kann es zu einem deutlichen Hinauszögern der Behinderung kommen. Eine Verlangsamung der Erkrankung führt dazu, dass z.B. motorische und visuelle Fähigkeiten länger aufrechterhalten und Schmerzen vermieden werden, sodass Patientinnen und Patienten ihren alltäglichen Aktivitäten und sozialen Beziehungen nachgehen können (42).

Ein Instrument zur Bewertung des Schweregrads und des Fortschreitens der Behinderung ist die EDSS, welche von Kurtzke et al. ursprünglich für die Indikation Multiple Sklerose (MS) entwickelt wurde (43, 44). Da es für eine seltene Erkrankung oftmals kein spezifisches Instrument gibt, wird meist auf Instrumente für vergleichbarer Indiktionen zurückgegriffen. Aufgrund der klinischen Vergleichbarkeit, wird demnach auf das ursprünglich für MS entwickelte und validierte Instrument auch für die Indikation NMOSD zur Bestimmung der Behinderungsprogression verwendet.

Die EDSS ist eine ordinale klinische Bewertungsskala, die von 0 (normale neurologische Untersuchung) bis 10 (Tod) reicht. Die EDSS setzt sich aus zwei Komponenten zusammen: der Untersuchung von neurologischen Funktionssystemen (pyramidales System, zerebelläres System, sensorisches System, visuelles System, Hirnstamm, Darm und Blase) und die Bewertung der Mobilität. Die Gehfähigkeit wird im Rahmen einer neurologischen

Standarduntersuchung ermittelt und verwendet diese Bewertungen (engl. functional system scores, FSS) in Verbindung mit Beobachtungen und Informationen über die Mobilität der Patientin oder des Patienten, ihren bzw. seinen Gang und die Verwendung von Hilfsmitteln, um einen EDSS-Wert zu ermitteln. Die EDSS-Stufen 1,0 bis 4,5 beziehen sich auf Personen, die voll gehfähig sind, während die EDSS-Stufen 5,0 bis 9,5 durch die Beeinträchtigung der Gehfähigkeit definiert sind. Der EDSS-Endpunkterheber führt die neurologische Beurteilung durch, um festzustellen, ob ein Schub mit Veränderungen des FSS oder des EDSS-Werts verbunden ist.

Im Dossier wurde der EDSS-Wert als klinisch bedeutsame Verschlechterung dargestellt (Ja/Nein). Eine klinisch bedeutsame Verschlechterung war wie folgt definiert:

Tabelle 4-16: Klinisch bedeutsame Verschlechterung der Krankheitsprogression anhand des EDSS (35)

EDSS-Wert zur Baseline	Klinisch bedeutsame Verschlechterung
0	Anstieg um mind. 2 Punkte
1 bis 5	Anstieg um mind. 1 Punkt
> 5	Anstieg um mind. 0,5 Punkte

Patientinnen und Patienten, bei denen keine Veränderung festgestellt wurde und die nicht einer Definition einer Verschlechterung entsprechen, fielen nicht in die Kategorie der klinisch bedeutsamen Verschlechterung (sondern Verbesserung oder keine Veränderung).

Die Behinderungsprogression bei Patientinnen und Patienten mit NMOSD, die durch den EDSS erfasst wird, wurde in einem Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2022-B-056) nach § 8 AM-NutzenV am 11. Mai 2022 vom G-BA als patientenrelevant eingestuft (22). Im Nutzenbewertungsverfahren zu Satralizumab in der Indikation NMOSD hat der G-BA den EDSS bereits als patientenrelevanten Endpunkt herangezogen (30).

Insgesamt handelt es sich somit bei dem „Schweregrad und Fortschreiten der Behinderung anhand des EDSS“ aus Sicht von Alexion um ein valides Instrument und einen patientenrelevanten Morbiditätsendpunktendpunkt im Anwendungsgebiet NMOSD.

Veränderung der Gehfähigkeit anhand des Hauser Ambulation Index (HAI)

Jeder Schub birgt die Gefahr, die Mobilität der Patientinnen und Patienten nachhaltig einzuschränken. Die Symptomatik der NMOSD ist davon abhängig, welche Struktur des ZNS durch einen Schub geschädigt wird. Typisch für die NMOSD ist eine transverse Myelitis (TM), die nahezu den gesamten Querschnitt des Rückenmarks betreffen kann. Typische Symptome sind je nach betroffenem Abschnitt und Schwere der Läsion von einer Blasenfunktionsstörung über sensorische Störungen, anfallsartige muskuläre Spasmen, Juckreiz oder Schmerzen, Paresen der Arme und Beine bis zur Querschnittslähmung (45-47). Die TM bei der NMOSD ist häufig langstreckig (LETM) (5). Die LETM liegt beim ersten Auftreten der NMOSD bereits

bei 26,7 % der AQP4-seropositiven Patientinnen und Patienten vor und ist damit die am zweithäufigsten auftretende klinische Manifestation der NMOSD (2).

Die durch eine LETM verursachten Symptome hinsichtlich der Motorik und Harnblase führen unmittelbar zu einer Einschränkung der Selbstständigkeit der Patientinnen und Patienten. Neben den Einschränkungen der Motorik, beeinträchtigen Harnblasen-Dysfunktionen die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten (48). Je nach Ausprägung der Symptome sind Aktivitäten des alltäglichen Lebens nur noch eingeschränkt oder gar nicht mehr ausführbar. Bei einer deutschen Kohorte von 175 Patientinnen und Patienten wurde nach einer Krankheitsdauer von etwa sechs Jahren eine Veränderung der motorischen Fähigkeiten festgestellt, die so schwerwiegend war, dass die Betroffenen ohne Hilfsmittel oder ohne Ruhepause nur etwa 200 Meter weit gehen konnten, was die patientenrelevanten Auswirkungen der NMOSD auf die Mobilität und Pflegebedürftigkeit verdeutlicht (2, 44).

Ein Instrument zur Bewertung der Mobilität der Patientinnen und Patienten ist der HAI. Dieser Index wurde in den Studien ALXN1210-NMO-307 und ECU-NMO-301 dazu verwendet, die Zeit und das Ausmaß der Unterstützung zu bewerten, die eine Patientin oder ein Patient benötigt, um 7,6 Meter (25 Fuß) zu gehen. Die Skala des HAI reicht von 0 (asymptomatisch; ohne Hilfe voll gehfähig) bis 9 (an den Rollstuhl gebunden; nicht in der Lage sich selbstständig zu bewegen). Der HAI-Gesamtskalenwert wurde in den Studien als klinisch relevante Veränderung (klinische Verbesserung, stabil, klinische Verschlechterung) dargestellt (29, 36).

Tabelle 4-17: Klinisch relevante Veränderung der Gehfähigkeit anhand des HAI (35)

HAI klinisch relevante Veränderung	**Wert zur Baseline**	**Veränderung, die einer klinisch relevanten Veränderung entspricht**
Klinische Verschlechterung	0	Anstieg um mind. 2 Punkte
	1+	Anstieg um mind. 1 Punkt
Klinische Verbesserung	2+	Rückgang um mind. 1 Punkt
Stabil	0	0 oder Anstieg um 1 Punkt
	1	0 oder Rückgang um 1 Punkt
	2+	Keine Veränderung

Aus Sicht von Alexion handelt es sich bei der „Veränderung der Gehfähigkeit anhand des HAI“ um einen patientenrelevanten Morbiditätsendpunkt in der Indikation NMOSD. Ähnliche Instrumente wie der 6-Minuten-Gehtest (6MWT) oder der 10-Meter-Gehtest (10-MWT) wurden in früheren Nutzenbewertungsverfahren bereits als valide eingestuft und zur Bewertung der Mobilität herangezogen (49, 50). Körperliche Funktionalitäten von Patientinnen und Patienten mit NMOSD, zu denen die selbstständige Mobilität durch Gehen zählt, wurden darüber hinaus in einem Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2022-B-056) nach § 8 AM-NutzenV am 11. Mai 2022 vom G-BA als patientenrelevant eingestuft (22).

Veränderung der Sehschärfe

Der Verlust von visuellen Fähigkeiten in Folge einer ON ist ein charakteristisches Merkmal der NMOSD. Bei einer ON (ein- oder beidseitig) in Folge eines NMOSD-Schubs kommt es zu einer Entzündung des Sehnervs, die mit einer schweren Beeinträchtigung der Sehschärfe einhergehen und bis zur Erblindung führen kann. Die ON tritt bei 62,2 % der AQP4-seropositiven Patientinnen und Patienten bereits zu Beginn der NMOSD als initiale klinische Präsentationen auf und gehört zu den am häufigsten auftretenden klinischen Manifestationen der NMOSD (2). Zusätzlich kann es im Rahmen eines Schubes zur Entzündung des Hirnstamms kommen, welche unter anderem auch zu Sehstörungen, einschließlich Diplopie (Doppelsehen) und Nystagmus (unkontrollierte Augenbewegungen) führen kann (51). Eine retrospektive Analyse von 71 Patientinnen und Patienten aus Nordamerika ergab, dass bereits fünf Jahre nach NMOSD-Diagnose mehr als 50 % der Betroffenen einäugig blind sind (1).

Die Relevanz der visuellen Funktionsfähigkeit ist im Allgemeinen groß. Eine Einschränkung des Sehvermögens hat unmittelbaren Einfluss auf Alltagsaktivitäten und das Sozialleben der Patientinnen und Patienten. Zudem sind Betroffene in ihrer Selbstständigkeit eingeschränkt, wenn z.B. das Autofahren aufgrund des Visusverlustes nicht mehr möglich ist (14).

In den Studien ALXN1210-NMO-307 wurden die Landolt-C-Ringe zur Beurteilung der Sehschärfe bzw. der Niedrigkontrastsehschärfe verwendet; in der Studie ECU-NMO-301 wurde dafür das Snellen-Diagramm herangezogen (35, 36).

Sowohl die Landolt-Ringe als auch das Snellen-Diagramm messen die Sehschärfe mit unterschiedlichen Zeichen. Die Landolt-Ring-Tafel wurde in der Studie ALXN1210-NMO-307 aus einer Entfernung von 4 Metern (13 Fuß) durchgeführt (29). Die Sehschärfe wurde dabei im Verhältnis zur Entfernung aufgezeichnet.

Das Snellen-Diagramm wurde für mehrere Entfernungen entwickelt, einschließlich einer 6 Meter Entfernung (20 Fuß). Auch das Snellen-Diagramm wird typischerweise als Sehschärfe im Verhältnis zur Entfernung dargestellt (6 Meter oder 20 Fuß); für die Beurteilung der normalen Sehschärfe sollten die Tests als 20/20 oder 6/6 aufgezeichnet werden. Es wurde berichtet, dass unterschiedliche Methoden zu kleinen, nicht statistisch signifikanten Unterschieden in den Sehschärfeverhältnissen führen können.

Sehstörungen in der Indikation NMOSD wurden in einem Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2022-B-056) nach § 8 AM-NutzenV am 11. Mai 2022 vom G-BA als patientenrelevant eingestuft (22). Auch in dem Nutzenbewertungsverfahren für Satralizumab wurde der Visusverlust infolge der NMOSD als ein patientenrelevantes Symptom anerkannt (30). Insgesamt handelt es sich bei dem Sehvermögen aus Sicht von Alexion um einen validen und patientenrelevanten Endpunkt.

Allgemeiner Gesundheitszustand anhand des European Quality of Life 5-Dimensions (EQ-5D)

Die irreversiblen Folgen eines Schubes haben erheblichen Einfluss auf das Wohlbefinden und die Leistungsfähigkeit der Patientinnen und Patientenmit NMOSD. Mit jedem Schub schreitet

der Grad der Behinderung voran, denn die Gefahr, dass klinische Defizite verbleiben, ist hoch (2). Je nach Schwere eines Schubes und Schubfrequenz wirkt sich die NMOSD unterschiedlich stark auf den allgemeinen Gesundheitszustand der Patientinnen und Patienten aus.

Die Bewertung des allgemeinen Gesundheitszustands wurde in den Studien ALXN1210-NMO-307 und ECU-NMO-301 mit der EQ-5D visuellen Analogskala (EQ-5D VAS) vorgenommen (10, 36). Die EQ-5D VAS erfasst die Selbsteinschätzung des allgemeinen Gesundheitszustands anhand einer visuellen Skala, wobei die Werte von 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand) reichen. Der EQ-5D VAS wurde in den Studien als absoluter Wert sowie als relative Veränderung zur Baseline erhoben.

Die hohe Reliabilität und Validität der EQ-5D VAS wurde schon bei verschiedenen onkologischen Indikationen festgestellt (52). Zudem wurde der EQ-5D VAS als Instrument zur Feststellung des Gesundheitszustands von Patientinnen und Patienten in Studien zu weiteren chronischen Erkrankungen genutzt, wie z.B. Hämophilie A, Diabetes Mellitus Typ 2, rheumatoide Arthritis, HIV-Infektion oder mykobakterielle Lungenerkrankung (53-57).

Der anhand der EQ-5D VAS erhobene Gesundheitszustand wurde in mehreren Nutzenbewertungsverfahren (50, 58-66) als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt und jeweils für die Nutzenbewertung herangezogen. Auch in der Indikation NMOSD wurde der allgemeine Gesundheitszustand, abgebildet anhand der EQ-5D VAS, bereits als patientenrelevant eingestuft (30).

Insgesamt handelt es sich somit beim allgemeinen Gesundheitszustand in der Indikation NMOSD operationalisiert anhand der EQ-5D VAS aus Sicht von Alexion um einen validen und patientenrelevanten Endpunkt.

Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der NMOSD-Patientinnen und -Patienten wurde mittels des generischen patientenberichteten Fragebogens Short Form Health Outcomes Survey 36 Items (SF-36v2) erfasst. Der Fragebogen besteht aus 36 Items, aufgeteilt in 8 Komponenten. Der SF-36v2 liefert zwei zusammenfassende Werte für den körperlichen (engl. physical component summary, PCS) und mentalen (engl. mental component summary, MCS) Gesundheitszustand. Die Werte reichen von 0 bis 100 und sind so kalibriert, dass der Wert 50 die Norm mit einer Standardabweichung von 10 darstellt. Ein höherer Gesamtskalenwert steht für eine bessere Lebensqualität des Patienten.

In Tabelle 4-18 sind die Komponenten sowie die Definitionen der Skalen des SF-36v2 aufgelistet.

Tabelle 4-18: Komponenten des SF-36v2 (35)

Komponente	Anzahl der Items	Definition der Komponente
Körperlicher Gesundheitszustand (PCS)		
Körperliche Funktionsfähigkeit	10	Einschränkung der körperlichen Aktivität aufgrund gesundheitlicher Probleme
Körperliche Rollenfunktion	4	Einschränkung üblicher Tätigkeiten aufgrund körperlicher Gesundheitsprobleme
Körperliche Schmerzen	2	Vorhandensein von Schmerzen und schmerzbedingten Einschränkungen
Allgemeiner Gesundheitszustand	5	Selbsteinschätzung der persönlichen Gesundheit
Mentaler Gesundheitszustand (MCS)		
Mentale Gesundheit	5	Psychische Belastung und Wohlbefinden
Emotionale Rollenfunktion	3	Einschränkung üblicher Aktivitäten aufgrund emotionaler Probleme
Vitalität	4	Energie und Müdigkeit
Soziale Funktionsfähigkeit	2	Einschränkung sozialer Aktivitäten aufgrund körperlicher oder emotionaler Probleme
MCS: Mentaler Gesundheitszustand (engl. mental component summary); PCS: Körperlicher Gesundheitszustand (engl. physical component summary); SF-36v2: Short Form Health Outcomes Survey 36 Items Version 2		

Zur Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des SF-36v2 wurden in den Studien ALXN1210-NMO-307 und ECU-NMO-301 die absoluten Werte wie auch die entsprechende Veränderung relativ zur Baseline erhoben (35, 36).

Der SF-36v2 Fragebogen als Instrument zur Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde vom G-BA bspw. in einem Nutzenbewertungsverfahren in der Indikation Multiple Sklerose als valide eingestuft und für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen (67). Auch in der Indikation NMOSD wurde der SF-36v2 bereits als valider Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität eingestuft (30).

Aus diesen Gründen handelt es sich aus Sicht von Alexion bei dem SF-36v2 für das Anwendungsgebiet NMOSD um ein valides Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Gemäß 5. Kapitel§ 3 Nr. 1 VerfO des G-BA ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich […] der Verringerung von Nebenwirkungen“ (6). Somit sind therapiebedingte, aufgetretene unerwünschte Ereignisse (UE) patientenrelevant.

Es wurden für die dargestellten Studien die Gesamtraten der UE, schwere UE, schwerwiegenden UE und UE, die zum Behandlungsabbruch führten, sowie UE von besonderem Interesse dargestellt. Im Fokus stand hierbei die Kausalität zu den verwendeten Studienmedikationen und Begleitmedikation. Alle UE wurden gemäß MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) in Systemorganklasse (engl. system organ class, SOC) und bevorzugter Term (engl. preferred terms, PT) eingestuft und dokumentiert. Damit erfolgte die Erhebung von unerwünschten Ereignissen nach den allgemein anerkannten Standards.

Immunogenität

Es konnte bereits für verschiedene andere Erkrankungen gezeigt werden, dass bei der Behandlung mit einem therapeutischen monoklonalen Antikörper das Vorliegen von körpereigenen Antikörpern, die gegen den monoklonalen Antikörper gerichtet sind, Einfluss auf die Konzentration des monoklonalen Antikörpers im Serum der Patienten sowie auf die Wirksamkeit der Therapie haben kann (68, 69). Aus diesem Grund wurde die Bildung von Antikörpern gegen die Studienmedikationen (engl. anti-drug antibodies, ADA), inklusive neutralisierender Antikörper (engl. neutralizing antibodies, NAB), mittels Bluttests zur Bestimmung des jeweiligen Serumtiters in den Studien ALXN1210-NMO-307 und ECU-NMO-301 erfasst.

Suizidalität (C-SSRS)

Die zum Teil schwerwiegenden Symptome in der Indikation NMOSD bedeuten für die Patienten eine große Krankheitslast, die die Gefahr von suizidalen Gedanken und Verhaltensweisen erhöht. Die zum Teil schweren Symptome führen dazu, dass viele Patientinnen und Patienten nicht in der Lage sind, sozialen Beziehungen und/oder einer Arbeit nachzugehen. Laut einer Befragung sind 67 % der NMOSD-Patientinnen und -Patienten aufgrund ihrer Behinderung in Folge ihrer Erkrankung arbeitslos, sodass neben der psychischen eine zusätzliche finanzielle Belastung die Lebensqualität weiter senken kann (13). Sowohl der Zeitpunkt eines NMOSD-Schubes als auch die Schubintensität sind unberechenbar, was zu weiteren psychischen Belastungen bei den Patientinnen und Patienten führen kann (1). Das erhöhte Suizidalitätsrisiko bei NMOSD-Patientinnen und -Patienten konnte gegenüber MS-Patientinnen und -Patienten in einer Studie aus England bereits belegt werden (NMOSD 41 % vs. MS 5 %) (15, 70). Insgesamt lässt sich bei NMOSD-Patientinnen und -Patienten eine Erhöhung der Suizidalität beobachten.

Um die Suizidalität von Patientinnen und Patienten zu bestimmen, wurde die Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) eingesetzt. Die C-SSRS ist ein Fragebogen, welcher über binäre Antwortmöglichkeiten (ja/nein) suizidale Gedanken der Patientinnen und Patienten erfasst. Dargestellt wurden die C-SSRS-Daten zur Baseline und zum Zeitpunkt der letzten Studienvisite. Durchgeführt wurde die Erhebung vom behandelnden Arzt oder einem geschulten Beauftragten, um sicherzustellen, dass Patienten mit Selbstmordgedanken und/oder suizidalem Verhalten erkannt und angemessen behandelt wurden.

In dem Beratungsgespräch vom 11. Mai 2022 wurde bestätigt, dass es sich beim C-SSRS um ein valides und geeignetes Instrument zur Bewertung der Suizidalität handelt (22).

Zusammenfassend handelt es sich bei Suizidalität, operationalisiert anhand des C-SSRS, aus Sicht von Alexion für das Anwendungsgebiet NMOSD um einen patientenrelevanten Endpunkt der Sicherheit.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung[5] erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[6] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität[7, 5] erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der

[5] Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015: 25-27.
[6] Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
[7] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik ≥ 0,05), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Nicht zutreffend.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Zur Bewertung der Robustheit der Ergebnisse wurden in der Studie ALXN1210-NMO-307 für Ravulizumab mithilfe der Studie ECU-NMO-301 Sensitivitätsanalysen a priori durchgeführt. Eine Sensitivitätsanalyse für den Vergleich der Behandlungsgruppen für den primären Endpunkt wurde unter Verwendung von Propensity Score-Strata stratifiziert. Der Propensity Score ist die Wahrscheinlichkeit, der Eculizumab-Gruppe/ Placebo-Gruppe bzw. der Ravulizumab-Gruppe zugewiesen zu werden und wurde anhand einer logistischen Regression geschätzt, die Baseline-Charakteristika als Prädiktoren für die Behandlungszuweisung enthält (siehe Abschnitt 4.3.2.2.2). Statt, wie bei einer randomisierten Studie, dient der Propensity Score bei der einarmigen Studie dazu, die Behandlungsgruppen anhand der Baseline-Charakteristika einander anzugleichen. Der Propensity Score wurde für jeden Patienten geschätzt und in zwei Strata eingeteilt, so dass jeder Patient eine mittlere (≤ Median) oder hohe (> Median) Wahrscheinlichkeit hatte in der Eculizumab-Behandlungsgruppe/ Placebo-Behandlungsgruppe zu sein. Die Analyse wurde mit einem Log-Rank-Test durchgeführt, der nach Propensity Score-Strata stratifiziert wurde. Hazard Ratio und Risikoreduktion wurden in einem Cox-Proportional-Hazards-Modell zusammengefasst, das ebenfalls anhand von Propensity Score-Strata stratifiziert wurde. Die Schätzungen der Hazard Ratios aus dem

gewichteten Cox-Proportional-Hazards-Modell stellen den durchschnittlichen Behandlungseffekt (engl. average treatment effect, ATE) dar.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

In den Studien ALXN1210-NMO-307 und ECU-NMO-301 wurden für die folgenden Subgruppenmerkmale vergleichbare Subgruppenanalysen a priori geplant und für das Dossier analysiert:

- Geschlecht (männlich; weiblich),
- Altersgruppe (< 45 Jahre; ≥ 45 Jahre),
- Geografische Region (Asien-Pazifik; Europa; Amerikaner),
- IST (Immunsuppressive Therapie) – Einsatz zur Baseline (+/- IST),
- Rituximab Einsatz in den letzten Jahren (Yes; No)

Für die patientenrelevanten Endpunkte der Studie ALXN1210-NMO-307 für Ravulizumab und der Studie ECU-NMO-301 für Eculizumab wurden über die a priori geplanten Subgruppen hinaus auch solche zur Krankheitsschwere anhand des EDSS-Werts (< 5; ≥ 5) post-hoc analysiert.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethode darstellen[8]. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche[9] oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)[10] und Rücker (2012)[11] vorgestellt.

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

[8] Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.
[9] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.
[10] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.
[11] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[12].

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen[13, 14, 15]

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

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

[12] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.
[13] Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.
[14] Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909
[15] Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Um den Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber den Therapieoptionen der zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ abzuleiten, wurden zwei Methoden für indirekte Vergleiche (engl. indirect treatment comparison, ITC) verwendet. Der Vergleich von Ravulizumab (ALXN1210-NMO-307) und Eculizumab (ECU-NMO-301) erfolgte aufgrund der Verfügbarkeit patientenindividueller Studiendaten anhand eines mittels Propensity Scores adjustierten ITCs (im Folgenden: ITC mittels Propensity Scores). Des Weiteren wurde Ravulizumab gegenüber Eculizumab, Satralizumab und Inebilizumab mittels einer Netzwerk-Meta-Analyse mit den Therapieoptionen der zVT Eculizumab (ECU-NMO-301), Satralizumab (SAkuraSky und SAkuraStar) und Inebilizumab (N-MOmentum) verglichen.

Indirekter Vergleich mittels Propensity Scores

Für den direkten Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Ravulizumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde ein adjustierter indirekter Vergleich mittels Propensity Scores der Ravulizumab-Gruppe aus der einarmigen Studie ALXN1210-NMO-307 mit der Eculizumab-Gruppe aus der Studie ECU-NMO-301 durchgeführt. Da Eculizumab vom pharmazeutischen Unternehmer selbst entwickelt wurde, lagen für den indirekten Vergleich die individuellen Daten auf Patientenebene sowohl der Ravulizumab-Gruppe als auch der Eculizumab-Gruppe vor. Um einen validen Vergleich zu gewährleisten, wurde die Ravulizumab-Studie auf Grundlage der Eculizumab-Studie mit besonderem Augenmerk auf die Patientenpopulation, zulässige Begleitmedikation, Beurteilungsverfahren und Endpunkte, entwickelt.

Um etwaige Verzerrungen aufgrund geringfügiger Unterschiede im Studiendesign oder unvorhersehbaren Unterschieden der Patientinnen- und Patienten-Rekrutierung zu berücksichtigen, wurden Sensitivitätsanalysen unter Verwendung von Propensity Scores durchgeführt (71). Die Wahrscheinlichkeit, der Ravulizumab-Gruppe anzugehören, wurde zunächst mittels logistischer Regression unter Verwendung von Baseline-Kovariablen als Prädiktoren berechnet. Die Baseline-Kovariablen stellen Variablen dar, die dazu führen können, dass die Einteilung in die Ravulizumab-Gruppe anders verläuft als die Einteilung in die Eculizumab-Gruppe, und gelten als potenziell wichtige prognostische Faktoren. Die Variablen in der Propensity Score-Berechnung umfassten:

- Geographische Region,
- Geschlecht,
- Alter bei der ersten Dosis,
- Einnahme von immunsuppressiver Therapie,
- EDSS-Gesamtskalenwert zur Baseline und

- bestätigte jährliche Schubrate (engl. annualized relapse rate, ARR) innerhalb von 24 Monaten vor dem Screening.

Die Patientinnen und Patienten wurden dann auf der Grundlage des Propensity Scores in zwei Gruppen eingeteilt: Patienten mit Werten über oder unter dem Median., sodass jeder Patient eine mittlere (≤ Median) oder hohe (> Median) Wahrscheinlichkeit hatte in der Eculizumab-Behandlungsgruppe oder Placebo-Behandlungsgruppe zu sein (72) (siehe Tabelle 4-19).

Tabelle 4-19: Propensity Score Strata nach Behandlungsgruppe

Variable	Statistik	Ravulizumab (N = 58)	Eculizumab (N = 96)	Gesamt (N = 154)
Propensity Score				
	Mittelwert (SD)	0,515 (0,2323)	0,293 (0,1796)	0,377 (0,2276)
	Median	0,517	0,267	0,331
	Q1; Q3	0,305; 0,709	0,144; 0,396	0,192; 0,522
	Min; Max	0,05; 0,90	0,05; 0,77	0,05; 0,90
Propensity Score Strata				
≤ Median	n (%)	15 (25,9)	62 (64,6)	77 (50,0)
> Median	n (%)	43 (74,1)	34 (35,4)	77 (50,0)

Max: Maximum; Min: Minimum; N: Gesamtanzahl an Patientinnen und Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patientinnen und Patienten im Analyseset; Q: Quartil; SD: Standardabweichung.

In einem zweiten Schritt wurde der Therapieeffekt mittels Propensity Score unter Zuhilfenahme einer stabilisierten IPTW-Adjustierung (engl. stabilized inverse probability of treatment weights, sIPTW) in einer gewichteten Analyse des primären Endpunkts geschätzt. Eine sIPTW-Adjustierung mittels durchschnittlichem Behandlungseffekt (engl. average treatment effect, ATE) wurde gewählt, um mögliche Instabilitäten zu adjustieren, die durch sehr große Gewichte verursacht werden. Bei der sIPTW-Adjustierung wurde jeder Patientin und jedem Patienten der Kehrwert der Behandlungswahrscheinlichkeit, die zur zugeordneten Behandlung gehört, als statistisches Gewicht zugeteilt. Wenn einige wenige Patienten große Gewichte haben, kann der resultierende gewichtete Schätzer generell eine große Varianz aufweisen. Um die Varianz zu verringern, wurden diese Gewichte durch Multiplikation des IPTW mit der Grenzwahrscheinlichkeit, die jeweilige Behandlung zu erhalten, stabilisiert (73):

$$sIPTWr = (\frac{Nr}{N}) * (\frac{1}{Propensity\ Score})$$

$$sIPTWe = (\frac{Ne}{N}) * (\frac{1}{1 - Propensity\ Score})$$

„Nr“ ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Ravulizumab-Gruppe, „Ne“ ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Eculizumab-Gruppe und „N“ ist die Gesamtzahl der Patientinnen und Patienten. Gewichte, die höher als 10 waren, wurden auf 10 gesetzt. Um

die Ausgewogenheit der Baseline-Charakteristika zu bewerten, wurde in Tabelle 4-20 mit Statistiken zu jeder Kovariablen, die unter Verwendung der gewichteten Beobachtungen in das Modell aufgenommen wurden, nach Behandlungsgruppe zusammengefasst.

Tabelle 4-20: Zusammenfassung der sIPTW-Gewichte der Baseline-Charakteristika nach Behandlungsgruppe

Variable	Statistik	Ravulizumab (N = 58)	Eculizumab (N = 96)	Standardisierte Mittelwertdifferenz
sIPTW gewichtet				
	N	63,0	93,5	–
In den Propensity Score einbezogene Basis-Charakteristika				
Geografische Region [a]				
Amerika	n (%)	16,0 (25,5)	27,8 (29,8)	-0,10
Europa	n (%)	26,5 (42,1)	30,3 (32,4)	0,20
Asien-pazifisch	n (%)	20,4 (32,4)	35,4 (37,8)	-0,11
Alter zum Zeitpunkt der ersten Infusion (Jahre)				
	Mittelwert (SD)	45,6 (12,25)	44,9 (13,13)	0,05
	Median	46,0	47,0	
	Q1; Q3	41,0; 51,0	32,0; 56,0	
	Min; Max	18; 74	19; 70	
Geschlecht				
Männlich	n (%)	4,0 (6,4)	8,5 (9,1)	-0,10
Weiblich	n (%)	59,0 (93,6)	84,9 (90,9)	0,10
Monotherapie (keine immunsuppressive Begleittherapie)				
	n (%)	19,2 (30,5)	29,2 (31,2)	-0,01
EDSS-Gesamtskalenwert zur Baseline				
	Mittelwert (SD)	4,18 (1,878)	3,89 (1,598)	0,17
	Median	4,00	3,50	
	Q1; Q3	2,50; 6,00	3,00; 4,50	
	Min; Max	0,0; 7,0	1,0; 7,0	
Historische ARR (innerhalb von 24 Monaten vor Screening)				
	Mittelwert (SD)	1,7 (1,48)	1,9 (0,88)	-0,23
	Median	1,1	1,9	
	Q1; Q3	0,5; 2,0	1,4; 2,4	
	Min; Max	0; 7	1; 6	
Baseline-Werte der weiteren sekundären Endpunkte				

Variable	Statistik	Ravulizumab (N = 58)	Eculizumab (N = 96)	Standardisierte Mittelwertdifferenz
HAI-Gesamtskalenwert zur Baseline				
	Mittelwert (SD)	2,2 (2,34)	2,1 (2,06)	0,04
	Median	1,0	1,0	
	Q1; Q3	0,0; 4,0	1,0; 3,0	
	Min; Max	0; 7	0; 8	
EQ-5D VAS-Skalenwert zur Baseline				
	Mittelwert (SD)	71,5 (15,76)	64,8 (20,43)	0,37
	Median	78,0	70,0	
	Q1; Q3	60,0; 80,0	50,0; 80,0	
	Min; Max	30; 97	10; 100	

a: Eculizumab-Gruppe: Amerika: Argentinien und USA; Europa: Deutschland, Dänemark, Italien, Kroatien, Spanien, Russland und Tschechien, Türkei; Asien-pazifisch: Australien, Honkong, Japan, Korea, Malaysia, Taiwan und Thailand. Ravulizumab-Gruppe: Amerika: Kanada und USA; Europa: Deutschland, Dänemark, Großbritannien, Italien, Polen, Spanien; Asien-pazifisch: Australien, Japan und Korea.

EDSS: Expanded Disability Status Scale; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; HAI: Hauser Ambulation Index; sIPTW: engl. stabilized Inverse Probability Treatment Weights; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Gesamtanzahl an Patientinnen und Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patientinnen und Patienten im Analyseset; Q: Quartil; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: Visuelle Analoskala (engl. visual analogue scale).

Ein wesentlicher Unterschied zwischen den Studien ALXN1210-NMO-307 und ECU-NMO-301 ist die unterschiedliche Nachbeobachtungszeit für einzelne Patientinnen und Patienten nach dem ersten ärztlich festgestellten Schub. Die Dauer der jeweiligen Studien wird im Folgenden zusammengefasst:

Studie ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab):

> Die primäre Behandlungsphase und Extensionsphase waren Teil desselben Protokolls. Das Ende der primären Behandlungsphase für eine einzelne Patientin oder einen einzelnen Patienten wurde ausgelöst, wenn alle Patienten 50 Wochen der Studie abgeschlossen hatten, unabhängig vom Auftreten von On-trial Schüben. Daher konnten Patientinnen und Patienten, die während der primären Behandlungsphase einen vom behandelnden Arzt bestätigten On-trial Schub erlitten, die primäre Behandlungsphase beenden.

Studie ECU-NMO-301 (Eculizumab):

> Das Ende der Studie für eine einzelne Patientin oder einzelnen Patienten erfolgte sechs Wochen nachdem die Patientin der der Patient einen On-trial Schub erlitt, der vom behandelnden Arzt bestätigt wurde, oder wenn die Studie beendet wurde. Patientinnen und Patienten in der Placebo-Gruppe, die einen On-trial Schub erlitten, wurde die Möglichkeit gegeben, in die Extensionsphase der Studie ECU-NMO-301 (separates

Protokoll ECU-NMO-302) zu wechseln, um Eculizumab zu erhalten, nachdem sie das Studienende erreicht hatten.

Im Vergleich zur Studie ECU-NMO-301 ermöglichte das Studiendesign der Studie ALXN1210-NMO-307 eine längere Nachbeobachtungszeit der Patientinnen und Patienten nach einem ersten On-trial Schub. Diese Unterschiede in der Nachbeobachtungszeit zwischen den Studien wurden im Rahmen der statistischen Analysen wie folgt beachtet: Das Ende des Auswertungszeitraums war entweder die 6-wöchige Bewertung nach dem ersten On-trial Schub für eine Patientin oder einen Patienten oder das Ende der primären Behandlungsphase in Woche 50 für Patientinnen und Patienten der Studie ALXN1210-NMO-307, die keinen On-trial Schub erlitten oder das Ende der Studie für Patientinnen und Patienten der Studie ECU-NMO-301, die keinen On-trial Schub erlitten.

Datengrundlage und statistische Analysen

Die Analyse der Endpunkte erfolgte auf Basis der Daten zum Ende des Auswertungszeitraums relativ zur Baseline für die Ravulizumab-Gruppe (ALXN1210-NMO-307) sowie die Eculizumab-Gruppe (ECU-NMO-301). Das Ende des Auswertungszeitraums war entweder die Bewertung sechs Wochen nach dem ersten On-trial Schub für eine Patientin oder einen Patienten oder das Ende der primären Behandlungsphase in Woche 50 für Patientinnen und Patienten, die keinen On-trial Schub erlitten. Fehlende Daten für die primäre Analyse zum Ende des Auswertungszeitraums wurden anhand der letzten verfügbaren Protokoll-definierten Visite mittels LOCF (engl. last observation carried forward) imputiert. Wenn bei Patientinnen und Patienten keine Bewertung nach der Baseline vorlag, wurde der Wert zur Baseline verwendet. Erlitt eine Patientin oder ein Patient einen zweiten Schub während der 6-wöchigen Erholungsphase nach dem ersten Schub, wurde der letzte Wert vor dem zweiten Schub für die Analyse verwendet.

Für die Veränderung relativ zur Baseline wurden die Mittelwertdifferenz auf Basis der kleinsten Quadrate (LS Mittelwerte) der jeweiligen Arme und deren Behandlungsdifferenz mit einem ANCOVA-Modell mit der Behandlung als Faktor und dem Wert zur Baseline als Kovariable berechnet. Die Behandlungsdifferenz gibt den Unterschied im Therapieeffekt der beiden Therapien an. Der p-Wert für die Behandlungsdifferenz wurde anhand eines ANCOVA-Modells der rangmäßigen Veränderung relativ zur Baseline berechnet, wobei die Behandlungsgruppe als Faktor und die Ränge des Werts zur Baseline als Kovariable einbezogen wurden. Die Effektgröße wurde mit Hilfe von standardisierten Mittelwertdifferenzen nach Hedges' g mit exakten 95 %-KI angegeben. Des Weiteren wurde die klinisch relevante Verschlechterung oder Verbesserung der dargestellten Endpunkte binär dargestellt (ja/nein) und mittels Responderanalysen, die die Odds Ratio (OR), das Relative Risiko (RR) und die Risikodifferenz (RD) beinhalteten, ausgewertet. Die Statistiken zur OR für den indirekten Vergleich von Respondern wurden unter Anwendung eines logistischen Regressionsmodells, welches mit der Firth-Anpassung um den Wert zur Baseline adjustiert wurde, berechnet. Zur Bestimmung des RR wurde ein allgemeines lineares Modell (engl. generalized linear model, GLM) einer Binomialverteilung mit Logarithmusfunktion verwendet. Die RD wurde anhand eines GLM berechnet, wobei für den Wert zur Baseline adjustiert wurde.

Für alle Effektschätzer wurden sowohl das 95 %-KI sowie der entsprechende p-Wert ermittelt. Alle Unterschiede zwischen den Behandlungen wurden auf einem Signifikanzniveau von 0,05 statistisch getestet.

Indirekter Vergleich mittels Bayes'scher Netzwerk-Meta-Analyse

Um die relativen Behandlungseffekte zwischen Ravulizumab, Eculizumab, Inebilizumab und Satralizumab abzuschätzen, wurde auf Basis der derzeit verfügbaren klinischen Studienergebnisse ein indirekter Vergleich mittels Bayes'scher Netzwerk-Meta-Analyse (NMA) durchgeführt. Dazu wurde zunächst eine systematische Literaturrecherche (SLR) in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE über die Suchoberfläche Dialog sowie im Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) durchgeführt. Diese identifizierte zusätzlich zur Eculizumab-Studie die Studien SAkuraStar und SAkuraSky zu Satralizumab und die Studie N-MOmentum zu Inebilizumab. Darüber hinaus wurden die in den jeweiligen Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V veröffentlichten Daten, insbesondere zu Subgruppenanalysen AQP4-seropositiver Patienten, herangezogen (27, 28, 74, 75). Verglichen wurden dabei das jeweilige PICO-Schema, das Population, Interventionen, Vergleich, Ergebnisse und das Studiendesign, beinhaltet.

Aus den Ergebnissen der identifizierten Studien wurden drei Populationen extrahiert, die ausschließlich AQP4-Antikörper positive Patienten enthielten und in den folgenden Evidenznetzwerken verglichen:

(1) eine Population, die der die Studienpopulation der Studien ALXN1210-NMO-307 und ECU-NMO-301 entspricht und eine Mischung aus Patienten darstellt, die mit einer Monotherapie und einer Kombinationstherapie mit einer immunsuppressiven Therapie (IST) behandelt wurden.

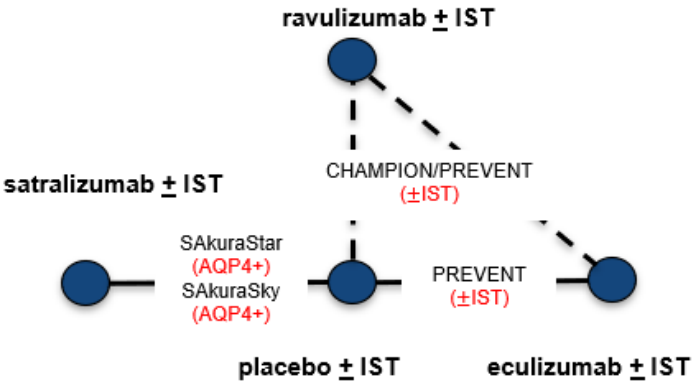

Abbildung 4-5: Evidenznetzwerk der Mono- und Kombinationstherapie-Population; gestrichelte Linien: Extern kontrollierte dreiarmige Studie, die Daten auf Patientenebene von ALX1210-NMO-307 und ECU-NMO-301 kombiniert. Abkürzungen: AQP4+: Aquaporin 4-Antikörper seropositiv; IST: immunsuppressive Therapie.

(2) eine klinisch relevante Zielpopulation, die sich aus Patienten zusammensetzt, die mit einer Monotherapie behandelt wurden; und

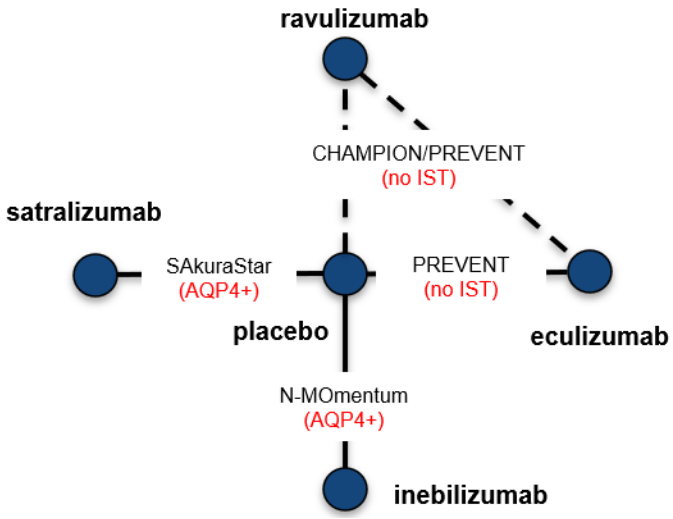

Abbildung 4-6: Evidenznetzwerk der Monotherapie-Population; gestrichelte Linien: Extern kontrollierte dreiarmige Studie, die Daten auf Patientenebene von ALX1210-NMO-307 und ECU-NMO-301 kombiniert. Abkürzungen: AQP4+: Aquaporin 4-Antikörper seropositiv; IST: immunsuppressive Therapie.

(3) eine Zielpopulation von Patienten, die mit einem monoklonalen Antikörper zusätzlich zu einer immunsuppressiven Therapie behandelt werden.

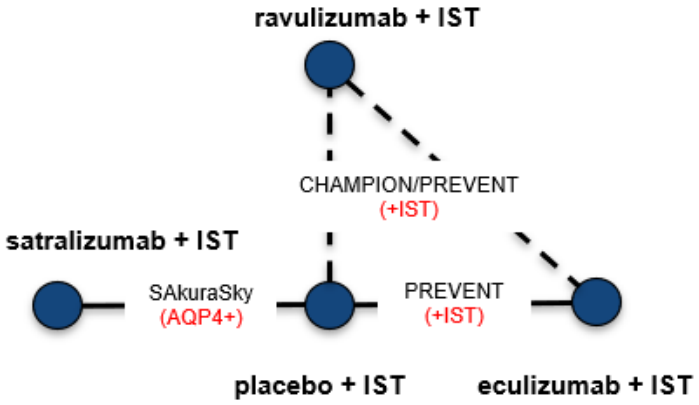

Abbildung 4-7: Evidenznetzwerk der Kombinationstherapie-Population; gestrichelte Linien: Extern kontrollierte dreiarmige Studie, die Daten auf Patientenebene von ALX1210-NMO-307 und ECU-NMO-301 kombiniert. Abkürzungen: AQP4+: Aquaporin 4-Antikörper seropositiv; IST: immunsuppressive Therapie.

Die Daten auf individueller Patientenebene der mit Ravulizumab, Eculizumab und Placebo behandelten Gruppen in den Studien ALXN1210-NMO-307 und ECU-NMO-301 wurden

kombiniert und zusammen analysiert, um eine extern kontrollierte dreiarmige klinische Studie zu bilden und eine Netzwerkverbindung zwischen Ravulizumab und den beschriebenen Komponenten der zVT zu ermöglichen. Die Basisanalysen schätzten den Behandlungseffekt von Ravulizumab vs. Eculizumab vs. Placebo, ohne Berücksichtigung von Abweichungen der Baseline-Patientencharakteristika der jeweiligen Studien.

Da insgesamt weniger als fünf Studien im Behandlungsfeld der NMOSD vorlagen wurde für die Analysen im Rahmen der NMA ein Modell mit festen Effekten verwendet, welches eine Likelihood- und *prior*-Verteilung umfasst. Die *prior*-Verteilung wurde auf „0“ gesetzt; um sicherzustellen, dass die Ergebnisse NMA nur auf Grundlage der Daten der klinischen Studien beruhen. Bei dieser Methode kam ein GLM zum Einsatz, bei dem eine Likelihood für das relevante Ergebnis definiert wurde und eine Verknüpfungsfunktion (Link-Funktion) verwendet wurde, um das Ergebnis in eine lineare Prädiktorskala zu transformieren. Das NMA-Modell mit festen Effekten für Daten zu den Endpunkten „Zeit bis zum ersten bestätigten Schub“ und „bestätigte ARR“, wurden wie in Tabelle 4-21 dargestellt definiert.

Tabelle 4-21: Standard NMA Modell mit festen Effekten

Endpunkt	**Modell mit festen Effekten (engl.: fixed effects model)**
Zeit bis zum ersten bestätigten Schub	$g(\gamma) = \theta_{ik} = d_{t_{i1}t_{ik}} = d_{1,t_{ik}} - d_{1,t_{i1}}$
Bestätigte ARR	$g(\gamma) = \theta_{ik} = \mu_i + d_{t_{i1}t_{ik}} = \mu_i + d_{1,t_{ik}} - d_{1,t_{i1}}$

Mit „g“ wird dabei eine geeignete Verknüpfungsfunktion dargestellt. Die Variable „θ_{ik}“ ist ein linearer Prädiktor (Vorhersageparameter), der in der Regel ein kontinuierliches Maß für den Behandlungseffekt in Arm „k“ der Studie „i“ ist. Dieser lineare Prädiktor ist ein einfaches Regressionsmodell für die jeweiligen Behandlungseffektparameter der Behandlungsnetzwerke. Mit „μ_i“ werden die studienspezifischen Effekte der Behandlung in Arm 1 der Studie „i“ angegeben, die als unverbundene Störparameter behandelt werden.

Dieser Modellrahmen wurde für die Endpunkte „Zeit bis zum ersten bestätigten Schub“ und „bestätigte ARR“ verwendet, indem eine geeignete Likelihood- und Verknüpfungsfunktion festgelegt wurde (siehe Tabelle 4-22).

Tabelle 4-22: Model für die Likelihood, der Verbindung und der Verbindungsfunktion der Endpunktanalysen

Endpunkte	**Likelihood**	**Verbindung**	**Verbindungsfunktion** $\theta = g(\gamma)$
Zeit bis zum ersten bestätigten Schub	$y_{ik} \sim \text{Normal}(\bar{y}_{ik}, se_{ik}^2)$ se_{ik} (Standardfehler) wird als bekannt vorausgesetzt	Identität	γ
Bestätigte ARR	$r_{ik} \sim \text{Poisson}(\lambda_{ik} E_{ik})$	Log	$\ln(\gamma)$

Da keine Schübe in der Ravulizumab-Gruppe aufgetreten sind, waren einige mathematische Transformationen erforderlich, um die extrahierten Daten für die NMA aufzustellen. Für die Studie ECU-NMO-301 wurde ein HR von 0 für Eculizumab im Vergleich zu Placebo als Monotherapie und für die Studie ALXN1210-NMO-307 wurde ein HR von 0 in allen drei Behandlungssettings (Monotherapie, Kombinationstherapie und Mono-Kombinationstherapie) berechnet. Dieser relative Behandlungseffekt von ECU-NMO-301 und ALXN1210-NMO-307 wurde auf der Grundlage der Daten auf Patientenebene unter Anwendung der Firth-Korrektur auf das Cox-Proportional-Hazard-Modell (CoxPH) und unter Verwendung eines Score-Test-Konfidenzintervalls neu analysiert, um das logHR und einen Standardfehler zu erhalten, die für die NMA erforderlich sind.

Zeit bis zum ersten bestätigten Schub

Der primäre Endpunkt „Zeit bis zum ersten bestätigten Schub“ ist objektiv erhebbarer und auswertbarer und wurde in allen Studien übereinstimmend operationalisiert, sodass er unabhängig der Studiendauer für einen indirekten Vergleich von Ravulizumab mit Eculizumab, Satralizumab und Inebilizumab herangezogen werden kann. Für diesen Endpunkt wurde die NMA unter Verwendung eines Regressionsmodells mit einer kontrastbasierten normalen Likelihood für die logHR (und dem entsprechenden Standardfehler) jeder Studie (oder jedes Vergleichs) im Netzwerk durchgeführt. Für die zu schätzenden Parameter wurden normale nicht-informative *prior*-Verteilungen mit einem Mittelwert von 0 und einer Varianz von 10.000 verwendet. Die NMA wurde unter der Annahme von proportionalen Hazards durchgeführt. Die relativen Behandlungseffekte wurden als HR ausgedrückt.

Datengrundlage und statistische Analysen

Für die Ergebnisse der NMA für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten bestätigten NMOSD-Schub“ wurden der Behandlungseffekt mittels HR für alle Vergleiche des Netzwerks zusammen mit 95 %-Glaubwürdigkeitsintervallen (engl. credible interval; CrI) dargestellt. Die "Punktschätzungen" spiegeln den Median der *posterior*-Verteilungen der relativen Behandlungseffekte wider, und die 95 %-CrI wurden aus den 2,5 und 97,5 Perzentilen konstruiert.

Bestätigte Jährliche Schubrate

Für die bestätigte ARR wurde die NMA mittels Regressionsmodell mit einer Poisson-Likelihood und link-Funktionen verwendet. Dieses Modell geht von proportionalen Hazards aus. Es wurden normale nicht-informative *prior*-Verteilungen mit einem Mittelwert von 0 und einer Varianz von 10.000 verwendet. Die relativen Behandlungseffekte wurden in Form von Ratenverhältnissen ausgedrückt.

Datengrundlage und statistische Analysen

Die Ergebnisse der NMA für die ARR wurden mit relativen Schätzungen des Behandlungseffekts anhand von Ratenverhältnissen für alle Vergleiche des Netzwerks zusammen mit 95 % Glaubwürdigkeitsintervall (engl. credible interval; CrI) dargestellt. Die "Punktschätzungen" spiegeln den Median der *posterior*-Verteilungen der relativen

Behandlungseffekte wider, und die 95 %-CRI wurden aus den 2,5 und 97,5 Perzentilen konstruiert.

Programmcode und Software

Die Berechnungen von Ergebnissen wurden mittels Standardverfahren durchgeführt. Für die Analyse der Endpunkte des ITC und die NMA wurde die Statistiksoftware SAS® verwendet. Die Analysen für primären Endpunkt „Zeit bis zum ersten bestätigten Schub“ und die Sicherheit wurden mit der Statistiksoftware R Version 4.2.1 (http://www.r-project.org/) durchgeführt. Die Parameter der verschiedenen Modelle der NMA wurden mit einer Markov-Chain-Monte-Carlo-Methode (MCMC) geschätzt, die im Softwarepaket Just Another Gibbs Sampler (JAGS Version 4.3.1) implementiert ist.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-23: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
<Studie 1>	ja	ja	abgeschlossen	12 Monate	Medikament A, Medikament B, Placebo

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-23 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Nicht zutreffend.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-23 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-24: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem

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

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

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

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

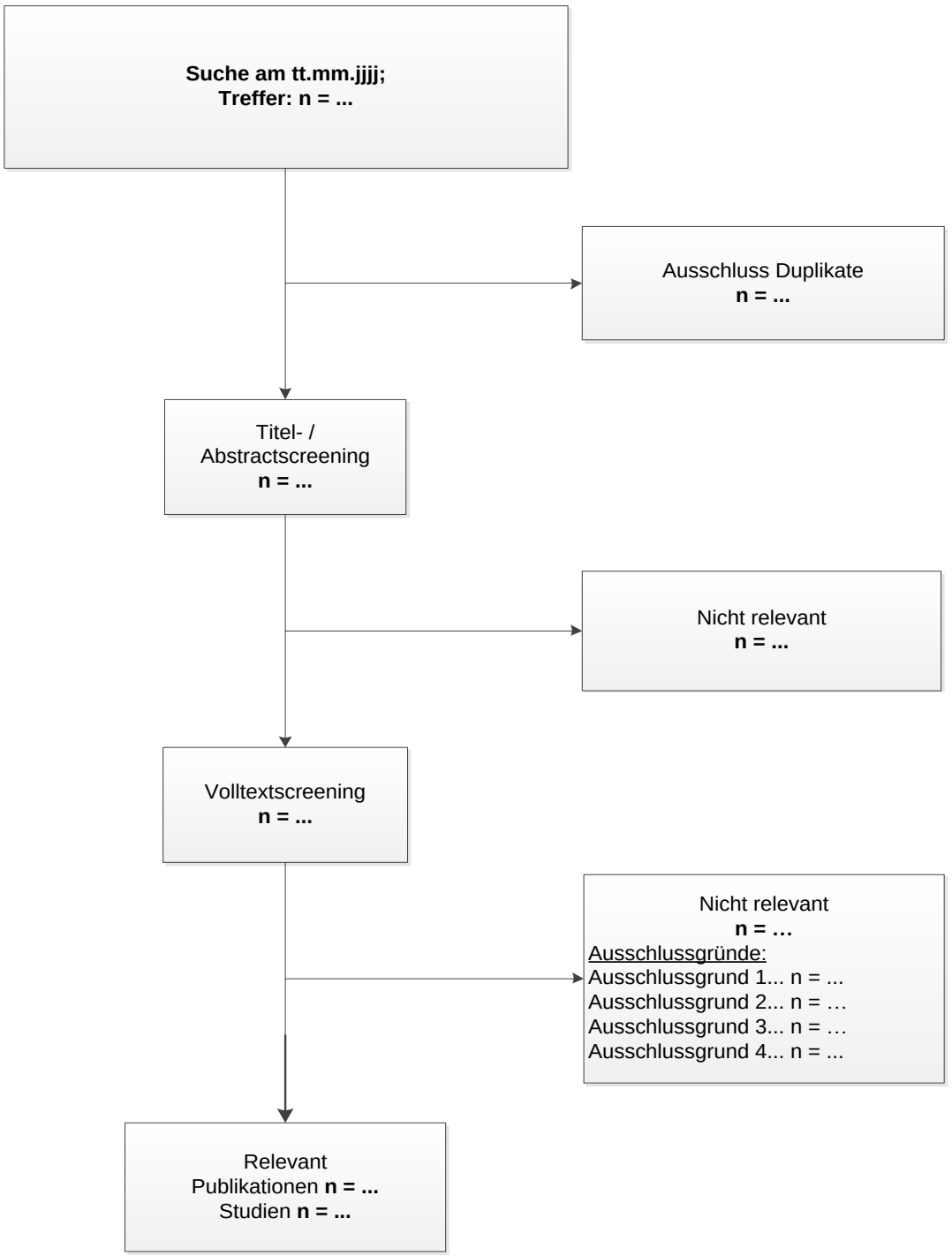

Abbildung 4-8: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-23) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-25: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
<Studie 1>	NCT 12345 [6, 7]	ja	nein	abgeschlossen
	EudraCT 1223456 [8, 9]			
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-25 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Nicht zutreffend.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-23) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-26: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Relevante Quellen**[a]	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)**
<Studie 1>	Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2013-10-01-D-076) [8] IQWiG Nutzenbewertung (A13-35) [9]	Ja	Nein	Ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-26 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Nicht zutreffend.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-27: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
<Studie 1>	ja	ja	nein	ja [5]	ja [6, 7]	ja [8]
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-28: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
<Studie 1>	RCT, doppelblind, parallel	Jugendliche und Erwachsene, leichtes bis mittelschweres Asthma	<Gruppe 1> (n= 354) <Gruppe 2> (n= 347)	Run-in: 2 Wochen Behandlung: 6 Monate 1. Datenschnitt: 1.7.2015 (z.B. geplante Interimsanalyse) 2. Datenschnitt: 1.1.2016 (z.B. Anforderung EMA, ungeplant)	Europa (Deutschland, Frankreich, Polen) 9/2003 – 12/2004	FEV1; Asthma-Symptome, Exazerbationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-29: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**<Gruppe 1>**	**<Gruppe 2>**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
<Studie 1>	xxx 250 µg, 1 Inhalation bid + Placebo 2 Inhalationen bid	yyy 200 µg, 2 Inhalationen bid + Placebo 1 Inhalation bid	Vorbehandlung: zzz 1000 µg pro Tag, 4 Wochen vor Studienbeginn Bedarfsmedikation: aaa

Tabelle 4-30: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter (Jahre)**	**Geschlecht w/m (%)**	***ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika*** ***z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere Basisdaten projektabhängig***
<Studie 1> <Gruppe 1> <Gruppe 2>				

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-31: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-32: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

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

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

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

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

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten

Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

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

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

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

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

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

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

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

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

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

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

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

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

aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-33: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-35: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-9: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1. [16]

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.

[16] unbesetzt

- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.

- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.

- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.

- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.

- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.

- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.

- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4 -36 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	**Alter**	**Geschlecht**	**<Effektmo-difikator-a>**	**<Effektmo-difikator-b>**	**<Effektmo-difikator-c>**	**<Effektmo-difikator-d>**
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	●	●	●	○	○	○
<Studie 2>	●	●	○	n.d.	n.d.	n.d.
<Endpunkt 2>						
...						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-37 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante (p < 0,05) Interaktionsterme.

Tabelle 4-37: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	**Alter**	**Geschlecht**	**<Effektmo-difikator-a>**	**<Effektmo-difikator-b>**	**<Effektmo-difikator-c>**	**<Effektmo-difikator-d>**
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	p=0,345	p=0,321	**p=0,003**	**p=0,041**	p=0,981	p=0,212
<Studie 2>	p=0,634	p=0,212	**p<0,001**	k.A.	k.A.	k.A.
<Endpunkt 2>						
...						
k.A.: keine Angabe.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

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

dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-38: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-39: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	**Studie**	**Intervention**	**<Vergleichs-therapie 1>**	**<Vergleichs-therapie 2>**	**<Vergleichs-therapie 3>**
1	<Studie 1>	●		●	●
2	<Studie 2>	●		●	
	<Studie 3>	●		●	
1	<Studie 4>		●	●	●
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-40: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-42: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)**
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

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

4.3.2.2.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-43: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – randomisierte und nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
ALXN1210-NMO-307	ja	ja	laufend	Datenschnitt: 15.03.2022	Ravulizumab, externer Placebo-Arm der Studie ECU-NMO-301
ECU-NMO-301	ja	ja	abgeschlossen	Datenschnitt: 31.10.2018	Eculizumab, Placebo

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-43 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-43 wurden letztmalig am 12. Mai 2023 aktualisiert. Bis zu diesem Zeitpunkt wurde vom pharmazeutischen Unternehmer mit der Studie ALXN1210-NMO-307 eine nicht randomisierte vergleichende Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet erwachsener Patientinnen und Patienten mit AQP4-seropositiver Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) identifiziert. Bis zu diesem Zeitpunkt wurde vom pharmazeutischen Unternehmer mit der Studie ECU-NMO-301 eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie mit der Vergleichstherapie Eculizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet erwachsener Patientinnen und Patienten mit AQP4-seropositiver NMOSD identifiziert.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-43 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-44: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	

4.3.2.2.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie

viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

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

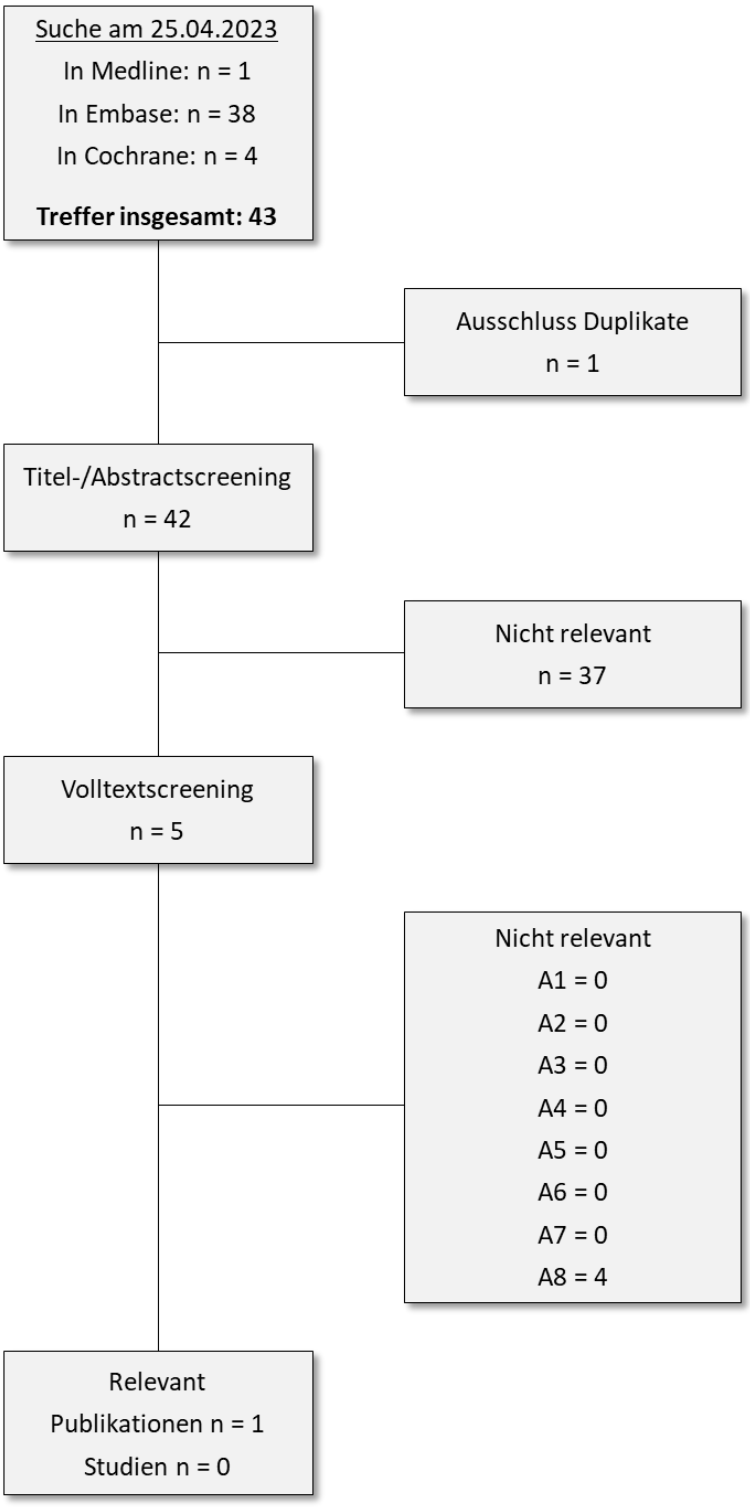

Abbildung 4-10: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

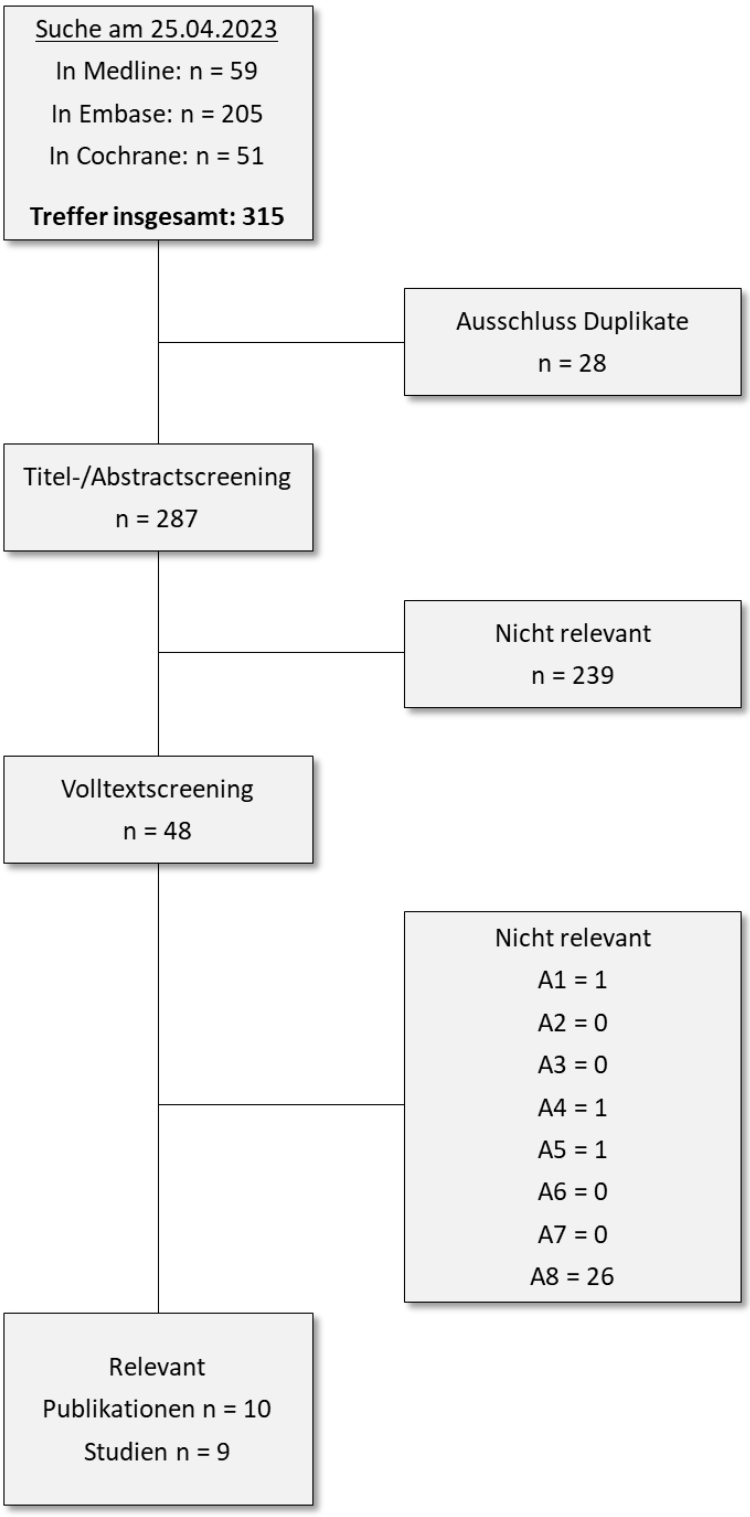

Abbildung 4-11: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit den Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie

4.3.2.2.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-43) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-45: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
ALXN1210-NMO-307	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04201262 (76) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-003352-37/FR/ (77) https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04201262 (78)	ja	ja	laufend
ECU-NMO-301	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04201262 (76) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-003352-37/FR/ (77) https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04201262 (78)	ja	ja	abgeschlossen
SAkuraSky	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02028884 (79) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-003752-21/GB/ (80) https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02028884 (81)	nein	ja	abgeschlossen
SAkuraStar	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02073279?term=N	nein	ja	abgeschlossen

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
	CT02073279 (82) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-005431-41/PL/ (83) https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02073279 (84)			
N-MOmentum	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02200770 (85) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-000253-36/CZ/ (86) https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02200770 (87)	nein	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-45 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche in Studienregistern fand vom 11. Mai bis zum 12 Mai 2023 statt.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-23) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-46: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – randomisierte und nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	**Relevante Quellen**[a]	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)**
SAkuraSky	Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Satralizumab, Modul 4 (27)	nein	ja	ja
SAkuraStar	Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Satralizumab, Modul 4 (27)	nein	ja	ja
N-MOmentum	Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Satralizumab, Inebilizumab (28)	nein	ja	ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-26 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA fand am 12. Mai 2023 statt.

4.3.2.2.1.5 Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

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

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

Tabelle 4-47: Studienpool – randomisierte und nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])
nicht randomisierte vergleichende Studien, zu bewertendes Arnzeimittel						
ALXN1210-NMO-307	ja	ja	nein	ja (10)	ja (76-78, 88-93)	ja (7)
placebokontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
ECU-NMO-301	nein	ja	nein	ja (32)	ja (94-98)	ja (99-102)
SAkura Sky	nein	nein	ja	nein	ja (79-81, 103-105)	ja (24, 26, 27, 106)
SAkura Star	nein	nein	ja	nein	ja (82, 83, 107, 108)	ja (24-27, 106)
N-MOmentum	nein	nein	ja	nein	ja (85, 109-111) (86, 87)	ja (28, 112, 113)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.2.3.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Tabelle 4-48: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien ALXN1210-NMO-307, ECU-NMO-301, SAkuraSky, SAkuraStar und N-MOmentum

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelt verblindet/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z.B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
ALXN1210-NMO-307	Offen, extern Placebo-kontrolliert, multizentrisch, Phase 3	Erwachsene Patienten mit NMOSD, die positiv für Anti-Aquaporin-4 (AQP4)-Antikörper sind und bei denen eine NMOSD-Diagnose gemäß den internationalen Konsenskriterien von 2015 festgestellt wurde.	Ravulizumab: (n = 58) Externer Placebo-Arm: (n = 47)	**Screening**: Bis zu 6 Wochen **Primäre Behandlungsphase**: 26 Wochen bis zu 2,5 Jahre (Patienten-individuelle Behandlungsdauer, je nach Zeitpunkt des Studienbeginns; das Ende der primären Behandlungsphase sollte erreicht sein, wenn bei 2 Patienten ein bestätigter Schub während der Studie festgestellt wurde. Da bei keinem Patienten ein bestätigter Schub auftrat, war die primäre Studienphase dann beendet, wenn alle Teilnehmer die 50. Studienwoche abgeschlossen oder zuvor abgebrochen hatten. Patienten, die	Multinational, 36 Studienzentren in 11 Ländern: Australien, Japan, Kanada, USA, Dänemark, Spanien, Deutschland, Italien, Polen, Südkorea und Vereinigtes Königreich 12/2019 – laufend	**Primärer Endpunkt:** Zeit bis zum ersten bestätigten Schub Schubrisikoreduktion (engl. relapse risk reduction, RRR) **Sekundäre Endpunkte**: Bestätigte jährliche Schubrate (engl. annualized relapse rate, ARR) Klinisch relevante Veränderung im Skalenwert des Hauser Ambulation Index (HAI) relativ zur Baseline Veränderung im Gesamtskalenwert des EQ-5D und im Skalenwert der EQ-5D VAS relativ zur Baseline

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelt verblindet/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z.B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
				eine Studiendauer von 50 Wochen erreichten, sollten so lange in der Studie verbleiben, bis alle weiteren Teilnehmer eine Studiendauer von 50 Wochen erreichten) **Long-Term Extension:** Bis zu 2 Jahre oder bis zur Zulassung von Ravulizumab, je nachdem, was zuerst eintritt **Safety Follow-up:** 8 Wochen		Klinisch relevante Verschlechterung im Expanded Disability Status Scale (EDSS) relativ zur Baseline Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen Veränderung der Ravulizumab-Serumkonzentration über die Studiendauer Veränderung der Serum-freien C5-Konzentration über die Studiendauer Vorhandensein und Titer von ADAs über die Studiendauer **Explorative Endpunkte:** Veränderung im Gesamtskalenwert des Optic Spinal Impairment Score

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelt verblindet/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z.B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
						(OSIS) relativ zur Baseline Veränderung der Sehschärfe, des Farbsehens und des Gesichtsfelds relativ zur Baseline Veränderung im Gesamtskalenwert des SF-36 relativ zur Baseline Veränderungen der Vitalparameter, EKG-Parameter und klinischen Laborwerte relativ zur Baseline Veränderung im Skalenwert des Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) relativ zur Baseline Veränderung der Werte von Biomarkern für Komplement-Dysregulation, Neuroinflammation und neuronaler

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelt verblindet/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z.B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
						Schädigung relativ zur Baseline Konzentration von NMO-Ig (AQP4 Ab) in Blut und optional CSF (Liquor, engl. cerebrospinal fluid) Dauer von Hospitalisationen; Anzahl und Typ der diagnostischen und therapeutischen Tests und Maßnahmen; Anzahl der Operationen und anderer ausgewählter Behandlungen (stationär oder ambulant)
ECU-NMO-301	RCT, doppelt verblindet, Placebo-kontrolliert, multizentrisch, Phase 3	Erwachsene Patienten, die Anti-AQP4-Antikörper-seropositv sind und bei denen eine Neuromyelitis optica (NMO) gemäß den Kriterien von 2006 oder eine NMOSD-Diagnose gemäß den Kriterien von 2007 festgestellt wurde	Eculizumab: (n = 96) Placebo: (n = 47)	**Screening:** 1 bis 6 Wochen **Randomisierte Behandlungsphase:** Patientenindividuell unterschiedlich (Time-to-Event Studie; alle Patienten verblieben bis zum Ende der Studie (engl. end of study, EOS) in der Studie.	Multinational, 70 Studienzentren in 18 Ländern: Argentinien, Australien, Dänemark, Deutschland, Hong Kong, Italien, Japan, Kroatien, Malaysia, Russland, Südkorea, Spanien,	**Primärer Endpunkt:** Zeit bis zum ersten bestätigten Schub **Sekundäre Endpunkte:** Bestätigte jährliche Schubrate (engl. annualized relapse rate, ARR)

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelt verblindet/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z.B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
		und die mindestens 2 Schübe in den letzten 12 Monate oder 3 Schübe in den letzten 24 Monaten mit mindestens einem Schub in den letzten 12 Monaten vor dem Screening erlitten.		Das EOS wurde erreicht, wenn Teilnehmer aufgrund eines Schubs die Studie abbrechen mussten, oder alle Patienten das Safety Follow-up beendeten; im Mai 2018 wurde die Studie nach dem 23. Schub beendet) **Safety Follow-up:** 8 Wochen	Tschechische Republik, Taiwan, Thailand, Türkei, Vereinigtes Königreich und USA 04/2014 – 07/2018	Klinisch relevanteVeränderung im Expanded Disability Status Scale (EDSS) relativ zur Baseline Veränderung im Modified Rankin Scale (mRS) relativ zur Baseline Veränderung der Gehfähigkeit gemessen anhand des Hauser Ambulation Index (HAI) relativ zur Baseline Veränderung im Quality of Life Health 5-dimension Questionnaire (EQ-5D) und in der visuellen Analogskala (VAS) relativ zur Baseline **Tertiäre Endpunkte:** Veränderung der Gehfähigkeit gemessen anhand des Hauser Ambulation Index (HAI) bei

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelt verblindet/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z.B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
						Patienten mit abweichendem Baselinewert Veränderung der Sehfunktion gemessen anhand der Sehkraft bei Patienten und Patienten mit abweichendem Baselinewert Veränderung im Short-Form 36 Fragebogen Version 2 (SF-36v2) relativ zur Baseline Veränderung im EDSS-Funktionssystem-Wert relativ zur Baseline **Weitere Wirksamkeits-Endpunkte:** Schwere eines Schubs gemessen anhand des Optic Spinal Impairment Score (OSIS) und Schuberholung gemessen anhand der

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelt verblindet/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z.B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
						Veränderung im EDSS **Sicherheits-Endpunkte:** Sicherheit und Verträglichkeit von Eculizumab im Vergleich mit Placebo **Pharmakokinetik und Pharmakodynamik**: Bewertung der PK- und PD-Parameter während der Induktions- und Erhaltungsphase
SAkuraSky (BN40898, SA-307JG)	RCT, doppelblind, multizentrisch, parallel, Phase 3	Patienten (12 bis 74 Jahre) mit NMOSD	Satralizumab + IST: (n = 41; AQP4-Antikörper-seropositiv n = 27) Placebo + IST: (n = 42; AQP4- AK-seropositiv n = 28)	**Doppelt verblindete Studienphase:** Behandlungsdauer jeweils bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes, anschließend Übergang in die offene Extensionsphase (Behandlung mit	Multinational, 36 Studienzentren in 11 Ländern: Deutschland, Frankreich, Italien, Japan, Polen, Spanien, Taiwan, Ukraine, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich 02/2014 – 03/2022	**Primärer Endpunkt:** Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes **Sekundäre Endpunkte:** Krankheitsschübe: Anteil schubfreier Patienten, jährliche Schubrate

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelt verblindet/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z.B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
				Satralizumab für alle Patienten). Die doppelt verblindete Studienphase begann mit dem Tag der Randomisierung und endete – je nachdem, was zuerst eintrat – am Tag des klinischen Datenschnitts, dem Tag vor dem Beginn der Behandlung in der offenen Extensionsphase, dem Ende der Studie oder, für Patienten mit fehlender Nachbeobachtung (Lost-to-follow-up), dem Tag des letzten Kontakts. **Sicherheits-Follow-up nach Behandlungsende**: 24 Wochen (48 Wochen für Jugendliche) 1. Datenschnitt (geplant: Tag des 26.		Sehschärfe (Snellen-Chart) Fatigue (FACIT-Fatigue-Score) Schmerz (VAS) Fortschreiten der Behinderung (EDSS/FSS, mRS) Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2) Subjektive Belastung von Pflegepersonen (ZBI) Verträglichkeit Pharmakokinetik Pharmakodynamik

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelt verblindet/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z.B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
				Protokoll-definierten Schubes): 06.06.2018 2. Datenschnitt (ungeplant, Sicherheits-Follow-up auf Anforderung der FDA, nur Verträglichkeit): 07.06.2019 3. Datenschnitt für Publikationszwecke (ungeplant, für die Nutzenbewertung nicht relevant). 18.02.2020		
SAkuraStar (BN40900, SA-309JG)	RCT, doppelt verblindet, multizentrisch, parallel, Phase 3	Patienten (18 bis 74 Jahre) mit NMOSD	Satralizumab: (n = 63; AQP4-Antikörper-seropositiv n = 41) Placebo: (n = 32; AQP4-Antikörper-seropositiv n = 23)	**Doppelt verblindete Studienphase:** Behandlungsdauer jeweils bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes, anschließend Übergang in die offene Extensionsphase (Behandlung mit Satralizumab für alle Patienten). Die doppelt verblindete	Multinational, 44 Studienzentren in 13 Ländern: Bulgarien, Georgien, Italien, Kanada, Kroatien, Malaysia, Polen, Rumänien, Südkorea, Taiwan, Türkei, Ukraine, USA 08/2014 – 03/2022	**Primärer Endpunkt:** Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes **Sekundäre Endpunkte:** Krankheitsschübe: Anteil schubfreier Patienten; jährliche Schubrate Sehschärfe (Snellen-Chart. LCSLC)

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelt verblindet/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z.B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
				Studienphase begann mit dem Tag der Randomisierung und endete – je nachdem, was zuerst eintrat – am Tag des klinischen Datenschnitts, dem Tag vor dem Beginn der Behandlung in der offenen Extensionsphase, dem Ende der Studie oder, für Patienten mit fehlender Nachbeobachtung (Lost-to-follow-up), dem Tag des letzten Kontakts. **Safety-Follow-upnach Behandlungsende**: 24 Wochen 1. Datenschnitt (geplant: 1,5 Jahre nach Randomisierung des letzten Patienten): 12.10.2018 2. Datenschnitt (ungeplant,		Fatigue (FACIT-Fatigue-Score) Schmerz (VAS) Fortschreiten der Behinderung (EDSS/FSS, mRS, T25W) Subjektive Belastung von Pflegepersonen (ZBI) Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2) Verträglichkeit Pharmakokinetik Pharmakodynamik

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelt verblindet/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z.B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
				Sicherheits-Follow-up auf Anforderung der FDA, nur Verträglichkeit): 07.06.2019 3. Datenschnitt für Publikationszwecke (ungeplant, für die Nutzenbewertung nicht relevant): 18.02.2020		
N-MOmentum	RCT, doppelt verblindet, parallel, multizentrisch, Phase 2/3	Erwachsene Patienten im Alter von mind. 18 Jahre mit AQP4-IgG seropositiver NMOSD mit ≥ 1 akuter NMOSD-Schub im Vorjahr oder ≥ 2 Schübe in den letzten 2 Jahren, die eine Rescue-Therapie erfordern, und ein EDSS-Wert bei der Randomisierung ≤ 7,5	Inebilizumab: (n = 174) Placebo: (n = 56) AQP-IgG-seropositive Patienten: Inebilizumab (n = 161) Placebo (n = 52)	**Randomisierte, doppelt-verblindete Behandlungsphase:** 28 Wochen	Multinational, 82 Studienzentren in 24 Ländern: Australien, Bulgarien, Kanada, Kolumbien, Tschechische Republik, Estland, Deutschland, Hongkong, Ungarn, Israel, Japan, Republik Korea, Mexiko, Republik Moldau, Neuseeland, Peru, Polen, Russland, Serbien, Südafrika, Taiwan, Thailand, Türkei und die USA	**Primärer Endpunkt:** Zeit bis zu einem AC-bestätigten NMOSD-Schub **Sekundäre Endpunkte:** Verschlechterung des EDSS-Wertes Veränderung der Niedrigkontrastsehschärfe Verringerung von aktiven MRT-Läsionen (neue Gd-anreichernde T1- oderneue/vergrößerte T2-Läsionen)

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelt verblindet/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z.B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
					01/2015 – 10/2018 (11/2020)	Reduktion der NMOSD-bedingten stationäre Krankenhausaufenthalte Jährliche NMOSD-Schubrate **Explorative Endpunkte:** SF-36v2: MCS und PCS (Mental/Physical component score) Schmerzen mittels NRS Veränderung der mRS Suizidalität (mittels C-SSRS) **Zusätzliche Analysen:** Schweregrad eines NMOSD-Schubs **Sicherheit und Verträglichkeit**

AC: Adjudication Committee; AQP4: Aquaporin-4; C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; EDSS: Expanded Disability Status Scale; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; FDA: Food and Drug Administration; FSS: Functional System Score; Gd: Gadolinium; IgG: Immunglobulin G, IST: Immunsuppressive Therapie; LCSLC: Low-Contrast Sloan Letter Chart; NMOSD: Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen; MCS: mental

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelt verblindet/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z.B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
component score; MRT: Magnetresonanztomographie; mRS: Modifizierte Rankin Skala; NRS: Numerische Bewertungsskala; PCS: physical component score; SF-36v2: Short Form 36 Health Survey Questionnaire (Version 2); T25W: Timed 25-Foot Walk Test; VAS: Visuelle Analogskala; ZBI: Zarit Burden Interview						

Tabelle 4-49: Charakterisierung der Interventionen der eingeschlossenen Studien ALXN1210-NMO-307, ECU-NMO-301, SAkuraSky, SAkuraStar und N-MOmentum

Studie	**Intervention**	**Vergleichsarm**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z.B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
ALXN1210-NMO-307	Die Patienten erhielten Ravulizumab in Form einer sterilen, konservierungsmittelfreien 10 mg/ml Lösung in Einwegflaschen. Alle Dosen, einschließlich der Initialdosis an Tag 1 und der Erhaltungsdosen ab Tag 15 und danach einmal alle 8 Wochen (q8w), wurden als intravenöse Infusion, verdünnt in 0,9 % NaCl, verabreicht. Die körpergewichtsabhängige Dosierung richteten sich nach folgendem Schema <u>Initialdosis an Tag 1:</u> ≥40 bis <60 kg: 2400 mg ≥60 bis < 100 kg: 2700 mg ≥100 kg: 3000 mg <u>Erhaltungsdosis an Tag 15 und anschließend alle 8 Wochen bis zum Ende der randomisierten Behandlungsphase</u>: ≥40 bis <60 kg: 3000 mg ≥60 bis <100 kg: 3300 mg ≥100 kg: 3600 mg **Long-term Extension Phase:** Während der langfristigen Verlängerungsphase wurden die Patienten von der 10 mg/ml Lösung auf die 100 mg/ml Lösung umgestellt. Das gewichtsabhängige	Identisch mit Vergleichsarm der Studie ECU-NMO-301	

Studie	Intervention	Vergleichsarm	*ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika* *z.B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.*
	Dosierungsschema wurde nicht verändert. **Ergänzende Dosis:** Wurde eine Plasmapherese oder Plasmaaustausch aufgrund einer klinischen Verschlechterung als Notfalltherapie durchgeführt, sollte innerhalb von 60 Minuten nach Beendigung jeder Plasmapherese/Plasmaaustausch-Sitzung eine zusätzliche Dosis der Studienmedikation (2 Ampullen, entsprechend 600 mg Ravulizumab) verabreicht werden. Wenn Plasmapherese/Plasmaaustausch an einem Tag mit regulärer Verabreichung der Studienmedikation durchgeführt wurde, erhielten die Patienten die Dosierung innerhalb von 60 Minuten nach jeder Plasmapherese/Plasmaaustausch-Sitzung.		
ECU-NMO-301	**Initialdosis:** Die Patienten erhielten 900 mg Eculizumab als intravenöse Infusion einmal wöchentlich (alle 7 ± 2 Tage) über 4 Wochen, gefolgt von 1200 mg Eculizumab. als fünfte Dosis. **Erhaltungsdosis:** Die Patienten erhielten ab der sechsten Dosis alle zwei Wochen (alle 14 ± 2 Tage) 1200 mg Eculizumab als intravenöse Infusion.	**Initialdosis:** Die Patienten erhielten ein Placebo als intravenöse Infusion einmal wöchentlich (alle 7 ± 2 Tage) über 4 Wochen, gefolgt von einer weiteren Dosis Placebo als fünfte Dosis. **Erhaltungsdosis:** Die Patienten erhielten ab der sechsten Dosis alle zwei Wochen (alle	

Studie	**Intervention**	**Vergleichsarm**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z.B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
	Ergänzende Dosis: Wurde eine Plasmapherese oder Plasmaaustausch aufgrund einer klinischen Verschlechterung als Notfalltherapie durchgeführt, sollte innerhalb von 60 Minuten nach Beendigung jeder Plasmapherese/Plasmaaustausch-Sitzung eine zusätzliche Dosis der Studienmedikation (2 Ampullen, entsprechend 600 mg Eculizumab) verabreicht werden. Wenn Plasmapherese/Plasmaaustausch an einem Tag mit regulärer Verabreichung der Studienmedikation durchgeführt wurde, erhielten die Patienten die reguläre Anzahl von Ampullen innerhalb von 60 Minuten nach jeder Plasmapherese/Plasmaaustausch-Sitzung.	14 ± 2 Tage) ein entsprechendes Placebo als intravenöse Infusion **Ergänzende Dosis:** Wurde eine Plasmapherese oder Plasmaaustausch aufgrund einer klinischen Verschlechterung als Notfalltherapie durchgeführt, wurde innerhalb von 60 Minuten nach Beendigung jeder Plasmapherese/Plasmaaustausch-Sitzung eine zusätzliche Dosis der Studienmedikation (2 Ampullen, Placebo) verabreicht. Wenn Plasmapherese/Plasmaaustausch an einem Tag mit regulärer Verabreichung der Studienmedikation durchgeführt wurde, erhielten die Patienten die reguläre Anzahl von Ampullen innerhalb von 60 Minuten nach jeder Plasmapherese/Plasmaaustausch-Sitzung.	
SAkuraSky (BN40898)	120 mg als subkutane Injektion in Woche 0, 2, 4 und dann alle vier Wochen in Kombination mit immunsuppressiver Basistherapie.	Immunsuppressive Basistherapie in Kombination mit Placebo (subkutane Injektion in Woche 0, 2, 4 und dann alle vier Wochen).	IST: Fortsetzung der stabil eingestellten Basistherapie. Die Basistherapie muss für mindestens acht Wochen vor Studienbeginn bestanden haben. • Azathioprin • MMF

Studie	**Intervention**	**Vergleichsarm**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z.B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
			• Orale Glukokortikoide • Orale Glukokortikoide + entweder Azathioprin oder MMF (nur Patienten zwischen 12 und 17 Jahren)
SAkuraStar (BN40900)	120 mg Satralizumab als subkutane Injektion in Woche 0, 2, 4 und dann alle vier Wochen.	Verabreichung eines Placebos als subkutane Injektion in Woche 0, 2, 4 und dann alle vier Wochen.	Keine IST im Behandlungszeitraum.
N-MOmentum	300 mg Inebilizumab in einer 90-minütigen IV-Infusion über einen Infusionsapparat an Tag 1 und Tag 15.	Placebo in einer 90-minütigen IV-Infusion über einen Infusionsapparat an Tag 1 und Tag 15	Alle Patienten mussten ihre vorherige Medikation vor Tag 1 der RCP absetzen. Zur Verhinderung eines Schubs, bis sich die volle Wirkung von Inebilizumab entwickelt hat, erhielten die Patienten eine zweiwöchige Behandlung mit Glukokortikoiden (Tag 1 bis 14). Die Patienten erhielten Prednison 20 mg/Tag oder ein gleichwertiges PO-Glukokortikoid, gefolgt von einem Ausschleichungsschema von Tag 15 bis 21: • 15 mg Prednison PO an Tag 15 • 10 mg Prednison PO an Tag 16 • 7,5 mg Prednison PO an Tag 17 • 5 mg Prednison PO an den Tagen 18 und 19 • 2,5 mg Prednison PO an den Tagen 20 und 21 Während des Behandlungszeitraums wurden alle Patienten vor der Verabreichung der Studienmedikation an den Tagen 1 und 15 vorbehandelt mit IV Methylprednisolon (80-125 mg oder gleichwertiges Glukokortikoid), PO Diphenhydramin (25-50 mg oder äquivalentes Antihistaminikum) und PO Paracetamol (Paracetamol; 500-650 mg) prophylaktisch, um das Risiko von infusionsbedingten Reaktionen zu verringern.
IST: Immunsuppressive Therapie; IV: intravenös; MMF: Mycophenolat-Mofetil; PO: orale Verabreichung; q8w: alle 8 Wochen			

ALXN1210-NMO-307

Tabelle 4-50: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demographische Charakteristika zur Baseline) – Studie ALXN1210-NMO-307 mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Studie ECU-NMO-301 mit dem externen Placebo-Arm (FAS)

Studie **Gruppe**	**ALXN1210-NMO-307**	**ECU-NMO-301**
	Ravulizumab **(N = 58)**	**Placebo** **(N = 47)**
Geschlecht; n (%)		
Männlich	6 (10,3)	5 (10,6)
Weiblich	52 (89,7)	42 (89,4)
Region; n (%)		
Amerika	21 (36,2)	15 (31,9)
Europa	17 (29,3)	19 (40,4)
Asien-pazifisch	20 (34,5)	13 (27,7)
Ethnizität; n (%)		
Hispanisch oder Latino	9 (15,5)	3 (6,4)
Nicht Hispanisch oder Latino	45 (77,6)	41 (87,2)
Nicht berichtet	4 (6,9)	1 (2,1)
Unbekannt	0 (0,0)	2 (4,3)
Ethnischer Hintergrund; n (%)		
Weiß	29 (50,0)	24 (51,1)
Asiatisch	21 (36,2)	15 (31,9)
Schwarz oder Afroamerikanisch	6 (10,3)	8 (17,0)
Unbekannt	2 (3,4)	0 (0,0)
Ist der Patient japanischer Abstammung? n (%)		
Ja	9 (15,5)	5 (10,6)
Nein	49 (84,5)	42 (89,4)
Alter zum Zeitpunkt der ersten Infusion (Jahre)		
Mittelwert (SD)	47,4 (13,84)	45,0 (13,29)
Median	46,0	44,0
Min; Max	18; 74	21; 75
Körpergewicht zur Baseline (kg)		
Mittelwert (SD)	69,85 (19,34)	69,65 (16,44)
Median	63,80	67,00
Min; Max	41,0; 124,7	46,1; 116,0
BMI (kg/m^2)		

Studie **Gruppe**	**ALXN1210-NMO-307**	**ECU-NMO-301**
	Ravulizumab **(N = 58)**	**Placebo** **(N = 47)**
Mittelwert (SD)	26,68 (6,50)	25,65 (5,24)
Median	25,65	24,73
Min; Max	17,7; 45,8	17,7; 38,5
Max: Maximum; Min: Minimum; N: Gesamtanzahl an Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patienten im Analyseset; SD: Standardabweichung		

Tabelle 4-51: Charakterisierung der Studienpopulationen (Krankheitsspezifische Charakteristika zur Baseline) – Studie ALXN1210-NMO-307 mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Studie ECU-NMO-301 mit dem externen Placebo-Arm (FAS)

Studie **Gruppe**	**ALXN1210-NMO-307**	**ECU-NMO-301**
	Ravulizumab **(N = 58)**	**Placebo** **(N = 47)**
HAI-Gesamtskalenwert zur Baseline		
Mittelwert (SD)	1,2 (1,42)	2,1 (1,40)
Median	1,0	2,0
Min; Max	0; 7	0; 6
EDSS-Wert zur Baseline		
Mittelwert (SD)	3,30 (1,58)	4,26 (1,51)
Median	3,25	4,00
Min; Max	0,0; 7,0	1,0; 6,5
Alter zum Zeitpunkt des ersten Auftretens von NMOSD (Jahre)		
Mittelwert (SD)	42,3 (15,15)	38,5 (14,98)
Median	42,5	38,0
Min; Max	16; 73	12; 73
Alter zum Zeitpunkt der NMOSD-Diagnose (Jahre)		
Mittelwert (SD)	44,2 (14,48)	41,1 (14,36)
Median	44,0	42,0
Min; Max	17; 73	14; 73
Zeit zwischen dem ersten Auftreten von NMOSD und der ersten Dosis der Studienmedikation (Jahre)		
Mittelwert (SD)	5,189 (6,38)	6,601 (6,59)
Median	1,96	3,76
Min; Max	0,19; 24,49	0,51; 29,10
Zeit zwischen der NMOSD-Diagnose und der ersten Dosis der Studienmedikation (Jahre)		

Studie **Gruppe**	**ALXN1210-NMO-307**	**ECU-NMO-301**
	Ravulizumab **(N = 58)**	**Placebo** **(N = 47)**
Mittelwert (SD)	3,267 (4,36)	3,932 (4,48)
Median	0,935	2,030
Min; Max	0,08; 24,13	0,23; 23,78
Jährliche Schubrate (innerhalb von 24 Monaten vor Screening)		
Mittelwert (SD)	1,87 (1,59)	2,07 (1,04)
Median	1,44	1,92
Min; Max	0,5; 6,9	1,0; 6,4
Art der Schübe 24 Monate vor dem Screening; n (%)		
Optikusneuritis	25 (43,1)	22 (46,8)
Unilateral links	13 (22,4)	10 (21,3)
Unilateral rechts	8 (13,8)	11 (23,4)
Bilateral	6 (10,3)	5 (10,6)
Transverse Myelitis	34 (58,6)	42 (89,4)
Partiell	14 (24,1)	24 (51,1)
Vollständig	8 (13,8)	4 (8,5)
Partiell longitudinal extensiv	17 (29,3)	19 (40,4)
Komplett longitudinal extensiv	5 (8,6)	10 (21,3)
Hirnstamm/….-Symptome	9 (15,5)	15 (31,9)
Zerebrale Symptome	6 (10,3)	5 (10,6)
Andere Symptome	0 (0,0)	10 (21,3)
Ergänzend NMOSD-Therapie vor Studienbehandlung		
Patienten mit einer ergänzenden NMOSD-Therapie	50 (86,2)	45 (95,7)
Glukokortikoide	29 (50,0)	30 (63,8)
Azathioprin	13 (22,4)	26 (55,3)
Rituximab	21 (36,2)	20 (42,6)
Mycophenolat-Mofetil	7 (12,1)	15 (31,9)
Cyclophosphamid	0 (0,0)	5 (10,6)
Methotrexat	0 (0,0)	5 (10,6)
Cyclosporin und Tacrolimus	1 (1,7)	3 (6,4)
Mitoxantron und Cladribin	1 (1,7)	3 (6,4)
IVIg	1 (1,7)	2 (4,3)
Mizoribin	0 (0,0)	2 (4,3)

Studie Gruppe	ALXN1210-NMO-307	ECU-NMO-301
	Ravulizumab (N = 58)	**Placebo (N = 47)**
Satralizumab	1 (1,7)	0 (0,0)
Ergänzende Immunsuppressive Therapie (IST) zur Baseline nach IST-Subgruppe		
Patienten mit einer IST-Ergänzungstherapie	28 (48,3)	34 (72,3)
Nur Glukokortikoide	12 (20,7)	11 (23,4)
Azathioprin Subgruppe	7 (12,1)	13 (27,7)
Nur Azathioprin	3 (5,2)	6 (12,8)
Azathioprin + Glukokortikoide	4 (6,9)	7 (14,9)
Mycophenolat-Mofetil Subgruppe	6 (10,3)	8 (17,0)
Nur Mycophenolat-Mofetil	2 (3,4)	5 (10,6)
Mycophenolat-Mofetil + Glukokortikoide	4 (6,9)	3 (6,4)
Andere IST	3 (5,2)	2 (4,3)
Nur andere IST	2 (3,4)	0 (0,0)
Andere IST + Glukokortikoide	1 (1,7)	2 (4,3)
Keine IST Ergänzungstherapie (Monotherapie)	30 (51,7)	13 (27,7)

EDSS: Expanded Disability Status Scale; HAI: Hauser Ambulation Index; IST: Immunsuppressive Therapie; IVIg: Intravenöses Immunglobin; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Gesamtanzahl an Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patienten im Analyseset; NMOSD: Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (Neuromyelitis optica spectrum disorders); SD: Standardabweichung

Studiendesign und Studiendurchführung

Ort der Durchführung

Die Studie ALXN1210-NMO-307 wurde in insgesamt 36 Studienzentren in 11 Ländern durchgeführt: Australien, Japan, Kanada, USA, Dänemark, Spanien, Deutschland, Italien, Polen, Südkorea und Vereinigtes Königreich.

Studienphasen

ALXN1210-NMO-307 ist eine einarmige, offene und multizentrische Phase 3-Studie zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit von Ravulizumab zur intravenösen Infusion in erwachsenen Patienten mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD). Die Studie besteht aus einer bis zu sechs Wochen langen Screening-Phase, einer anschließenden 26 Wochen bis 2,5 Jahre langen primären Behandlungsphase, einer bis zu zwei Jahre langen Extensionsphase und einem achtwöchigen Safety Follow-up.

Ein- und Ausschlusskriterien

Ein für die Studie geeignete Patientin oder Patient musste alle folgenden Einschlusskriterien erfüllen, um für diese Studie in Frage zu kommen:

1. Die Patientinnen und Patienten sollten zum Zeitpunkt der Einwilligung mindestens 18 Jahre alt sein.

2. Die Patientinnen und Patienten sollten zum Zeitpunkt des Screenings Anti-AQP4-Antikörper-seropositiv sein und eine NMOSD-Diagnose gemäß den internationalen Diagnosekriterien von 2015 erhalten haben (114). Ein historischer positiver Anti-AQP4-Antikörper-Test wurde akzeptiert, wenn dieser Test von einem akzeptierten, validierten und zellbasierten Assay von einem akkreditierten Labor durchgeführt wurde. In diesem Fall wurden die vergangenen Testergebnisse und die zugehörigen Informationen vom medizinischem Monitoring-Personal des Sponsors vor der Studienbehandlung überprüft und genehmigt werden.

3. Die Patientinnen und Patienten sollten mindestens einen Schub in den letzten zwölf Monaten vor dem Screening erlitten haben. Patientinnen und Patienten, die insgesamt nur einen Schub erlitten, erfüllen das Einschlusskriterium, wenn der Schub in den letzten zwölf Monaten aufgetreten ist.

4. Expanded Disability Status Scale (EDSS) ≤ 7

5. Patientinnen und Patienten, die an der Studie teilnahmen und unterstützende IST zur Prävention von Schüben erhalten haben (z.B. Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil, Methotrexat und Tacrolismus), in Kombination oder als Monotherapie, sollten ein stabiles Dosierungsschema von angemessener Dauer vor dem Screening anwenden, ohne dass eine Änderung der Dosis während der Dauer der Studienteilnahme erfolgte:

   - Patientinnen und Patienten, die an der Studie teilnahmen und AZA erhielten, sollten AZA seit mindestens sechs Monaten und eine stabile Dosis seit mindestens zwei Monaten vor dem Screening erhalten haben.

   - Patientinnen und Patienten, die an der Studie teilnahmen und andere IST erhielten (z.B. MMF, MTX oder TAC), sollten diese seit mindestens drei Monaten und eine stabile Dosis seit mindestens vier Wochen vor dem Screening erhalten haben.

   - Patientinnen und Patienten, die an der Studie teilnahmen und orale Glukokortikoide erhielten, sollten eine stabile Dosis seit mindestens vier Wochen vor dem Screening erhalten haben.

   - Patientinnen und Patienten, die an der Studie teilnahmen und orale Glukokortikoide mit oder ohne andere IST erhielten, sollten nicht mehr als 20 mg/Tag Prednison (oder äquivalent) vor dem Screening erhalten.

6. Impfung gegen *Neisseria meningitidis* im Zeitraum von drei Jahren vor, oder zum Zeitpunkt der Verabreichung von Ravulizumab. Patientinnen und Patienten, die weniger als zwei Wochen nach Erhalt einer Meningokokkenimpfung mit der Studienbehandlung begonnen haben, mussten bis zwei Wochen nach der Impfung geeignete prophylaktische Antibiotika erhalten.

7. Männliche und weibliche Patientinnen und Patienten waren zugelassen. Die Verwendung von Verhütungsmitteln durch Männer oder Frauen sollte mit den lokalen Vorschriften der Empfängnisverhütung der Studienorte übereinstimmen.

Männliche Patienten

Männliche Patienten sollten sich verpflichten, während des Behandlungszeitraums und mindestens acht Monate nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation eine Verhütungsmethode gemäß Studienprotokoll vorzunehmen. Samenspenden waren in dieser Zeit nicht erlaubt.

Weibliche Patienten

Eine weibliche Patientin war teilnahmeberechtigt, wenn sie nicht schwanger war, nicht gestillt hat und mindestens eine der folgenden Bedingungen zutraf:

- Patientin war nicht im gebärfähigen Alter (engl. women of childbearing potential, WOCBP)

  Oder

- War im gebärfähigen Alter und verwendete eine hochwirksame oder akzeptierte Verhütungsmethode gemäß Studienprotokoll, während des Behandlungszeitraums und für mindestens acht Monate nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation. Der Prüfer sollte die Wirksamkeit der Verhütungsmethode zur ersten Dosis des Studienmedikaments beurteilen. Eine Frau im gebärfähigen Alter musste einen negativen Serumschwangerschaftstest beim Screening und einen negativen Urinschwangerschaftstest vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation haben. Zusätzliche Anforderungen für Schwangerschaftstests während und nach der Einnahme der Studienmedikation waren im Studienprotokoll festgehalten. Der Prüfarzt war verantwortlich für die Überprüfung der Krankheitsgeschichte der Patientin, der Menstruationsanamnese und der jüngsten sexuellen Aktivitäten, um das Risiko für den Einschluss einer Frau mit einer frühen unerkannten Schwangerschaft zu verringern.

Eine Patientin oder ein Patient, der eines der folgenden Ausschlusskriterien erfüllte, kam für diese Studie nicht in Frage:

1. Patientinnen und Patienten, die in der Vergangenheit eine *N. meningitidis*-Infektion hatten.

2. Patientinnen und Patienten mit Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) (nachgewiesen durch HIV-1- oder HIV-2-Antikörper Titer).

3. Patientinnen und Patienten mit ungeklärten Infektionen in der Krankheitsgeschichte.

4. Patientinnen und Patienten, die eine aktive systemische bakterielle, virale oder fungale Infektion innerhalb von 14 Tage vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation hatten.

5. Patientinnen und Patienten mit Fieber von mindestens 38°C (100,4°F) innerhalb von 7 Tagen vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation.

6. Patientinnen und Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen murine Proteine oder gegen einen der Hilfsstoffe von Ravulizumab.

7. Jeder Gesundheitszustand, der nach Ansicht des Prüfers die Teilnahme an der Studie beeinträchtigen, ein zusätzliches Risiko für die Patientin oder den Patienten darstellen oder die Beurteilung des Patienten beeinflussen könnte.

8. Patientinnen und Patienten mit früherer oder aktueller Behandlung mit einem Komplementinhibitor.

9. Patientinnen und Patienten, die innerhalb von drei Monaten vor dem Screening mit Rituximab behandelt wurden.

10. Patientinnen und Patienten, die innerhalb von drei Monaten vor dem Screening mit Mitoxantron behandelt wurden.

11. Patientinnen und Patienten, die innerhalb von drei Wochen mit IVIg behandelt wurden.

12. Patientinnen und Patienten mit Teilnahme an einer anderen Arzneimittelstudie oder Exposition gegenüber einem Prüfpräparat innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening oder 5 Halbwertszeiten des Prüfpräparats, je nachdem, welcher Wert größer war.

13. Schwangere, Stillende oder Patienten mit Kinderwunsch während der Dauer der Studienteilnahme.

14. Patientinnen und Patienten, die aktuell mit einem biologischen Medikament behandelt wurden, welches das Immunsystem beeinflussen konnte, oder Patientinnen und Patienten, die eine solche Therapie beendet haben und 5 Halbwertszeiten des Medikaments zum Zeitpunkt des Screenings noch nicht verstrichen sind, es sei denn, im Prüfplan war etwas anderes angegeben.

15. Patientinnen und Patienten, die an der Studie PREVENT (ECU-NMO-301) teilnahmen, unabhängig von der erhaltenen Studienmedikation (Eculizumab oder Placebo).

Prüfintervention und Dosierung

Während der offenen Behandlungsphase erhielten alle Patientinnen und Patienten intravenöse Infusionen mit Ravulizumab anhand eines gewichtsabhängigen Behandlungsschemas gemäß Tabelle 4-52:

Tabelle 4-52: Gewichtsabhängiges Dosierungsschema der Prüfintervention in der Studie ALXN1210-NMO-307

	Körpergewicht	**Dosierung**
Initialdosis an Tag 1	≥ 40 bis < 60 kg	2400 mg
	≥ 60 bis < 100 kg	2700 mg
	≥ 100 kg	3000 mg
Erhaltungsdosis an Tag 15, anschließend alle 8 Wochen bis Ende der randomisierten Behandlungsphase	≥ 40 bis < 60 kg	3000 mg
	≥ 60 bis < 100 kg	3300 mg
	≥ 100 kg	3600 mg

Zeitraum und Datenschnitte

Der Studienzeitraum begann am 13. Dezember 2019 mit der ersten Patientin oder dem ersten Patienten, der randomisiert wurde. Es handelt sich um eine laufende Studie. Die Ergebnisse des Studienberichts basieren auf dem Datenschnitt vom 15. März 2022, mit der Ausnahme von den klinischen Laborwerten und Pharmakokinetik/Pharmakodynamik/ADA Werten, welche auf dem Datenschnitt vom 15. Februar 2022 basieren. Der Studienbericht erschien am 21. Juli 2022.

Analysepopulationen

- Full Analysis Set (FAS): Alle randomisierten Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Ravulizumab) erhalten hatten und mindestens eine Wirksamkeitsbewertung nach der Infusion der Studienmedikation haben.

- Per Protocol Set (PPS): Teilmenge des FAS ohne größere Protokollabweichungen während des randomisiert-kontrollierten Zeitraums. Das PPS inkludiert alle Patientinnen und Patienten die:

    - Keine gravierenden Protokollabweichungen oder Abweichungen bei den Ein- und Ausschlusskriterien, die möglicherweise die Wirksamkeit beeinträchtigt hätten, und

    - Während der primären Behandlungsphase mindestens 80 % der erforderlichen Wirkstoffdosen eingenommen hatten (z.B. bei Patientinnen und Patienten, die einen Schub erlitten, wurde jede verabreichte Dosis nach dem Schub nicht in diese Berechnung einbezogen)

- Safety Set: Alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Ravulizumab) erhalten haben.

- Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Analysis Set (PK/PD Analysis Set): Das PK/PD Analysis Set umfasst alle Patientinnen und Patienten, bei denen während der Studie pharmakokinetische und pharmakodynamische Daten erhoben wurden.

Alle 58 behandelten Patientinnen und Patienten in der Ravulizumab-Gruppe und alle 47 Patientinnen und Patienten in der Placebo-Gruppe wurden in das Full Analysis Set (FAS), das Safety Set und das PK/PD-Set aufgenommen.

Patientencharakteristika

Demographische Charakteristika zur Baseline

Eine Übersicht der demografischen Patientencharakteristika zur Baseline ist in Tabelle 4-50 dargestellt. In die Studie ALXN1210-NMO-307 waren insgesamt 58 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, von denen 6 männlich (10,3 %) und 52 weiblich (89,7 %) waren. Im externen Placebo-Arm der Studie ECU-NMO-301 (n = 47) wurde diese Geschlechterverteilung mit 5 männlichen (10,6 %) und 42 weiblichen Patienten (89,4 %) eingehalten.

Die Probanden der Studie stammten aus Europa mit 17 Patientinnen und Patienten (29,3 %), aus dem Asia-pazifischen Raum mit 20 Patientinnen und Patienten (34,5 %) und aus Amerika mit 21 Patientinnen und Patienten (36,2 %). Aus Europa stammten im externen Placebo-Arm 19 Patientinnen und Patienten (40,4 %), 15 Patientinnen und Patienten (31,9 %) aus dem amerikanischen Raum, sowie 13 Patientinnen und Patienten (27,7 %) aus dem Asia-pazifischen Raum

Die Patientinnen und Patienten in der Ravulizumab-Gruppe waren zum Großteil der Nicht-Hispanischen oder Latino Ethnizität zugehörig mit 45 Patientinnen und Patienten (77,6 %), dies traf auch auf den Placebo-Arm zu mit 41 Patientinnen und Patienten (87,2 %). Im Interventionsarm waren mit 29 Patientinnen und Patienten (50,0 %) bzw. in der Placebo-Gruppe mit 24 Patientinnen und Patienten (51,1 %) die Mehrheit der Patientinnen und Patienten weiß. 21 Patientinnen und Patienten (36,2 %) in der Ravulizumab-Gruppe und 15 Patientinnen und Patienten (31,9 %) in der Placebo-Gruppe hatten einen asiatischen Hintergrund. Im Studienarm waren 9 Patientinnen und Patienten (15,5 %) japanischer Abstammung, während in der Placebo-Gruppe 5 Patientinnen und Patienten (10,6 %) japanischer Abstammung waren.

Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der ersten Infusion lag in der Ravulizumab-Gruppe bei 47,4 Jahren (SD = 13,84; Median = 46,0) und in der Placebo-Gruppe bei 45,0 Jahren (SD = 13,29; Median = 44,0). Das mittlere Körpergewicht lag in der Ravulizumab-Gruppe bei 69,85 kg (SD = 19,34; Median = 63,80) und in der Vergleichsgruppe bei 69,65 kg (SD = 16,44; Median = 67,00). Zudem besaßen die Probanden im Versuchsarm einen durchschnittlichen BMI von 26,68 kg/m^2 (SD = 6,501; Median = 25,65) und in der Kontrollgruppe einen BMI von 25,65 kg/m^2 (SD = 5,24; Median = 24,73).

Zusammenfassend lässt sich aussagen, dass die Patientencharakteristika beider Studienarme vergleichbar waren.

Krankheitsspezifische Charakteristika

In Tabelle 4-51 wird eine Übersicht der krankheitsbezogene Patientencharakteristika zur Baseline dargestellt. In die Studie ALXN1210-NMO-307 waren insgesamt 58 Patientinnen und Patienten und in den externen Placebo-Arm 47 Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Das durchschnittliche Alter der Patientinnen und Patienten beim ersten Auftreten von NMOSD in der Ravulizumab-Gruppe lag bei 42,3 Jahren (SD = 15,55; Median = 42,50). Im externen Placebo-Arm lag das Durchschnittsalter des ersten Auftretens auf einem vergleichbaren Niveau mit 38,50 Jahren (SD = 14,98; Median = 38,00).

Im Durchschnitt lag das Alter zum Zeitpunkt der Diagnose in der Ravulizumab-Gruppe bei 44,2 Jahren (SD = 14,48; Median = 44,00) und in der Placebo-Gruppe bei 41,1 Jahren (SD = 14,36; Median = 42,00). Die Zeit zwischen dem ersten Auftreten bis zur ersten Dosis der Studienmedikation betrug in der Ravulizumab-Gruppe 5,189 Jahre (SD = 6,3762; Median = 1,96) und in der Placebo-Gruppe 6,60 Jahre (SD = 6,59; Median = 3,760).

Für Patientinnen und Patienten der Studie ALXN1210-NMO-307 lag die durchschnittliche jährliche Schubrate 24 Monate vor dem Screening bei 1,87 (SD = 1,59; Median = 1,44) und für Patientinnen und Patienten des externen Placebo-Arms bei 2,07 (SD = 1,037; Median = 1,92).

Zudem wurde die Art der NMOSD-Schübe innerhalb von 24 Monaten vor Screening erfasst. Insgesamt 25 Patientinnen und Patienten (43,1 %) in der Ravulizumab-Gruppe und 22 Patientinnen und Patienten in der Placebo-Gruppe erlitten eine ON. Bei 13 Patientinnen und Patienten (22,4 %) in der Ravulizumab-Gruppe und bei 10 Patientinnen und Patienten (21,3 %) in der Placebo-Gruppe war diese unilateral links. Unilateral rechts trat die ON entsprechend bei 8 Patientinnen und Patienten (13,8 %) bzw. bei 11 Patientinnen und Patienten (23,4 %) auf. Bilaterale ON trat bei 6 Patientinnen und Patienten (10,3 %) in der Ravulizumab-Gruppe und bei 5 Patientinnen und Patienten (10,6 %) in der Placebo-Gruppe auf.

In der Studie ALXN1210-NMO-307 erlitten 34 Patientinnen und Patienten (58,6 %) innerhalb von 24 Monaten vor dem Screening eine TM. Dabei war die TM bei 14 Patientinnen und Patienten (24,1 %) der Ravulizumab-Gruppe partiell und bei weiteren 8 Patientinnen und Patienten (13,8 %) vollständig. Eine partielle LETM erlitten in der Ravulizumab-Gruppe 17 Patientinnen und Patienten (29,3 %) und eine komplette LETM 5 Patientinnen und Patienten (8,6 %). In der Placebo-Gruppe lag die Patientenzahl für die TM bei 42 Patientinnen und Patienten (89,4 %). Partiell war diese bei 24 Patientinnen und Patienten (51,1 %), vollständig bei 4 Patientinnen und Patienten (8,5 %), partiell longitudinal extensiv bei 19 Patientinnen und Patienten (40,4 %) und komplett longitudinal extensiv bei 10 Patientinnen und Patienten (21,3 %).

In der Ravulizumab-Gruppe hatten 9 Patientinnen und Patienten (15,5 %) 24 Monate vor dem Screening Symptome am Hirnstamm. Die entsprechende Anzahl an Patientinnen und Patienten im externen Placebo-Arm lag bei 15 (31,9 %). Zerebrale Symptome traten vor dem Screening

bei 6 Patientinnen und Patienten (10,3 %) in der Ravulizumab-Gruppe und bei 5 Patientinnen und Patienten (10,6 %) in der Kontrollgruppe auf. Keine Patientin oder kein Patient der Ravulizumab-Gruppe hatte im Vorfeld andere Symptome, in der Placebo-Gruppe traten andere Symptome bei 10 Patientinnen und Patienten (21,3 %) auf.

Insgesamt erhielten 50 Patientinnen und Patienten (86,2 %) in der Studie ALXN1210-NMO-307 eine ergänzende NMOSD-Therapie vor Studienbeginn. Die ergänzende Therapie besteht aus folgenden Therapien: Glukokortikoide (29 Patientinnen und Patienten), Azathioprin (13 Patientinnen und Patienten), Rituximab (21 Patientinnen und Patienten), Mycophenolat-Mofetil (7 Patientinnen und Patienten), Cyclosporin und Tacrolimus (1 Patient), Mitoxantron und Cladribin (1 Patient), IVIg (1 Patient) und Satralizumab (1 Patient). Im Placebo-Arm der Studie ECU-NMO-301 erhielten 45 Patientinnen und Patienten (95,7 %) vor Studienbeginn eine ergänzende NMOSD Therapie, die sich wie folgt zusammensetzt: Glukokortikoide (30 Patientinnen und Patienten), Azathioprin (26 Patientinnen und Patienten), Rituximab (20 Patientinnen und Patienten), Mycophenolat-Mofetil (15 Patientinnen und Patienten), Methotrexat (5 Patientinnen und Patienten), Cyclophosphamid (5 Patientinnen und Patienten), Cyclosporin und Tacrolimus (3 Patientinnen und Patienten), Mitoxantron und Cladribin (3 Patientinnen und Patienten), IVIg (2 Patientinnen und Patienten) und Mizoribin (2 Patientinnen und Patienten).

Der Hauser Ambulation Index (HAI) betrug zur Baseline durchschnittlich 1,2 (SD = 1,42; Median = 1,0) in der Behandlungsgruppe und 2,1 (SD = 1,40; Median = 2,0) in der Placebo-Gruppe. Zur Baseline betrug der Expanded Disability Status Scale (EDSS) Wert in der Studie ALXN1210-NMO-307 3,30 (SD = 1,584; Median = 3,25) und in der externen Kontrollgruppe der Studie ECU-NMO-301 4,26 (SD = 1,510; Median = 4,00).

Insgesamt 28 Patientinnen und Patienten (48,3 %) in der Ravulizumab-Gruppe erhielten eine ergänzende immunsuppressive Therapie zur Baseline, 12 Patientinnen und Patienten (20,7 %) davon eine alleinige Therapie mit Glukokortikoiden, 7 Patientinnen und Patienten (12,1 %) eine Therapie mit Azathioprin (allein oder mit Glukokortikoiden), 6 Patientinnen und Patienten (10,3 %) eine Therapie mit Mycophenolat-Mofetil (allein oder mit Glukokortikoiden) und 3 Patientinnen und Patienten (5,2 %) eine Therapie mit anderen Immunsuppressiva. Keine ergänzende Monotherapie mit Immunsuppressiva lag zur Baseline bei 30 Patientinnen und Patienten (51,7 %) vor. Im externen Placebo-Arm erhielten insgesamt 34 Patientinnen und Patienten (72,3 %) eine ergänzende immunsuppressive Therapie. 11 Patientinnen und Patienten (23,4 %) bekamen eine Monotherapie mit Glukokortikoiden, 13 Patientinnen und Patienten (27,7 %) eine Azathioprin-Therapie (Monotherapie oder mit Glukokortikoiden), 8 Patientinnen und Patienten (17,0 %) Mycophenolat-Mofetil (Monotherapie oder mit Glukokortikoiden) und 2 Patientinnen und Patienten (4,3 %) eine andere suppressive Therapie mit Glukokortikoiden. Keine ergänzende Monotherapie mit Immunsuppressiva zur Baseline lag bei 13 Patientinnen und Patienten (27,7 %) vor.

Zusammenfassend waren die krankheitsbezogenen Patientencharakteristika beider Studienarme zur Baseline vergleichbar.

Patientenrelevante Endpunkte

Um die Sicherheit, Verträglichkeit und klinische Wirksamkeit von Ravulizumab zu bewerten, wurden folgende Endpunkte erhoben:

Mortalität

- Die Mortalität wurde im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben.

Morbidität

- NMOSD-Schübe anhand der Zeit bis zum ersten bestätigten Schub und der Schubrisikoreduktion (RRR) (engl. relapse risk reduction, RRR)
- Bestätigte jährliche Schubrate (engl. annualized relapse rate, ARR)
- Veränderung der Gehfähigkeit anhand des Hauser Ambulation Index (HAI)
    - Veränderung der Gehfähigkeit relativ zur Baseline
    - Klinisch relevante Veränderung im Skalenwert des HAI relativ zur Baseline
- Schweregrad und Fortschreiten der Erkrankung anhand des EDSS
    - Beobachtete Werte und Veränderung relativ zur Baseline
    - Klinisch relevante Verschlechterung im EDSS relativ zur Baseline
- Sehvermögen
    - Veränderung der Sehschärfe anhand der Landolt C Ringtafel
- Schwere von Schüben anhand des Optic Spinal Impairment Score (OSIS)
    - Zusammenfassung des Schweregrads des Schubes nach Patientinnen und Patienten
- Hospitalisierungen
- Allgemeiner Gesundheitszustand anhand der visuellen Analogskala des European Quality of Life 5-Dimensions (EQ-5D VAS)
    - Patientenanteil mit einer Verbesserung im Skalenwert der EQ-5D VAS
    - Veränderung im Skalenwert des EQ-5D VAS relativ zur Baseline

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Short Form 36 Version 2 (SF-36v2)

- Veränderung im physischen und psychischen Komponentenwert des SF-36v2 relativ zur Baseline

- Patientenanteil mit einer Verbesserung im physischen und psychischen Komponentenwert des SF 36v2

Sicherheit

- Inzidenz von Unerwünschten Ereignissen, schweren Unerwünschten Ereignissen und Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignissen
- Immunogenität (gegen den Wirkstoff oder das Arzneimittel gerichtete Antikörper, engl. anti drug antibodies, ADA)
- Veränderung im Skalenwert des Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) relativ zur Baseline

PK/PD Parameter

- Pharmakokinetik (PK) Parameter: Maximale Serumkonzentration und Serumkonzentration von Ravulizumab am Ende eines Dosierungsintervalls
- Pharmakodynamik (PD) Parameter: Serumkonzentration von freiem Komplementfaktor C5

ECU-NMO-301

Tabelle 4-53: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demographische Charakteristika zur Baseline) –Studie ECU-NMO-301

Studie **Gruppe**	**ECU-NMO-301**		
	Eculizumab **(N = 96)**	**Placebo** **(N = 47)**	**Gesamt** **(N = 143)**
Geschlecht; n (%)			
Männlich	8 (8,3)	5 (10,6)	13 (9,1)
Weiblich	88 (91,7)	42 (89,4)	130 (90,9)
Region; n (%)			
Amerika	29 (30,2)	15 (31,9)	44 (30,8)
Europa	32 (33,3)	19 (40,4)	51 (35,7)
Asien-pazifisch	35 (36,5)	13 (27,7)	48 (33,6)
Ethnizität; n (%)			
Hispanisch oder Latino	3 (6,4)	13 (13,5)	16 (11,2)
Nicht Hispanisch oder Latino	41 (87,2)	78 (81,3)	119 (83,2)
Nicht berichtet	1 (2,1)	4 (4,2)	5 (3,5)
Unbekannt	2 (4,3)	1 (1,0)	3 (2,1)

Studie Gruppe	ECU-NMO-301		
	Eculizumab (N = 96)	**Placebo (N = 47)**	**Gesamt (N = 143)**
Ethnischer Hintergrund; n (%)			
Weiß	46 (47,9)	24 (51,1)	70 (49,0)
Asiatisch	37 (38,5)	15 (31,9)	52 (36,4)
Schwarz oder Afroamerikanisch	9 (9,4)	8 (17,0)	17 (11,9)
Andere oder unbekannt	4 (4,2)	0	4 (2,8)
Ist der Patient japanischer Abstammung?			
Ja	9 (9,4)	5 (10,6)	14 (9,8)
Nein	87 (90,6)	42 (89,4)	129 (90,2)
Alter zum Zeitpunkt der ersten Infusion (Jahre)			
Mittelwert (SD)	43,9 (13,32)	45,0 (13,29)	44,3 (13,27)
Median	45,0	44,0	45,0
Min; Max	19; 70	21; 75	19; 75
Körpergewicht (kg)			
Mittelwert (SD)	68,39 (20,25)	69,65 (16,44)	68,80 (19,03)
Median	64,50	67,00	64,80
Min; Max	37,4; 127,9	46,1; 116,0	37,4; 127,9
BMI (kg/m^2)			
Mean (SD)	25,79 (7,01)	25,65 (5,24)	25,74 (6,46)
Median	24,68	24,73	24,73
Min; Max	15,4; 49,0	17,7; 38,5	15,4; 49,0

Max: Maximum; Min: Minimum; N: Gesamtanzahl an Patientinnen und Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patientinnen und Patienten im Analyseset; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-54: Charakterisierung der Studienpopulationen (Krankheitsspezifische Charakteristika zur Baseline) – Studie ECU-NMO-301

Studie Gruppe	ECU-NMO-301		
	Eculizumab (N = 96)	**Placebo (N = 47)**	**Gesamt (N = 143)**
HAI-Gesamtskalenwert zur Baseline			
Mittelwert (SD)	2,4 (2,17)	2,1 (1,40)	2,3 (1,95)
Median	2,0	2,0	2,0
Min; Max	0; 8	0; 6	0; 8
EDSS-Wert zur Baseline			
Mittelwert (SD)	4,15 (1,65)	4,26 (1,51)	4,18 (1,60)

Studie **Gruppe**	**ECU-NMO-301**		
	Eculizumab **(N = 96)**	**Placebo** **(N = 47)**	**Gesamt** **(N = 143)**
Median	4,00	4,00	4,00
Min; Max	1,0; 7,0	1,0; 6,5	1,0; 7,0
Alter zum Zeitpunkt des ersten Auftretens von NMOSD (Jahre)			
Mittelwert (SD)	35,8 (14,03)	38,5 (14,98)	36,6 (14,35)
Median	35,5	38,0	36,0
Min; Max	5; 66	12; 73	5; 73
Alter zum Zeitpunkt der NMOSD-Diagnose (Jahre)			
Mittelwert (SD)	40,6 (14,00)	41,1 (14,36)	40,8 (14,07)
Median	40,0	42,0	41,0
Min; Max	15; 67	14; 73	14; 73
Zeit zwischen dem ersten Auftreten von NMOSD und der ersten Dosis der Studienmedikation (Jahre)			
Mittelwert (SD)	8,16 (8,58)	6,60 (6,59)	7,65 (7,99)
Median	5,03	3,76	4,80
Min; Max	0,41; 44,85	0,51; 29,10	0,41; 44,85
NMOSD-gruppiertes erstmaliges Auftreten, n (%)			
Optikusneuritis	41 (42,7)	17 (36,2)	58 (40,6)
Transverse Myelitis	36 (37,5)	21 (44,7)	57 (39,9)
Optikusneuritis und Transverse Myelitis	12 (12,5)	2 (4,3)	14 (9,8)
Area-postrema-Syndrom	13 (13,5)	8 (17,0)	21 (14,7)
Andere	5 (5,2)	1 (2,1)	6 (4,2)
NMOSD-Diagnose			
Eindeutige Neuromyelitis optica	69 (71,9)	38 (80,9)	107 (74,8)
NMO-Spektrumerkrankung	27 (28,1)	9 (19,1)	36 (25,2)
Longitudinale extensive transverse Myelitis	14 (14,6)	5 (10,6)	19 (13,3)
Optikusneuritis	8 (8,3)	2 (4,3)	10 (7,0)
Optikusneuritis oder longitudinale extensive transverse Myelitis zusammen mit systemischer Autoimmunerkrankung	3 (3,1)	1 (2,1)	4 (2,8)
Opikusneuritis oder transverse Myelitis in Verbindung mit für	1 (1,0)	1 (2,1)	2 (1,4)

Studie **Gruppe**	**ECU-NMO-301**		
	Eculizumab **(N = 96)**	**Placebo** **(N = 47)**	**Gesamt** **(N = 143)**
NMO typischen Hirnläsionen			
Andere	1 (1,0)	0	1 (0,7)
Jährliche Schubrate (innerhalb von 24 Monaten vor Screening)			
Mittelwert (SD)	1,94 (0,90)	2,07 (1,04)	1,99 (0,94)
Median	1,85	1,92	1,92
Min; Max	1,0; 5,7	1,0; 6,4	1,0; 6,4
Art der Schübe 24 Monate vor dem Screening; n (%)			
Optikusneuritis	58 (60,4)	22 (46,8)	80 (55,9)
Unilateral links	33 (34,4)	10 (21,3)	43 (30,1)
Unilateral rechts	29 (30,2)	11 (23,4)	40 (28,0)
Bilateral	16 (16,7)	5 (10,6)	21 (14,7)
Transverse Myelitis	74 (77,1)	42 (89,4)	116 (81,1)
Partiell	45 (46,9)	24 (51,1)	69 (48,3)
Vollständig	11 (11,5)	4 (8,5)	15 (10,5)
Partiell longitudinal extensiv	31 (32,3)	19 (40,4)	50 (35,0)
Komplett longitudinal extensiv	19 (19,8)	10 (21,3)	29 (20,3)
Symptome am Hirnstamm	18 (18,8)	15 (31,9)	33 (23,1)
Zerebrale Symptome	10 (10,4)	5 (10,6)	15 (10,5)
Andere Symptome	23 (24,0)	10 (21,3)	33 (23,1)

Studie Gruppe	ECU-NMO-301		
	Eculizumab (N = 96)	**Placebo (N = 47)**	**Gesamt (N = 143)**
Wurde der Patient bei einem früheren Schub mit IST oder Immunmodulatoren behandelt?			
Ja	78 (81,3)	32 (68,1)	110 (76,9)
Nein	18 (18,8)	15 (31,9)	33 (23,1)
Akute Behandlung von Schüben innerhalb von 24 Monaten vor dem Screening			
Behandlung mit Glukokortikoiden	95 (99,0)	44 (93,6)	139 (97,2)
Hochdosierte orale Glukokortikoide	50 (52,1)	25 (53,2)	75 (52,4)
Methylprednisolon intravenös	91 (94,8)	40 (85,1)	131 (91,6)
Plasmaaustausch	50 (52,1)	17 (36,2)	67 (46,9)
IVIg	6 (6,3)	3 (6,4)	9 (6,3)
Andere	23 (24,0)	14 (29,8)	37 (25,9)
Andere Therapie[a]	27 (28,1)	19 (40,4)	46 (32,2)
Ergänzend NMOSD Therapie vor Studienbehandlung; n (%)			
Patienten mit einer ergänzenden NMOSD Therapie	88 (91,7)	45 (95,7)	133 (93,0)
Glukokortikoide	68 (70,8)	30 (63,8)	98 (68,5)
Azathioprin	61 (63,5)	26 (55,3)	87 (60,8)
Rituximab	26 (27,1)	20 (42,6)	46 (32,2)
Mycophenolat-Mofetil	27 (28,1)	15 (31,9)	42 (29,4)
Cyclophosphamid	8 (8,3)	5 (10,6)	13 (9,1)
Methotrexat	4 (4,2)	5 (10,6)	9 (6,3)
Cyclosporin und Tacrolimus	3 (3,1)	3 (6,4)	6 (4,2)
Mitoxantron und Cladribin	3 (3,1)	3 (6,4)	6 (4,2)
IVIg	2 (2,1)	2 (4,3)	4 (2,8)
Mizoribin	1 (1,0)	2 (4,3)	3 (2,1)
Tocilizumab	2 (2,1)	0	2 (1,4)
Ergänzende Immunsuppressive Therapie (IST) zur Baseline nach IST Supgruppe; n (%)			
Nur Glukokortikoide	16 (16,7)	11 (23,4)	27 (18,9)
Azathioprin Subgruppe	37 (38,5)	13 (27,7)	50 (35,0)
Nur Azathioprin	8 (8,3)	6 (12,8)	14 (9,8)
Azathioprin + Glukokortikoide	29 (30,2)	7 (14,9)	36 (25,2)

Studie Gruppe	ECU-NMO-301		
	Eculizumab (N = 96)	**Placebo (N = 47)**	**Gesamt (N = 143)**
Mycophenolat-Mofetil Subgruppe	17 (17,7)	8 (17,0)	25 (17,5)
Nur Mycophenolat-Mofetil	10 (10,4)	5 (10,6)	15 (10,5)
Mycophenolat-Mofetil + Glukokortikoide	7 (7,3)	3 (6,4)	10 (7,0)
Andere IST	5 (5,2)	2 (4,3)	7 (4,9)
Nur andere IST	1 (1,0)	0	1 (0,7)
Andere IST + Glukokortikoide	4 (4,2)	2 (4,3)	6 (4,2)
Keine IST Ergänzungstherapie (Monotherapie)	21 (21,9)	13 (27,7)	34 (23,8)

a: Zu den sonstigen Therapien gehören Physiotherapie, Ergotherapie, Logopädie und andere.

EDSS: Expanded Disability Status Scale; HAI: Hauser Ambulation Index; IST: Immunsuppressive Therapie; IVIg: Intravenöses Immunglobin; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Gesamtanzahl an Patientinnen und Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patientinnen und Patienten im Analyseset; NMOSD: Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (Neuromyelitis optica spectrum disorders); SD: Standardabweichung

Studiendesign und Studiendurchführung

Ort der Durchführung

Die Studie ECU-NMO-301 wurde in insgesamt 70 Studienzentren in 18 Ländern durchgeführt: Argentinien, Australien, Dänemark, Deutschland, Hong Kong, Italien, Japan, Kroatien, Malaysia, Russland, Südkorea, Spanien, Tschechische Republik, Taiwan, Thailand, Türkei, Vereinigtes Königreich und USA.

Studienphasen

ECU-NMO-301 ist eine randomisierte, Placebo-kontrollierte und multizentrische Phase 3-Studie zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit von Eculizumab zur intravenösen Infusion in Patientinnen und Patienten mit NMOSD. Die Studie besteht aus einer bis zu sechs Wochen langen Screening-Phase, einer anschließenden doppelt verblindeten Phase mit Behandlung und einem achtwöchigen Safety Follow-up.

Ein- und Ausschlusskriterien

Ein für die Studie geeignete Patientin oder geeigneter Patient musste alle folgenden Einschlusskriterien erfüllen, um für diese Studie in Frage zu kommen:

1. Männliche und weibliche Patienten sollten zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung ≥18 Jahre alt sein.

2. Die Diagnose einer NMO gemäß den Kriterien von 2006 (Wingerchuk, 2006) oder einer NMOSD gemäß den Kriterien von 2007 (Wingerchuk, 2007) sollte vorliegen.

3. Die Patientinnen und Patienten sollten Anti-aquaporin 4 (AQP4)-Antikörper-positiv sein.

4. Patientinnen und Patienten sollten mindestens 2 Schübe in den letzten zwölf Monaten oder 3 Schübe in den letzten 24 Monaten mit mindestens einem Schub in den zwölf Monaten vor dem Screening haben.

5. Expanded Disability Status Scale (EDSS) ≤ 7

6. Wenn Patientinnen und Patienten mit immunsuppressiven Therapien zur Schub-Prävention an der Studie teilnahmen, sollten die Patientinnen und Patienten vor dem Screening eine nach Ermessen des behandelnden Arztes konstante Erhaltungsdosis der immunsuppressiven Therapie erhalten haben und diese Dosis sollte während der Studiendauer beibehalten werden, es sei denn, die Patientin oder der Patient erlitt einen Schub.

7. Die Patientinnen und Patienten sollten eine schriftliche Einverständniserklärung abgeben.

8. Die Patientinnen und Patienten sollten imstande und willens sein, die Anforderungen der Studie zu erfüllen.

9. Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter sollten einen negativen Schwangerschaftstest vorlegen. Die Patientinnen sollten während der Studie und bis zu fünf Monate danach eine wirksame, zuverlässige und medizinisch anerkannte Verhütungsmethode anwenden.

Ein Patient, der eines der folgenden Ausschlusskriterien erfüllte, kam für diese Studie nicht in Frage:

1. Behandlung mit Rituximab innerhalb von drei Monaten vor dem Screening.

2. Behandlung mit Mitoxantron innerhalb von drei Monaten vor dem Screening.

3. Behandlung mit IVIg innerhalb von drei Wochen vor dem Screening.

4. Für Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn orale Glukokortikoide mit oder ohne anderen IST erhielten, sollte die tägliche Dosis Glukokortikoide 20 mg/Tag Prednison (oder gleichwertig) nicht überschreiten und während der Studie nicht verändert werden, es sei denn, die Patientinnen und Patienten erlitten einen Schub.

5. Schwangerschaft, Stillzeit oder Kinderwunsch während der Studiendauer.

6. Unbehandelte Meningokokken-Erkrankung.

7. Jegliche systemische bakterielle oder andere Infektion, die nach Einschätzung des Prüfarztes klinisch bedeutsam war und nicht mit geeigneten Antibiotika behandelt worden war.

8. Teilnahme an einer anderen klinischen Studie oder Exposition gegenüber einem anderen Prüfpräparat, Medizinprodukt oder Verfahren innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening.

9. Frühere Behandlung mit Eculizumab.

10. Überempfindlichkeit gegen murine Proteine oder gegen einen der Hilfsstoffe von Eculizumab.

11. Jeder Gesundheitszustand, der nach Ansicht des Prüfarztes die Teilnahme der Patientin oder des Patienten an der Studie beeinträchtigen konnte, ein zusätzliches Risiko für die Patientin oder den Patienten darstellt oder die Beurteilung der Patientin oder des Patienten beeinträchtigte.

Prüfintervention und Dosierung

Während der verblindeten RCT-Phase erhielten die Patientinnen und Patienten intravenöse Infusionen mit Eculizumab oder ein entsprechendes Placebo über etwa 35 Minuten anhand des nachfolgend beschriebenen Behandlungsschemas:

In der Induktionsphase der Studie wurde den Patientinnen und Patienten über einen Zeitraum von vier Wochen einmal wöchentlich (alle 7 ± 2 Tage) entweder eine intravenöse Infusion von 3 Ampullen Eculizumab (entspricht einer Dosis von 900 mg Eculizumab) oder einem entsprechendem Volumen Placebo verabreicht. Anschließend wurde die fünfte Dosis (Visite 6/Woche 4) auf 4 Ampullen (entspricht einer Dosis von 1200 mg Eculizumab) erhöht.

In der Erhaltungsphase wurde den Patientinnen und Patienten alle zwei Wochen eine Erhaltungsdosis von 4 Ampullen Eculizumab im Versuchsarm (entspricht einer Dosis von 1200 mg Eculizumab) oder einem entsprechenden Volumen Placebo im Vergleichsarm intravenös verabreicht.

Sollte Plasmapherese oder Plasmaaustausch zur Behandlung eines akuten Schubs eingesetzt werden, sollte den Patientinnen und Patienten innerhalb 1 bis 2 Stunden nach Ende der Plasmapherese/Plasmaaustausch-Anwendung eine zusätzliche Dosis von 2 Ampullen Eculizumab (entspricht 600 mg Eculizumab) oder einem entsprechenden Volumen Placebo intravenös verabreicht werden. Wenn Plasmapherese/Plasmaaustausch an einem Tag mit regulärer Verabreichung der Studienmedikation durchgeführt wurde, sollten die Patientinnen und Patienten die reguläre Anzahl von Ampullen innerhalb 1 bis 2 Stunden nach jeder Plasmapherese/Plasmaaustausch-Sitzung erhalten.

Zeitraum und Datenschnitte

Der Studienzeitraum begann am 11. April 2014 mit der ersten Patientin oder dem ersten Patienten, der randomisiert wurde und endete am 17. Juli 2018 mit der letzten Patientin oder dem letzten Patienten, der die Studie abschloss. Die primäre Analyse umfasste die doppelt verblindete Behandlungsphase für alle Patientinnen und Patienten, die an der Studie teilnahmen. Der Studienbericht erschien am 14. November 2018.

Analysepopulationen

Full Analysis Set (FAS): Alle randomisierten Patientinnen und Patienten die mindestens eine Dosis der Studienmedikation, randomisiert nach Behandlungsarm (Eculizumab oder Placebo), erhalten hatten und mindestens eine Wirksamkeitsbewertung nach der Infusion der Studienmedikation haben. Alle primären, sekundären oder tertiären Endpunkte und weitere Wirksamkeitsanalysen wurden für das FAS analysiert.

Per Protocol Set (PPS): Teilmenge des FAS ohne größere Protokollabweichungen während des randomisiert-kontrollierten Zeitraums. Das PPS inkludiert alle Patientinnen und Patienten die:

- Keine gravierenden Protokollabweichungen oder Abweichungen bei den Ein- und Ausschlusskriterien, die möglicherweise die Wirksamkeit beeinträchtigt hätten, und
- Während der doppelblinden Behandlungsphase mindestens 80 % der erforderlichen Wirkstoffdosen eingenommen (z.B. bei Patientinnen und Patienten, die einen Schub erlitten, wurde jede verabreichte Dosis nach dem Schub nicht in diese Berechnung einbezogen)

Safety Set: Alle Analysen bezüglich Sicherheit wurden für das Safety Set durchgeführt. Alle Patientinnen und Patienten die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation (Eculizumab oder Placebo) erhalten haben. Die Sicherheit wurde bezüglich der jeweiligen Studienarme bewertet.

Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Set (PK/PD Analysis Set): Alle pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Analysen wurden anhand des PK/PD Analysis Sets durchgeführt. Das PK/PD Analysis Set umfasste alle Patientinnen und Patienten, bei denen während der Studie pharmakokinetische und pharmakodynamische Daten erhoben wurden.

Alle 143 Patientinnen und Patienten, die randomisiert wurden, wurden behandelt und sind sowohl im FAS als auch im SS enthalten. 90 Patientinnen und Patienten (93,8 %) in der Eculizumab-Gruppe und 44 Patientinnen und Patienten (93,6 %) in der Placebo-Gruppe wurden in das PPS aufgenommen.

Patientencharakteristika

Demographische Charakteristika zur Baseline

Eine Übersicht der demografischen Patientencharakteristika zur Baseline ist in Tabelle 4-53 dargestellt. In die Studie ECU-NMO-301 waren insgesamt 143 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, von denen 13 männlich (9,1 %) und 130 weiblich (90,9 %) waren. Diese

Geschlechterverteilung wurde ebenfalls in der Eculizumab-Gruppe mit 8 männlichen (8,3 %) und 88 weiblichen Patienten (91,7 %) und in der Placebo-Gruppe mit 5 männlichen Patienten (10,6 %) bzw. 42 weiblichen Patienten (89,4 %) eingehalten.

Die Probanden der Studie stammten aus Europa mit 51 Patientinnen und Patienten (35,7 %), aus dem Asia-pazifischen Raum mit 48 Patientinnen und Patienten (33,6 %) und aus Amerika mit 44 Patientinnen und Patienten (30,8 %). Im Versuchsarm stammten 32 Patientinnen und Patienten (33,3 %) aus Europa, 35 Patientinnen und Patienten (36,5 %) aus dem Asia-pazifischen Raum und 29 Patientinnen und Patienten (30,2 %) aus Amerika. In der Placebo-Gruppe war die entsprechende Verteilung wie folgt: 19 Patientinnen und Patienten (40,4 %) aus Europa, 13 Patientinnen und Patienten (27,7 %) aus dem Asia-pazifischen Raum und 15 Patientinnen und Patienten (31,9 %) aus Amerika.

Die Patientinnen und Patienten in der Eculizumab-Gruppe waren zum Großteil der Nicht-Hispanischen oder Latino Ethnizität zugehörig mit 78 Patientinnen und Patienten (81,3 %), dies traf auch auf den Placebo-Arm mit 41 Patientinnen und Patienten (87,2 %) zu. Im Versuchsarm hatten 13 Patientinnen und Patienten (13,5 %) einen hispanischen oder latino-Hintergrund, bei 4 Patientinnen und Patienten (4,2 %) wurde die Ethnizität nicht berichtet und bei einer Patientin oder einem Patienten (1,0 %) unbekannt. Die entsprechende Verteilung in der Placebo-Gruppe war wie folgt: 3 Patientinnen und Patienten (6,4 %) mit hispanisch oder latino-Hintergrund, bei einer Patientin oder einem und Patienten (2,1 %) nicht berichtet und bei zwei Patientinnen und Patienten (4,3 %) unbekannt.

In der Interventionsgruppe waren 37 asiatische Studienteilnehmenden (38,5 %), 9 schwarze oder afroamerikanische Patientinnen und Patienten (9,4 %), 46 weiße Patientinnen und Patienten (47,9 %) und 4 Patientinnen und Patienten (4,2 %) mit einem anderen oder unbekannten Hintergrund. Für die Kontrollgruppe war die entsprechende Verteilung folgendermaßen: 15 asiatische Patientinnen und Patienten (31,9 %), 8 schwarze oder afroamerikanische Patientinnen und Patienten (17,0 %) und 24 weiße Patientinnen und Patienten (51,1 %). In der Eculizumab-Gruppe waren 9 Patientinnen und Patienten (9,4 %) von japanischer Abstammung und in der Placebo-Gruppe 5 Patientinnen und Patienten (10,6 %).

Das Alter zum Zeitpunkt der ersten Infusion lag in der Eculizumab-Gruppe bei durchschnittlich 43,9 Jahren (SD = 13,32; Median = 45,0) und in der Placebo-Gruppe bei 45,0 Jahren (SD = 13,29; Median = 44). Das mittlere Körpergewicht lag in der Eculizumab-Gruppe bei 68,39 kg (SD = 20,25; Median = 64,50) und in der Placebo-Gruppe bei 69,65 kg (SD = 16,44; Median = 67,00). Zudem besaßen die Probanden in der Eculizumab-Gruppe einen mittleren BMI von 25,79 kg/m^2 (SD = 7,01; Median = 24,68) und in der Placebo-Gruppe im Mittel einen BMI von 25,65 kg/m^2 (SD = 5,24; Median = 24,73).

Zusammenfassend lässt sich aussagen, dass die Patientencharakteristika beider Studienarme vergleichbar waren.

Krankheitsspezifische Charakteristika

In Tabelle 4-54 wird eine Übersicht der krankheitsbezogenen Patientencharakteristika zur Baseline dargestellt. In die Studie ECU-NMO-301 waren insgesamt 143 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, aufgeteilt in die Interventionsgruppe mit Eculizumab (n = 96) und in eine Kontrollgruppe mit Placebo (n = 47). Das durchschnittliche Alter des ersten klinischen Auftretens von NMOSD der Patientinnen und Patienten in der Eculizumab-Gruppe lag bei 35,8 Jahren (SD = 14,03; Median = 35,50). In der Placebo-Gruppe lag das Durchschnittsalter des ersten Auftretens auf einem vergleichbaren Niveau mit durchschnittlich 38,50 Jahren (SD = 14,98; Median = 38,00).

Im Durchschnitt lag das Alter zum Zeitpunkt der Diagnose in der Eculizumab-Gruppe bei 40,6 Jahren (SD = 14,00; Median = 40,00) und in der Placebo-Gruppe bei 41,1 Jahren (SD = 14,36; Median = 42,00). Die Zeit zwischen dem ersten klinischen Auftreten bis zur ersten Dosis der Studienmedikation betrug in der Eculizumab-Gruppe 8,16 Jahre (SD = 8,58; Median = 5,03) und in der Placebo-Gruppe 6,60 Jahre (SD = 6,59; Median = 3,760).

Für Patientinnen und Patienten der Studie ECU-NMO-301 lag die durchschnittliche jährliche Schubrate 24 Monate vor dem Screening bei 1,94 (SD = 0,896; Median = 1,85) und für Patientinnen und Patienten der Placebo-Gruppe bei 2,07 (SD = 1,037; Median = 1,92).

Zudem wurde die Art der NMOSD Schübe innerhalb von 24 Monaten vor Screening erfasst. Insgesamt 58 Patientinnen und Patienten (60,4 %) in der Eculizumab-Gruppe und 22 Patientinnen und Patienten (46,8 %) in der Placebo-Gruppe erlitten eine ON. Bei 33 Patientinnen und Patienten (34,4 %) in der Eculizumab-Gruppe und bei 10 Patientinnen und Patienten (21,3 %) war diese unilateral links. Unilateral rechts trat die ON entsprechend bei 29 Patientinnen und Patienten (30,2 %) und 11 Patientinnen und Patienten (23,4 %) auf. Bilaterale ON trat bei 16 Patientinnen und Patienten (16,7 %) in der Eculizumab-Gruppe und bei 5 Patientinnen und Patienten (10,6 %) in der Placebo-Gruppe auf.

In der Eculizumab-Gruppe erlitten 74 Patientinnen und Patienten (77,1 %) in der Studie ECU-NMO-301 24 Monate vor dem Screening eine TM. Dabei war die TM bei 45 Patientinnen und Patienten (46,9 %) partiell und bei 11 Patientinnen und Patienten (11,5 %) vollständig. Eine partielle LETM erlitten in der Eculizumab-Gruppe 31 Patientinnen und Patienten (32,3 %) und eine komplette LETM 19 Patientinnen und Patienten (19,8 %). In der Placebo-Gruppe lag die Patientenzahl für die TM bei 42 Patientinnen und Patienten (89,4 %). Partiell longitudinal extensiv war diese bei 24 Patientinnen und Patienten (51,1 %), vollständig bei 4 Patientinnen und Patienten (8,5 %), partiell longitudinal extensiv bei 19 Patientinnen und Patienten (40,4 %) und komplett longitudinal extensiv bei 10 Patientinnen und Patienten (21,3 %).

In der Eculizumab-Gruppe hatten 18 Patientinnen und Patienten (18,8 %) 24 Monate vor dem Screening Symptome am Hirnstamm. Die entsprechende Anzahl an Patientinnen und Patienten in der Placebo-Gruppe lag bei 15 (31,9 %). Zerebrale Symptome traten vor dem Screening bei 10 Patientinnen und Patienten (10,4 %) in der Eculizumab-Gruppe und bei 5 Patientinnen und Patienten (10,6 %) in der Kontrollgruppe auf. 23 Patientinnen und Patienten der Eculizumab-

Gruppe hatten im Vorfeld andere Symptome, in der Placebo-Gruppe traten andere Symptome bei 10 Patientinnen und Patienten (21,3 %) auf.

Insgesamt erhielten in der Interventionsgruppe 88 Patientinnen und Patienten (91,7 %) in der Studie ECU-NMO-301 eine ergänzende NMOSD Therapie vor Studienbeginn. Die ergänzende Therapie besteht aus folgenden Therapien: Glukokortikoide (68 Patientinnen und Patienten), Azathioprin (61 Patientinnen und Patienten), Rituximab (26 Patientinnen und Patienten), Mycophenolat-Mofetil (27 Patientinnen und Patienten), Cyclophosphamid (8 Patientinnen und Patienten), Methotrexat (4 Patientinnen und Patienten), Cyclosporin und Tacrolimus (3 Patientinnen und Patienten), Mitoxantron und Cladribin (3 Patientinnen und Patienten), IVIg (2 Patientinnen und Patienten), Mizorbin (1 Patient) und Tocilizumab (2 Patientinnen und Patienten). In der Placebo-Gruppe erhielten 45 Patientinnen und Patienten (95,7 %) vor Studienbeginn eine ergänzende NMOSD Therapie, die sich wie folgt zusammensetzt: Glukokortikoide (30 Patientinnen und Patienten), Azathioprin (26 Patientinnen und Patienten), Rituximab (20 Patientinnen und Patienten), Mycophenolat-Mofetil (15 Patientinnen und Patienten), Methotrexat (5 Patientinnen und Patienten), Cyclophosphamid (5 Patientinnen und Patienten), Cyclosporin und Tacrolimus (3 Patientinnen und Patienten), Mitoxantron und Cladribin (3 Patientinnen und Patienten), IVIg (2 Patienten) und Mizoribin (2 Patienten).

Insgesamt 16 Patientinnen und Patienten (16,7 %) in der Eculizumab-Gruppe erhielten eine ergänzende immunsuppressive Therapie mit Glukokortikoiden zur Baseline, 37 Patientinnen und Patienten (38,5 %) eine Therapie mit Azathioprin (allein oder mit Glukokortikoiden), 17 Patientinnen und Patienten (17,7 %) eine Therapie mit Mycophenolat-Mofetil (allein oder mit Glukokortikoiden) und 5 Patientinnen und Patienten (5,2 %) eine Therapie mit anderen Immunsuppressiva. Keine ergänzende Monotherapie mit Immunsuppressiva lag zur Baseline bei 21 Patientinnen und Patienten (21,9 %) vor. Im externen Placebo-Arm erhielten 11 Patientinnen und Patienten (23,4 %) eine Monotherapie mit Glukokortikoiden, 13 Patientinnen und Patienten (27,7 %) eine Azathioprin-Therapie (Monotherapie oder mit Glukokortikoiden), 8 Patientinnen und Patienten (17,0 %) Mycophenolat-Mofetil (Monotherapie oder mit Glukokortikoiden) und 2 Patientinnen und Patienten (4,3 %) eine andere suppressive Therapie mit Glukokortikoiden. Keine ergänzende Monotherapie mit Immunsuppressiva zur Baseline lag bei 13 Teilnehmenden (27,7 %) vor.

Der Hauser Ambulation Index (HAI) betrug zur Baseline durchschnittlich 2,4 (SD = 2,17; Median = 2,0) in der Behandlungsgruppe und 2,1 (SD = 1,40; Median = 2,0) in der Placebo-Gruppe. Zur Baseline betrug der Expanded Disability Status Scale (EDSS)-Wert in der Studie ECU-NMO-301 4,15 (SD = 1,65; Median = 4,00) und in der Kontrollgruppe 4,26 (SD = 1,51; Median = 4,00).

Zusammenfassend waren die krankheitsbezogenen Patientencharakteristika beider Studienarme zur Baseline vergleichbar.

Patientenrelevante Endpunkte

Um die Sicherheit, Verträglichkeit und klinische Wirksamkeit von Eculizumab zu bewerten, wurden folgende Endpunkte erhoben:

Mortalität

- Die Mortalität wurde im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben.

Morbidität

- NMOSD-Schübe anhand der Zeit bis zum ersten bestätigten Schub und der Schubrisikoreduktion (RRR) (engl. relapse risk reduction, RRR)
- Bestätigte jährliche Schubrate (engl. annualized relapse rate, ARR)
- Veränderung der Gehfähigkeit anhand des Hauser Ambulation Index (HAI)
    - Veränderung der Gehfähigkeit relativ zur Baseline
    - Klinisch relevante Veränderung im Skalenwert des HAI relativ zur Baseline
- Schweregrad und Fortschreiten der Erkrankung anhand des EDSS
    - Beobachtete Werte und Veränderung relativ zur Baseline
    - Klinisch relevante Verschlechterung im EDSS relativ zur Baseline
- Sehvermögen
    - Veränderung der Sehfunktion gemessen anhand der Sehkraft mittels Snellen-Sehtests
- Schwere von Schüben anhand des Optic Spinal Impairment Score (OSIS)
    - Zusammenfassung des Schweregrads des Schubes nach Patientinnen und Patienten
- Hospitalisierungen
- Allgemeiner Gesundheitszustand anhand der visuellen Analogskala des European Quality of Life 5-Dimensions (EQ-5D VAS)
    - Patientenanteil mit einer Verbesserung im Skalenwert der EQ-5D VAS
    - Veränderung im Skalenwert des EQ-5D VAS relativ zur Baseline

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Short Form 36 Version 2 (SF-36v2)
    - Veränderung im physischen und psychischen Komponentenwert des SF-36v2 relativ zur Baseline

- Patientenanteil mit einer Verbesserung im physischen und psychischen Komponentenwert des SF 36v2

Sicherheit

- Inzidenz von Unerwünschten Ereignissen, schweren Unerwünschten Ereignissen und Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignissen
- Immunogenität (gegen den Wirkstoff oder das Arzneimittel gerichtete Antikörper, engl. anti drug antibodies, ADA)
- Veränderung im Skalenwert des Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) relativ zur Baseline

SAkuraSky

Tabelle 4-55: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demographische Charakteristika zur Baseline) – Studie SAkuraSky

Studie **Gruppe**	**SAkuraSky**	
	Satralizumab + IST **(N = 27)**	**Placebo + IST** **(N = 28)**
Geschlecht, n (%)		
Männlich	0	0
Weiblich	27 (100)	28 (100)
Region, n (%)		
Europa/andere	14 (51,9)	15 (53,6)
Asien	13 (48,1)	13 (46,4)
Ethnischer Hintergrund, n (%)		
Kaukasisch	13 (48,1)	12 (42,9)
Asiatisch (japanisch)	10 (37,0)	9 (32,1)
Asiatisch (nicht japanisch)	4 (14,8)	4 (14,3)
Schwarz oder afroamerikanisch	0	2 (7,1)
Andere[b]	0	1 (3,6)
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	44,4 (15,7)	43,4 (12,9)
Median	44	45
Min; Max	13; 73	14; 65
Patienten < 18 Jahre, n (%)	1 (3,7)	2 (7,1)
Patienten ≥ 18 Jahre, n (%)	26 (96,3)	26 (92,9)
Körpergewicht zur Baseline, (kg)		
Mittelwert (SD)	59,96 (13,38)	64,61 (18,35)

Studie **Gruppe**	**SAkuraSky**	
	Satralizumab + IST **(N = 27)**	**Placebo + IST** **(N = 28)**
Median	56,4	62,1
Erstes Quartil	51,0	54,7
Drittes Quartil	59,4	72,0
Min; Max	45,3; 99,0	39,4; 140,4
Körpergewicht < Median, n (%)	16 (59,3)	11 (39,3)
Körpergewicht ≥ Median, n (%)	11 (40,7)	17 (60,7)
Körpergröße, (cm)		
Mittelwert (SD)	160,16 (8,15)	163,23 (5,99)
Median	161	164
Min; Max	146,5; 174,0	150,0; 174,0
BMI, (kg/m^2)		
Mittelwert (SD)	23,44 (5,21)	24,13 (6,03)
Median	21,64	23,07
Min; Max	17,4; 37,7	16,7; 47,9
BMI < 18,5, n (%)	2 (7,4)	2 (7,1)
BMI 18,5 bis unter 25, n (%)	17 (63,0)	19 (67,9)
BMI 25 bis unter 30, n (%)	5 (18,5)	3 (10,7)
BMI ≥ 30, n (%)	3 (11,1)	4 (14,3)

EDSS: Expanded Disability Status Score; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Gesamtanzahl an Patientinnen und Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patientinnen und Patienten im Analyseset; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-56: Charakterisierung der Studienpopulationen (Krankheitsspezifische Charakteristika zur Baseline) – Studie SAkuraSky

Studie **Gruppe**	**SAkuraStar**	
	Satralizumab + IST **(N = 27)**	**Placebo + IST** **(N = 28)**
EDSS-Wert zur Baseline		
Mittelwert (SD)	4,30 (1,58)	3,70 (1,44)
Median	4	3,5
Min; Max	1,0; 6,5	1,5; 6,5
Jährliche Schubrate[c]		
Mittelwert (SD)	1,39 (0,51)	1,41 (0,55)

Studie **Gruppe**	**SAkuraStar**	
	Satralizumab + IST **(N = 27)**	**Placebo + IST** **(N = 28)**
Median	1	1
Min; Max	1; 3	1; 3
Jährliche Schubrate 1, n (%)	14 (51,9)	15 (53,6)
Jährliche Schubrate > 1, n (%)	13 (48,1)	13 (46,4)
IST, n (%)		
Azathioprin	11 (40,7)	11 (39,3)
Mycophenolat-Mofetil	1 (3,7)	3 (10,7)
Orale Glukokortikoide	14 (51,9)	13 (46,4)
Azathioprin + orale Glukokortikoide	0	0
Mycophenolat-Mofetil + orale Glukokortikoide	1 (3,7)	1 (3,6)
Beobachtungsdauer, Tage		
Mittelwert (SD)	732,11 (519,75)	449,29 (396,23)
Median	976	281,5
EDSS: Expanded Disability Status Score; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Gesamtanzahl an Patientinnen und Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patientinnen und Patienten im Analyseset; SD: Standardabweichung		

Studiendesign und Studiendurchführung

Ort der Durchführung

Die Studie SAkuraSky wurde in insgesamt 36 Studienzentren in 11 Ländern durchgeführt: Deutschland, Frankreich, Italien, Japan, Polen, Spanien, Taiwan, Ukraine, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich.

Studienphasen

SAkuraSky ist eine randomisierte, Placebo-kontrollierte und multizentrische Phase 3-Studie zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit von Satralizumab in Kombination mit einer immunsuppressiver Basistherapie zur subkutanen Injektion in Patientinnen und Patienten mit NMOSD. Die Studie besteht aus einer ereignisgesteuerten, doppelt verblindeten Phase mit Behandlung und einem 24-wöchigen Safety Follow-up.

Ein- und Ausschlusskriterien

Ein für die Studie geeignete Patientin oder geeigneter Patient musste alle folgenden Einschlusskriterien erfüllen, um für diese Studie in Frage zu kommen:

1. NMO- oder NMOSD-Diagnose:

a. NMO gemäß den Diagnosekriterien von 2006: ON + akute Myelitis + mindestens zwei der folgenden Kriterien: Wirbelsäulenläsion über mindestens 3 Wirbelkörper oder Gehirn-MRT nicht in Übereinstimmung mit den Kriterien für Multiple Sklerose oder Nachweis von AQP4-Antikörpern.

b. NMOSD: Nachweis von AQP4- Antikörpern und entweder longitudiale Myelitis oder ON

2. Mindestens zwei dokumentierte Schübe in den letzten zwei Jahren, davon mindestens ein dokumentierter Schub in den letzten zwölf Monaten vor dem Screening.

3. EDSS-Wert: 0 bis 6,5.

4. Alter: 12 bis 74 Jahre.

5. Fähigkeit und Bereitschaft, schriftliche Teilnahmeeinwilligung abzugeben und den Anforderungen des Protokolls zu folgen.

6. Eine seit mindestens acht Wochen stabile Basistherapie als Monotherapie mit einem der folgenden Medikamente: Azathioprin; Mycophenolat-Mofetil; orale Glukokortikoide. Für Studienteilnehmende zwischen 12 und 17 Jahren waren auch folgende Kombinationen von Medikamenten erlaubt: Azathioprin + orale Glukokortikoide; MMF + orale Glukokortikoide.

Der Anteil der AQP4-Antikörper-negativen Patientinnen und Patienten war auf 30 % der Studienpopulation beschränkt. Es mussten mindestens acht jugendliche Patientinnen und Patienten (12 bis 17 Jahre) in die Studie aufgenommen werden, vier davon mussten AQP4-Antikörper-seropositiv sein.

Ein Patient, der eines der folgenden Ausschlusskriterien erfüllte, kam für diese Studie nicht in Frage:

1. Vorangegangene Behandlung mit einem IL-6-Inhibitor, Alemtuzumab, Ganzkörperbestrahlung oder Knochenmarktransplantation.

2. Vorangegangene Behandlung mit Anti-CD20, Eculizumab, Belimumab, Interferon, Natalizumab, Glatirameracetat, Fingolimod, Teriflunomid oder Dimethylfumarat innerhalb von sechs Monaten vor Studienbeginn.

3. Vorangegangene Behandlung mit Anti-CD4, Cladribin oder Mitoxantron innerhalb von zwei Jahren vor Studienbeginn.

4. Behandlung mit einem experimentellen Wirkstoff innerhalb von drei Monaten vor Studienbeginn.

5. Schwangerschaft oder Stillzeit.

6. Positiver Schwangerschaftstest oder Verweigerung, während und mindestens drei Monate nach der Behandlung verlässliche Verhütungsmethoden einzusetzen.

7. Operationen (ausgenommen kleine Eingriffe) innerhalb von vier Wochen vor Studienbeginn.

8. Hinweise auf andere demyelinisierende Erkrankungen oder progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML).

9. Hinweise auf schwerwiegende, unkontrollierte Begleiterkrankungen, welche gegen die Teilnahme sprechen könnten, wie z. B. andere Erkrankungen des Nervensystems, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, hämatologische Erkrankungen, Atemwegserkrankungen, Muskelerkrankungen, endokrinologische Erkrankungen, urologische Erkrankungen, Erkrankungen des Verdauungssystems, angeborene oder erworbene schwere Immunschwäche.

10. Eine bekannte aktive Infektion (ausgeschlossen Nagelpilz oder Karies) innerhalb von vier Wochen vor Studienbeginn.

11. Hinweise auf eine aktive chronische Hepatitis B oder C.

12. Alkohol- oder Drogenabhängigkeit in der Vorgeschichte innerhalb eines Jahres vor Studienbeginn.

13. Divertikulitis in der Vorgeschichte, wenn vom Prüfarzt als problematisch angesehen.

14. Hinweise auf eine aktive Tuberkulose.

15. Hinweise auf eine aktive interstitielle Lungenerkrankung.

16. Impfung mit einem Lebendimpfstoff innerhalb von sechs Wochen vor Studienbeginn.

17. Vorgeschichte maligner Erkrankungen innerhalb von fünf Jahren vor Studienbeginn.

18. Vorgeschichte von schwerwiegenden allergischen Reaktionen auf einen biologischen Wirkstoff.

19. Aktive Suizidgedanken innerhalb von sechs Monaten vor Studienbeginn, oder Vorgeschichte eines Selbstmordversuchs innerhalb von drei Jahren vor Studienbeginn.

20. Leukozytenzahl $< 3{,}0 \times 10^3$ /µL.

21. Absolute Neutrophilenzahl $< 2{,}0 \times 10^3$ /µL.

22. Absolute Lymphozytenzahl $< 0.5 \times 10^3$ /µL.

23. Thrombozytenzahl $< 10 \times 10^4$ /µL.

24. Aspartat-Aminotransferase (AST) oder Alanin-Aminotransferase (ALT) > 1.5 × oberer Normwert (Upper limit of normal, ULN).

Prüfintervention und Dosierung

Die Behandlung der Patientinnen und Patienten mit Satralizumab entsprach der in der Fachinformation empfohlenen Dosierung und Art der Anwendung: 120 mg als subkutane Injektion in den Wochen 0, 2, 4 und dann alle vier Wochen bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes. Im Vergleichsarm der SAkuraSky erhielten die Patientinnen und Patienten zur Verblindung anstelle von Satralizumab ein Placebo als subkutane Injektion in den Wochen 0, 2, 4 und dann alle vier Wochen.

Zeitraum und Datenschnitte

Der Datenschnitt der Studie war wie im Studienprotokoll präspezifiziert 1,5 Jahre nach Randomisierung der letzten Patientin oder des letzten Patienten (12.10.2018). Damit endete die für die Nutzenbewertung relevante doppelt verblindete Studienphase. Die Darstellung sämtlicher Wirksamkeitsendpunkte basiert auf diesem Datenschnitt.

Ein weiterer Datenschnitt, ausschließlich bezogen auf die Verträglichkeit, erfolgte am 07.06.2019 auf Anforderung der FDA im Rahmen des Zulassungsverfahrens. Die Darstellung der Verträglichkeitsendpunkte beruht auf diesem Datenschnitt. Es sind alle UE erfasst, die in der doppelt verblindeten Studienphase bis zu diesem Datenschnitt aufgetreten sind.

Ein weiterer Datenschnitt erfolgte am 18.02.2020 ausschließlich für Publikationszwecke. Dieser Datenschnitt war weder im Studienprotokoll präspezifiziert noch von einer Zulassungsbehörde gefordert und ist daher für die Nutzenbewertung nicht relevant.

Analysepopulationen

Alle randomisierten Patientinnen und Patienten beider Studienarme erhielten die ihnen zugewiesene Studienmedikation und wurden statistisch ausgewertet.

Patientencharakteristika

Demographische Charakteristika zur Baseline

Eine Übersicht der demografischen Patientencharakteristika zur Baseline ist in Tabelle 4-55 dargestellt. In die Studie SAkuraSky waren insgesamt 55 Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Unter Satralizumab in Kombination mit einer IST-Basistherapie wurden insgesamt 27 Patientinnen und Patienten behandelt, von denen alle 27 Patienten (100 %) weiblich waren. Unter Placebo plus IST-Basistherapie waren insgesamt 28 Patienten eingeschlossen, von denen 28 Patienten (100 %) weiblich waren.

Im Satralizumab-Arm stammten 14 Patientinnen (51,9 %) aus Europa/andere und 13 Patientinnen aus Asien (48,1 %). Im Vergleichsarm stammten 15 Patientinnen (53,6 %) aus Europa/andere und 13 Patientinnen (46,4 %) aus Asien.

Die Patientinnen unter Satralizumab in Kombination mit einer IST-Basistherapie waren kaukasischer Ethnizität zugehörig mit 13 Patientinnen (48,1 %), 10 Patientinnen (37,0 %) hatten einen asiatischen (japanischen) und 4 Patientinnen (14,8 %) hatten einen asiatischen (nicht japanischen) Hintergrund. In der Placebo-Gruppe hatten 12 Patientinnen (42,9 %) einen kaukasischen Hintergrund, 9 Patientinnen (32,1 %) einen asiatischen (japanischen) Hintergrund, 4 Patientinnen (14,3 %) hatten einen asiatischen (nicht japanischen) Hintergrund, 2 Patientinnen (7,1 %) waren schwarz oder hatten einen afroamerikanischen Hintergrund und 1 Patientin oder Patient (3,6 %) einen anderen Hintergrund.

Das Alter lag im Satralizumab-Arm durchschnittlich bei 44,4 Jahren (SD = 15,7; Median = 44,0) und in der Placebo-Gruppe bei 43,4 Jahren (SD = 12,9; Median = 45,0). Im Mittel waren die Patientinnen des Satralizumab-Arms 160,16 cm groß (SD = 8,15; Median = 161,00), für den Vergleichsarm lag die durchschnittliche Größe bei 163,23 cm (SD = 5,99; Median = 164,00). Das mittlere Körpergewicht lag im Satralizumab-Arm bei 59,96 kg (SD = 13,38; Median = 56,4) und im Vergleichsarm bei 64,61 kg (SD = 18,35; Median = 62,1). Zudem besaßen die Patientinnen unter Satralizumab in Kombination mit einer IST-Basistherapie im Mittel einen BMI von 23,44 kg/m^2 (SD = 5,21; Median = 21,64) und in der Placebo-Gruppe einen BMI von 24,13 kg/m^2 (SD = 6,03; Median = 23,07).

Zusammenfassend lässt sich aussagen, dass die Patientencharakteristika beider Studienarme vergleichbar waren.

Krankheitsspezifische Charakteristika

In Tabelle 4-56 wird eine Übersicht der krankheitsbezogenen Patientencharakteristika zur Baseline dargestellt.

Zu Studienbeginn betrug der Expanded Disability Status Scale (EDSS)-Wert der Patientinnen unter Satralizumab in Kombination mit einer IST-Basistherapie durchschnittlich 4,30 (SD = 1,58; Median = 4) und in der Kontrollgruppe im Mittel 3,70 (SD = 1,44; Median = 3,5).

Zudem wurde die jährliche Schubrate der Patientinnen zur Baseline, basierend auf den letzten beiden Jahren vor Screening untersucht. Im Satralizumab-Arm betrug die durchschnittliche jährliche Schubrate 1,39 (SD = 0,51; Median = 1) und in der Placebo-Gruppe 1,41 (SD = 0,55; Median = 1).

Die Patientinnen wurden zur Baseline hinsichtlich der erhaltenden immunsuppressiven Therapie untersucht. Im Satralizumab-Arm erhielten 11 Patientinnen (40,7 %) Azathioprin, 1 Patientin oder Patient (3,7 %) MMF, 14 Patientinnen orale Glukokortikoide (51,9 %) und 1 Patientin oder Patient (3,7 %) MMF in Kombination mit oralen Glukokortikoiden. In der Placebogruppe erhielten 11 Patientinnen (39,3 %) Azathioprin, 3 Patientinnen (10,7 %) MMF, 13 Patientinnen (46,4 %) orale Glukokortikoide und 1 Patientin oder Patient (3,6 %) MMF in Kombination mit oralen Glukokortikoiden.

Die durchschnittliche Beobachtungsdauer der Patientinnen lag im Satralizumab-Arm bei 732,11 Tagen (SD = 519,75; Median = 976) und in der Placebo-Gruppe bei 449,29 Tagen (SD = 396,23; Median = 281,5).

Zusammenfassend waren die krankheitsbezogenen Patientencharakteristika beider Studienarme zur Baseline vergleichbar.

Patientenrelevante Endpunkte

Um die Sicherheit, Verträglichkeit und klinische Wirksamkeit von Satralizumab zu bewerten, wurden folgende Endpunkte erhoben:

Mortalität

- Die Mortalität wurde im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben.

Morbidität

- NMOSD-Schübe anhand der Zeit bis zum ersten bestätigten Schub
- Bestätigte jährliche Schubrate (engl. annualized relapse rate, ARR)
- Schweregrad und Fortschreiten der Erkrankung anhand des EDSS
    - Beobachtete Werte und Veränderung relativ zur Baseline
    - Klinisch relevante Verschlechterung im EDSS relativ zur Baseline
- Sehvermögen
    - Veränderung der Sehfunktion gemessen anhand der Sehkraft mittels Snellen-Sehtests
- Allgemeiner Gesundheitszustand anhand der visuellen Analogskala des European Quality of Life 5-Dimensions (EQ-5D VAS)
    - Veränderung im Skalenwert des EQ-5D VAS relativ zur Baseline

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Short Form 36 Version 2 (SF-36v2)
    - Veränderung im physischen und psychischen Komponentenwert des SF-36v2 relativ zur Baseline

Sicherheit

- Inzidenz von Unerwünschten Ereignissen, schweren Unerwünschten Ereignissen und Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignissen

SAkuraStar

Tabelle 4-57: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demographische Charakteristika zur Baseline) – Studie SAkuraStar

Studie **Gruppe**	**SAkuraStar**	
	Satralizumab **(N = 41)**	**Placebo** **(N = 23)**
Geschlecht, n (%)		
Männlich	10 (24,4)	1 (4,3)
Weiblich	31 (75,6)	22 (95,7)
Region, n (%)		
Nordamerika	28 (68,3)	12 (52,2)
Europa/andere	8 (19,5)	6 (26,1)
Asien	5 (12,2)	5 (21,7)
Ethnischer Hintergrund, n (%)		
Kaukasisch	19 (46,3)	13 (56,5)
Asiatisch	7 (17,1)	6 (26,1)
Schwarz oder afroamerikanisch	11 (26,8)	3 (13,0)
Andere[b]	4 (9,8)	1 (4,3)
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	46,0 (12,0)	40,1 (11,5)
Median	47	43
Min; Max	22; 70	20; 56
Körpergewicht zur Baseline, (kg)		
Mittelwert (SD)	76,60 (22,77)	67,13 (17,49)
Median	75	67,2
Erstes Quartil	62	53,5
Drittes Quartil	83,8	75
Min; Max	46,0; 151,0	42,1; 117,3
Körpergewicht < Median, n (%)	19 (46,3)	15 (65,2)
Körpergewicht ≥ Median, n (%)	22 (53,7)	8 (34,8)
Körpergröße, (cm)		
Mittelwert (SD)	164,42 (8,30)	163,80 (6,16)
Median	165,05	162
Min; Max	152,4; 185,4	154,9; 182,0
BMI, (kg/m^2)		
Mittelwert (SD)	28,46 (8,91)	24,92 (6,03)

Studie Gruppe	SAkuraStar	
	Satralizumab (N = 41)	**Placebo (N = 23)**
Median	27,16	24,27
Min; Max	18,0; 62,2	17,5; 44,1
BMI < 18,5, n (%)	1 (2,5)	2 (8,7)
BMI 18,5 bis unter 25, n (%)	16 (40,0)	12 (52,2)
BMI 25 bis unter 30, n (%)	11 (27,5)	6 (26,1)
BMI ≥ 30, n (%)	12 (30,0)	3 (13,0)
a: umfasst indigene Völker Amerikas und Alaskas, indigene Bevölkerung Hawaiis oder sonstiger pazifischer Inseln, andere. BMI: Body Mass Index; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Gesamtanzahl an Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patienten im Analyseset; NMOSD: Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (Neuromyelitis optica spectrum disorders); SD: Standardabweichung		

Tabelle 4-58: Charakterisierung der Studienpopulationen (Krankheitsspezifische Charakteristika zur Baseline) – Studie SAkuraStar

Studie Gruppe	SAkuraStar	
	Satralizumab (N = 41)	**Placebo (N = 23)**
EDSS-Wert zur Baseline		
Mittelwert (SD)	4,02 (1,50)	3,43 (1,55)
Median	4	3,5
Min; Max	1,5; 6,5	1; 6,5
Vorangegangene Therapie zur Prävention eines Schubes innerhalb von 12 Monaten vor Studienbegginn, n (%)		
B-Zell-Depletion	5 (12,2)	4 (17,4)
Immunsuppressiva/andere	36 (87,8)	19 (82,6)
Art des letzten Schubes innerhalb von 12 Monaten vor Studienbeginn, n (%)		
Erster Schub	5 (12,2)	4 (17,4)
Wiederkehrender Schub	26 (87,8)	19 (82,6)
Beobachtungsdauer, Tage		
Mittelwert (SD)	715,93 (363,37)	424,78 (379,88)
Median	677	421
EDSS: Expanded Disability Status Score; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Gesamtanzahl an Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patienten im Analyseset; SD: Standardabweichung		

Studiendesign und Studiendurchführung

Ort der Durchführung

Die Studie SAkuraStar wurde in insgesamt 44 Studienzentren in 13 Ländern durchgeführt: Bulgarien, Georgien, Italien, Kanada, Kroatien, Malaysia, Polen, Rumänien, Südkorea, Taiwan, Türkei, Ukraine und USA.

Studienphasen

SAkuraStar ist eine randomisierte, Placebo-kontrollierte und multizentrische Phase 3-Studie zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit von Satralizumab zur subkutanen Injektion in Patientinnen und Patienten mit NMOSD. Die Studie besteht aus einer ereignisgesteuerten, doppelt verblindeten Phase mit Behandlung und einem 24-wöchigen Safety Follow-up.

Ein- und Ausschlusskriterien

Ein für die Studie geeignete Patientin oder geeigneter Patient musste alle folgenden Einschlusskriterien erfüllen, um für diese Studie in Frage zu kommen:

1. NMO- oder NMOSD-Diagnose:
    a. NMO gemäß den Diagnosekriterien von 2006: ON + akute Myelitis + mindestens zwei der folgenden Kriterien: Wirbelsäulenläsion über mindestens 3 Wirbelkörper oder Gehirn-MRT nicht in Übereinstimmung mit den Kriterien für MS oder Nachweis von AQP4-Antikörpern
    b. NMOSD: Nachweis von AQP4-Antikörpern und entweder longitudiale Myelitis oder ON
2. Mindestens ein dokumentierter Schub in den letzten zwölf Monaten vor dem Screening.
3. EDSS-Wert: 0 bis 6,5.
4. Alter: 18 bis 74 Jahre.

Patientinnen und Patienten, die seronegativ für AQP4 sind, durften maximal 30 % der Studienpopulation ausmachen.

Ein Patient, der eines der folgenden Ausschlusskriterien erfüllte, kam für diese Studie nicht in Frage:

1. Auftreten eines Schubes (auch erster Schub) innerhalb der letzten 30 Tage vor Studienbeginn.
2. Vorangegangene Behandlung mit einem IL-6-Inhibitor, Alemtuzumab, Ganzkörperbestrahlung oder Knochenmarktransplantation.

3. Vorangegangene Behandlung mit Anti-CD20, Eculizumab, einem monoklonalen Antikörper zur Stimulation von gegen B-Zellen gerichteten Lymphozyten (z.B. Belimumab) oder einer anderen Behandlung, die zur Prävention eines MS-Schubes eingesetzt wird (z.B. Interferon, Natalizumab, Glatirameracetat, Fingolimod, Teriflunomid oder Dimethylfumarat), innerhalb von sechs Monaten vor Studienbeginn.

4. Vorangegangene Behandlung mit Anti-CD4, Cladribin, Cyclosphosphamid oder Mitoxantron innerhalb von zwei Jahren vor Studienbeginn.

5. Behandlung mit einem experimentellen Wirkstoff innerhalb von drei Monaten vor Studienbeginn.

6. Schwangerschaft oder Stillzeit.

7. Positiver Schwangerschaftstest oder Verweigerung, während und mindestens drei Monate nach der Behandlung verlässliche Verhütungsmethoden einzusetzen.

8. Operationen (ausgenommen kleine Eingriffe) innerhalb von vier Wochen vor Studienbeginn.

9. Hinweise auf andere demyelinisierende Erkrankungen oder PML.

10. Hinweise auf schwerwiegende, unkontrollierte Begleiterkrankungen, welche gegen die Teilnahme sprechen könnten, wie z. B. andere Erkrankungen des Nervensystems, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, hämatologische Erkrankungen, Atemwegserkrankungen, Muskelerkrankungen, endokrinologische Erkrankungen, urologische Erkrankungen, Erkrankungen des Verdauungssystems, angeborene oder erworbene schwere Immunschwäche.

11. Eine bekannte aktive Infektion (ausgeschlossen Nagelpilz oder Karies) innerhalb von vier Wochen vor Studienbeginn.

12. Hinweise auf eine aktive chronische Hepatitis B oder C.

13. Alkohol- oder Drogenabhängigkeit in der Vorgeschichte innerhalb eines Jahres vor Studienbeginn.

14. Divertikulitis in der Vorgeschichte, wenn vom Prüfarzt als problematisch bezüglich Perforation des unteren Gastrointestinaltrakts angesehen.

15. Hinweise auf eine aktive Tuberkulose.

16. Hinweise auf eine aktive interstitielle Lungenerkrankung.

17. Impfung mit einem Lebendimpfstoff innerhalb von sechs Wochen vor Studienbeginn.

18. Vorgeschichte maligner Erkrankungen innerhalb von fünf Jahren vor Studienbeginn.

19. Vorgeschichte von schwerwiegenden allergischen Reaktionen auf einen biologischen Wirkstoff.

20. Aktive Suizidgedanken innerhalb von sechs Monaten vor Studienbeginn, oder Vorgeschichte eines Selbstmordversuchs innerhalb von drei Jahren vor Studienbeginn.

21. Vorgeschichte eines Stevens-Johnson-Syndroms.

22. Leukozytenzahl < $3{,}0 \times 10^3$ /µL.

23. Absolute Neutrophilenzahl < $2{,}0 \times 10^3$ /µL.

24. Absolute Lymphozytenzahl < 0.5×10^3 /µL.

25. Thrombozytenzahl < 10×10^4 /µL.

26. AST oder ALT > 1.5 × ULN.

Prüfintervention und Dosierung

Die Behandlung der Patientinnen und Patienten mit Satralizumab entsprach der in der Fachinformation empfohlenen Dosierung und Art der Anwendung: 120 mg als subkutane Injektion in Woche 0, 2, 4 und dann alle vier Wochen bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes. Im Vergleichsarm der SAkuraStar erhielten die Patientinnen und Patienten zur Verblindung anstelle von Satralizumab ein Placebo als subkutane Injektion in Woche 0, 2, 4 und dann alle vier Wochen.

Zeitraum und Datenschnitte

Der Datenschnitt der Studie war wie im Studienprotokoll präspezifiziert 1,5 Jahre nach Randomisierung der letzten Patientin oder des letzten Patienten (12.10.2018). Damit endete die für die Nutzenbewertung relevante doppelt verblindete Studienphase. Die Darstellung sämtlicher Wirksamkeitsendpunkte basiert auf diesem Datenschnitt.

Ein weiterer Datenschnitt, ausschließlich bezogen auf die Verträglichkeit, erfolgte am 07.06.2019 auf Anforderung der FDA im Rahmen des Zulassungsverfahrens. Die Darstellung der Verträglichkeitsendpunkte beruht auf diesem Datenschnitt. Es sind alle UE erfasst, die in der doppelt verblindeten Studienphase bis zu diesem Datenschnitt aufgetreten sind.

Ein weiterer Datenschnitt erfolgte am 18.02.2020 ausschließlich für Publikationszwecke. Dieser Datenschnitt war weder im Studienprotokoll präspezifiziert noch von einer Zulassungsbehörde gefordert und ist daher für die Nutzenbewertung nicht relevant.

Analysepopulationen

Alle randomisierten Patientinnen und Patienten beider Studienarme erhielten die ihnen zugewiesene Studienmedikation und wurden statistisch ausgewertet.

Patientencharakteristika

Demographische Charakteristika zur Baseline

Eine Übersicht der demografischen Patientencharakteristika zur Baseline ist in Tabelle 4-57 dargestellt. In die Studie SAkuraStar waren insgesamt 64 Patientinnen und Patienten eingeschlossen. In den Satralizumab-Arm wurden insgesamt 41 Patientinnen und Patienten randomisiert, von denen 10 männlich (24,4 %) und 31 weiblich (75,6 %) waren. In der Placebo-Gruppe waren insgesamt 23 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, von denen 1 männlich (4,3 %) und 22 weiblich (95,7 %) waren.

Die Probanden des Interventionsarms stammten aus Europa/andere mit 8 Patientinnen und Patienten (19,5 %), aus Asien mit 5 Patientinnen und Patienten (12,5 %) und aus Nordamerika mit 28 Patientinnen und Patienten (68,3 %). Aus Europa/andere stammten in der Placebo-Gruppe 6 Patientinnen und Patienten (26,1 %), 5 Patientinnen und Patienten (21,7 %) aus Asien, sowie 12 Patientinnen und Patienten (52,2 %) aus Nordamerika.

Die Patientinnen und Patienten im Satralizumab-Arm waren zum Großteil der kaukasischen Ethnizität zugehörig mit 19 Patientinnen und Patienten (46,3 %), dies traf auch auf den Placebo-Arm mit 13 Patientinnen und Patienten (56,5 %) zu. 11 Patientinnen und Patienten (26,8 %) im Satralizumab-Arm bzw. 29 Patientinnen und Patienten (50,0 %) im Vergleichsarm waren schwarz. Des Weiteren hatten im Satralizumab-Arm 7 Patientinnen und Patienten (17,1 %) einen asiatischen und 4 Patientinnen und Patienten (9,8 %) einen anderen Hintergrund. Die entsprechende Verteilung in der Placebo-Gruppe lag bei 6 Patientinnen und Patienten (26,1 %) und 1 Patientin oder Patient (4,3 %).

Das Alter lag im Versuchsarm durchschnittlich bei 46,0 Jahren (SD = 12,0; Median = 47,0) und in der Placebo-Gruppe bei 40,1 Jahren (SD = 11,5; Median = 43,0). Im Mittel waren die Patientinnen und Patienten des Behandlungsarms 164,42 cm groß (SD = 8,30; Median = 165,05), für den Vergleichsarm lag die durchschnittliche Größe bei 163,80 cm (SD = 6,16; Median = 162). Das mittlere Körpergewicht lag im Behandlungsarm bei 76,60 kg (SD = 22,77; Median = 75) und im Vergleichsarm bei 67,13 kg (SD = 17,49; Median = 67,2). Zudem besaßen die Probanden im Satralizumab-Arm im Mittel einen BMI von 28,46 kg/m^2 (SD = 8,91; Median = 27,16) und in der Placebo-Gruppe einen BMI von 24,92 kg/m^2 (SD = 6,03; Median = 24,27).

Zusammenfassend lässt sich aussagen, dass die Patientencharakteristika beider Studienarme vergleichbar waren.

Krankheitsspezifische Charakteristika

In Tabelle 4-58 wird eine Übersicht der krankheitsbezogene Patientencharakteristika zur Baseline dargestellt.

Zu Studienbeginn betrug der Expanded Disability Status Scale (EDSS) Wert in der Satralizumab-Gruppe 4,02 (SD = 1,50; Median = 4) und in der Kontrollgruppe 3,43 (SD = 1,55; Median = 3,5).

Zudem wurde die vorangegangenen Therapien zur Prävention eines Schubes der Patientinnen und Patienten untersucht. Im Behandlungsarm erhielten 5 Patientinnen und Patienten (12,2 %) eine B-Zell-Depletion vor Studienbeginn, 36 Patientinnen und Patienten (87,8 %) wurden mit Immunsuppressiva/anderen Wirkstoffen zur Prävention behandelt. Im Vergleichsarm waren es entsprechend 4 Patientinnen und Patienten (17,4 %) und 19 Patientinnen und Patienten (82,6 %).

Zwölf Monate vor Studienbeginn erlitten im Satralizumab-Arm 5 Patientinnen und Patienten (12,2 %) den ersten Schub, 26 Patientinnen und Patienten (87,8 %) hatten einen wiederkehrenden Schub. In der Placebo-Gruppe lag die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die einen ersten Schub erlitten bei 4 Patientinnen und Patienten (17,4 %) und die Anzahl für einen wiederkehrenden Schub bei 19 Patientinnen und Patienten (82,6 %).

Die durchschnittliche Beobachtungsdauer der Patientinnen und Patienten lag im Interventionsarm bei 715,93 Tagen (SD = 363,37; Median = 677) und in der Placebo-Gruppe bei 424,78 Tagen (SD = 379,88; Median = 421).

Zusammenfassend waren die krankheitsbezogenen Patientencharakteristika beider Studienarme zur Baseline vergleichbar.

Patientenrelevante Endpunkte

Um die Sicherheit, Verträglichkeit und klinische Wirksamkeit von Satralizumab zu bewerten, wurden folgende Endpunkte erhoben:

Mortalität

- Die Mortalität wurde im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben.

Morbidität

- NMOSD-Schübe anhand der Zeit bis zum ersten bestätigten Schub
- Bestätigte jährliche Schubrate (engl. annualized relapse rate, ARR)
- Schweregrad und Fortschreiten der Erkrankung anhand des EDSS
    - Beobachtete Werte und Veränderung relativ zur Baseline
    - Klinisch relevante Verschlechterung im EDSS relativ zur Baseline
- Sehvermögen
    - Veränderung der Sehfunktion gemessen anhand der Sehkraft mittels Snellen-Sehtests
- Allgemeiner Gesundheitszustand anhand der visuellen Analogskala des European Quality of Life 5-Dimensions (EQ-5D VAS)

- Veränderung im Skalenwert des EQ-5D VAS relativ zur Baseline

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Short Form 36 Version 2 (SF-36v2)
  - Veränderung im physischen und psychischen Komponentenwert des SF-36v2 relativ zur Baseline

Sicherheit

- Inzidenz von Unerwünschten Ereignissen, schweren Unerwünschten Ereignissen und Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignissen

N-MOmentum

Tabelle 4-59: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demographische Charakteristika zur Baseline) – Studie N-MOmentum

Studie **Gruppe**	**N-MOmentum**	
	Inebilizumab **(N = 161)**	**Placebo** **(N = 52)**
Geschlecht; n (%)		
Männlich	10 (6,2)	3 (5,8)
Weiblich	151 (93,8)	49 (94,2)
Region US vs. nicht-US, n (%)		
US	27 (16,8)	11 (21,2)
Nicht-US	134 (83,2)	41 (78,8)
Region Japan vs. nicht-Japan, n (%)		
Japan	6 (3,7)	1 (1,9)
Nicht-Japan	155 (96,3)	51 (98,1)
Region EU vs. nicht-EU, n (%)		
EU	40 (24,8)	10 (19,2)
Nicht-EU	121 (75,2)	42 (80,8)
Ethnizität; n (%)		
Hispanisch oder Latino	25 (15,5)	15 (28,8)
Nicht Hispanisch oder Latino	136 (84,5)	37 (71,2)
Ethnischer Hintergrund; n (%)		
Weiß	86 (53,4)	24 (46,2)
Asiatisch	37 (23)	8 (15,4)
Schwarz oder Afroamerikanisch	14 (8,7)	5 (9,6)
Amerikanisch Indianisch oder Ureinwohner Alaskas	11 (6,8)	5 (9,6)
Andere	12 (7,5)	10 (19,2)

Studie **Gruppe**	**N-MOmentum**	
	Inebilizumab **(N = 161)**	**Placebo** **(N = 52)**
Mehrere Kategorien markiert	1 (0,6)	0
Ureinwohner Hawaii oder andere pazifische Insulaner	0	0
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	43,2 (11,6)	42,4 (14,3)
Median	43,0	43,0
Min; Max	18; 73	18; 74
< 65 (%)	155 (96,3)	48 (92,3)
≥ 65 (%)	6 (3,7)	4 (7,7)
< 45 (%)	84 (52,2)	27 (51,9)
≥ 45 (%)	77 (47,8)	25 (48,1)
Körpergewicht zur Baseline (kg)		
Mittelwert (SD)	68,16 (17,55)	71,79 (19,97)
Median	65,00	69,55
Min; Max	38,0; 148,4	44,0; 121,2
Größe zur Baseline (cm)		
Mittelwert (SD)	163,86 (7,73)	161,81 (7,25)
Median	164,00	162,30
Min; Max	143,0; 185,4	144,8; 176,0
BMI (kg/m^2)		
Mittelwert (SD)	25,286 (5,642)	27,300 (6,904)
Median	24,610	25,100
Min; Max	15,60; 52,83	18,36; 44,48
BMI – Kategorie, n (%)		
Untergewicht (< 18,5)	10 (6,3)	1 (1,9)
Normal (18,5 - < 25)	79 (49,7)	25 (48,1)
Übergewicht (25,0 - < 30)	45 (28,3)	10 (19,2)
Starkes Übergewicht (≥ 30)	25 (15,7)	16 (30,8)

BMI: Body Mass Index; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Gesamtanzahl an Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patienten im Analyseset; NMOSD: Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (Neuromyelitis optica spectrum disorders); SD: Standardabweichung

Tabelle 4-60: Charakterisierung der Studienpopulationen (Krankheitsspezifische Charakteristika zur Baseline) – Studie N-MOmentum

Studie **Gruppe**	**N-MOmentum**	
	Inebilizumab **(N = 161)**	**Placebo** **(N = 52)**
EDSS-Wert zur Baseline		
Mittelwert (SD)	3,81 (1,77)	4,35 (1,63)
Median	3,5	4
Min; Max	0,0; 8,0	1,0; 8,0
Niedrigkontrastsehschärfe (linkes Auge)		
Mittelwert (SD)	14,8 (15,5)	12,6 (14,1)
Median	11,0	10,5
Min; Max	0; 55	0; 52
Niedrigkontrastsehschärfe (rechtes Auge)		
Mittelwert (SD)	16,2 (15,3)	13,2 (14,3)
Median	15,0	10,0
Min; Max	0; 55)	0; 51
Niedrigkontrastsehschärfe (binokular)		
Mittelwert (SD)	23,1 (16,4)	16,3 (15,7)
Median	25,0	20,0
Min; Max	0; 57	0; 55
Hochkontrastsehschärfe (linkes Auge)		
Mittelwert (SD)	36,9 (21,8)	31,5 (25,0)
Median	45,0	41,5
Min; Max	0; 70	0; 68
Hochkontrastsehschärfe (rechtes Auge)		
Mittelwert (SD)	39,8 (20,6)	32,2 (24,3)
Median	47,0	42,0
Min; Max	0; 70	0; 70
Hochkontrastsehschärfe (binokular)		
Mittelwert (SD)	47,8 (16,9)	40,6 (23,3)
Median	54,0	49,5
Min; Max	0; 70	0; 70
RAPD (%)	79 (49,1)	31 (59,6)
Linkes Auge	33 (41,8)	18 (58,1)
Rechtes Auge	46 (58,2)	13 (41,9)

Studie Gruppe	N-MOmentum	
	Inebilizumab (N = 161)	**Placebo (N = 52)**
Kein RAPD	82 (50,9)	21 (40,4)
Gesamtzahl der Gd-aufnehmenden Läsionen		
Mittelwert (SD)	1,2 (1,2)	0,8 (0,9)
Median	1,0	1,0
Min; Max	0; 5	0; 4
mRS-Werte (%)		
0	23 (14,3)	2 (3,8)
1	53 (32,9)	19 (36,5)
2	46 (28,6)	16 (30,8)
3	14 (8,7)	4 (7,7)
4	23 (14,3)	9 (17,3)
5 und 6	2 (1,2)	2 (3,8)
Schlimmste Schmerz-NRS-Stufe in den letzten 24 Stunden		
Mittelwert (SD)	1,61 (1,79)	1,92 (2,03)
Median	1,00	1,20
Min; Max	0,0; 6,8	0,0; 9,6
Art der ersten Diagnose (%)		
NMO	139 (86,3)	42 (80,8)
NMOSD	22 (13,7)	10 (19,2)
Alter bei Diagnose		
Mittelwert (SD)	41,2 (12,1)	40,0 (14,9)
Median	42	40,5
Min; Max	17; 70	15; 74
Alter beim ersten Schub		
Mittelwert (SD)	38,6 (12,1)	37,8 (15,6)
Median	37,0	36,5
Min; Max	16; 70	5; 73
Krankheitsdauer (Jahre)[a]		
Mittelwert (SD)	2,47 (3,39)	2,92 (3,54)
Median	1,10	1,67
Min; Max	0,1; 22,2	0,2; 16,9
< 5 (%)	132 (82,0)	42 (80,8)

Studie **Gruppe**	**N-MOmentum**	
	Inebilizumab **(N = 161)**	**Placebo** **(N = 52)**
≥ 5 (%)	29 (18,0)	10 (19,2)
Art des ersten Schubs, n (%)		
Optikusneuritis	82 (50,9)	25 (48,1)
Myelitis	85 (52,8)	26 (50,0)
Hirnstamm	15 (9,3)	11 (21,2)
Art des letzten Schubs vor Einschluss, n (%)		
Optikusneuritis	77 (47,8)	19 (36,5)
Myelitis	94 (58,4)	32 (61,5)
Hirnstamm	6 (3,7)	8 (15,4)
Zahl der Schübe (%)		
< 2	24 (14,9)	13 (25,0)
≥ 2	137 (85,1)	39 (75,0)
Jährliche Schubrate		
vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation[b]	0,84	0,86
Jährliche Schubrate vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation pro Patienten, n		
Mittelwert (SD)	1,682 (1,490)	1,456 (1,360)
Median	1,172	1,198
Min; Max	0,11; 9,61	0,24; 8,91
Anzahl Patienten mit mindestens einer vorherigen NMOSD-Medikation und/oder Therapie (%)	159 (98,8)	51 (98,1)
Patienten mit mindestens einer Plasmapherese[c]	58 (36,0)	26 (50,0)
Gesamtzahl der Behandlungen	57	26
Mittelwert (SD)	7,7 (5,8)	7,8 (5,9)
Median	5,0	5,0
Min; Max	1; 30	1; 25
Anzahl Patienten mit mindestens einer intravenösen Immunglobulin-Therapie (%)	8 (5,0)	3 (5,8)
Anzahl Patienten mit einer IST[b] (%)	81 (50,3)	26 (50,0)
Azathioprin	63 (77,8)	21 (80,8)
Azathioprin Sodium	1 (1,2)	0

Studie **Gruppe**	**N-MOmentum**	
	Inebilizumab **(N = 161)**	**Placebo** **(N = 52)**
Dimethylfumarat	1 (1,2)	0
Eculizumab	1 (1,2)	0
Fingolimod	1 (1,2)	0
Methotrexat	2 (2,5)	0
Mizoribin	0	0
Mycophenolat-Mofetil	26 (32,1)	8 (30,8)
Natalizumab	2 (2,5)	0
Anzahl Patienten mit einem Biologikum[d] (%)	23 (14,3)	7 (13,5)
Eculizumab	1 (4,3)	0
Glatramer Acetat	2 (8,7)	0
Interferon Beta-1A	6 (26,1)	1 (14,3)
Interferon Beta-1B	1 (4,3)	1 (14,3)
Natalizumab	2 (8,7)	0
Rituximab	12 (52,2)	4 (57,1)
Ublituximab	0	1 (14,3)
Anzahl Patienten ohne IST (außer der Behandlung von akuten Schüben) (%)	81 (50,3)	25 (48,1)

a: Die Krankheitsdauer (Jahre) wird berechnet als (Datum der ersten Verabreichung der Studienmedikation - Datum der Diagnose + 1)/365,25.

b: Die annualisierte Schubrate vor der Randomisierung pro Gruppe wird berechnet als Gesamtzahl der Schübe (unabhängig von der Art), normalisiert durch die Gesamtzeit (Jahre) bis zur ersten Verabreichung der Studienmedikation seit dem ersten NMOSD-Schub.

c: Ein Patient hatte in der Vergangenheit eine Plasmapherese, machte aber keine Angaben zur Gesamtzahl der Sitzungen.

d: Preferred Term (WHO-Drug Global Version 202009).

BMI: Body Mass Index; EDSS: Expanded Disability Status Score; Gd: Gadolinium; IST: Immunsuppressive Therapie; Max: Maximum; Min: Minimum; mRS: Modified Rankin Skala; N: Gesamtanzahl an Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patienten im Analyseset; NMOSD: Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (Neuromyelitis optica spectrum disorders); NRS: Numerische Bewertungsskala (Numeric rating scale); RAPD: Relativer afferenter Pupillendefekt; SD: Standardabweichung.

Studiendesign und Studiendurchführung

Ort der Durchführung

Die Studie N-MOmentum wurde in insgesamt 82 Studienzentren in 24 Ländern durchgeführt: Australien, Bulgarien, Deutschland, Estland, Hongkong, Israel, Japan, Kanada, Kolumbien,

Republik Korea, Mexiko, Republik Moldau, Neuseeland, Peru, Polen, Russland, Serbien, Südafrika, Taiwan, Thailand, Tschechische Republik, Türkei, Ungarn und den USA.

Studienphasen

N-MOmentum ist eine randomisierte, Placebo-kontrollierte und multizentrische Phase 2/3-Studie zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit von Inebilizumab zur intravenösen Infusion bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit AQP4-IgG seropositiver oder seronegativer NMOSD. In dem vorliegenden Nutzendossier wird nur die Zulassungspopulation der AQP4-seropositiven Patientinnen und Patienten betrachtet. Die Studie besteht aus einer Screening-Phase, einer anschließenden 2achtwöchigen randomisiert-kontrollierten Phase mit Behandlung und einer open-label Phase.

Ein- und Ausschlusskriterien

Ein für die Studie geeignete Patientin oder geeigneter Patient musste alle folgenden Einschlusskriterien erfüllen, um für diese Studie in Frage zu kommen:

1. Alter von 18 Jahren oder älter zum Zeitpunkt des Screenings.

2. Einer der folgenden Punkte:

    a. Positives Serum-Anti-AQP4-IgG-Ergebnis beim Screening (verifiziert durch das zugewiesene Zentrallabor) und eine dokumentierte Vorgeschichte von einem oder mehreren akuten NMOSD-Schüben, die eine Rescue-Therapie innerhalb des letzten Jahres erforderten, oder 2 oder mehr akute NMOSD-Schübe, die eine Rescue-Therapie innerhalb von zwei Jahren vor dem Screening erforderten; oder

    b. Negatives Serum-Anti-AQP4-IgG-Ergebnis beim Screening (verifiziert durch das zugewiesene Zentrallabor) ohne Nachweis einer Hirnläsion, die mit MS konsistent ist, und Erfüllung der klinischen Kriterien für NMO gemäß Wingerchuk et al, 2006 und eine dokumentierte Vorgeschichte von einem oder mehreren akuten NMO-Schüben, die eine Rescue-Therapie innerhalb des letzten Jahres erforderten, oder 2 oder mehr akute NMO-Schübe, die eine Rescue-Therapie innerhalb von zwei Jahren vor dem Screening erforderten.

3. Patientinnen und Patienten, die unmittelbar vor dem Screening einen Schub hatten, sollten vor der Randomisierung mindestens vier Wochen gehabt haben, in denen ihre Schubsymptome stabil waren oder sich verbessert haben.

4. EDSS-Wert bei Randomisierung $\leq$ 7,5. Ein Wert von 8,0 konnte geeignet sein, wenn der Prüfarzt und der medizinische Monitor zu der Einschätzung kamen, dass die Patientin oder der Patient in angemessener Weise in der Lage ist, an der Studie teilzunehmen.

5. Frauen im gebärfähigen Alter, die mit einem nicht sterilisierten männlichen Partner sexuell aktiv sind, sollten ab dem Screening eine hochwirksame Methode der

Empfängnisverhütung anwenden (Patientinnen in der Tschechischen Republik müssen nur eine zusätzliche Methode der Empfängnisverhütung anwenden). Sie sollten zustimmen, diese Vorsichtsmaßnahmen für sechs Monate nach der letzten Dosis des Prüfpräparats fortzusetzen. Die Beendigung der Empfängnisverhütung nach diesem Zeitpunkt sollte mit einem verantwortlichen Arzt besprochen werden. Zeitweise Abstinenz, die Rhythmusmethode und die Entzugsmethode sind keine akzeptablen Methoden der Empfängnisverhütung.

6. Bereitschaft eines Verzichts auf andere Formen der experimentellen Behandlung von NMOSD während der Studie.

7. Fähigkeit und Bereitschaft, die Studie abzuschließen.

Ein Patient, der eines der folgenden Ausschlusskriterien erfüllte, kam für diese Studie nicht in Frage:

1. Jeder Zustand, der nach Ansicht des Prüfarztes die Bewertung oder Verabreichung des Prüfpräparats oder die Interpretation der Sicherheit der Patientinnen und Patienten oder der Studienergebnisse beeinträchtigen würde.

2. Gleichzeitige/frühere Teilnahme an einer anderen klinischen Studie mit einem Prüfpräparat innerhalb von vier Wochen oder fünf veröffentlichten Halbwertszeiten des Prüfpräparats, je nachdem, was länger war, vor der Randomisierung.

3. Patientinnen und Patienten, die sich keiner MRT-Untersuchung unterziehen konnten (z.B. Überempfindlichkeit gegen Gadolinium (Gd)-haltige MRT-Kontrastmittel, implantierte Herzschrittmacher, Defibrillatoren oder andere metallische Gegenstände am oder im Körper, welche die Durchführung von MRT-Untersuchungen einschränken)

4. Erhalt der folgenden Substanzen zu irgendeinem Zeitpunkt vor der Randomisierung:

    a. Alemtuzumab

    b. Totale lymphoide Bestrahlung

    c. Knochenmarkstransplantation

    d. T-Zell-Impfungstherapie

5. Erhalt von Rituximab oder eines experimentellen B-Zell-depletierenden Mittels innerhalb der letzten sechs Monate vor dem Screening, außer die Patientin oder der Patient hat B-Zellzahlen oberhalb der LLN gemäß Zentrallabor.

6. Erhalt von intravenösem Immunglobulin (IVIG) innerhalb eines Monats vor der Randomisierung.

7. Erhalt einer der folgenden Substanzen innerhalb von drei Monaten vor der Randomisierung:
    a. Natalizumab
    b. Cyclosporin
    c. Methotrexat
    d. Mitoxantron
    e. Cyclophosphamid
    f. Tocilizumab
    g. Eculizumab
8. Schwere Medikamentenallergie in der Vorgeschichte oder Anaphylaxie gegen 2 oder mehr Lebensmittel oder Medikamente (einschließlich bekannter Überempfindlichkeit gegen Acetaminophen/Paracetamol, Diphenhydramin oder gleichwertiges Antihistaminikum und Methylprednisolon oder gleichwertiges Glukokortikoid).
9. Jede Begleiterkrankung außer NMOSD, die eine Behandlung mit oralen oder intravenösen Glukokortikoiden in Dosen von mindestens 20 mg/Tag für mindestens 21 Tage innerhalb der letzten sechs Monate vor dem Screening erforderte.
10. Alle Patientinnen und Patienten, bei denen eine gleichzeitige Autoimmunerkrankung diagnostiziert wurde, die entweder unkontrolliert ist oder den Einsatz von krankheitsmodifizierenden Mitteln oder immunsuppressiven Mitteln erfordert.
11. Erhalt von Bluttransfusion innerhalb von vier Wochen vor der Unterzeichnung des Formulars für die informierte Zustimmung (ICF).
12. Klinisch signifikante schwere aktive oder chronische virale oder bakterielle Infektion, die eine Behandlung mit Antiinfektiva, einen Krankenhausaufenthalt erforderte oder nach Ansicht des Prüfarztes ein zusätzliches Risiko für die Patientin oder den Patienten darstellt, innerhalb von 60 Tagen vor der Randomisierung.
13. Bekannte Vorgeschichte eines primären Immundefekts (angeboren oder erworben) oder eine Grunderkrankung wie eine Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) oder eine Splenektomie, die die Patientin oder den Patienten für eine Infektion prädisponiert.
14. Krebs in der Vorgeschichte, mit Ausnahme von Plattenepithel- oder Basalzellkarzinomen der Haut, die mit dokumentiertem Erfolg einer kurativen Therapie behandelt wurden mindestens drei Monate vor der Randomisierung.

Prüfintervention und Dosierung

Während der doppelt verblindeten RCP erhielten die Patientinnen und Patienten intravenöse Infusionen mit Inebilizumab oder ein entsprechendes Placebo über 90 Minuten über einen Infusionsapparat an Tag 1 und Tag 15.

Zeitraum und Datenschnitte

Der Studienzeitraum begann am 06. Januar 2015 mit der ersten Patientin oder dem ersten Patienten, der in die Studie eingeschlossen wurde und endete am 06. November 2020 mit der letzten Patientenvisite.

Die Screening-Phase betrug 28 Tage, wobei diese unter bestimmten Umständen verlängert wurde. Die RCP der Studie betrug 197 Tage und die Patientinnen und Patienten erhielten an Tag 1 und Tag 15 intravenös Inebilizumab oder Placebo.

Anschließend an die RCP folgte die offene Extensionsphase, um die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von Inebilizumab zu untersuchen, da es sich bei der NMOSD um chronische Erkrankungen handelt und eine Langzeittherapie nötig ist. In dieser Phase konnten alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit aktiver Medikation in den Inebilizumab-Arm wechseln, auch um die Patientinnen und Patienten der Placebo-Gruppe keinen weiteren Risiken auszusetzten. Nach der Verabreichung von Inebilizumab an Tag 1 der offenen Extensionsphase (und bei Patientinnen und Patienten, die während der RCP, Placebo erhielten, an Tag 15) erhielten die Patientinnen und Patienten Inebilizumab alle sechs Monate für die Dauer der offenen Extensionsphase. Die Dauer der offenen Extensionsphase betrug für alle Studienteilnehmenden mindestens zwei Jahre.

Die RCP sollte beendet werden, wenn insgesamt 67 AC-bestätigte Schübe auftraten oder wenn 252 Patientinnen und Patienten randomisiert und dosiert worden waren, je nachdem, was zuerst eintrat. Das IDMC (Independent Data Monitoring Committee, Unabhängiges Komitee zur Datenüberwachung) empfahl am 7. September 2018 die Studienaufnahme zu beenden. Alle Patientinnen und Patienten, die sich noch in der Studie befanden, mussten die RCP verlassen und hatten die Möglichkeit in die offene Extensionsphase zu wechseln. Die Empfehlung basierte darauf, dass die Wirksamkeit von Inebilizumab nachgewiesen war und es nicht gerechtfertigt war, die Patientinnen und Patienten in der Placebogruppe weiterhin dem Risiko eines Schubs auszusetzen. Das Ende der Studienaufnahme war am 24. September 2018. Der letzte RCP-Besuch für die letzte Patientin oder den letzten Patienten erfolgte am 26. Oktober 2018. Jede Patientin oder jeder Patient wurde am Ende der RCP zensiert, unabhängig vom jeweiligen Studientag.

Analysepopulationen

- Intent-to-treat (ITT)-Population: Patientinnen und Patienten, die randomisiert wurden und ein Prüfpräparat erhielten, wurden in die ITT-Population aufgenommen. Diese Patientinnen und Patienten wurden entsprechend ihrer randomisierten Behandlungsgruppe analysiert, unabhängig davon, ob sie ein anderes Prüfpräparat als das, auf das sie randomisiert waren, erhielten.

- As-treated Population: Patientinnen und Patienten, die ein Prüfpräparat erhielten, wurden in die "As-treated"-Population aufgenommen. Konkret wurden Patientinnen und Patienten, die auf Inebilizumab randomisiert wurden und alle Placebodosen erhielten, in die Placebogruppe aufgenommen; umgekehrt wurden Patientinnen und Patienten, die auf Placebo randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Inebilizumab erhielten, in die aktive Behandlungsgruppe aufgenommen.

- Open-Label-Population: Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis von Inebilizumab während der offenen Extensionsphase erhielten. Diese Patientinnen und Patienten hatten Baseline-Daten aus der RCP.

- Jegliche Inebilizumab-Population: Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis von Inebilizumab erhalten haben (entweder im RCP oder in der offenen Extensionsphase).

- Nicht-offene-Extensionsphase-Population: Untergruppe der As-treated Population, die nicht in die offene Extensionsphase übergegangen ist.

Von den 175 randomiserten Patientinnen und Patienten erhielten 174 die zugewiesene Studienmedikation. In der Analyse des primären Zielkriteriums waren 174 Patientinnen und Patienten eingeschlossen.

Patientencharakteristika

Demographische Charakteristika zur Baseline

Eine Übersicht der demografischen Patientencharakteristika zur Baseline ist in Tabelle 4-59 dargestellt. In die Studie N-MOmentum waren insgesamt 213 Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Im Inebilizumab-Arm waren 10 männliche Patienten (6,2 %) und 151 weibliche Patienten (93,8 %) eingeschlossen, in der Placebo-Gruppe lag die entsprechende Geschlechterverteilung bei 3 männlichen Patienten (5,8 %) und 49 weiblichen Patienten (94,2 %).

Die Patientinnen und Patienten im Studienarm waren mit 136 Patientinnen und Patienten (84,5 %) zum Großteil der Nicht-Hispanischen oder Latino Ethnizität zugehörig, dies traf mit 37 Patientinnen und Patienten (71,2 %) auch auf den Vergleichsarm zu. Im Interventionsarm waren mit 86 Patientinnen und Patienten (53,4 %) bzw. im Kontrollarm mit 24 Patientinnen und Patienten (46,2 %) die Mehrheit der Patientinnen und Patienten weiß. 37 Patientinnen und Patienten (23,0 %) im Versuchsarm und 8 Patientinnen und Patienten (15,4 %) im Kontrollarm hatten einen asiatischen Hintergrund. Zudem hatten im Inebilizumab-Arm 11 Patientinnen und Patienten (6,8 %) einen amerikanisch-indianischen Hintergrund oder waren ein Ureinwohner Alaskas, 14 Patientinnen und Patienten (8,7 %) hatten einen schwarzen oder afroamerikanischen Hintergrund, und 12 Patientinnen und Patienten (7,5 %) einen anderen Hintergrund. Eine Patientin oder ein Patient (0,6 %) wurde in mehreren Kategorien markiert. Für den Placebo-Arm war die ethnischen Hintergründe wie folgt verteilt:5 Patientinnen und Patienten (9,6 %) sowohl mit amerikanisch-indianischem Hintergrund oder Ureinwohner

Alaskas als auch mit schwarzem oder afroamerikanischem Hintergrund. Zudem hatten 10 Patientinnen und Patienten (19,2 %) einen anderen ethnischen Hintergrund.

Das Durchschnittsalter der Teilnehmenden lag im Versuchsarm bei 43,2 Jahren (SD = 11,6; Median = 43,0) und im Vergleichsarm bei 42,4 Jahren (SD = 14,3; Median = 43,0). Das mittlere Körpergewicht lag im Versuchsarm bei 68,16 kg (SD = 17,55; Median = 65,00) und im Vergleichsarm bei 71,79 kg (SD = 19,97; Median = 69,55). Durchschnittlich waren die Studienteilnehmenden im Inebilizumab-Arm 163,86 cm (SD = 17,55; Median = 164,00) und in der Placebo-Gruppe 161,81 cm (SD = 7,25; Median = 162,30) groß. Zudem besaßen die Probanden im Versuchsarm im Mittel einen BMI von 25,286 kg/m^2 (SD = 5,642; Median = 24,610) und im Kontrollarm einen durchschnittlichen BMI von 27,300 kg/m^2 (SD = 6,904; Median = 25,10).

Zusammenfassend lässt sich aussagen, dass die Patientencharakteristika beider Studienarme vergleichbar waren.

Krankheitsspezifische Charakteristika

In Tabelle 4-60 wird eine Übersicht der krankheitsbezogenen Patientencharakteristika zur Baseline dargestellt.

Bei 139 Patientinnen und Patienten (86,3 %) im Inebilizumab-Arm wurde bei der ersten Diagnose eine NMOSD festgestellt. Im Kontrollarm lag die Anzahl bei 42 Patientinnen und Patienten (80,8 %). Eine NMOSD wurde entsprechend bei 22 Patientinnen und Patienten (13,7 %) bzw. 10 Patientinnen und Patienten (19,2 %) diagnostiziert. Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Diagnose lag im Inebilizumab-Arm bei 41,2 Jahren (SD = 12,1; Median = 42). In der Placebo-Gruppe lag das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Diagnose auf einem vergleichbaren Niveau mit durchschnittlich 40,0 Jahren (SD = 14,9; Median = 40,5). Zudem wurde das durchschnittliche Alter beim ersten Schub erfasst. Dieses lag im Inebilizumab-Arm bei 38,6 Jahren (SD = 12,1; Median = 37,0) und in der Kontrollgruppe bei 37,8 Jahren (SD = 15,6; Median = 36,5).

Für Patientinnen und Patienten der Studie N-MOmentum Studie lag die durchschnittliche jährliche Schubrate vor der ersten Gabe der Studienmedikation pro Patientin oder Patient bei 1,682 (SD = 1,490; Median = 1,172) und für Patientinnen und Patienten des Kontrollarms bei 1,456 (SD = 1,360; Median = 1,198). Die durchschnittliche Krankheitsdauer der Probanden lag bei 2,47 Jahren (SD = 3,39; Median = 1,10) bzw. bei 2,92 Jahren (SD = 3,54; Median = 1,67).

Zudem wurde die Art des letzten Schubs vor Einschluss in die Studie erfasst. Insgesamt 77 Patientinnen und Patienten (47,8 %) im Inebilizumab-Arm und 19 Patientinnen und Patienten (36,5 %) im Kontrollarm erlitten eine ON. Bei 94 Patientinnen und Patienten (58,4 %) im Inebilizumab-Arm und bei 32 Patientinnen und Patienten (61,5 %) trat eine Myelitis auf und bei 6 Patientinnen und Patienten (3,7 %) im Versuchsarm bzw. bei 8 Patientinnen und Patienten (15,4 %) im Vergleichsarm ein Schub am Hirnstamm.

Zur Baseline betrug der Expanded Disability Status Scale (EDSS) Wert in der Studie N-MOmentum 3,81 (SD = 1,77; Median = 3,5) und in der Kontrollgruppe 4,35 (SD = 1,63; Median = 4,00). Zusätzlich wurde der mRS-Wert zur Baseline bestimmt. Im Inebilizumab-Arm hatten 23 Patientinnen und Patienten (14,3 %) einen Wert von 0, 53 Patientinnen und Patienten (32,9 %) einen Wert von 1, 46 Patientinnen und Patienten (28,6 %) einen Wert von 2, 14 Patientinnen und Patienten (8,7 %) einen Wert von 3, 23 Patientinnen und Patienten (14,3 %) einen Wert von 4 und 2 Patientinnen und Patienten (1,2 %) einen Wert von 5 und 6. In der Placebo-Gruppe hatten 2 Patientinnen und Patienten (3,8 %) einen Wert von 0, 19 Patientinnen und Patienten (36,5 %) einen Wert von 1, 16 Patientinnen und Patienten (30,8 %) einen Wert von 2, 4 Patientinnen und Patienten (7,7 %) einen Wert von 3, 9 Patientinnen und Patienten (17,3 %) einen Wert von 4 und 2 Patientinnen und Patienten (3,8 %) einen Wert von 5 und 6.

Der schlimmste Schmerz in den letzten 24 Stunden anhand der NRS-Stufen lag im Inebilizumab-Arm durchschnittlich bei 1,61 (SD = 1,79; Median = 1,00) und im Kontrollarm bei 1,92 (SD = 2,03; Median = 1,20).

Zuletzt wurde die Gesamtzahl der Gd-aufnehmenden Läsionen der Studienpopulation bestimmt. Diese lag in der Behandlungsgruppe durchschnittlich bei 1,2 (SD = 1,2; Median = 1,0) und im Vergleichsarm bei 0,8 (SD = 0,9; Median = 1,0).

In Hinblick auf die Vortherapien der Studienteilnehmenden ergab sich, dass 159 Patienten (98,8 %) mindestens eine vorherige NMOSD-Medikation und/oder Therapie erhalten haben. Für die Kontrollgruppe traf das auf 51 Patientinnen und Patienten (98,1 %) zu. In der Behandlungsgruppe hatten 58 Patientinnen und Patienten (36,0 %) mindestens eine Plasmapherese, in der Kontrollgruppe lag die Anzahl bei 26 Patientinnen und Patienten (50,0 %). 8 Patientinnen und Patienten (5,0 %) im Inebilizumab-Arm hatten mindestens eine intravenöse Immunglobin-Therapie, in der Placebo-Gruppe war die Anzahl auf einem vergleichbaren Niveau mit 3 Patientinnen und Patienten (5,8 %).

Die Anzahl an Patientinnen und Patienten, die eine Vortherapie mit einer Immunsuppressionstherapie erhalten haben, liegt im Versuchsarm bei 81 Patientinnen und Patienten (50,3 %). Der Großteil der Patientinnen und Patienten davon erhielt Azathioprin mit 63 Patientinnen und Patienten (77,8 %), 26 Patientinnen und Patienten (32,1 %) erhielten Mycophenolat-Mofetil, jeweils 2 Patientinnen und Patienten (2,5 %) erhielten Methotrexat und Natalizumab, und jeweils eine Patientin oder ein Patient (1,2 %) erhielt Azathioprin Sodium, Dimethylfumarat, Eculizumab und Fingolimod. Insgesamt 26 Patientinnen und Patienten aus der Placebo-Gruppe erhielten eine Vortherapie mit einem Immunsuppressiva, bestehend aus Azathioprin mit 21 Patientinnen und Patienten (80,8 %) und Mycophenolat-Mofetil mit 8 Patientinnen und Patienten (30,8 %).

Ein Biologikum als Vortherapie kam bei 23 Patientinnen und Patienten (14,3 %) im Inebilizumab-Arm zur Anwendung. 12 Patientinnen und Patienten (52,2 %) erhielten Rituximab, 6 Patientinnen und Patienten (26,1 %) Interferon Beta-1A, jeweils 2 Patientinnen und Patienten (8,7 %) Glatramer Acetat und Natalizumab und jeweils eine Patientin oder ein

Patient (4,3 %) Eculizumab und Interferon Beta-1B. In der Placebo-Gruppe erhielten insgesamt 7 Patientinnen und Patienten (13,5 %) im Vorfeld eine Therapie mit einem Biologikum, bei 4 Patientinnen und Patienten (57,1 %) bestehend aus Rituximab und bei jeweils einer Patientin oder einem Patienten (14,3 %) bestehend aus Interferon Beta-1A, Interferon Beta-1B und Ublituximab.

81 Patientinnen und Patienten (50,3 %) der Behandlungsgruppe und 25 Patientinnen und Patienten (48,1 %) der Kontrollgruppe hatten keine Vortherapie mit einem Immunsuppressiva (außer zur Behandlung von akuten Schüben).

Zusammenfassend waren die krankheitsbezogenen Patientencharakteristika beider Studienarme zur Baseline vergleichbar.

Patientenrelevante Endpunkte

Um die Sicherheit, Verträglichkeit und klinische Wirksamkeit von Inebilizumab zu bewerten, wurden folgende Endpunkte erhoben:

Mortalität

- Die Mortalität wurde im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben.

Morbidität

- NMOSD-Schübe anhand der Zeit bis zum ersten bestätigten Schub
- Bestätigte jährliche Schubrate (engl. annualized relapse rate, ARR)
- Schweregrad und Fortschreiten der Erkrankung anhand des EDSS
    - Klinisch relevante Verschlechterung im EDSS relativ zur Baseline
- Sehvermögen
    - Veränderung der Sehschärfe anhand der Landolt C Ringtafel
- Schwere von Schüben anhand des Optic Spinal Impairment Score (OSIS)
    - Zusammenfassung des Schweregrads des Schubes nach Patientinnen und Patienten
- Hospitalisierungen

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Short Form 36 Version 2 (SF-36v2)
    - Veränderung im physischen und psychischen Komponentenwert des SF-36v2 relativ zur Baseline

Sicherheit

- Inzidenz von Unerwünschten Ereignissen, schweren Unerwünschten Ereignissen und Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignissen
- Veränderung im Skalenwert des Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) relativ zur Baseline

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-61: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – randomisierte und nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
ALXN1210-NMO-307	nein	ja	nein	nein	nein	ja
ECU-NMO-301	ja	ja	ja	ja	nein	ja
SAkuraSky	ja	ja	ja	unklar	nein	nein
SAkuraStar	ja	ja	ja	unklar	nein	nein
N-MOmentum	ja	ja	ja	ja	nein	ja

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

ALXN1210-NMO-307

Bei der Studie ALXN1210-NMO-307 handelt es sich um eine extern Placebo-kontrollierte, offene, multizentrische Phase 3-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ravulizumab bei erwachsenen Patienten mit NMOSD.

Bei dieser Studie handelt es sich um ein einarmiges Studiendesign, bei dem die Placebo-Gruppe der Studie ECU-NMO-301 als externe Placebo-Kontrolle verwendet wird. Die externe Kontrolle ist der Placebo-Arm der randomisierten doppelt verblindeten Studie ECU-NMO-301, die von 2014 bis 2018 durchgeführt wurde. Um einen validen Vergleich zu gewährleisten, wurde die Konformität mit der Studie ECU-NMO-301 in der Studie ALXN1210-NMO-307

beibehalten, einschließlich der Einbeziehung ähnlicher Patientenpopulationen, zulässiger Begleitmedikationen, Beurteilungsverfahren und Endpunkte. Um etwaige Verzerrungen, die sich aus geringfügigen Unterschieden in den Studiendesigns und unvorhergesehenen Unterschieden bei der Rekrutierung ergeben, zu berücksichtigen, wurden Sensitivitätsanalysen unter Verwendung von Propensity Scores und Tipping Point-Analysen (E-Wert) durchgeführt. Die Studienteilnehmenden wie auch die Prüfärzte und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation nicht verblindet. Um das Potenzial für Verzerrungen in dieser offenen Studie zu minimieren, wurden operative Maßnahmen in Bezug auf die Wirksamkeitsendpunkte und den Beurteilungsprozess eingesetzt. Die Studiendatenbank wurde gemäß den vorgegebenen Richtlinien überwacht, um sicherzustellen, dass alle potenziellen Rückfälle erfasst und analysiert wurden. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen können.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als hoch eingestuft.

ECU-NMO-301

Bei der Studie ECU-NMO-301 handelt es sich um randomisierte, Placebo-kontrollierte und multizentrische Phase 3-Studie zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit von Eculizumab zur intravenösen Infusion in Patientinnen und Patienten mit NMOSD. Es kann deshalb auf Studienebene von einem geringen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

Patienten, die alle Kriterien für den Studieneinschluss erfüllten, wurden randomisiert einer Behandlung mit entweder Eculizumab oder Placebo zugewiesen. Die Randomisierung war stratifiziert nach den Faktoren Expanded Disability Status Scale (EDSS) Score bei der Randomisierung (Tag 1); und der vorherige unterstützende (d. h. zur Rückfallprävention) IST- und IST-Status der Patienten bei der Randomisierung (Tag 1).

Die Patientinnen und Patienten wurden gemäß Randomisierung und unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 2:1 randomisiert den Behandlungsarmen zugeteilt. Die Randomisierungssequenz wurde mithilfe eines computergenerierten Randomisierungsplans erstellt. Hierfür wurde das Interactive Voice/Web Response System (IXRS) verwendet, welches jedem Probanden einen individuellen Behandlungscode sowie den Behandlungsarm (Eculizumab vs. Placebo) zuwies. Damit wurde sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde und eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet ist. Ein interaktives Voice/Web Response System (IXRS) wurde verwendet, welches jedem Probanden einen individuellen Behandlungscode sowie den Behandlungsarm (Eculizumab vs. Placebo) zuwies. Damit wurde sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde und eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet ist.

Die doppelte Verblindung wurde durch die Verwendung identischer Arzneimittelkits und Etiketten für Eculizumab und Placebo sichergestellt. Das Placebo-Präparat hatte ein identisches Aussehen wie Eculizumab und äußerlich nicht voneinander zu unterscheiden. Die Prüfer

erhielten nur verblindete Informationen, es sei denn, aus Sicherheitsgründen wurde eine Entblindung für notwendig erachtet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen können.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

SAkuraSky

Die SAkuraSky ist eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, Placebo-kontrollierte Phase 3-Studie mit paralleler Gruppeneinteilung. Die Randomisierung wurde computergestützt mit einem interaktiven Sprach- und Webdialogsystem und somit adäquat durchgeführt. Aufgrund von Verstoß gegen die GCP im Zusammenhang mit dem Fibrinogenspiegel und daraus hervorgehender möglicher Entblindung der Endpunkterheber Verzerrungspotenzial auf Studienebene als unklar eingestuft (siehe Anhang 4-F).

SAkuraStar

Die SAkuraStar ist eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, Placebo-kontrollierte Phase 3-Studie mit paralleler Gruppeneinteilung. Die Randomisierung wurde computergestützt mit einem interaktiven Sprach- und Webdialogsystem und somit adäquat durchgeführt. Aufgrund von Verstoß gegen die GCP im Zusammenhang mit dem Fibrinogenspiegel und daraus hervorgehender möglicher Entblindung der Endpunkterheber Verzerrungspotenzial auf Studienebene als unklar eingestuft (siehe Anhang 4-F).

N-MOmentum

Die Studie N-MOmentum ist eine multizentrische, multinationale, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie mit einer offenen Verlängerungsphase. Die Randomisierung erfolgte mit einem interaktiven Sprach- und Webdialogsystem, wodurch eine adäquate und verblindete Durchführung gewährleistet wurde. Es liegen keine Anhaltspunkte vor, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial betreffende Aspekte hinweisen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-62: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	ALXN1210-NMO-307	ECU-NMO-301	SAkuraSky	SAkuraStar	N-MOmentum
Mortalität	Tod	Im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben	X	X	–	–	–
Morbidität	Zeit bis zum ersten bestätigten Schub und Schubrisikoreduktion	Zeit bis zum ersten bestätigten Schub	X[1]	X[1]	X[1]	X[1]	X[1]
		Schubrisikoreduktion	X[1]	X[4]	–	–	–
	Schubrate und Schwere von Schüben	Bestätigte jährliche Schubrate	X[2]	X[2]	X[2]	X[2]	X[2]
		Zusammenfassung des Schweregrads des Schubes nach Patienten	X[E]	X	–	–	–
		Jährliche Schub-bedingte Hospitalisierungsrate	X[E]	X	–	–	–
	Schweregrad und Fortschreiten der Behinderung	Veränderung im EDSS-Gesamtskalenwert relativ zur Baseline	X[2]	X[2]	–	–	–
		Patientenanteil mit einer Verbesserung um 1,5 Punkte im EDSS-Gesamtskalenwert relativ zur Baseline	X[2]	X[2]	–	–	–
		Patientenanteil mit einer klinisch relevanten Verschlechterung im EDSS-Gesamtskalenwert relativ zur Baseline	X[2]	X[2]	–	–	–
	Gehfähigkeit	Veränderung im Skalenwert des HAI relativ zur Baseline	X[2]	X[2]	–	–	–
		Patientenanteil mit einer Verbesserung der Gehfähigkeit anhand des Skalenwerts des HAI um 1,35 Punkte relativ zur Baseline	X[2]	X[2]	–	–	–
		Patientenanteil mit einer klinisch relevanten Verschlechterung der Gehfähigkeit gemessen anhand des Skalenwerts des HAI relativ zur Baseline	X[2]	X[2]	–	–	–

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	ALXN1210-NMO-307	ECU-NMO-301	SAkuraSky	SAkuraStar	N-MOmentum
	Sehvermögen	Veränderung der Sehschärfe	X^{E}	X^{3}	–	–	–
		Veränderung des Farbsehens	X^{E}	–	–	–	–
		Veränderung des Gesichtsfelds	X^{E}	–	–	–	–
	Allgemeiner Gesundheitszustand	Veränderung im Skalenwert des EQ 5D VAS relativ zur Baseline	X^{2}	X^{2}	–	–	–
		Patientenanteil mit einer Verbesserung im Skalenwert der EQ-5D VAS	X^{2}	X^{2}	–	–	–
Lebensqualität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Veränderung in den Einzelkomponenten und Summenskalen des SF-36v2 relativ zur Baseline	X^{E}	X^{3}	–	–	–
		Patientenanteil mit einer Verbesserung in der physischen und mentalen Summenskala des SF-36v2	X^{E}	X^{3}	–	–	–
Sicherheit	UE und SUE	Inzidenz von UE und SUE	X^{2}	X	–	–	–
	Immunogenität	ADA	X^{2}	X	–	–	–
	Suizidalität	Veränderung im Skalenwert des C-SSRS relativ zur Baseline	X^{E}	X	–	–	–
PK/PD Parameter [a]	PK Parameter	Maximale Serumkonzentration und Serumkonzentration von Ravulizumab am Ende eines Dosierungsintervalls (Talspiegel)	X^{E}	–	–	–	–
	PD Parameter	Serumkonzentration von freiem Komplementfaktor C5	X^{E}	–	–	–	–

X: Endpunkt wurde erhoben; X^{1}: primärer Endpunkt; X^{2}: sekundärer Endpunkt; X^{3}: tertiärer Endpunkt; X^{4}: diese Operationalisierung wurde post-hoc berechnet; X^{E}: explorativer Endpunkt.

a: Die Ergebnisse zur Pharmakokinetik und Pharmakodynamik sind in Modul 2 dargestellt.

ADA: Anti-drug antibodies; C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; EDSS: Expanded Disability Status Scale; EQ-5D VAS: European Quality of Life 5-Dimensions visuelle Analogskala; HAI: Hauser Ambulation Index; PD: Pharmakodynamik; PK: Pharmakokinetik; SF-36v2: Short Form Health Survey 36-Items

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	ALXN1210-NMO-307	ECU-NMO-301	SAkuraSky	SAkuraStar	N-MOmentum
Version2; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.							

4.3.2.2.3.1 Zeit bis zum ersten bestätigten Schub und Schubrisikoreduktion – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-63: Operationalisierung der Zeit bis zum ersten bestätigten Schub und Schubrisikoreduktion

Studie	Operationalisierung
Studien-übergreifend	Bei dem Endpunkt „Zeit bis zum ersten bestätigten Schub und Schubrisikoreduktion“ wird studienübergreifend die schubfreie Zeit und Schubrisikoreduktion der Patientinnen und Patienten dargestellt. Ein NMOSD-Schub war studienübergreifend definiert als ein vom Prüfarzt festgestelltes erneutes Auftreten neurologischer Symptome oder eine Verschlechterung bestehender neurologischer Symptome mit einer objektiven Veränderung (klinisches Anzeichen), die länger als 24 Stunden anhielt. Die Symptome mussten eindeutig der NMOSD zugeordnet werden, d.h. sie durften nicht durch eine andere identifizierbare Ursache wie eine Infektion, übermäßige Bewegung oder zu hohe Temperatur ausgelöst werden. Isolierte Veränderungen im MRT oder in einer anderen bildgebenden Untersuchung ohne entsprechende klinische Befunde galten nicht als NMOSD-Schub.
ALXN1210-NMO-307	Für den Endpunkt ”Zeit bis zum ersten bestätigten Schub und Schubrisikoreduktion” sind im Dossier die Zeit bis zum ersten NMOSD-Schub, die Schubrisikoreduktion und die Gesamtanzahl aller bestätigten Schübe dargestellt. Jeder vom Prüfarzt festgestellte NMOSD-Schub wurde vom unabhängigen Relapse Adjudication Committee (RAC) überprüft. Ein „bestätigter NMOSD-Schub“ lag nur nach positiver Bewertung des RACs vor. Das RAC setzte sich aus zwei Neurologen und einem Neuroophthalmologen zusammen, welche über besondere Fachkenntnisse in der Indikation NMOSD verfügen. Das RAC entschied mittels Mehrheitsbeschlusses, ob die Kriterien eines NMOSD-Schubs vorlagen. Potenzielle Schübe wurden in der Studie ALXN1210-NMO-307 während der gesamten Studiendauer überwacht. Bei jeder Protokoll-definierten Visite wurden die Anzeichen und Symptome eines potenziellen Schubs vom Prüfarzt oder vom qualifizierten Studienpersonal kontrolliert. Zusätzlich wurden die Patientinnen und Patienten über typische Anzeichen und Symptome eines NMOSD-Schubs aufgeklärt und angewiesen, bei den ersten Anzeichen eines Schubs das Studienzentrum zu kontaktieren. Die Studienteilnehmer sollten innerhalb von 24 Stunden (und nicht später als 48 Stunden) nach Auftreten der Anzeichen oder Symptome, die auf einen potenziellen Schub hindeuten, untersucht werden. Die Evaluierung eines potenziellen Schubs enthielt folgende Untersuchungen: • Eine vollständige neurologische Untersuchung, um festzustellen, ob die klinischen Anzeichen, Symptome und Untersuchungsergebnisse der Definition eines Schubs entsprechen. • Eine Bewertung der Schubschwere auf Grundlage des Opticospinal Impairment Scores (OSIS). • Eine Bewertung der neurologischen Funktionssysteme auf Grundlage des Expanded Disability Status Scale (EDSS) und des Functional System Score (FSS). • Eine Bewertung der Gehfähigkeit anhand des Hauser Ambulation Index (HAI). • Eine Augenärztliche Untersuchung, einschließlich der Bewertung der Sehschärfe, des Gesichtsfelds und des Farbsehens. • Nach ärztlicher Maßgabe die Durchführung eines MRT +/- Gadolinium und/oder optische Kohärenztomographie, um ein mögliches Rezidiv zu

Studie	Operationalisierung
	beurteilen. Zudem bewertete das RAC „Fälle von Interesse“ (engl. cases of interest). Ein Fall von Interesse war ein Ereignis, welches vom Prüfarzt nicht als Schub eingeordnet wurde, aber eines der folgenden Kriterien entsprach: • Patientinnen und Patienten, die vom Prüfarzt für eine 24 bis 48-stündige Visite zur Schub-Beurteilung untersucht wurden und kein NMOSD-Schub gemäß der Definition aufgetreten ist, oder • Ein auffälliges Unerwünschtes Ereignis (UE) (z.B. Anzeichen von Schwäche, sensorische Veränderungen, insbesondere in einer dermatomalen Verteilung, für NMOSD charakteristische visuelle Veränderungen eine Pseudoexazerbation der NMOSD, Rückenschmerzen, Schluckauf, Halbseitenlähmung oder Juckreiz) und entweder • eine gleichzeitige Durchführung eines MRT oder • eine Behandlung neurologischer Symptome (durch Krankenhausaufenthalt oder intravenöses Methylprednisolon) oder • eine gleichzeitige objektive Verschlechterung der neurologischen Untersuchung durch den Prüfarzt (definiert als die Antwort „schlechter“ auf die Frage nach klinisch relevanten Veränderungen). Für die Analyse zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten bestätigten Schub“ wurden Patientinnen und Patienten, bei denen im Studienzeitraum kein On-trial Schub festgestellt wurde, am Ende des Auswertungszeitraums zensiert. Das Ende des Auswertungszeitraums war als der früheste der folgenden Zeitpunkte definiert: • Das Datum des Datenschnitts • Das Datum der letzten Dosis zuzüglich 63 Tage für Patientinnen und Patienten der Ravulizumab-Gruppe bzw. das Datum der letzten Dosis zuzüglich 16 Tage für Patientinnen und Patienten der Placebo-Gruppe • Das Datum der finalen Verabreichung Darüber hinaus wurde eine Untergruppe von Analysen vordefiniert, um Patientinnen und Patienten zu zensieren, die eine Dosis der Studienmedikation mindestens 35 Tage zu spät erhielten oder die Studienmedikation aufgrund der COVID-19-Pandemie vollständig verpassten. Keine Patientin und kein Patient wurde wegen einer ausgelassenen Dosis oder einer um mindestens 35 Tage verzögerten Dosis zensiert. Daher sind die Ergebnisse für die Analysen mit diesem vordefinierten Kriterium zur Zensierung die gleichen wie die Ergebnisse für die Analysen ohne dieses Zensurkriterium. Die Analysen wurden für das FAS (engl. full analysis set) durchgeführt. Das FAS enthält alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und bei denen mindestens eine Wirksamkeitsbewertung nach der Infusion der Studienmedikation durchgeführt wurde. Die dargestellten Studiendaten und post-hoc durchgeführten Analysen basieren auf dem Datenschnitt vom 15.03.2022.
ECU-NMO-301	Für die Ergebnisse des Endpunkts „Zeit bis zum ersten bestätigten Schub und Schubrisikoreduktion“ sind im Dossier die Zeit bis zum ersten Schub sowie alle bestätigten Schübe für die randomisierte Behandlungsphase und der Extensionsphase dargestellt. Die Evaluation eines Schubes wurde äquivalent zur Studie ALXN1210-NMO-307 erhoben (siehe oben). In dieser Time-to-Event-Studie erlitten alle Patientinnen und Patienten im FAS entweder einen On-trial Schub oder beendeten die Studie ohne einen Schub. Die Patientinnen und Patienten, bei denen kein On-trial Schub festgestellt wurde, wurden zensiert und hatten eine Zensurzeit basierend auf der Zeit der Patientin oder des Patienten von der ersten Dosis bis zum Ende des Studienzeitraums: • Das Datum der letzten Dosis der Studienmedikation zuzüglich 16 Tage (oder die letzte Dosis zuzüglich 9 Tage in der Induktionsphase) oder

Studie	Operationalisierung
	• das letzte in der Studie beobachtete Datum, je nachdem, was zuerst eintrat. Ein Zensierungsindikator ist gleich 1, wenn die Patientin oder der Patient keinen Schub erlitt (zensiert wurde) und 0, wenn ein Schub festgestellt wurde. Die Analysen wurden für das FAS durchgeführt. Die dargestellten Studiendaten und post-hoc durchgeführten Analysen basieren auf dem Datenschnitt vom 31.10.2018.
SAkuraSky	Die Zeit bis zum ersten bestätigten Schub und die Schubrisikoreduktion wurde während der doppelt verblindeten Studienphase erhoben. Als Protokoll-definierter Schub galt ein Schub, bei dem der festgestellte Schub durch ein unabhängiges Expertenkomitee (klinisches Endpunkt-Komitee) gemäß der folgenden Definition verifiziert wurde: • Anstieg um mindestens einen Punkt im EDSS (oder um zwei Punkte, wenn der EDSS-Wert zur Baseline gleich null war) oder • Anstieg um mindestens zwei Punkte in einer FSS-Domäne oder • Anstieg um mindestens einen Punkt in mindestens zwei FSS-Domänen bei einem Wert zur Baseline von mindestens 1 oder • Anstieg um mindestens einen Punkt in der visuellen FSS-Domäne eines Auges bei einem Wert zur Baseline für dieses Auge von mindestens 1. Die Bezugsgröße für die Veränderung war jeweils der letzte erhobene EDSS/FSS-Wert. Eine Veränderung im FSS musste mindestens eines der folgenden Funktionssysteme betreffen: Pyramidales System, zerebelläres System, Hirnstamm, sensorisches System, Darm/Blase oder visuelles System (einzelnes Auge), Gehfähigkeit. Um als Protokoll-definierter Schub gewertet zu werden, durften zwischen dem Bericht der Patientin oder des Patienten über das Auftreten entsprechender Symptome und der EDSS/FSS-Bestimmung höchstens sieben Tage liegen. Die Analysen zur „Zeit bis zum ersten bestätigten Schub“ wurden für die AQP4-seropositive ITT-Population (engl. intention to treat) durchgeführt und basieren auf dem Datenschnitt vom 06.06.2018. **Zeit bis zum ersten bestätigten Schub** Die Zeit bis zum Auftreten eines Schubes (Time-to-Event-Analyse) wurde mit Hilfe eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells mit den Stratifizierungsfaktoren „Vorangegangene Therapie zur Prävention eines Schubes“ und „Art des letzten Schubes“ analysiert. Angegeben werden die Zahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis, die Zahl der Patientinnen und Patienten mit Zensierung und die Zeit bis zum Ereignis (erstes Quartil und Median, jeweils mit 95 %-Konfidenzintervall (KI) in jeder Behandlungsgruppe sowie der p-Wert des Log-Rank-Tests und das Hazard Ratio (HR) mit 95 %-KI. Zur grafischen Darstellung dienen Kaplan-Meier-Kurven einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko zu mehreren Zeitpunkten.
SAkuraStar	Die Zeit bis zum ersten bestätigten Schub und die Schubrisikoreduktion wurde äquivalent zur Studie SAkuraSky erhoben. Die Analysepopulation umfasst die Population gemäß Anwendungsgebiet von Satralizumab (NMOSD-Patientinnen und -patienten, AQP4-seropositiv) nach dem ITT-Prinzip. Für alle Patientinnen und Patienten liegen Daten vor. Patientinnen und Patienten ohne Protokoll-definierten Schub wurden entweder am Ende der doppelt verblindeten Studienphase, bei Behandlungswechsel bzw. Dosiserhöhung der Basistherapie oder bei Erhalt einer Notfalltherapie zur Behandlung eines Schubes (je nachdem, was zuerst eintrat) zensiert. Die doppelt verblindete Studienphase begann mit dem Tag der Randomisierung und endete, je nachdem, was zuerst eintrat: • am Tag des klinischen Datenschnitts oder • dem Tag vor dem Beginn der Behandlung in der offenen Extensionsphase oder • dem Ende der Studie oder • für Patientinnen und Patienten mit fehlender Nachbeobachtung (Lost-to-

Studie	Operationalisierung
	follow-up), dem Tag der letzten Visite. Für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten bestätigten Schub“ wurden auch Patientinnen und Patienten mit Protokoll-definiertem Schub zensiert, wenn die EDSS/FSS-Bestimmung nicht innerhalb von sieben Tagen nach dem Bericht der Patientin oder des Patienten über das Auftreten der Symptome erfolgte. Die Analysen der „Zeit bis zum ersten bestätigten Schub“ wurden für die AQP4-seropositive ITT-Population durchgeführt und basieren auf dem Datenschnitt vom 12.10.2018.
N-MOmentum	Bei dem Endpunkt „Zeit bis zum ersten bestätigten Schub und Schubrisikoreduktion“ wird die schubfreie Zeit nach Behandlungsbeginn und die Reduktion des Schubrisikos dargestellt. Die Betrachtung eines NMOSD-Schubs erfolgte mit Hilfe zuvor definierter Kriterien, welche die unterschiedlichen, typischen patientenberichteten Symptome der NMOSD berücksichtigen. Das Adjudication Committee (AC) bestand aus drei NMOSD-Experten (zwei Neurologen und einen Neuroophthalmologen), welche die Daten überprüften, um einheitliche Endpunktbewertungen für die gesamte Studie zu erhalten. Die AC-Mitglieder entschieden mittels Mehrheitsbeschlusses, ob ein Ereignis der Definition eines NMOSD-Schubs entsprach. Dieser Entschluss basierte auf ihrem Urteil, ihrer klinischen Erfahrung, den zur Verfügung gestellten Daten und den im Protokoll definierten Kriterien für einen NMOSD-Schub. Die Daten aller Patientinnen und Patienten, der wegen neuer oder sich verschlimmernder Symptome im Zusammenhang mit NMOSD beim Prüfarzt für einen Schubbeurteilungsbesuch vorstellig wurden, wurden durch das AC beurteilt. Dies geschah unabhängig davon, ob der Prüfarzt einen NMOSD-Schub feststellte. Dadurch erfolgte eine unabhängige Schubbeurteilung durch das AC. Dabei hatte das AC die gleichen Informationen zur Verfügung, wie der jeweilige Prüfarzt. **Zeit bis zu einem bestätigten NMOSD-Schub** Bei dem Endpunkt „Zeit bis zu einem bestätigten NMOSD-Schub“ handelt es sich um eine Time-to-Event-Analyse. Für die AQP4-seropositive Kohorte wird der Behandlungseffekt anhand des Cox-Proportional-Hazards-Modells mit der Behandlung (Inebilizumab oder Placebo) als erklärendem Faktor bewertet. Die HR von Inebilizumab im Vergleich zu Placebo wurde zusammen mit dem zugehörigen 95 %-KI geschätzt. Eine Schätzung der kumulativen Ereignisraten am Ende der randomisierten Behandlungsphase und der medianen Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode dargestellt. Tag 1 der Studie war der Tag, an dem die Patientinnen und Patienten nach einer Screeningphase die erste Behandlung mit Inebilizumab oder Placebo erhielten. Die Patientinnen und Patienten wurden über einen Zeitraum von 197 Tagen beobachtet, der als randomisierte Behandlungsphase bezeichnet wird. Nur AC-bestätigte Schübe mit einem Untersuchungstermin innerhalb von 120 Stunden (5 Tagen) nach dem Auftreten der Symptome und alle Untersuchungen, die innerhalb von 10 Tagen nach einem Untersuchungstermin abgeschlossen wurden, wurden in die primäre Analyse einbezogen. Eine Patientin oder ein Patient wurde zensiert, wenn sie/er die randomisierte Behandlungsphase verlassen hat. Der unabhängige Datenüberwachungsausschuss (engl. Independent Data Monitoring Committee, IDMC) empfahl am 7. September 2018 die Studienaufnahme zu beenden. Alle Patientinnen und Patienten, die sich noch in der Studie befanden, mussten die randomisierte Behandlungsphase verlassen und hatten die Möglichkeit in die offene Extensionsphase zu wechseln. Das Ende der Studienaufnahme war am 24. September 2018. Die letzte Studienvisite in der randomisierten Behandlungsphase für die letzte Patientin und den letzten Patienten erfolgte am 26. Oktober 2018. Es wurde keine Imputation für fehlende Daten für die primäre Analyse durchgeführt. Eine Schätzung der kumulativen Ereignisraten am Ende der randomisierten Behandlungsphase und der medianen Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses wurde

Studie	Operationalisierung
	mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode berechnet.
Indirekter Vergleich von Ravulizumab mit Eculizumab mittels Propensity Scores	Um für Patientinnen und Patienten mit NMOSD einen adäquaten Vergleich der Wirksamkeit der Therapie mit Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Eculizumab abzubilden, wurde ein indirekter Vergleich der Ravulizumab-Gruppe der Studie ALXN1210-NMO-307 mit der Eculizumab-Gruppe der Studie ECU-NMO-301 durchgeführt. Anhand von Propensity Scores wurden etwaige Unterschiede in den Charakteristika zur Baseline zwischen der Ravulizumab-Studie und der Eculizumab-Studie angepasst. Die Variablen in der Propensity Score-Berechnung umfassten geographische Region, Geschlecht, Alter bei der ersten Dosis, die Einnahme von immunsuppressiver Therapie, EDSS-Wert zur Baseline und die bestätigte jährliche Schubrate innerhalb von 24 Monaten vor dem Screening. **Zeit bis zum ersten bestätigten Schub** Die Zeit bis zum ersten bestätigten Schub und die Schubrisikoreduktion wurde für die Ravulizumab-Gruppe (ALXN1210-NMO-307) sowie die Eculizumab-Gruppe (ECU-NMO-301) erhoben (siehe oben). Patientinnen und Patienten, bei denen im Rahmen der Studie kein Schub festgestellt wurde, wurden entweder am Ende des Auswertungszeitraums, nach einer verspäteten Gabe der Studienmedikation um mindestens 35 Tage oder nach einer ausgelassenen Gabe der Studienmedikation aufgrund der COVID-19-Pandemie zensiert, je nachdem, was früher eintrat. Wurde eine Patientin oder ein Patient der Eculizumab-Gruppe länger nachbeobachtet als eine Patientin oder ein Patient der Ravulizumab-Gruppe, dann wurde diese Patientin oder dieser Patient nach der längsten Ravulizumab-Nachbeobachtungszeit zensiert. Dargestellt ist die Gesamtanzahl der Schübe und die mediane Nachbeobachtungszeit in Wochen. Die im Rahmen einer post-hoc durchgeführten Ereigniszeitanalyse des Patientenanteils ohne Schub bis Woche 144 wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode ermittelt. Das 95 %-KI basiert auf der komplementären Log-Log-Transformation. Die Behandlungsdifferenz gibt den Unterschied im Therapieeffekt der beiden Therapien an. Der p-Wert für die Behandlungsdifferenz wurde auf der Grundlage des Log-Rank-Tests berechnet. Neben der Behandlungsdifferenz ist die HR sowie die relative Schubrisikoreduktion mit 95 %-KI dargestellt, welche als Wald-Konfidenzintervall oder auf der Profile-Likelihood-Methode basierendes Konfidenzintervall angegeben wurde. Die Effektgrößen wurden anhand eines Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Firth-Anpassung berechnet, wenn kein Schub in einem Behandlungsarm beobachtet wurde.
Indirekter Vergleich mittels Netzwerk-Meta-Analyse (NMA)	Im Rahmen des indirekten Vergleichs der Studien mittels Bayes'schen Netzwerk-Meta-Analyse wurden drei Szenarien zur Analyse der Studien herangezogen: • Mono-/ Kombinationstherapien (mit immunsuppressiver Therapie, IST) o Ravulizumab ± IST (ALXN1210-NMO-307) mittels externer Placebo-Gruppe der Studie ECU-NMO-301, Eculizumab ± IST (ECU-NMO-301), Satralizumab ± IST (SAkuraStar und SAkuraSky) über den Brückenkomperator Placebo ± IST • Monotherapien (ohne IST) o Ravulizumab (ALXN1210-NMO-307) mittels externer Placebo-Gruppe der Studie ECU-NMO-301, Eculizumab (ECU-NMO-301), Satralizumab (SAkuraStar) und Inebilizumab (N-MOmentum) über den Brückenkomperator Placebo • Kombinationstherapien o Ravulizumab ± IST (ALXN1210-NMO-307) mittels externer Placebo-Gruppe der Studie ECU-NMO-301, Eculizumab ± IST (ECU-NMO-301), Satralizumab ± IST (SAkuraSky) über den Brückenkomperator Placebo ± IST **Zeit bis zum ersten bestätigten Schub** Für die Zeit bis zum ersten bestätigten Schub wurde die NMA unter Verwendung eines

Studie	Operationalisierung
	Regressionsmodells mit einer kontrastbasierten normalen Likelihood für die logHR (und den entsprechenden Standardfehler) jeder Studie (oder jedes Vergleichs) im Netzwerk durchgeführt. Für die zu schätzenden Parameter wurden normale nicht-informative *prior*-Verteilungen mit einem Mittelwert von 0 und einer Varianz von 10.000 verwendet. Die NMA wurde unter der Annahme von proportionalen Hazards durchgeführt. Die relativen Behandlungseffekte wurden als Hazard Ratio (HR) ausgedrückt. Für die Ergebnisse der NMA für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten bestätigten Schub“ wurden der Behandlungseffekt mittels HR für alle Vergleiche des Netzwerks zusammen mit 95 % Glaubwürdigkeitsintervall (engl. credible interval; CrI) dargestellt. Die "Punktschätzungen" spiegeln den Median der *posterior* Verteilungen der relativen Behandlungseffekte wider, und die 95 %-CrI wurden aus den 2,5 und 97,5 Perzentilen konstruiert.

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

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

Tabelle 4-64: Verzerrungsaspekte für die Zeit bis zum ersten bestätigten Schub und Schubrisikoreduktion – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
ALXN1210-NMO-307	nein	ja	ja	ja
ECU-NMO-301	ja	ja	ja	ja
SAkuraSky	ja	ja	ja	ja
SAkuraStar	ja	ja	ja	ja
N-MOmentum	ja	ja	ja	ja

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Die Studie ALXN1210-NMO-307 wurde extern Placebo-kontrolliert. Die bestätigten NMOSD-Schübe und die schubfreie Zeit wurden während der gesamten Studiendauer bei allen Patientinnen und Patienten erhoben. Die Patientinnen und Patienten der Studie ALXN1210-NMO-307 wurden unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Die Studienteilnehmenden wie auch die Prüfärzte und

weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation nicht verblindet. Jedoch ist ein NMOSD-Schub ein schwerwiegendes Ereignis, bei dem von einer objektiven Diagnose trotz fehlender Verblindung ausgegangen werden kann. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten bestätigten Schub und Schubrisikoreduktion“ der Studie ALXN1210-NMO-307 wird aufgrund des Studiendesigns ein hohes Verzerrungspotential angenommen.

Die Studie ECU-NMO-301 ist eine doppelt verblindete, randomisierte und kontrollierte Studie. Die Patientinnen und Patienten wurden gemäß Randomisierung und unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Sowohl die Studienteilnehmenden wie auch die Prüfärzte und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation bzw. der Randomisierung verblindet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten bestätigten Schub und Schubrisikoreduktion“ der Studie ECU-NMO-301 wird somit ein geringes Verzerrungspotential angenommen.

Bei den Studien SAkuraSky und SAkuraStar handelt es sich jeweils um eine doppelt verblindete, randomisierte und kontrollierte Studie. Der Endpunkt wurde durch einen verblindeten Endpunktbewerter erhoben. Die Analyse basiert auf der AQP4-seropositiven Population. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Analyse der Zeit bis zum ersten bestätigten Schub liegen keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren vor. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial daher auf Endpunktebene als gering eingestuft.

Die Studie N-MOmentum ist eine doppelt verblindete, randomisierte und kontrollierte Studie. Auf Studienebene erfolgte eine adäquate Randomisierung und Verblindung der Patientinnen und Patienten. Des Weiteren waren alle an der Studie beteiligten Prüfärzte und Mitarbeiter des Sponsors hinsichtlich der Behandlungszuweisung verblindet und das ITT-Prinzip wurde für die Zulassungspopulation adäquat umgesetzt. Es ist unwahrscheinlich, dass eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung stattfand. Weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte konnten nicht identifiziert werden. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist aufgrund der adäquaten Umsetzung der Studie als gering einzuschätzen.

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

Indirekter Vergleich anhand von Propensity Scores

Zeit bis zum ersten bestätigten Schub und Schubrisikoreduktion

Tabelle 4-65: Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs (engl. indirect treatment comparison, ITC) zu Zeit bis zum ersten bestätigten Schub und Schubrisikoreduktion in den Studien ALXN1210-NM0-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab).

Variable	Ravulizumab (N = 58)	Eculizumab (N = 96)
Patienten mit bestätigtem NMOSD-Schub, n (%)	0 (0,0)	3 (3,1)
Nachbeobachtungszeit (Wochen)		
Median	73,50	89,43
Min; Max	11,00; 117,71	2,57; 117,71
Geschätzter Anteil der Patienten ohne Schub [a] (95 %-KI) [b]		
bis 24 Wochen	1,000 (1,000; 1,000)	0,979 (0,918; 0,995)
bis 48 Wochen	1,000 (1,000; 1,000)	0,979 (0,918; 0,995)
bis 72 Wochen	1,000 (1,000; 1,000)	0,964 (0,891; 0,988)
bis 96 Wochen	1,000 (1,000; 1,000)	0,964 (0,891; 0,988)
bis 120 Wochen	n.b. (n.b.; n.b.)	n.b. (n.b.; n.b.)
bis 144 Wochen	n.b. (n.b.; n.b.)	n.b. (n.b.; n.b.)
Schubfreie Zeit (Wochen) [a]		
10. Perzentil	n.b.	n.b.
25. Perzentil	n.b.	n.b.
50. Perzentil	n.b.	n.b.
Behandlungseffekt		
HR [c] 95 %-KI [e]	0,206 0,002; 2,139	
p-Wert [d]	0,1500	
Relative Schubrisikoreduktion [d] 95 %-KI [e]	79,4 -113,9; 99,8	

a: Berechnet anhand der Kaplan-Meier-Produktgrenzmethode.

b: Berechnet anhand der komplementären Log-Log-Transformation.

c: Berechnet anhand eines Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Firth-Anpassung, wenn kein Schub in einem Behandlungsarm festgestellt wurde.

d: Berechnet anhand des Log-Rank-Tests.

e: Wald-Konfidenzintervall oder auf der Profile-Likelihood-Methode basierendes Konfidenzintervall, wenn kein Schub in einem Behandlungsarm festgestellt wurde.

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtanzahl an Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patienten im Analyseset; n.b.: nicht berechenbar.

Die Tabelle 4-65 zeigt die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs (engl. indirect treatment comparison, ITC) zwischen Ravulizumab (ALXN1210-NMO-307) und Eculizumab (ECU-NMO-307) für die Zeit bis zum ersten bestätigten Schub und die Schubrisikoreduktion. Für den ITC wurden die entsprechenden Daten zu Ravulizumab mit den Daten zu Eculizumab verglichen (siehe Abschnitt 4.2.5.6). In Abbildung 4-12 ist die Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten bestätigten Schub unter Ravulizumab und Eculizumab dargestellt.

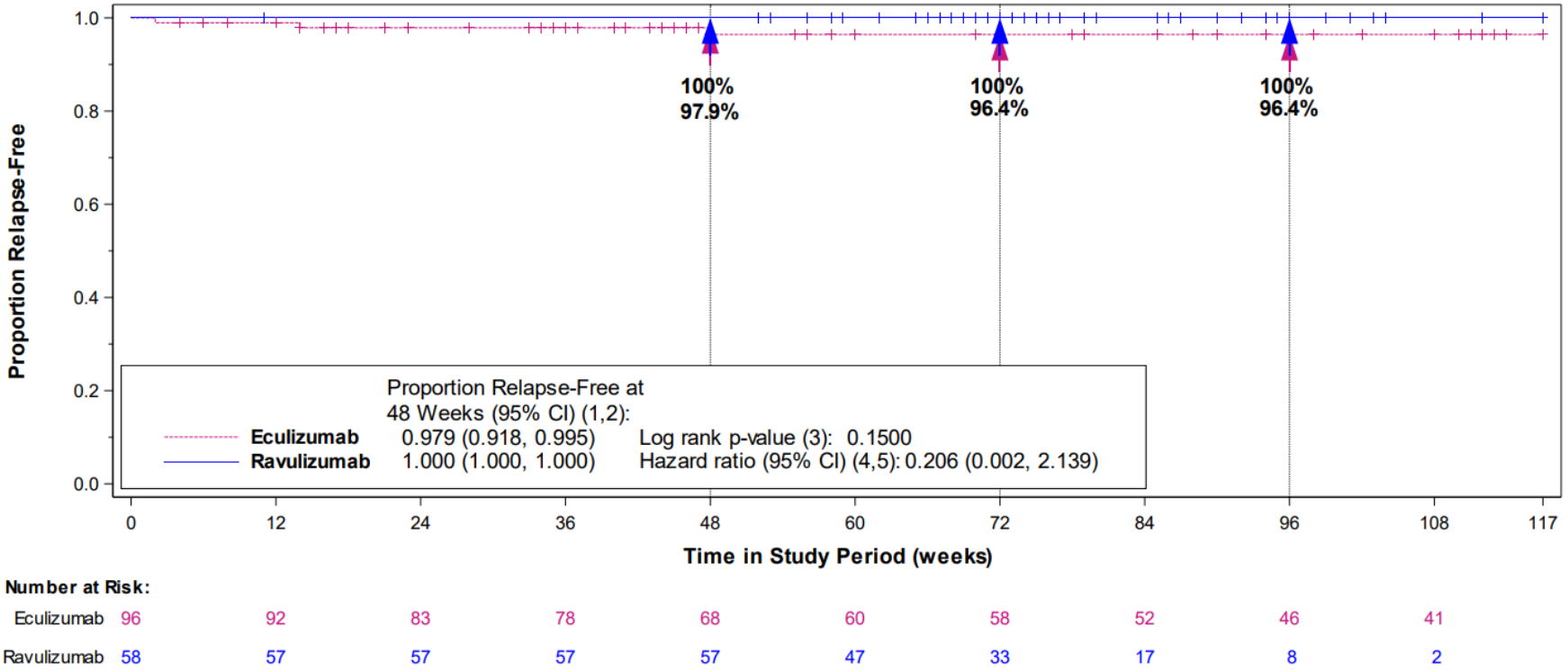

Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten bestätigten Schub in den Studien ALXN1210-NM0-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab). Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (engl. confidence interval).

In der Studie ALXN1210-NMO-307 erlitt **keine** Patientin und **kein** Patient (0,0 %) unter Ravulizumab-Behandlung einen vom RAC bestätigten NMOSD-Schub. Die mediane Nachbeobachtungszeit lag bei 73,50 Wochen. Es sind während der Studiendauer zwei vom Prüfarzt festgestellte Schübe aufgetreten, die nicht vom RAC bestätigt wurden.

Ein vom Prüfarzt festgestellter jedoch nicht vom RAC bestätigter Schub trat bei einer Patientin der Studie ALXN1210-NMO-307 an Studientag 177 auf. Die Patientin berichtete von bilateralen Augenschmerzen. Bei der Visite an Tag 182 zur Schubbeurteilung konnten weder eine Verschlechterung im EDSS-Gesamtskalenwert noch im HAI-Wert relativ zur Baseline festgestellt werden und auch die MRT-Ergebnisse waren unauffällig. Auf Wunsch der Patientin wurde eine Behandlung mittels Plasmaaustausch erst etwa 3 Wochen nach der Schubbeurteilung begonnen. Da die Veränderung der Sehschärfe minimal war und eindeutige klinische Befunde für die Einstufung als ON fehlten, wurde der Schub vom RAC als negativ bewertet.

Bei einer zweiten Patientin der Studie ALXN1210-NMO-307 kam es an Studientag 109 zu einer Verschlechterung bereits bestehender Symptome sowie zu neuen Symptomen in anderen anatomischen Arealen, sodass der Prüfarzt einen potenziellen Schub feststellte. Bei der Visite an Tag 114 zur Schubbeurteilung wurden bei der Erhebung der Skalenwerte der EDSS nur minimale Veränderungen festgestellt, die den EDSS-Gesamtskalenwert nicht beeinflussten. Die Befunde des MRTs zeigten keine neuen Läsionen im zervikalen und thorakalen Rückenmark. Zudem wurden degenerative Bandscheibenveränderungen (C5-C6 und C6-C7) erkannt. Zur Behandlung erhielt die Patientin 5 Tage lang IVIg und danach eine zusätzliche Dosis Ravulizumab. Auf Basis der für Myelitis negativen MRT-Befunde und der für NMOSD untypisch raschen Besserung wurde der Schub vom RAC als negativ bewertet.

In der Studie ECU-NMO-301 traten bei 14 Patientinnen oder Patienten unter Eculizumab-Behandlung vom Prüfarzt festgestellte Schübe auf. Das RAC bestätigte bei 3 Patientinnen (3,1 %) den festgestellten NMOSD-Schub. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug für die Eculizumab-Gruppe 89,43 Wochen.

Der mittels Kaplan-Meier-Produktgrenzmethode ermittelte Anteil der Patientinnen und Patienten ohne Schub lag unter Ravulizumab-Behandlung bei allen Erhebungszeitpunkten (Woche 24, 48 und 72) bis Woche 96 bei 1,000 (95 %-KI = [1,000; 1,000]). Für die Patientinnen und Patienten ohne Schub bis Woche 120 und Woche 144 konnten daher keine Daten berechnet werden. Unter Eculizumab-Behandlung lag der ermittelte Anteil der Patientinnen und Patienten ohne Schub bis Woche 24 und bis Woche 48 jeweils bei 0,979 (95 %-KI = [0,918; 0,995]). Bis Woche 72 und bis Woche 96 veränderte sich der Anteil auf jeweils 0,964 (95 %-KI = [0,891; 0,988]). Für die Zeit bis zu den Wochen 120 und 144 konnten keine Werte für den ermittelten Anteil der Patientinnen und Patienten ohne Schub berechnet werden.

Die Hazard Ratio (HR) für die Behandlungsdifferenz zwischen der Ravulizumab-Gruppe und der Eculizumab-Gruppe betrug 0,206 (95 %-KI = [0,002; 2,139]), mit einem p-Wert von 0,1500. Somit konnte anhand der Kaplan-Meier-Analyse kein statistisch signifikanter

Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden. Dabei zeigte sich eine relative Schubrisikoreduktion von 79,4 % (95 %-KI = [-113,9; 99,8]) unter Ravulizumab gegenüber der Behandlung mit Eculizumab. Insgesamt wird von einer gleichwertig hocheffektiven Schubvermeidung unter Ravulizumab- und Eculizumab-Therapie ausgegangen.

Indirekter Vergleich mittels Netzwerk-Meta-Analysen (NMA)

Zeit bis zum ersten bestätigten Schub

Tabelle 4-66: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit bestätigtem NMOSD-Schub und Ergebnisse des Netzwerkvergleichs der Studie von Ravulizumab (ALXN1210-NMO-307).

	Statistik	ALXN1210-NMO-307 (N = 105)	
		Ravulizumab (N = 58)	Placebo[a] (N = 47)
Anzahl der Patienten mit bestätigtem NMOSD-Schub [b]	n (%)	0 (0,0)	20 (42,6)
Netzwerkvergleich Monotherapie	N[c]	30	13
	HR (95%-KI) [d] logHR (SE)	0,02 (0,00; 0,12) -3,86 (0,87)	
Netzwerkvergleich Kombinationstherapie (+ IST)	N[e]	28	34
	HR (95%-KI) [e] logHR (SE)	0,03 (0,01; 0,09) -3,48 (0,56)	
Netzwerkvergleich Mono-/ und Kombinationstherapie (± IST)	N[e]	58	47
	HR (95%-KI) [e] logHR (SE)	0,01 (0,00; 0,03) -4,26 (0,46)	

a: Der Placebo-Arm wurde als externer Studienarm aus der Studie ECU-NMO-301 herangezogen.

b: Die Gesamtzahl an Schüben wurden während der gesamten Studiendauer ermittelt.

c: Beinhaltet die Gesamtzahl der Patientinnen und Patienten im entsprechenden Netzwerk.

d: Berechnet anhand eines Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Firth-Anpassung, wenn kein Schub in einem Behandlungsarm festgestellt wurde.

e: Die Firth-Anpassung wurde angewendet, wenn kein Schub in einem Behandlungsarm festgestellt wurde.

HR: Hazard Ratio; IST: Immunsuppressive Therapie; KI: Konfidenzintervall; logHR: Logarithmus des Hazard Ratio; N: Gesamtanzahl an Patientinnen und Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patienten im Analyseset; SE: Standardfehler.

Tabelle 4-67: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit bestätigtem NMOSD-Schub und Ergebnisse des Netzwerkvergleichs der Studie von Eculizumab (ECU-NMO-301).

	Statistik	ECU-NMO-301 (N = 143)	
		Eculizumab (N = 96)	Placebo (N = 47)
Anzahl der Patienten mit bestätigtem NMOSD-Schub [a]	n (%)	3 (3,1)	20 (42,6)
Netzwerkvergleich Monotherapie	N[b]	21	13
	HR (95%-KI) logHR (SE)	0,02 (0,00; 0,13) -3,70 (0,83)	
Netzwerkvergleich Kombinationstherapie (+ IST)	N[b]	75	34
	HR (95%-KI) [c] logHR (SE)	0,09 (0,02; 0,30) -2,46 (0,64)	
Netzwerkvergleich Mono-/ und Kombinationstherapie (± IST)	N[b]	96	47
	HR (95%-KI) logHR (SE)	0,06 (0,02; 0,20) -2,84 (0,62)	

a: Die Gesamtzahl an Schüben wurden während der gesamten Studiendauer ermittelt.

b: Beinhaltet die Gesamtzahl der Patientinnen und Patienten im entsprechenden Netzwerk.

c: Berechnet anhand eines Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Firth-Anpassung, wenn kein Schub in einem Behandlungsarm festgestellt wurde.

HR: Hazard Ratio; IST: Immunsuppressive Therapie; KI: Konfidenzintervall; logHR: Logarithmus des Hazard Ratio; N: Gesamtanzahl an Patientinnen und Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patienten im Analyseset; SE: Standardfehler.

Tabelle 4-68: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit bestätigtem NMOSD-Schub und Ergebnisse des Netzwerkvergleichs der Studien von Satralizumab (SAkuraStar und SAkuraSky).

	Statistik	SAkuraStar (N = 64)		SAkuraSky (N = 65)	
		Satralizumab (N = 41)	Placebo (N = 23)	Satralizumab (N = 27)	Placebo (N = 28)
Anzahl der Patienten mit bestätigtem NMOSD-Schub [a]	n (%)	9 (22,0)	13 (56,5)	3 (11,1)	12 (42,9)
Netzwerkvergleich Monotherapie	N[b]	41	23	–	–
	HR (95%-KI) logHR (SE)	0,26 (0,11; 0,63) -1,34 (0,45)		–	
Netzwerkvergleich	N[b]	–	–	27	28

	Statistik	SAkuraStar (N = 64)		SAkuraSky (N = 65)	
		Satralizumab (N = 41)	Placebo (N = 23)	Satralizumab (N = 27)	Placebo (N = 28)
Kombinationstherapie (+ IST)	HR (95%-KI) [d]	–		0,21 (0,06; 0,75)	
	logHR (SE)			-1,56 (0,64)	

a: Die Gesamtzahl an Schübe wurden kontinuierlich während des gesamten doppelt verblindeten Studienzeitraums erhoben.

b: Beinhaltet die Gesamtzahl der Patientinnen und Patienten im entsprechenden Netzwerk.

HR: Hazard Ratio; IST: Immunsuppressive Therapie; KI: Konfidenzintervall; logHR: Logarithmus des Hazard Ratio; N: Gesamtanzahl an Patientinnen und Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patienten im Analyseset; n.b.: nicht berechenbar; SE: Standardfehler.

Tabelle 4-69: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit bestätigtem NMOSD-Schub und Ergebnisse des Netzwerkvergleichs der Studie von Inebilizumab (N-MOmentum).

	Statistik	N-MOmentum (N = 213)	
		Inebilizumab (N = 161)	Placebo (N = 52)
Anzahl der Patienten mit bestätigtem NMOSD-Schub [a]	n (%)	18 (11,2)	22 (42,3)
Netzwerkvergleich gegen Placebo (Monotherapie)	N[b]	161	52
	HR (95%-KI)	0,23 (0,12; 0,42)	
	logHR (SE)	-1,48 (0,32)	

a: Die Gesamtzahl an Schübe wurden kontinuierlich während des gesamten doppelt verblindeten Studienzeitraums erhoben.

b: Beinhaltet die Gesamtzahl der Patientinnen und Patienten im entsprechenden Netzwerk.

HR: Hazard Ratio; IST: Immunsuppressive Therapie; KI: Konfidenzintervall; logHR: Logarithmus des Hazard Ratio; N: Gesamtanzahl an Patientinnen und Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patienten im Analyseset; n.b.: nicht berechenbar; SE: Standardfehler.

Tabelle 4-66 bis Tabelle 4-69 zeigen die Anzahl der Patienten mit bestätigtem NMOSD-Schub und die Ergebnisse der Netzwerkvergleiche der Studien von Ravulizumab (ALXN1210-NMO-307), Eculizumab (ECU-NMO-301), Satralizumab (SAkuraStar und SAkuraSky) und Inebilizumab (N-MOmentum) zusammengefasst.

In der Studie ALXN1210-NMO-307 (siehe Tabelle 4-66) erlitt **keine** Patientin und **kein** Patient unter der Behandlung mit Ravulizumab während der gesamten Studiendauer einen bestätigten NMOSD-Schub. Im externen Placebo-Arm erlitten 20/47 (42,6%) der Patientinnen und Patienten einen bestätigten NMOSD-Schub. Für den Vergleich von Ravulizumab gegenüber Placebo jeweils als Monotherapien errechnete sich eine HR von 0,02 (95 %-KI = [0,00; 0,12];

logHR = -3,86). Für den Netzwerkvergleich von Ravulizumab mit immunsuppressiver Begleittherapie (+ IST) gegen Placebo + IST wurde eine HR von 0,03 (95 %-KI = [0,01; 0,09]; logHR = -3,48) und für den Vergleich von Ravulizumab als Monotherapie sowie als Kombitherapie mit Immunsuppressiva (± IST) gegen Placebo ± IST eine HR von 0,01 (95 %-KI = [0,00; 0,03]; logHR = -4,26) ermittelt.

In der Studie ECU-NMO-301 (siehe Tabelle 4-67) erlitten während der gesamten Studiendauer 3/96 (3,1 %) Patientinnen oder Patienten innerhalb der Eculizumab-Gruppe und 20/47 (42,6%) Patientinnen oder Patienten innerhalb der Placebo-Gruppe einen bestätigten NMOSD-Schub. Für den Vergleich von Eculizumab gegenüber Placebo jeweils als Monotherapie wurde eine HR von 0,02 (95 %-KI = [0,00; 0,13]; logHR = -3,70) ermittelt. Für den Netzwerkvergleich von Eculizumab + IST gegen Placebo + IST wurde eine HR von 0,09 (95 %-KI = [0,02; 0,30]; logHR = -2,46) und für den Vergleich von Eculizumab ± IST gegen Placebo ± IST eine HR von 0,06 (95 %-KI = [0,02; 0,20]; logHR = -2,84) berechnet.

In der Studie SAkuraStar (siehe Tabelle 4-68) erlitten im Satralizumab-Arm 9/41 (22,0 %) Patientinnen oder Patienten und im Placebo-Arm 13/23 (56,5 %) Patientinnen oder Patienten während der gesamten RCT-Phase einen bestätigten NMOSD-Schub. Es erlitten 3/27 (11,1 %) der Patientinnen und Patienten in der SAkuraSky-Studie innerhalb des Satralizumab-Arms und 12/28 (42,9%) der Patientinnen und Patienten innerhalb der Placebo-Gruppe während der RCT-Phase einen bestätigten NMSOD-Schub. Für den Netzwerkvergleich von Satralizumab gegenüber von Placebo als Monotherapie (SAkuraStar), wurde eine HR von 0,26 (95 %-KI = [0,11; 0,63]; logHR = -1,34) errechnet. Das ermittelte HR für den Netzwerkvergleich Der Kombinationstherapie (SAkuraSky) von Satralizumab + IST und Placebo + IST beträgt 0,21 (95 %-KI = [0,06; 0,75]; logHR = -1,56).

Innerhalb der Studie N-MOmentum (siehe Tabelle 4-69) traten bei 18/161 (11,2 %) der Patientinnen oder Patienten während der RCT-Phase innerhalb des Inebilizumab-Arms bestätigte NMOSD-Schübe auf. In der Placebo-Gruppe erlitten 22/52 (42,3%) der Patientinnen oder Patienten während der gesamten RCT-Phase einen bestätigten NMOSD-Schub. Für den Vergleich von Ravulizumab gegenüber Placebo jeweils als Monotherapie wurde eine HR von 0,23 (95 %-KI = [0,12; 0,42]; logHR = -1,48) ermittelt.

Tabelle 4-70: Ergebnisse der Netzwerk-Meta-Analysen (NMA) zwischen Ravulizumab (ALXN1210-NMO-307), Eculizumab (ECU-NMO-301), Satralizumab (SAkuraSky und SAkuraStar) oder Inebilizumab (N-MOmentum) für die Zeit bis zum ersten bestätigten Schub.

Behandlungsvergleich	**Zeit bis zum ersten bestätigten Schub**
	HR[a] **95 %-CrI** **p-Wert**
Mono-/ Kombinationstherapien	
Ravulizumab ± IST vs. Eculizumab ± IST	0,24 0,08; 0,71 < 0,05

Behandlungsvergleich	Zeit bis zum ersten bestätigten Schub
	HR[a] **95 %-CrI** **p-Wert**
Ravulizumab ± IST vs. Satralizumab ± IST[b]	0,06 0,02; 0,18 < 0,05
Monotherapien	
Ravulizumab vs. Eculizumab	0,86 0,16; 4,52 ≥ 0,05
Ravulizumab vs. Satralizumab[c]	0,08 0,01; 0,55 < 0,05
Ravulizumab vs. Inebilizumab	0,09 0,02; 0,57 < 0,05
Kombinationstherapien	
Ravulizumab + IST vs. Eculizumab + IST	0,36 0,11; 1,17 ≥ 0,05
Ravulizumab + IST vs. Satralizumab + IST[d]	0,15 0,03; 0,78 < 0,05

a: Dargestellt als Median der *posterior* Verteilungen der relativen Behandlungseffekte. Die 95 %-CrI wurden aus den 2,5 und 97,5 Perzentilen konstruiert.

b: Berechnet aus den Ergebnissen der Studien SAkuraStar und SAkuraSky

c: Berechnet aus den Ergebnissen der Studie SAkuraStar

d: Berechnet aus den Ergebnissen der Studie SAkuraSky

CrI: Kredibilitätsintervall (engl. credible interval); HR: Hazard Ratio; IST: Immunsuppressive Therapie; NMOSD: Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen.

Die Tabelle 4-70 zeigt die Ergebnisse der Netzwerk-Meta-Analysen (NMA) für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten bestätigten Schub“ zwischen Ravulizumab (ALXN1210-NMO-307), Eculizumab (ECU-NMO-301), Satralizumab (SAkuraSky und SAkuraStar) oder Inebilizumab (N-MOmentum). Die folgenden Netzwerke wurden für Patienten mit AQP4-seropositiver NMOSD analysiert:

Im Netzwerk der **Mono-/ und Kombinationstherapien (± IST)** wurde Ravulizumab ± IST (ALXN1210-NMO-307) mittels externer Placebo-Gruppe der Studie ECU-NMO-301 über den Brückenkomparator Placebo ± IST mit den Ergebnissen zu Eculizumab ± IST (ECU-NMO-301) und Satralizumab ± IST (SAkuraStar und SAkuraSky) verglichen.

Im Netzwerk der **Monotherapien** wurde Ravulizumab als Monotherapie (ALXN1210-NMO-307) mittels externer Placebo-Gruppe der Studie ECU-NMO-301 mit Eculizumab als

Monotherapie (ECU-NMO-301), Satralizumab (SAkuraStar) und Inebilizumab (N-MOmentum) über den Brückenkomparator Placebo verglichen.

Im Netzwerk der **Kombinationstherapien (+ IST)** wurden die Ergebnisse von Patientinnen und Patienten der Studie ALXN1210-NMO-307 unter Ravulizumab + IST über den Brückenkomparator Placebo + IST mit den Ergebnissen von Patienten der Studie ECU-NMO-301 unter Eculizumab + IST und den Ergebnissen von Patientinnen und Patienten unter Satralizumab + IST der Studie SAkuraSky verglichen.

Ravulizumab – Inebilizumab

Die Ergebnisse der Studien von Ravulizumab (ALXN1210-NMO-307) und Inebilizumab (N-MOmentum) für die „Zeit bis zum ersten bestätigten Schub“ wurden anhand des ITC mittels NMA verglichen. Da Inebilizumab lediglich als Monotherapie angewendet wird, wurde für den Vergleich der Ergebnisse das Netzwerk der Monotherapien gewählt. Für den Vergleich der Zeit bis zum ersten bestätigten Schub zwischen Ravulizumab und Inebilizumab wurde eine HR von 0,09 (95 %-CrI = [0,02; 0,57]; p = < 0,05) berechnet und war damit statistisch signifikant zugunsten der Ravulizumab-Behandlung, was auf eine effektivere Schubvermeidung unter Ravulizumab-Therapie hindeutet.

Ravulizumab – Satralizumab

Die Ergebnisse der Studien von Ravulizumab (ALXN1210-NMO-307) und Satralizumab (SAkuraStar und SAkuraSky) wurden aufgrund des Studiendesigns von SAkuraStar und SAkuraSky (Mono- und Kombinationstherapie) für die „Zeit bis zum ersten bestätigten Schub“ anhand des ITC mittels NMA in allen drei Netzwerken (Mono-/ und Kombinationstherapien, Monotherapien, Kombinationstherapien) verglichen.

Zum einen zeigte sich im Netzwerk der Mono-/ und Kombinationstherapien (± IST) für den Vergleich der Zeit bis zum ersten bestätigten Schub zwischen Ravulizumab ± IST Satralizumab ± IST eine statistisch signifikante HR von 0,06 (95 %-CrI = [0,02; 0,18]; p = < 0,05) zugunsten der Ravulizumab-Gruppe. Zum anderen wurde im Netzwerk der Monotherapien eine statistisch signifikanter Behandlungseffekt anhand eines HR von 0,08 (95 %-CrI = [0,01; 0,55]; p = < 0,05) berechnet und im Netzwerk der Kombinationstherapien (+ IST) betrug die errechnete HR für den Vergleich zwischen Ravulizumab + IST und Satralizumab + IST 0,15 (95 %-CrI = [0,03; 0,78]; p = < 0,05) und war damit auch statistisch signifikant zugunsten Ravulizumab. Daraus ergab sich eine konsistent statistisch signifikante Behandlungsdifferenz im Endpunkt „Zeit bis zum ersten bestätigten Schub“ in allen Netzwerken der NMA zum Vorteil von Ravulizumab und damit eine effektivere Schubvermeidung unter Ravulizumab gegenüber Satralizumab.

Ravulizumab – Eculizumab

Der Vergleich der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten bestätigten Schub von Ravulizumab (ALXN1210-NMO-307) und Eculizumab (ECU-NMO-301) erfolgte aufgrund der Verfügbarkeit patientenindividueller Studiendaten anhand eines ITC mittels Propensity Scores

und darüber hinaus ebenfalls anhand eines ITC mittels NMA in drei Netzwerken (Mono-/ und Kombinationstherapien, Monotherapien, Kombinationstherapien).

Die Ergebnisse des ITC mittels NMA ergaben im Netzwerk der Mono-/ und Kombinationstherapien (± IST) für den Vergleich der Zeit bis zum ersten bestätigten Schub zwischen Ravulizumab ± IST und Eculizumab ± IST eine statistisch signifikante HR von 0,24 (95 %-CrI = [0,08; 0,71]; p = < 0,05) zugunsten der Ravulizumab-Gruppe. Im Netzwerk der Monotherapien wurde ein Behandlungseffekt mittels HR mit 0,86 (95 %-CrI = [0,16; 4,52]; p = ≥ 0,05) berechnet und im Netzwerk der Kombinationstherapien (+IST) betrug die errechnete HR für den Vergleich zwischen Ravulizumab + IST und Eculizumab + IST 0,36 (95 %-CrI = [0,11; 1,17]; p = ≥ 0,05). Die Ergebnisse aus den Netzwerken der Monotherapie und Kombinationstherapien waren somit statistisch nicht signifikant und zeigten konsistent, wie im mittels Propensity Scores adjustierten ITC, keinen statistisch signifikanten Unterschied und damit eine insgesamt gleichwertig hocheffektive Schubvermeidung unter Ravulizumab- und Eculizumab-Therapie.

Fazit

Im Vergleich zu den eingeschlossenen Therapien im Rahmen der zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ konnte im Endpunkt „Zeit bis zum ersten bestätigten Schub“ ein statistisch signifikanter Vorteil der Ravulizumab-Behandlung im Vergleich zur Satralizumab- und Inebilizumab-Behandlung anhand eines ITC mittels NMA gezeigt werden und damit eine effektivere Schubvermeidung unter Ravulizumab.

Im Vergleich von Ravulizumab zu Eculizumab anhand des Propensity Scores adjustierten ITC und des ITC mittels NMA konnte eine gleichwertige hocheffektive Schubvermeidung der beiden Komplementinhibitoren gezeigt werden.

Die Schubfrequenz ist maßgeblich dafür verantwortlich, wie schnell und in welchem Umfang es zu einer Progression der Behinderung, wie zum Beispiel Erblindung, Verlust der Gehfähigkeit, Störungen des Atemzentrums bei NMOSD-Patientinnen und -Patienten kommt (2, 12). Aus diesem Grund ist die Bedeutung der effektiven Schubvermeidung bzw. der Schubrisikoreduktion das wesentliche und primäre Ziel der NMOSD-Therapie, welches durch eine Behandlung mit Ravulizumab effektiv erreicht wird.

4.3.2.2.3.2 Bestätigte jährliche Schubrate – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-71: Operationalisierung der bestätigten jährlichen Schubrate

Studie	Operationalisierung
Studien-übergreifend	Auf Grundlage der bestätigten NMOSD-Schübe während der Studiendauer wurde die bestätigte jährliche Schubrate (engl. annualized relapse rate, ARR) berechnet. Die Definition eines NMOSD-Schubs ist in der Operationalisierung zum Endpunkt „Zeit bis zum ersten bestätigten Schub“ (siehe Abschnitt 4.3.2.2.3.1) dargestellt. Die Schübe wurden während der gesamten Studiendauer erfasst.

Studie	Operationalisierung
	Schwere der Schübe gemessen anhand des OSIS (engl. Optic Spinal Impairment Score) Die Schwere der Schübe (schwer oder leicht) wurde durch das krankheitsspezifische Instrument OSIS ermittelt. Das Instrument umfasst patientenberichtete zentralnervöse Symptome, die infolge eines Schubs auftreten können. In den Studien ALXN1210-NMO-307 und ECU-NMO-301 setzte sich der OSIS aus einer Sehschärfe (engl. visual acuity, VA)-Skala zur Bestimmung des Schweregrads einer Optikusneuritis (ON) und jeweils einer Skala für motorische und sensorische Fähigkeiten zusammen, um den Schweregrad einer transversen Myelitis (TM) darzustellen. Die Erhebung fand jeweils zum Zeitpunkt eines Schubs statt. Die Protokoll-definierten Schwellenwerte für die Bestimmung des Schweregrads eines Schubs sind in den Ausführungen zu der Patientenrelevanz des Endpunkts „Schweregrad eines Schubs im OSIS“ (siehe Abschnitt 4.2.5.2) dargestellt.
ALXN1210-NMO-307	Für den Endpunkt „bestätigte ARR“ ist im Dossier die Gesamtzahl der bestätigten Schübe, die während der gesamten Studiendauer in der primären Behandlungsphase und in der Extensionsphase ermittelt wurden, die Schwere der aufgetretenen Schübe und die Anzahl der Schübe, die eine Hospitalisierung und Behandlung benötigten, dargestellt. Die deskriptive Analyse zur bestätigten jährlichen Schubrate wurde für das FAS (engl. full analysis set) durchgeführt und basiert auf dem Datenschnitt vom 15.03.2022. Das FAS enthält alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und bei denen mindestens eine Wirksamkeitsbewertung nach der Infusion der Studienmedikation durchgeführt wurde. **Bestätigte jährliche Schubrate (ARR)** Die bestätigte ARR wurde berechnet, indem die Gesamtzahl der bestätigten Schübe während der Studiendauer durch die Summe der Studiendauer der Patientinnen und Patienten in der Ravulizumab-Gruppe dividiert wurde. Die Gesamtzahl der bestätigten Schübe ist die Summe der bestätigten Schübe aller Patientinnen und Patienten, die vom Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Ende des Auswertungszeitraums auftraten. Das Ende des Auswertungszeitraums war als der früheste der folgenden Zeitpunkte definiert: • Das Datum des Datenschnitts • Das Datum der letzten Dosis zuzüglich 63 Tage für Patientinnen und Patienten der Ravulizumab-Gruppe bzw. das Datum der letzten Dosis zuzüglich 16 Tage für Patientinnen und Patienten der Placebo-Gruppe • Das Datum der finalen Verabreichung Schübe, die nach dem Ende des Auswertungszeitraums auftraten, wurden nicht in die Analyse der bestätigten ARR aufgenommen. Für Patientinnen und Patienten, die während der Studiendauer keinen bestätigten Schub erlitten, hat die bestätigte ARR einen Wert von 0. In der Studie ALXN1210-NMO-307 wurde zusätzlich die bestätigte ARR für alle Patientinnen und Patienten der Ravulizumab-Gruppe berechnet, indem die Anzahl der bestätigten Schübe, die eine Patientin oder ein Patient während der Studiendauer erlitt, durch die Dauer der Studienteilnahme dieser Patientin oder dieses Patienten dividiert wird. **Schwere der Schübe gemessen anhand des OSIS** In der Studie ALXN1210-NMO-307 wurde die Schwere von Schüben anhand des OSIS für alle Patientinnen und Patienten mit einem Schub über die gesamte Studiendauer erhoben. Die Analyse beinhaltet sowohl die vom Relapse Adjudication Comittee (RAC) als positiv als auch negativ bewerteten Schübe, die mit einer ON oder TM einhergingen. Erlitt eine Patientin oder ein Patient einen Schub, der mehr als eine Art (ON, TM) umfasste, wurde in der Analyse der größte Schweregrad angegeben. Die Zusammenfassung des Schweregrads des Schubes beinhaltet die absolute Anzahl der aufgetretenen Schübe während der Studiendauer sowie den prozentualen Anteil an

Studie	Operationalisierung
	Patientinnen und Patienten mit einem Schub.
ECU-NMO-301	Der Endpunkt „bestätigte ARR“ wurde in der Studie ECU-NMO-301 äquivalent zur Studie ALXN1210-NMO-307 erhoben. Die Schübe wurden während der gesamten Studiendauer bis Woche 204 ermittelt. Die dargestellten Analysen wurden für das FAS durchgeführt und basieren auf dem Datenschnitt vom 31.10.2018.
SAkuraSky	NMOSD-Schübe wurden in der Studie SAkuraSky kontinuierlich während des gesamten doppelt verblindeten Studienzeitraums (bei Visiten nach Auftreten eines Schubes oder anlässlich der EDSS/FSS-Bestimmung in einer geplanten Visite) erhoben. Die jährliche Schubrate wurde für jeden Studienarm angegeben. Sie berechnet sich aus der Gesamtzahl der Schübe aller Patientinnen und Patienten dividiert durch die Gesamtzahl der Patientenjahre mit Exposition. Patientinnen und Patienten ohne Protokoll-definierten Schub wurden, wenn nicht anders angegeben, am Ende der doppelt verblindeten Studienphase zensiert. Diese Phase begann mit dem Tag der Randomisierung und endete – je nachdem, was zuerst eintrat – am Tag des klinischen Datenschnitts, dem Tag vor dem Beginn der Behandlung in der offenen Extensionsphase, dem Ende der Studie oder, für Patientinnen und Patienten mit fehlender Nachbeobachtung (Lost-to-follow-up), dem Tag des letzten Kontakts. Patientinnen und Patienten mit Protokoll-definiertem Schub wurden zensiert, wenn die EDSS/FSS-Bestimmung nicht innerhalb von sieben Tagen nach dem Bericht der Patientin oder des Patienten über das Auftreten der Symptome erfolgte. Die Analysen zur „bestätigten ARR“ wurden für die AQP4-seropositive ITT-Population (engl. Intention to treat) durchgeführt und basieren auf dem Datenschnitt vom 06.06.2018. **Bestätigte jährliche Schubrate** Grundlage zur Berechnung der bestätigten jährliche Schubrate sind für alle Patientinnen und Patienten der erste Protokoll-definierte Schub und der Zeitpunkt des Ereignisses bzw. der Zensierung. Die Analyse erfolgte mit Hilfe eines Negativ-Binomial-Modells mit dem Faktor Behandlung und den Strata „ARR zu Studienbeginn“ und „Geographische Region“. Log (Zeit in der Studie [in Jahren]) wurde als Offset-Variable genutzt. Angegeben wurde das Ratenverhältnis (engl. Rate Ratio) und der p-Wert des Likelihood-Ratio-Tests.
SAkuraStar	Die bestätigte jährliche Schubrate in der Studie SAkuraStar wurde äquivalent zur Studie SAkuraSky erhoben. Die Analysen zur „bestätigten ARR“ wurden für die AQP4-seropositive ITT-Population (engl. Intention to treat) durchgeführt und basieren auf dem Datenschnitt vom 12.10.2018.
N-MOmentum	Der Endpunkt „bestätigte ARR“ basiert auf den in der N-MOmentum-Studie festgestellten Schüben. Das Auftreten eines NMOSD-Schubs wurde mit Hilfe zuvor definierter Kriterien festgestellt, welche die unterschiedlichen und typischen Symptome der NMOSD berücksichtigen. **Bestätigte jährliche Schubrate** Grundlage sind für alle Patientinnen und Patienten der erste Protokoll-definierte Schub und der Zeitpunkt des Ereignisses bzw. der Zensierung. Die Analyse erfolgte mit Hilfe eines Negativ Binomial Modells. Angegeben wurde das Ratenverhältnis (engl. Rate Ratio) und der p-Wert des Likelihood-Ratio-Tests. Patientinnen und Patienten, welche einen Schub erlitten, hatten die Möglichkeit in die offene Extensionsphase zu wechseln, somit basiert die Berechnung der jährlichen Schubrate nur auf dem ersten Schub der jeweiligen Probandin oder des jeweiligen Probanden.
Indirekter Vergleich von Ravulizumab mit Eculizumab mittels Propensity Scores	Um für Patientinnen und Patienten mit AQP4-seropositiver NMOSD einen adäquaten Vergleich der Wirksamkeit der Therapie mit Ravulizumab gegenüber der entsprechenden zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab abzubilden, wurde ein indirekter Vergleich der Ravulizumab-Gruppe der Studie ALXN1210-NMO-307 mit der Eculizumab-Gruppe der Studie ECU-NMO-301 durchgeführt. Anhand von Propensity Scores wurden etwaige Unterschiede in den Charakteristika zur Baseline zwischen der

Studie	Operationalisierung
	Ravulizumab-Studie und der Eculizumab-Studie angepasst. Die Variablen in der Propensity Score-Berechnung umfassten geographische Region, Geschlecht, Alter bei der ersten Dosis, die Einnahme von immunsuppressiver Therapie, EDSS-Gesamtskalenwert zur Baseline und die historische ARR innerhalb von 24 Monaten vor dem Screening. **Bestätigte jährliche Schubrate** Die bestätigte ARR wurde für die Patientinnen und Patienten in der Ravulizumab-Gruppe anhand eines Zeitraums ermittelt, der dem Zeitraum für die Patientinnen und Patienten in der Eculizumab-Gruppe besser entspricht: Das Minimum aus dem Datum des Endes des primären Behandlungszeitraums und dem Datum der Visite in Woche 6 zur Bewertung des ersten Schubes innerhalb der Studie, mit Ausnahme der Zeit von 36 Tagen nach einer versäumten oder verzögerten Dosis auf Grund von COVID-19 bis zum Tag vor der nächsten Dosis. Darüber hinaus wurde das adjustierte ARR berechnet auf Basis einer Poisson-Regression, die um historische ARR in den 24 Monaten vor dem Screening bereinigt wurde. Das 95 %-KI konnte nicht geschätzt werden, wenn die ARR oder das Ratenverhältnis 0 war. Da bei Patientinnen und Patienten in der Eculizumab-Gruppe die maximale Länge des Ravulizumab-Studienzeitraums nicht überschritten wurde, werden Schübe, die über diesen Zeitraum hinaus ermittelt wurden in dieser Analyse nicht berücksichtigt. **Anzahl der Schübe, die eine Behandlung und Hospitalisierung erforderten** Die bestätigte jährliche Schub-bedingte Hospitalisierungsrate wurde berechnet, indem die Gesamtzahl der Schübe während der Studie, die eine Hospitalisierung/eine Behandlung erforderten, durch die Gesamtzahl der Patientenjahre im Studienzeitraum geteilt wurde. Der p-Wert und das 95 %-KI basieren auf einer Poisson-Regression mit der Behandlungsgruppe als Kovariable und dem Logarithmus des Zeitraums als Offset-Variable. Das 95 %-KI konnte nicht geschätzt werden, wenn die bestätigte ARR 0 war.
Indirekter Vergleich mittels Netzwerk-Meta-Analyse (NMA)	Im Rahmen des indirekten Vergleichs der Studien mittels Bayes'schen Netzwerk-Meta-Analyse wurden drei Szenarien zur Analyse der Studien herangezogen. • Mono-/ Kombinationstherapien (mit immunsuppressiver Therapie, IST) o Ravulizumab ± IST (ALXN1210-NMO-307) mittels externer Placebo-Gruppe der Studie ECU-NMO-301, Eculizumab ± IST (ECU-NMO-301), Satralizumab ± IST (SAkuraStar und SAkuraSky) über den Brückenkomperator Placebo ± IST • Monotherapien (ohne IST) o Ravulizumab (ALXN1210-NMO-307) mittels externer Placebo-Gruppe der Studie ECU-NMO-301, Eculizumab (ECU-NMO-301), Satralizumab (SAkuraStar) und Inebilizumab (N-MOmentum) über den Brückenkomperator Placebo • Kombinationstherapien o Ravulizumab ± IST (ALXN1210-NMO-307) mittels externer Placebo-Gruppe der Studie ECU-NMO-301, Eculizumab ± IST (ECU-NMO-301), Satralizumab ± IST (SAkuraSky) über den Brückenkomperator Placebo ± IST **Bestätigte jährliche Schubrate** Für den Endpunkt „bestätigte ARR" wurde die NMA mittels Regressionsmodell mit einer Poisson-Likelihood und link-Funktionenverwendet. Dieses Modell geht von einer proportionalen Hazards aus. Es wurden normale nicht-informative *prior*-Verteilungen mit einem Mittelwert von 0 und einer Varianz von 10.000 verwendet. Die relativen Behandlungseffekte wurden in Form von Ratenverhältnissen ausgedrückt. Die Ergebnisse der NMA für die ARR wurden mit relativen Schätzungen des Behandlungseffekts anhand von Ratenverhältnissen für alle Vergleiche des Netzwerks zusammen mit 95 % Glaubwürdigkeitsintervall (engl. credible interval; CrI) dargestellt.

Studie	Operationalisierung
	Die "Punktschätzungen" spiegeln den Median der *posterioren* Verteilungen der relativen Behandlungseffekte wider, und die 95 %-CRI wurden aus den 2,5 und 97,5 Perzentilen konstruiert.

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

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

Tabelle 4-72: Verzerrungsaspekte für bestätigte jährliche Schubrate (ARR) – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
ALXN1210-NMO-307	nein	ja	ja	ja
ECU-NMO-301	ja	ja	ja	ja
SAkuraSky	ja	ja	ja	ja
SAkuraStar	ja	ja	ja	ja
N-MOmentum	ja	ja	ja	ja

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Die Studie ALXN1210-NMO-307 wurde extern Placebo-kontrolliert. Die Anzahl und Schwere von Schüben wurde bei allen Studienteilnehmern objektiv und valide erhoben. Die Patientinnen und Patienten der Studie ALXN1210-NMO-307 wurden unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Die Studienteilnehmer wie auch die Prüfärzte und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation nicht verblindet. Jedoch ist ein NMOSD-Schub ein schwerwiegendes Ereignis, bei dem von einer objektiven Diagnose trotz fehlender Verblindung ausgegangen werden kann. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Für den Endpunkt „bestätigte jährliche Schubrate“ (engl. annualized relapse rate, ARR) der Studie ALXN1210-NMO-307 wird somit ein hohes Verzerrungspotential angenommen.

Die Studie ECU-NMO-301 ist eine doppelt verblindete, randomisierte und kontrollierte Studie. Die Patientinnen und Patienten wurden gemäß Randomisierung und unabhängig vom

Studienverlauf ausgewertet, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Sowohl die Studienteilnehmer wie auch die Prüfärzte und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation bzw. der Randomisierung verblindet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Für den Endpunkt „bestätigte ARR" der Studie ECU-NMO-301 wird somit ein geringes Verzerrungspotential angenommen.

Bei den Studien SAkuraSky und SAkuraStar handelt es sich jeweils um eine doppelt verblindete, randomisierte und kontrollierte Studie. Der Endpunkt wurde durch einen verblindeten Endpunktbewerter erhoben. Die Analyse basiert auf der AQP4-seropositiven Population. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Analyse der bestätigten jährlichen Schubrate (ARR) liegen keine sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial daher auf Endpunktebene als gering eingestuft.

Die Studie N-MOmentum ist eine doppelt verblindete, randomisierte und kontrollierte Studie. Auf Studienebene erfolgte eine adäquate Randomisierung und Verblindung der Patientinnen und Patienten. Des Weiteren waren alle an der Studie beteiligten Prüfärzte und Mitarbeiter des Sponsors hinsichtlich der Behandlungszuweisung verblindet und das ITT-Prinzip wurde für die Zulassungspopulation adäquat umgesetzt. Es ist unwahrscheinlich, dass eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung stattfand. Weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte konnten nicht identifiziert werden. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist aufgrund der adäquaten Umsetzung der Studie als gering einzuschätzen.

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

Indirekter Vergleich anhand von Propensity Scores

Bestätigte jährliche Schubrate (ARR)

Tabelle 4-73: Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs (engl. indirect treatment comparison, ITC) zwischen Ravulizumab (ALXN1210-NMO-307) und Eculizumab (ECU-NMO-307) für die bestätigte jährliche Schubrate (engl. annualized relapse rate, ARR). adjustiert nach historischer ARR.

Variable	Statistik	Ravulizumab (N = 58)	Eculizumab (N = 96)
Gesamtanzahl der Patientinnen und Patienten ohne bestätigten Schub	n (%)	58 (100,0)	93 (96,9)
Gesamtanzahl der Patientinnen und Patienten mit einem bestätigten Schub	n (%)	0 (0,0)	3 (3,1)
Gesamtzahl der Schübe	Summe	0	3

Variable	Statistik	Ravulizumab (N = 58)	Eculizumab (N = 96)
Gesamtzahl der Patientenjahre während des Studienzeitraums	Summe	81,42	145,92
Nicht-adjustierte jährliche Schubrate [a]	Rate 95 %-KI	0,00 n.b.; n.b.	0,02 0,01; 0,06
Adjustierte jährliche Schubrate [b]	Rate 95 -KI	0,00 n.b.; n.b.	0,02 0,01; 0,06
	Behandlungsdifferenz/ Ratenverhältnis 95 %-KI p-Wert	0,00 n.b.; n.b. 0,0987	
Anzahl Schübe/Patientenjahre [c]	n	58	96
	Mittelwert (SD)	0,00 (0,000)	0,09 (0,610)
	Median	0,00	0,00
	Q1; Q3	0,00; 0,00	0,00; 0,00
	Min; Max	0,00; 0,00	0,00; 5,37

a: Berechnet als die Gesamtzahl der Schübe aller Patientinnen und Patienten, die während der Studiendauer auftraten, geteilt durch die Gesamtzahl der Patientenjahre im Studienzeitraum. Das 95 %-KI basiert auf einer Poisson-Regression mit der Behandlungsgruppe als Kovariable.

b: Basierend auf einer Poisson-Regression, die um historische ARR in den 24 Monaten vor dem Screening bereinigt wurde. Das 95 %-KI konnte nicht geschätzt werden, wenn die ARR oder das Ratenverhältnis 0 war.

c: Es wird die Anzahl der Schübe der Patientinnen und Patienten geteilt durch die Gesamtstatistik aller Patientinnen und Patienten dargestellt.

ARR: Jährliche Schubrate (engl. annual relapse rate); KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtanzahl an Patientinnen und Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patientinnen und Patienten im Analyseset; n.b.: Nicht berechenbar

Die Tabelle 4-73 zeigt die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs (engl. indirect treatment comparison, ITC) zwischen Ravulizumab (ALXN1210-NMO-307) und Eculizumab (ECU-NMO-307) für die bestätigte jährliche Schubrate (engl. annualized relapse rate, ARR). Dargestellt sind die Werte zum Ende des Auswertungszeitraumes.

Bis zum Ende des Auswertungszeitraums der Studie ALXN1210-NMO-307 konnte bei keiner bzw. keinem der 58 Patientinnen und Patienten (100,0 %) unter Ravulizumab ein bestätigter Schub festgestellt werden. Daraus ergab sich eine für die historische ARR adjustierte bestätigte jährliche Schubrate der Ravulizumab-Gruppe von 0,00 (95 %-KI = [n.b.]). In der Studie ECU-NMO-301 traten bis zum Ende des Auswertungszeitraums bei insgesamt 93 Patientinnen und Patienten (96,9 %) unter Eculizumab keine bestätigten Schübe auf. Bei 3 Patientinnen und Patienten (3,1 %) wurde im selben Zeitraum ein bestätigter Schub festgestellt. Für die Eculizumab-Gruppe betrug die daraus berechnete für die historische ARR adjustierte bestätigte jährliche Schubrate 0,02 (95 %-KI = [0,01; 0,06]).

Im Vergleich zwischen Ravulizumab und Eculizumab wurde für die Behandlungsdifferenz für die adjustierten ARR ein Ratenverhältnis von 0,00 (95 %-KI = [n.b.]; p = 0,0987) berechnet.

Somit zeigte sich zwischen beiden Behandlungsarmen kein statistisch signifikanter Unterschied, was auch für die bestätigte jährliche Schubrate auf einen **gleichwertigen Therapieeffekt von Ravulizumab und Eculizumab** hindeutet. Sowohl eine Behandlung mit Ravulizumab als auch mit Eculizumab führt insgesamt zu einer effektiven Vermeidung von NMOSD-Schüben bzw. Verringerung der Schubfrequenz, was sich direkt in der bestätigten jährlichen Schubrate widerspiegelt. Ein Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber Eculizumab wurde nicht belegt.

Schwere von Schüben gemessen anhand des OSIS

Tabelle 4-74: Schwere von Schüben gemessen anhand des OSIS in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab).

Variable	Statistik	Ravulizumab (N = 58)	Eculizumab (N = 96)
Patienten mit bestätigtem NMOSD-Schub			
gesamt	n	0	3
schwer	n (%)	0 (0,0)	1 (33,3)
leicht	n (%)	0 (0,0)	2 (66,7)
Patienten mit einem On-trial NMOSD-Schub [a]			
gesamt	n	2	14
schwer	n (%)	0 (0,0)	3 (21,4)
leicht	n (%)	2 (100,0)	10 (71,4)
unbekannt	n (%)	0 (0,0)	1 (7,1)

Der mittels OSIS gemessene Schweregrad eines Schubs wurde nur für Schübe von ON und akuter TM klassifiziert; Patienten mit anderen Arten von Schüben wurden als unbekannt angegeben.

a: Beinhaltet sowohl bestätigte als auch nicht-bestätigte Schübe, die während des Behandlungszeitraums aufgetreten sind.

N: Anzahl an Patienten im Analyseset; n: Anzahl an Patienten mit Daten zur Baseline und zur Zeit des jeweiligen Schubs; NMOSD: Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen; ON: Optikusneuritis; OSIS: Opticospinal Impairment Score; TM: transverse Myelitis

Die Tabelle 4-74 stellt die Schwere von Schüben gemessen anhand des Opticospinal Impairment Score (OSIS) dar. Dargestellt sind die Werte für die Schübe, die bis zum Ende des Auswertungszeitraums unter Ravulizumab (ALXN1210-NMO-307) und Eculizumab (ECU-NMO-307) auftraten.

Unter der Behandlung mit Ravulizumab konnte bis zum Ende des Auswertungszeitraums kein bestätigter Schub festgestellt werden. In der Eculizumab-Gruppe traten bei nur 3 Patientinnen oder Patienten bestätigte NMOSD-Schübe auf, wovon ein Schub (33,3 %) als schwer und zwei Schübe (66,7 %) als leicht anhand des OSIS eingestuft wurden.

In der Ravulizumab-Gruppe erlitten 2 Patientinnen oder Patienten einen unbestätigten NMOSD-Schub (nähere Informationen unter Abschnitt 4.3.2.2.3.1, „Zeit bis zum ersten bestätigten Schub“). Anhand des OSIS wurde der Schweregrad der beiden Schübe (100,0 %) als leicht kategorisiert. In der Eculizumab-Gruppe erlitten 14 Patientinnen und Patienten einen unbestätigten Schub. Anhand des OSIS wurden 3 Schübe (21,4 %) als schwer, 10 Schübe (71,4 %) als leicht und ein Schub (7,1 %) als unbekannt eingeordnet.

Anzahl der Schübe, die eine Behandlung und Hospitalisierung erforderten

Tabelle 4-75: Anzahl der On-trial Schübe, die eine Behandlung und Hospitalisierung erforderten, in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab).

Variable	Statistik	Ravulizumab (N = 58)	Eculizumab (N = 96)
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem On-trial Schub, die eine Hospitalisierung benötigten	n (%)	0 (0,0)	6 (6,3)
Gesamtanzahl der On-trial Schübe, die eine Hospitalisierung erforderten	Summe	0	6
Gesamtanzahl der Patientenjahre im Studienzeitraum	Summe	81,42	145,92
Jährliche Schub-bedingte Hospitalisierungsrate [a]	Rate 95 %-KI	0,00 n.b.; n.b.	0,04 0,02; 0,09
	p-Wert	0,0211	

a: Berechnet als Gesamtzahl der Schübe während der Studie, die eine Hospitalisierung/eine Behandlung erforderten, geteilt durch die Gesamtzahl der Patientenjahre im Studienzeitraum. Der p-Wert und das 95 %-KI basieren auf einer Poisson-Regression mit der Behandlungsgruppe als Kovariable und dem Logarithmus des Zeitraums als Offset-Variable. Das 95 %-KI konnte nicht geschätzt werden, wenn die ARR 0 war.

ARR: Jährliche Schubrate (engl. annual relapse rate); IVIg: Intravenöses Immunglobin; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtanzahl an Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patienten im Analyseset; n.b.: Nicht berechenbar

Tabelle 4-76: Anzahl der bestätigten Schübe, die eine Behandlung und Hospitalisierung erforderten, in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab).

Variable	Statistik	Ravulizumab (N = 58)	Eculizumab (N = 96)
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem bestätigten Schub, die eine Hospitalisierung benötigten	n (%)	0 (0,0)	2 (2,1)

Variable	Statistik	Ravulizumab (N = 58)	Eculizumab (N = 96)
Gesamtanzahl der bestätigten Schübe, die eine Hospitalisierung erforderten	Summe	0	2
Gesamtanzahl der Patientenjahre während der Studiendauer	Summe	81,42	145,92
Jährliche Schub-bedingte Hospitalisierungsrate [a]	Rate 95 %-KI	0,00 n.b.; n.b.	0,01 0,00; 0,05
	p-Wert	0,1829	

a: Berechnet als Gesamtzahl der Schübe während der Studie, die eine Hospitalisierung/eine Behandlung erforderten, geteilt durch die Gesamtzahl der Patientenjahre im Studienzeitraum. Der p-Wert und das 95 %-KI basieren auf einer Poisson-Regression mit der Behandlungsgruppe als Kovariable und dem Logarithmus des Zeitraums als Offset-Variable. Das 95 %-KI konnte nicht geschätzt werden, wenn die ARR 0 war.

ARR: Jährliche Schubrate (engl. annual relapse rate); IVIg: Intravenöses Immunglobin; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtanzahl an Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patienten im Analyseset; n.b.: Nicht berechenbar

Tabelle 4-75 und Tabelle 4-76 zeigen die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs zwischen Ravulizumab (ALXN1210-NMO-307) und Eculizumab (ECU-NMO-307) für die Anzahl der On-trial Schübe bzw. die Anzahl der bestätigten Schübe, die jeweils bis zum Ende des Auswertungszeitraumes eine Behandlung und Hospitalisierung erforderten.

Unter Ravulizumab-Behandlung wurde während der gesamten Studiendauer keine Patientin oder Patient aufgrund eines NMOSD-Schubs hospitalisiert, unabhängig davon, ob es sich um einen bestätigten oder unbestätigten Schub handelte. Somit ergab sich für die Ravulizumab-Gruppe eine jährliche Schub-bedingte Hospitalisierungsrate von 0,00 (95 %-KI = [n.b.; n.b.]). Unter Eculizumab-Behandlung erforderten insgesamt 6 Schübe eine Hospitalisierung, was eine jährliche Schub-bedingte Hospitalisierungsrate von 0,04 (95 %-KI = [0,02; 0,09]) ergab. In zwei Fällen handelte es sich um vom Relapse Adjudication Comittee (RAC) bestätigte NMOSD-Schübe, anhand der eine jährliche Schub-bedingte Hospitalisierungsrate von 0,01 (95 %-KI = [0,00; 0,05]) für die Eculizumab-Gruppe berechnet wurde. Im Vergleich beider Behandlungsgruppen zeigte sich nur für On-trial Schübe ein statistisch signifikanter Unterschied (p = 0,0211). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war für bestätigte Schübe hingegen nicht statistisch signifikant (p = 0,1829), sodass insgesamt von einem gleichwertigen Therapieeffekt von Ravulizumab und Eculizumab ausgegangen werden kann, welcher NMOSD-Schübe und somit die Anzahl an Hospitalisierungen effektiv und deutlich reduziert.

Indirekter Vergleich mittels Netzwerk-Meta-Analysen (NMA)

Bestätigte jährliche Schubrate (ARR)

Tabelle 4-77: Ergebnisse des Netzwerkvergleichs der bestätigten jährlichen Schubrate der Patientinnen und Patienten in der Studie von Ravulizumab (ALXN1210-NMO-307).

	Statistik	ALXN1210-NMO-307 (N = 105)	
		Ravulizumab (N = 58)	Placebo[a] (N = 47)
Netzwerkvergleich gegen Placebo (Monotherapie)	N[b]	30	13
	Bestätigte Schübe	0	8
	Patientenjahre	42,36	11,05
	Ratenverhältnis 95%-KI[c]	n.b. n.b.; n.b.	
Netzwerkvergleich gegen Placebo + IST	N[b]	28	34
	Bestätigte Schübe	0	13
	Patientenjahre	39,06	39,61
	Ratenverhältnis 95%-KI[c]	0,00 n.b.; n.b.	
Netzwerkvergleich gegen Placebo ± IST	N[b]	58	47
	Bestätigte Schübe	0	21
	Patientenjahre	81,42	52,41
	Ratenverhältnis 95%-KI[c]	0,00 0,00; 0,04	

a: Der Placebo-Arm wurde als externer Studienarm aus der Studie ECU-NMO-301 herangezogen.

b: Beinhaltet die Gesamtzahl der Patientinnen und Patienten im entsprechenden Netzwerk.

c: Basierend auf einer Poisson-Regression mit oberer 95 %-Konfidenzgrenze, die mit der exakten Methode über die Chi-Quadrat-Verteilung mit 1 Freiheitsgrad geteilt durch Personenjahre geschätzt wurde; die untere 95 %-Konfidenzgrenze ist für 0 bestätigte Schübe nicht definiert.

IST: Immunsuppressive Therapie; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtanzahl an Patientinnen und Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patienten im Analyseset; n.b.: nicht berechenbar.

Tabelle 4-78: Ergebnisse des Netzwerkvergleichs der bestätigten jährlichen Schubrate der Patientinnen und Patienten in der Studie von Eculizumab (ECU-NMO-301).

	Statistik	ECU-NMO-301 (N = 143)	
		Eculizumab (N = 96)	Placebo (N = 47)
Netzwerkvergleich	N[a]	21	13

	Statistik	ECU-NMO-301 (N = 143)	
		Eculizumab (N = 96)	Placebo (N = 47)
gegen Placebo (Monotherapie)	Bestätigte Schübe	0	8
	Patientenjahre	43,85	12,79
	Ratenverhältnis 95%-KI [b]	n.b. n.b.; n.b.	
Netzwerkvergleich gegen Placebo + IST	N[a]	75	34
	Bestätigte Schübe	3	13
	Patientenjahre	127,47	39,61
	Ratenverhältnis 95%-KI [b]	0,07 0,02; 0,25 [b]	
Netzwerkvergleich gegen Placebo ± IST	N[a]	96	47
	Bestätigte Schübe	3	21
	Patientenjahre	171,32	52,41
	Ratenverhältnis 95%-KI [b]	0,05 0,01; 0,15[b]	

a: Beinhaltet die Gesamtzahl der Patientinnen und Patienten im entsprechenden Netzwerk.

b: Basierend auf einer Poisson-Regression, bereinigt um Randomisierungsstrata und historische ARR in den 24 Monaten vor dem Screening.

ARR: Jährliche Schubrate (engl. annualized relapse rate); IST: Immunsuppressive Therapie; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtanzahl an Patientinnen und Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patienten im Analyseset; n.b.: nicht berechenbar.

Tabelle 4-79: Ergebnisse des Netzwerkvergleichs der bestätigten jährlichen Schubrate der Patientinnen und Patienten in den Studien von Satralizumab (SAkuraStar und SAkuraSky).

	Statistik	SAkuraStar (N = 64)		SAkuraSky (N = 65)	
		Satralizumab (N = 41)	Placebo (N = 23)	Satralizumab (N = 27)	Placebo (N = 28)
Netzwerkvergleich gegen Placebo (Monotherapie)	N[a]	41	23	–	–
	Bestätigte Schübe	9	13	–	–
	Patientenjahre	79,26	25,16	–	–
	Ratenverhältnis 95%-KI [b]	0,10 0,02; 0,48		–	
Netzwerkvergleich gegen Placebo + IST	N[a]	–	–	27	28
	Bestätigte Schübe	–	–	3	12

	Statistik	SAkuraStar (N = 64)		SAkuraSky (N = 65)	
		Satralizumab (N = 41)	Placebo (N = 23)	Satralizumab (N = 27)	Placebo (N = 28)
	Patientenjahre	–	–	50,44	32,12
	Ratenverhältnis 95%-KI [c]	–		0,12 0,03; 0,55	

a: Beinhaltet die Gesamtzahl der Patientinnen und Patienten im entsprechenden Netzwerk.

b: Basierend auf einem negativ-binomialen Regressionsmodell, bereinigt um die Strata "vorherige Therapie zur Verhinderung eines Schubs" und "Art des letzten Schubs".

c: Basierend auf einem negativen binomialen Regressionsmodell, das für die jährliche Schubrate und die geografische Region adjustiert wurde.

IST: Immunsuppressive Therapie; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtanzahl an Patientinnen und Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patienten im Analyseset

Tabelle 4-80: Ergebnisse des Netzwerkvergleichs der bestätigten jährlichen Schubrate der Patientinnen und Patienten in der Studie von Inebilizumab (N-MOmentum).

	Statistik	N-MOmentum (N = 213)	
		Inebilizumab (N = 161)	Placebo (N = 52)
Netzwerkvergleich gegen Placebo (Monotherapie)	N[a]	161	52
	Bestätigte Schübe	18	22
	Patientenjahre	73,9	20,09
	Ratenverhältnis 95%-KI [b]	0,19 0,10; 0,38	

a: Beinhaltet die Gesamtzahl der Patientinnen und Patienten im entsprechenden Netzwerk.

b: Basierend auf einem negativ-binomialen Regressionsmodell

KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtanzahl an Patientinnen und Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patienten im Analyseset

Tabelle 4-77 bis Tabelle 4-80 zeigen die Ergebnisse der Netzwerkvergleiche der bestätigten jährlichen Schubrate der Patientinnen und Patienten der Studien von Ravulizumab (ALXN1210-NMO-307), Eculizumab (ECU-NMO-301), Satralizumab (SAkuraStar und SAkuraSky) und Inebilizumab (N-MOmentum) zusammengefasst.

In der Studie ALXN1210-NMO-307 (siehe Tabelle 4-77) wurden innerhalb der Ravulizumab-Gruppe keine bestätigten NMOSD-Schübe ermittelt. Innerhalb des externen Placebo-Arms wurden für die Monotherapie 8 bestätigte NMOSD-Schübe festgestellt. Bei dem Vergleich von Ravulizumab gegenüber dem externen Placebo-Arm jeweils als Monotherapien konnte kein Ratenverhältnis berechnet werden. Unter Placebo mit immunsuppressiver Begleittherapie (+ IST) sind 13 bestätigte NMOSD-Schübe ermittelt worden. Für den Netzwerkvergleich von

Ravulizumab + IST gegen Placebo + IST konnte ein Ratenverhältnis von 0,00 (95 %-KI = [n.b.; n.b.]) berechnet werden. Für Placebo als Monotherapie sowie als Kombitherapie mit Immunsuppressiva (± IST) wurden 21 bestätigte NMOSD-Schübe festgestellt. Für den Vergleich von Ravulizumab ± IST gegen Placebo ± IST wurde ein Ratenverhältnis von 0,00 (95 %-KI = [0,00; 0,04] berechnet.

In der Studie ECU-NMO-301 (siehe Tabelle 4-78) wurden innerhalb der Eculizumab-Gruppe für die Monotherapie keine bestätigten NMOSD-Schübe ermittelt. Innerhalb des externen Placebo-Arms wurden für die Monotherapie 8 bestätigte NMOSD-Schübe festgestellt. Bei dem Vergleich von Eculizumab gegenüber dem externen Placebo-Arm jeweils als Monotherapien konnte kein Ratenverhältnis berechnet werden. Unter Eculizumab + IST wurden 3 bestätigte NMOSD-Schübe registriert. Unter Placebo + IST sind 13 bestätigte NMOSD-Schübe ermittelt worden. Für den Netzwerkvergleich von Eculizumab + IST gegen Placebo + IST wurde ein Ratenverhältnis von 0,07 (95 %-KI = [0,02; 0,25]) berechnet. Für Eculizumab ± IST wurden 3 und für Placebo ± IST 21 bestätigte NMOSD-Schübe festgestellt. Für den Vergleich von Eculizumab ± IST gegen Placebo ± IST wurde ein Ratenverhältnis von 0,05 (95 %-KI = [0,01; 0,15] berechnet.

In der Studie SAkuraStar (siehe Tabelle 4-79) wurden innerhalb des Satralizumab-Arms für die Monotherapie 9 bestätigte NMOSD-Schübe ermittelt. Innerhalb des externen Placebo-Arms wurden für die Monotherapie 13 bestätigte NMOSD-Schübe festgestellt. Bei dem Vergleich von Satralizumab gegenüber dem externen Placebo-Arm jeweils als Monotherapien konnte ein Ratenverhältnis von 0,10 (95 %-KI = [0,02; 0,48]) berechnet werden.

In der Studie SAkuraSky (siehe Tabelle 4-79) wurden unter Satralizumab + IST 3 bestätigte NMOSD-Schübe registriert. Unter Placebo + IST sind 12 bestätigte NMOSD-Schübe ermittelt worden. Für den Netzwerkvergleich von Satralizumab + IST gegen Placebo + IST wurde ein Ratenverhältnis von 0,12 (95 %-KI = [0,03; 0,55]) berechnet.

In der Studie N-MOmentum (siehe Tabelle 4-80) wurden innerhalb des Inebilizumab-Arms für die Monotherapie 18 bestätigte NMOSD-Schübe ermittelt. Innerhalb des externen Placebo-Arms wurden für die Monotherapie 22 bestätigte NMOSD-Schübe festgestellt. Bei dem Vergleich von Eculizumab gegenüber dem externen Placebo-Arm jeweils als Monotherapien konnte ein Ratenverhältnis von 0,19 (95 %-KI = [0,10; 0,38]) berechnet werden.

Tabelle 4-81: Ergebnisse der Netzwerk-Meta-Analyse (NMA) zwischen Ravulizumab (ALXN1210-NMO-307), Eculizumab (ECU-NMO-301), Satralizumab (SAkuraSky und SAkuraStar) oder Inebilizumab (N-MOmentum) für die bestätigte jährliche Schubrate (engl. annualized relapse rate, ARR).

Behandlungsvergleich	**Bestätigte jährliche Schubrate**
	Ratenverhältnis **95 %-CrI** **p-Wert**
Mono-/ Kombinationstherapien	

Behandlungsvergleich	Bestätigte jährliche Schubrate
	Ratenverhältnis **95 %-CrI** **p-Wert**
Ravulizumab ± IST vs. Eculizumab ± IST	0,12 0,01; 2,04 ≥ 0,05
Ravulizumab ± IST vs. Satralizumab ± IST	0,02 0,00; 0,32 < 0,05
Monotherapien	
Ravulizumab vs. Eculizumab	0,99 0,03; 29,41 ≥ 0,05
Ravulizumab vs. Satralizumab	0,02 0,00; 0,42 < 0,05
Ravulizumab vs. Inebilizumab	0,02 0,00; 0,38 < 0,05
Kombinationstherapien	
Ravulizumab + IST vs. Eculizumab + IST	0,12 0,01; 2,69 ≥ 0,05
Ravulizumab + IST vs. Satralizumab + IST	0,05 0,00; 1,35 ≥ 0,05
CrI: Kredibilitätsintervall (engl. credible interval); IST: Immunsuppressive Therapie.	

Tabelle 4-81 zeigt die Ergebnisse der Netzwerk-Meta-Analysen (NMA) für den Endpunkt „bestätigte jährliche Schubrate“ (engl. annualized relapse rate, ARR) zwischen Ravulizumab (ALXN1210-NMO-307), Eculizumab (ECU-NMO-301), Satralizumab (SAkuraSky und SAkuraStar) oder Inebilizumab (N-MOmentum). Die folgenden Netzwerke wurden für Patienten mit AQP4-seropositiver NMOSD analysiert:

Im Netzwerk der **Mono-/ und Kombinationstherapien (± IST)** wurde Ravulizumab ± IST (ALXN1210-NMO-307) mittels externer Placebo-Gruppe der Studie ECU-NMO-301 über den Brückenkomparator Placebo ± IST mit den Ergebnissen zu Eculizumab ± IST (ECU-NMO-301) und Satralizumab ± IST (SAkuraStar und SAkuraSky) verglichen.

Im Netzwerk der **Monotherapien** wurde Ravulizumab als Monotherapie (ALXN1210-NMO-307) mittels externer Placebo-Gruppe der Studie ECU-NMO-301 mit Eculizumab als Monotherapie (ECU-NMO-301), Satralizumab (SAkuraStar) und Inebilizumab (N-MOmentum) über den Brückenkomparator Placebo verglichen.

Im Netzwerk der **Kombinationstherapien (+ IST)** wurden die Ergebnisse von Patientinnen und Patienten der Studie ALXN1210-NMO-307 unter Ravulizumab + IST über den Brückenkomparator Placebo + IST mit den Ergebnissen von Patienten der Studie ECU-NMO-301 unter Eculizumab + IST und den Ergebnissen von Patientinnen und Patienten unter Satralizumab + IST der Studie SAkuraSky verglichen.

Ravulizumab – Inebilizumab

Die Ergebnisse der Studien von Ravulizumab (ALXN1210-NMO-307) und Inebilizumab (N-MOmentum) für die „bestätigte ARR“ wurden anhand des ITC mittels NMA verglichen. Da Inebilizumab lediglich als Monotherapie angewendet wird, wurde für den Vergleich der Ergebnisse das Netzwerk der Monotherapien gewählt. Für den Vergleich der bestätigten ARR zwischen Ravulizumab und Inebilizumab wurde ein Ratenverhältnis von 0,02 (95 %-CrI = [0,00; 0,38]; p = < 0,05) berechnet, das statistisch signifikant zugunsten der Ravulizumab-Behandlung war, was auf eine effektivere Schubvermeidung unter Ravulizumab-Therapie hindeutet.

Ravulizumab – Satralizumab

Die Ergebnisse der Studien von Ravulizumab (ALXN1210-NMO-307) und Satralizumab (SAkuraStar und SAkuraSky) wurden aufgrund des Studiendesigns von SAkuraStar und SAkuraSky (Mono- und Kombinationstherapie) für die „bestätigte ARR“ anhand des ITC mittels NMA in drei Netzwerken (Mono-/ und Kombinationstherapien, Monotherapien, Kombinationstherapien) verglichen.

Im Netzwerk der Mono-/ und Kombinationstherapien (± IST) wurde für den Vergleich der bestätigten ARR zwischen Ravulizumab ± IST und Satralizumab ± IST ein statistisch signifikantes Ratenverhältnis von 0,02 (95 %-CrI = [0,00; 0,32]; p = < 0,05) zugunsten der Ravulizumab-Gruppe ermittelt. Im Netzwerk der Monotherapien lag das Ratenverhältnis bei 0,02 (95 %-CrI = [0,00; 0,42]; p = < 0,05) und war damit ebenfalls zum Vorteil von Ravulizumab statistisch signifikant. Im Netzwerk der Kombinationstherapien (+ IST) betrug das errechnete Ratenverhältnis für den Vergleich zwischen Ravulizumab + IST und Satralizumab + IST 0,05 (95 %-CrI = [0,00; 1,35]; p = ≥ 0,05) und zeigte keinen statistisch signifikanten Effekt.

Daraus ergab sich eine statistisch signifikante Behandlungsdifferenz im Endpunkt „bestätigte ARR“ in den Netzwerken der Mono- und Kombinationstherapie und der Monotherapie der NMA zum Vorteil von Ravulizumab gegenüber Satralizumab und damit eine effektivere Schubvermeidung unter Ravulizumab. Im Netzwerk der Kombinationstherapie mit immunsuppressiven Therapien konnte im Vergleich von Ravulizumab zu Satralizumab kein statistisch signifikanter Vorteil gezeigt werden.

Ravulizumab – Eculizumab

Der Vergleich der Ergebnisse für die bestätigte ARR von Ravulizumab (ALXN1210-NMO-307) und Eculizumab (ECU-NMO-301) erfolgte aufgrund der Verfügbarkeit patientenindividueller Studiendaten anhand eines ITC mittels Propensity Scores

und darüber hinaus ebenfalls anhand eines ITC mittels NMA in drei Netzwerken (Mono-/ und Kombinationstherapien, Monotherapien, Kombinationstherapien).

Die Ergebnisse des ITCs mittels NMA zeigten im Netzwerk der Mono-/ und Kombinationstherapien (± IST) für den Vergleich der bestätigten ARR zwischen Ravulizumab ± IST und Eculizumab ± IST ein statistisch nicht signifikantes Ratenverhältnis von 0,12 (95 %-CrI = [0,01.; 2,04]; p = ≥ 0,05). Im Netzwerk der Monotherapien wurde ein Unterschied der beiden Therapien mittels Ratenverhältnis von 0,99 (95 %-CrI = [0,03; 29,41]; p = ≥ 0,05) berechnet und im Netzwerk der Kombinationstherapien (+ IST) betrug das errechnete Ratenverhältnis für den Vergleich zwischen Ravulizumab + IST und Eculizumab + IST 0,12 (95 %-CrI = [0,01; 2,69]; p = ≥ 0,05). Somit zeigten sich konsistente Ergebnisse anhand des ITC mittels NMA in allen Netzwerken.

Fazit

Im Vergleich zu den Therapieoptionen im Rahmen der zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ konnte im Endpunkt „bestätigte ARR“ ein statistisch signifikanter Vorteil der Ravulizumab-Behandlung im Vergleich zur Satralizumab- und Inebilizumab-Behandlung anhand eines ITC mittels NMA gezeigt werden und damit eine effektivere Schubvermeidung unter Ravulizumab.

Im Vergleich von Ravulizumab zu Eculizumab anhand des Propensity Scores adjustierten ITC und des ITC mittels NMA konnten konsistente Ergebnisse einer gleichwertigen hocheffektiven Schubvermeidung der beiden Komplementinhibitoren gezeigt werden.

Insbesondere AQP4-seropositive Patientinnen und Patienten haben ein hohes Rezidivrisiko im Jahr nach dem ersten überstandenen Schub (2). Dabei handelt es sich um Schubcluster, welche als wiederholtes Auftreten von Schüben innerhalb von weniger als zwölf Monaten nach dem letzten Schub definiert sind (3). Sowohl die Schubfrequenz als auch die Schubstärke sind dafür verantwortlich, wie die NMOSD verläuft und in welchem Umfang es zu einer Zunahme von Behinderungen kommt. Da der Grad der Behinderung mit jedem weiteren Schub steigen kann (31), ist es das primäre Ziel eine hocheffektive Schubvermeidung, wie durch Ravulizumab gezeigt, zu erreichen.

4.3.2.2.3.3 Schweregrad und Fortschreiten der Behinderung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-82: Operationalisierung des Schweregrads und Fortschreiten der Behinderung

Studie	Operationalisierung
Studien-übergreifend	Der Schweregrad und das Fortschreiten der Behinderung wurde durch das krankheitsspezifische Instrument Expanded Disability Status Scale (EDSS) erfasst. Bei der EDSS und den hierfür erhobenen Funktionssystem-Skalen (FSS) handelt es sich um ordinale klinische Bewertungsskalen. Die EDSS bildet einen Wertebereich von 0 (keine funktionelle Behinderung) bis 10 (Tod) in Halbpunktschritten ab. Steigende

Studie	Operationalisierung
	Werte stehen demnach für eine Zunahme der Behinderungen. Zur Ermittlung der FSS-Werte beurteilt der behandelnde Neurologe sieben Funktionssysteme (pyramidales System, zerebelläres System, Hirnstamm, sensorisches System, Darm/Blase, visuelles System, zerebrales System). Die FSS-Werte werden dann in Verbindung mit Beobachtungen und Informationen über die Mobilität, den Gang und den Bedarf von Hilfsmitteln verwendet, um den EDSS-Gesamtskalenwert zu ermitteln. Die durch die Patientinnen und Patienten berichteten körperliche Fähigkeiten und Funktionen, welche durch die NMOSD beeinträchtigt werden, wurden mit Hilfe der EDSS quantifiziert. Dadurch kann die Zunahme der Behinderung der Patientinnen und Patienten adäquat abgebildet werden. Eine klinisch relevante Verschlechterung im EDSS-Gesamtskalenwert war studienübergreifend anhand der folgenden Schwellenwerte definiert: • Verschlechterung im EDSS-Gesamtskalenwert um mindestens 2 Punkte bei Patientinnen und Patienten mit einem Wert zur Baseline von 0. • Verschlechterung um mindestens 1 Punkt im EDSS-Gesamtskalenwert bei Patientinnen und Patienten mit einem Wert zur Baseline von 1 bis 5. • Verschlechterung im EDSS-Gesamtskalenwert um mindestens 0,5 Punkte bei Patientinnen und Patienten mit einem Wert zur Baseline von über 5.
ALXN1210-NMO-307	Für den Endpunkt des Schweregrads und des Fortschreitens der Behinderung anhand der EDSS sind im Dossier sowohl die Werte zur Baseline als auch die Werte zum Ende des Auswertungszeitraums dargestellt. Die Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion der Studienmedikation. Das Ende des Auswertungszeitraums war entweder die Bewertung 6 Wochen nach dem ersten On-trial Schub für eine Patientin oder einen Patienten oder das Ende der primären Behandlungsphase in Woche 50 für Patientinnen und Patienten, die keinen On-trial Schub erlitten Fehlende Daten für die primäre Analyse zum Ende des Auswertungszeitraums wurden anhand der letzten verfügbaren Protokoll-definierten Visite mittels LOCF (engl. last observation carried forward) imputiert. Wenn bei Patientinnen und Patienten keine Bewertung nach der Baseline vorlag, wurde der Wert zur Baseline verwendet. Erlitt eine Patientin oder ein Patient einen zweiten Schub während der 6-wöchigen Erholungsphase nach dem ersten Schub, wurde der letzte Wert vor dem zweiten Schub für die Analyse verwendet. Der EDSS-Gesamtskalenwert wurde während der gesamten Studiendauer bis Woche 106 ermittelt. Es sind die beobachteten Werte des EDSS-Gesamtskalenwerts zur Baseline und zum Ende des Auswertungszeitraums sowie die Veränderung der ermittelten Werte im Vergleich zur Baseline deskriptiv dargestellt. Ein höherer Wert des entsprechenden Schätzwertes deutet auf eine Zunahme der Behinderung in Folge der NMOSD hin. Die Analysen wurden für das FAS (engl. full analysis set) durchgeführt. Das FAS enthält alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und bei denen mindestens eine Wirksamkeitsbewertung nach der Infusion der Studienmedikation durchgeführt wurde. Die dargestellten Studiendaten und post-hoc durchgeführten Analysen basieren auf dem Datenschnitt vom 15.03.2022.
ECU-NMO-301	Die Ergebnisse des Schweregrads und des Fortschreitens der Behinderung anhand des EDSS-Gesamtskalenwerts sind im Dossier zur Baseline als auch zum Ende des Auswertungszeitraums äquivalent zur Studie ALXN1210-NMO-307 dargestellt. Die Baseline der randomisierten Behandlungsphase war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion der Studienmedikation, unabhängig von der Behandlungsgruppe. Die Analysen wurden für das FAS durchgeführt. Die dargestellten Studiendaten und post-hoc durchgeführten Analysen basieren auf dem Datenschnitt vom 31.10.2018.

Studie	Operationalisierung
Indirekter Vergleich von Ravulizumab mit Eculizumab mittels Propensity Scores	Um für Patientinnen und Patienten mit NMOSD einen adäquaten Vergleich der Wirksamkeit der Therapie mit Ravulizumab gegenüber der entsprechenden zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab abzubilden, wurde ein indirekter Vergleich (engl. indirect treatment comparison, ITC) der Ravulizumab-Gruppe der Studie ALXN1210-NMO-307 mit der Eculizumab-Gruppe der Studie ECU-NMO-301 durchgeführt. Anhand von Propensity Scores wurden etwaige Unterschiede in den Baseline-Charakteristika zwischen der Ravulizumab-Studie und der Eculizumab-Studie angepasst. Die Variablen in der Propensity Score-Berechnung umfassten geographische Region, Geschlecht, Alter bei der ersten Dosis, die Einnahme von immunsuppressiver Therapie, EDSS-Gesamtskalenwert zur Baseline und die bestätigte jährliche Schubrate innerhalb von 24 Monaten vor dem Screening. **Beobachtete Werte und Veränderung relativ zur Baseline** Es wurde die durchschnittliche Veränderung des EDSS-Gesamtskalenwerts zum Ende des Auswertungszeitraums relativ zur Baseline für die Ravulizumab-Gruppe (ALXN1210-NMO-307) sowie die Eculizumab-Gruppe (ECU-NMO-301) erhoben (siehe oben). Für die Veränderung relativ zur Baseline wurden die LS Mittelwerte der jeweiligen Arme und deren Behandlungsdifferenz mit einem ANCOVA-Modell mit der Behandlung als Faktor und dem Wert zur Baseline als Kovariable berechnet. Die Behandlungsdifferenz gibt den Unterschied im Therapieeffekt der beiden Therapien an. Der p-Wert für die Behandlungsdifferenz wurde anhand eines ANCOVA-Modells der rangmäßigen Veränderung relativ zur Baseline berechnet, wobei die Behandlungsgruppe als Faktor und die Ränge des Werts zur Baseline als Kovariable einbezogen wurden. Die Effektgröße wurde mit Hilfe von standardisierten Mittelwertdifferenzen nach Hedges' g mit exakten 95 %-KI angegeben. **Klinisch relevante Verschlechterung im EDSS-Gesamtskalenwert** Der EDSS-Gesamtskalenwert wurde in der Studie ALXN1201-NMO-307 als klinisch relevante Verschlechterung binär dargestellt (ja/nein). Eine klinisch relevante Verschlechterung richtete sich nach dem EDSS-Gesamtskalenwert zur Baseline gemäß der definierten Schwellenwerte (siehe oben unter „studienübergreifend"). Bei Patientinnen und Patienten, bei denen die Definition einer Verschlechterung im EDSS-Gesamtskalenwert nicht zutraf, wurde kein Fortschreiten der Erkrankung festgestellt (entweder eine Verbesserung oder keine Veränderung). Für das klinisch relevante Fortschreiten der Behinderung gemessen am EDSS-Gesamtskalenwert wurden die Odds Ratio (OR), das Relative Risiko (RR) und die Risikodifferenz (RD) angegeben. Die Statistiken zur OR für den indirekten Vergleich von Respondern wurden unter Anwendung eines logistischen Regressionsmodells, welches mit der Firth-Anpassung um den Wert zur Baseline adjustiert wurde, berechnet. Zur Bestimmung des RR wurde ein allgemeines lineares Modell einer Binomialverteilung mit Logarithmusfunktion verwendet. Die RD wurde anhand eines allgemeinen linearen Modells berechnet, wobei der Wert zur Baseline adjustiert wurde. Für alle Effektschätzer wurden sowohl das 95 %-KI sowie der entsprechende p-Wert ermittelt. **Verbesserung im EDSS-Gesamtskalenwert um 1,5 Punkte** Neben der klinisch relevanten Verschlechterung im EDSS-Gesamtskalenwert wurde auch der Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert des EDSS zum Ende des Auswertungszeitraums von mindestens 1,5 Punkten (universelles Responsekriterium) relativ zur Baseline dargestellt. Die statistischen Methoden sind äquivalent zu der Analyse der Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung im EDSS-Gesamtskalenwert.

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

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

Tabelle 4-83: Verzerrungsaspekte für Schweregrad und Fortschreiten der Behinderung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
ALXN1210-NMO-307	nein	ja	ja	ja
ECU-NMO-301	ja	ja	ja	ja

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Die Studie ALXN1210-NMO-307 wurde extern Placebo-kontrolliert. Der Schweregrad und das Fortschreiten der Behinderung wurden anhand des EDSS-Gesamtskalenwerts bei allen Studienteilnehmenden valide erhoben. Die Patientinnen und Patienten der Studie ALXN1210-NMO-307 wurden unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Die Studienteilnehmenden wie auch die Prüfärzte und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation nicht verblindet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Für den Endpunkt „Schweregrad und Fortschreiten der Behinderung“ der Studie ALXN1210-NMO-307 wird somit ein hohes Verzerrungspotential angenommen.

Die Studie ECU-NMO-301 ist eine doppelt verblindete, randomisierte und kontrollierte Studie. Die Patientinnen und Patienten wurden gemäß Randomisierung und unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Sowohl die Studienteilnehmenden wie auch die Prüfärzte und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation bzw. der Randomisierung verblindet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Für den Endpunkt „Schweregrad und Fortschreiten der Behinderung“ der Studie ECU-NMO-301 wird somit ein geringes Verzerrungspotential angenommen.

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

Indirekter Vergleich mittels Propensity Scores

Schweregrad und Fortschreiten der Behinderung – Veränderung im EDSS-Gesamtskalenwert relativ zur Baseline

Tabelle 4-84: Schweregrad und Fortschreiten der Behinderung: Veränderung im EDSS-Gesamtskalenwert relativ zur Baseline in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab)

Statistik		Ravulizumab (N = 58)	Eculizumab [a] (N = 96)
Baseline			
Beobachtete Werte	n	58	96
	Mittelwert (SD)	3,3 (1,58)	4,1 (1,65)
	Median	3,3	4,0
	Q1; Q3	2,0; 4,0	3,0; 6,0
	Min; Max	0; 7	1; 7
Ende des Auswertungszeitraums [b]			
Beobachtete Werte	n	58	96
	Mittelwert (SD)	3,0 (1,55)	4,0 (1,70)
	Median	3,0	3,5
	Q1; Q3	2,0; 3,5	3,0; 5,8
	Min; Max	0; 7	1; 8
Veränderung zur Baseline	n	58	96
	Mittelwert (SD)	-0,3 (0,91)	-0,2 (0,81)
	Median	0,0	0,0
	Q1; Q3	-0,5; 0,0	-0,5; 0,0
	Min; Max	-3; 1	-4; 2
	LS Mittelwert (SE) [c] 95 %-KI	-0,367 (0,111) -0,587; -0,147	-0,138 (0,086) -0,307; 0,032
	Behandlungsdifferenz [c] 95 %-KI p-Wert [d]	-0,229 -0,511; 0,053 0,1718	
	Hedges‘ g [e] 95 %-KI	-0,249 -0,576; 0,078	

Die Baseline der Studien ALXN1210-NMO-307 und ECU-NMO-301 war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments.

a: Die Daten der Eculizumab-Gruppe wurden im Rahmen der Studie ECU-NMO-301 erhoben.

b: Das Ende des Auswertungszeitraums ist entweder die 6-wöchige Bewertung nach dem ersten On-trial Schub für eine Patientin oder einen Patienten oder das Ende der primären Behandlungsphase in Woche 50 für Patientinnen und Patienten der Studie ALXN1210-NMO-307, die keinen On-trial Schub erlitten oder das Ende der Studie für Patientinnen und Patienten der Studie ECU-NMO-301, die keinen On-trial Schub erlitten.

c: Die LS Mittelwerte der Veränderung relativ zur Baseline sowie die Behandlungsdifferenz dieser

Statistik	Ravulizumab (N = 58)	Eculizumab [a] (N = 96)
LS Mittelwerte der jeweiligen Arme wurden anhand eines ANCOVA-Modells mit der Behandlung als Faktor und dem Wert zur Baseline als Kovariable berechnet. d: Der p-Wert wurde anhand eines ANCOVA-Modells der rangmäßigen Veränderung relativ zur Baseline erhoben, wobei die Behandlungsgruppe als Faktor und die Ränge des Werts zur Baseline als Kovariable einbezogen wurden. e: Die Effektgröße wurde mit Hilfe von standardisierten Mittelwertdifferenzen nach Hedges' g mit exakten 95 %-KI angegeben. KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Gesamtanzahl an Patientinnen und Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patientinnen und Patienten im Analyseset; Q: Quartil; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.		

In Tabelle 4-84 sind die Ergebnisse des indirekten Vergleichs (engl. indirect treatment comparison, ITC) mittels Propensity Scores zwischen Ravulizumab und Eculizumab für die Veränderung des Schweregrads und das Fortschreiten der Behinderung anhand des EDSS-Gesamtskalenwerts relativ zur Baseline dargestellt. Dafür wurden die entsprechenden Daten zu Ravulizumab (ALXN1210-NMO-307) mit den Daten zu Eculizumab (ECU-NMO-301) verglichen (siehe Abschnitt 4.2.5.6). Dargestellt sind die beobachteten Werte zur Baseline und zum Ende des Auswertungszeitraums.

Der Mittelwert des EDSS-Gesamtskalenwerts in der Ravulizumab-Gruppe betrug zur Baseline 3,3 (SD = 1,58; Median = 3,3). Zum Ende des Auswertungszeitraums veränderte sich der Gesamtskalenwert im EDSS in der Ravulizumab-Gruppe auf 3,0 (SD = 1,55; Median = 3,0). Dies entsprach einer Veränderung im EDSS-Gesamtskalenwert von durchschnittlich -0,3 (SD = 0,91; Median = 0,0) relativ zur Baseline mit einem entsprechenden LS Mittelwert für diese Veränderung von -0,367 (SE = 0,111; 95 %-KI = [-0,587; -0,147]). Bei der Eculizumab-Gruppe lag der EDSS-Gesamtskalenwert zur Baseline bei durchschnittlich 4,1 (SD = 1,65; Median = 4,0). Zum Ende des Auswertungszeitraums erreichten die Patientinnen und Patienten der Eculizumab-Gruppe einen durchschnittlichen Wert von 4,0 (SD = 1,70; Median = 3,5). Daraus ergab sich eine mittlere Veränderung relativ zur Baseline von -0,2 (SD = 0,81; Median = 0,0). Der LS Mittelwert für diese Veränderung zur Baseline wurde mit -0,138 Punkten (SE = 0,086; 95 %-KI = [-0,307; 0,032]) berechnet. Die Behandlungsdifferenz zwischen den mit Ravulizumab behandelten Patientinnen und Patienten und den Patientinnen und Patienten unter Eculizumab war mit -0,229 Punkten (95 %-KI = [-0,511; 0,053]; p = 0,1718) nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Die Effektgröße Hedges' g betrug -0,249 (95 %-KI = [-0,576; 0,078]). Die Ergebnisse des ITC für die Veränderung im EDSS-Gesamtskalenwert relativ zur Baseline deuten auf einen gleichwertigen Therapieeffekt von Ravulizumab und Eculizumab hin.

Schweregrad und Fortschreiten der Behinderung – Patientenanteil mit einer Verbesserung um 1,5 Punkte im EDSS-Gesamtskalenwert relativ zur Baseline (universelles Responsekriterium)

Tabelle 4-85: Schweregrad und Fortschreiten der Behinderung: Verbesserung um 1,5 Punkte im EDSS-Gesamtskalenwert zur Baseline in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab)

Statistik		Verbesserung um 1,5 Punkte relativ zur Baseline	
		Ravulizumab (N = 58)	**Eculizumab [a] (N = 96)**
Ende des Auswertungszeitraums [b]			
x	Patienten mit Verbesserung, n (%)	8 (13,8)	7 (7,3)
	OR [c] 95 %-KI p-Wert	2,844 0,931; 8,685 0,0666	
	RR [d] 95 %-KI p-Wert	1,892 0,724; 4,943 0,1934	
	RD [e] 95 %-KI p-Wert	0,094 -0,006; 0,193 0,0642	

a: Die Daten der Eculizumab-Gruppe wurden im Rahmen der Studie ECU-NMO-301 erhoben.

b: Das Ende des Auswertungszeitraums ist entweder die 6-wöchige Bewertung nach dem ersten On-trial Schub für eine Patientin oder einen Patienten oder das Ende der primären Behandlungsphase in Woche 50 für Patientinnen und Patienten, die keinen On-trial Schub erlitten.

c: Die OR wurden anhand eines logistischen Regressionsmodells, welches mit der Firth-Anpassung um den Wert zur Baseline adjustiert wurde, berechnet.

d: Zur Bestimmung des RR wurde ein allgemeines lineares Modell einer Binomialverteilung mit Logarithmusfunktion verwendet.

e: Die RD wurde anhand eines allgemeinen linearen Modells berechnet, wobei der Wert zur Baseline adjustiert wurde.

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl an Patientinnen und Patienten im Analyseset; n: Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Daten zur Baseline und jeweiligen Visite; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.

In Tabelle 4-85 sind die Ergebnisse des ITC mittels Propensity Scores zwischen Ravulizumab und Eculizumab für den Patientenanteil mit einer Verbesserung um 1,5 Punkte im EDSS-Gesamtskalenwert dargestellt. Dafür wurden die entsprechenden Daten zu Ravulizumab (ALXN1210-NMO-307) mit den Daten zu Eculizumab (ECU-NMO-301) verglichen (siehe Abschnitt 4.2.5.6). Dargestellt sind die Werte zum Ende des Auswertungszeitraums.

Eine Verbesserung um 1,5 Punkte im EDSS-Gesamtskalenwert trat bei 8 Patientinnen und Patienten (13,8 %) unter Ravulizumab und bei 7 Patientinnen und Patienten (7,3 %) unter Eculizumab auf. Die OR lag bei 2,844 (95 %-KI = [0,931; 8,685]; p = 0,0666) und das RR bei 1,892 (95 %-KI = [0,724; 4,943]; p = 0,1934). Die RD betrug 0,094 (95 %-KI = [-0,006;

0,193]; p = 0,0642). Die Verbesserung um 1,5 Punkte im EDSS-Gesamtskalenwert war zwischen den Behandlungsgruppen statistisch nicht signifikant und weist damit auf einen gleichwertigen Therapieeffekt für Ravulizumab und Eculizumab hin.

Schweregrad und Fortschreiten der Behinderung – Patientenanteil mit einer klinisch relevanten Verschlechterung im EDSS-Gesamtskalenwert relativ zur Baseline

Tabelle 4-86: Schweregrad und Fortschreiten der Behinderung: Klinisch relevante Verschlechterung im EDSS-Gesamtskalenwert relativ zur Baseline in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab)

Statistik		Klinisch relevante Verschlechterung relativ zur Baseline	
		Ravulizumab (N = 58)	Eculizumab [a] (N = 96)
Ende des Auswertungszeitraums [b]			
	Patienten mit Verschlechterung, n (%)	6 (10,3)	11 (11,5)
	OR [c] 95 %-KI p-Wert	0,770 0,267; 2,221 0,6290	
	RR [d] 95 %-KI p-Wert	0,903 0,353; 2,311 0,8312	
	RD [e] 95 %-KI p-Wert	-0,029 -0,136; 0,078 0,5935	

a: Die Daten der Eculizumab-Gruppe wurden im Rahmen der Studie ECU-NMO-301 erhoben.

b: Das Ende des Auswertungszeitraums ist entweder die 6-wöchige Bewertung nach dem ersten On-trial Schub für eine Patientin oder einen Patienten oder das Ende der primären Behandlungsphase in Woche 50 für Patientinnen und Patienten, die keinen On-trial Schub erlitten.

c: Die OR wurde anhand eines logistischen Regressionsmodells, welches mit der Firth-Anpassung um den Wert zur Baseline adjustiert wurde, berechnet.

d: Zur Bestimmung des RR wurde ein allgemeines lineares Modell einer Binomialverteilung mit Logarithmusfunktion verwendet.

e: Die RD wurde anhand eines allgemeinen linearen Modells berechnet, wobei der Wert zur Baseline adjustiert wurde.

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl an Patientinnen und Patienten im Analyseset; n: Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Daten zur Baseline und jeweiligen Visite; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.

In Tabelle 4-86 sind die Ergebnisse des ITC mittels Propensity Scores zwischen Ravulizumab und Eculizumab für den Patientenanteil mit einer klinisch relevanten Verschlechterung dargestellt. Dafür wurden die entsprechenden Daten zu Ravulizumab (ALXN1210-NMO-307) mit den Daten zu Eculizumab (ECU-NMO-301) verglichen (siehe Abschnitt 4.2.5.6). Dargestellt sind die Werte zum Ende des Auswertungszeitraums.

Eine klinisch relevante Verschlechterung im EDSS-Gesamtskalenwert relativ zur Baseline wurde zum Ende des Auswertungszeitraums bei 6 Patientinnen und Patienten (10,3 %) unter Behandlung mit Ravulizumab und bei 11 Patientinnen oder Patienten (11,5 %) unter der Behandlung mit Eculizumab festgestellt. Die OR für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen lag bei 0,770 (95 %-KI = [0,267; 2,221]; p = 0,6290) und das RR bei 0,903 (95 %-KI = [0,353; 2,311]; p = 0,8312). Die RD betrug -0,029 (95 %-KI = [-0,136; 0,078]; p = 0,5935). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant und bestätigt die Ergebnisse zur Verbesserung um 1,5 Punkte im EDSS-Gesamtskalenwert.

Sowohl unter Ravulizumab als auch unter Eculizumab verbesserte sich der EDSS-Gesamtskalenwert relativ zur Baseline, was für die Patientin oder den Patienten eine geringere Beeinträchtigung infolge der NMOSD bedeutet. Die Veränderung im EDSS-Gesamtskalenwert sowie der Patientenanteil mit einer Verschlechterung im EDSS-Gesamtskalenwert war zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant unterschiedlich, sodass von einem gleichwertigen Therapieeffekt ausgegangen werden kann.

Für die Patientinnen und Patienten ist ein Rückgang im Schweregrad sowie das Hinauszögern der Behinderung unmittelbar spürbar. Ein Aufhalten der Progression der NMOSD, wie es im Mittel für Patientinnen und Patienten unter Ravulizumab bzw. Eculizumab gezeigt wurde, führt unter anderem dazu, dass die motorischen und visuellen Fähigkeiten länger aufrechterhalten werden können und Schmerzen vermieden werden. Patientinnen und Patienten können zudem weiter alltäglichen Aktivitäten wie dem Beruf und sozialen Beziehungen nachgehen (42).

4.3.2.2.3.4 Veränderung der Gehfähigkeit – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-87: Operationalisierung der Veränderung der Gehfähigkeit

Studie	Operationalisierung
Studien-übergreifend	Die Veränderung der Gehfähigkeit von NMOSD-Patienten wurde mittels des Hauser Ambulation Index (HAI) ermittelt. Das Instrument HAI wurde als standardisierter und generischer Fragebogen ursprünglich für die Multiple Sklerose entwickelt. Das Instrument misst die Zeit und den Grad an Unterstützung, die eine Patientin oder ein Patient benötigt, um eine Strecke von 8 Metern (25 Fuß) zu gehen. Die Skala des Instruments reicht von 0 bis 9, wobei ein Wert von 0 der besten Gehfähigkeit entspricht (asymptomatisch; ohne Hilfe voll gehfähig) und ein Wert von 9 die schlechteste Mobilität darstellt (an den Rollstuhl gebunden; nicht in der Lage, sich selbstständig zu bewegen). Der HAI-Wert wurde als klinisch relevante Veränderung erfasst: klinische Verbesserung, stabil und klinische Verschlechterung. Zur Auswertung der erhobenen Daten wurde eine logistische Regression verwendet, wobei die Kategorien „stabil“ und „klinische Verbesserung“ kombiniert wurden. Eine klinisch relevante Verschlechterung gemessen anhand des HAI war studienübergreifend anhand der folgenden Schwellenwerte definiert: • Anstieg im HAI-Wert um mindestens 2 Punkte bei Patientinnen und Patienten mit einem Wert zur Baseline von 0.

Studie	Operationalisierung
	• Anstieg im HAI-Wert um mindestens 1 Punkt bei Patientinnen und Patienten mit einem Wert zur Baseline von 1.
ALXN1210-NMO-307	Für den Endpunkt Veränderung der Gehfähigkeit gemessen anhand des HAI sind im Dossier sowohl die Werte zur Baseline als auch die Werte zum Ende des Auswertungszeitraums dargestellt. Die Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion der Studienmedikation. Das Ende des Auswertungszeitraums war entweder die Bewertung 6 Wochen nach dem ersten On-trial Schub für eine Patientin oder einen Patienten oder das Ende der primären Behandlungsphase in Woche 50 für Patientinnen und Patienten, die keinen On-trial Schub erlitten Fehlende Daten für die primäre Analyse zum Ende des Auswertungszeitraums wurden anhand der letzten verfügbaren Protokoll-definierten Visite mittels LOCF (engl. last observation carried forward) imputiert. Wenn bei Patientinnen und Patienten keine Bewertung nach der Baseline vorlag, wurde der Wert zur Baseline verwendet. Erlitt eine Patientin oder ein Patient einen zweiten Schub während der 6-wöchigen Erholungsphase nach dem ersten Schub, wurde der letzte Wert vor dem zweiten Schub für die Analyse verwendet. Der HAI-Wert wurde während der gesamten Studiendauer bis Woche 106 ermittelt. Es sind die beobachteten Werte des HAI-Wertes zur Baseline und zum Ende des Auswertungszeitraums sowie die Veränderung der ermittelten Werte im Vergleich zur Baseline deskriptiv dargestellt. Ein höherer Wert des entsprechenden Schätzwertes deutet auf eine Verschlechterung der Gehfähigkeit in Folge der NMOSD hin. Die Analysen wurden für das FAS (engl. full analysis set) durchgeführt. Das FAS enthält alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und bei denen mindestens eine Wirksamkeitsbewertung nach der Infusion der Studienmedikation durchgeführt wurde. Die dargestellten Studiendaten und post-hoc durchgeführten Analysen basieren auf dem Datenschnitt vom 15.03.2022.
ECU-NMO-301	Die Ergebnisse der Veränderung der Gehfähigkeit gemessen anhand des HAI sind im Dossier zur Baseline als auch zum Ende des Auswertungszeitraums äquivalent zur Studie ALXN1210-NMO-307 dargestellt. Die Baseline der randomisierten Behandlungsphase war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion der Studienmedikation, unabhängig von der Behandlungsgruppe. Die Analysen wurden für das FAS durchgeführt. Die dargestellten Studiendaten und post-hoc durchgeführten Analysen basieren auf dem Datenschnitt vom 31.10.2018.
Indirekter Vergleich von Ravulizumab mit Eculizumab mittels Propensity Scores	Um für Patientinnen und Patienten mit NMOSD einen adäquaten Vergleich der Wirksamkeit der Therapie mit Ravulizumab gegenüber der entsprechenden zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Eculizumab abzubilden, wurde ein indirekter Vergleich der Ravulizumab-Gruppe der Studie ALXN1210-NMO-307 mit der Eculizumab-Gruppe der Studie ECU-NMO-301 durchgeführt. Anhand von Propensity Scores wurden etwaige Unterschiede in den Charakteristika zur Baseline zwischen der Ravulizumab-Studie und der Eculizumab-Studie angepasst. Die Variablen in der Propensity Score-Berechnung umfassten geographische Region, Geschlecht, Alter bei der ersten Dosis, die Einnahme von immunsuppressiver Therapie, EDSS-Gesamtskalenwert zur Baseline und die bestätigte jährliche Schubrate innerhalb von 24 Monaten vor dem Screening. **Beobachtete Werte und Veränderung relativ zur Baseline** Es wurde die durchschnittliche Veränderung des HAI-Wertes zum Ende des Auswertungszeitraums relativ zur Baseline für die Ravulizumab-Gruppe (ALXN1210-NMO-307) sowie die Eculizumab-Gruppe (ECU-NMO-301) erhoben (siehe oben). Für die Veränderung relativ zur Baseline wurden die LS Mittelwerte der jeweiligen Arme und deren Behandlungsdifferenz mit einem ANCOVA-Modell mit der Behandlung als Faktor und dem Wert zur Baseline als Kovariable berechnet. Die Behandlungsdifferenz

Studie	Operationalisierung
	gibt den Unterschied im Therapieeffekt der beiden Therapien an. Der p-Wert für die Behandlungsdifferenz wurde anhand eines ANCOVA-Modells der rangmäßigen Veränderung relativ zur Baseline berechnet, wobei die Behandlungsgruppe als Faktor und die Ränge des Werts zur Baseline als Kovariable einbezogen wurden. Die Effektgröße wurde mit Hilfe von standardisierten Mittelwertdifferenzen nach Hedges' g mit exakten 95 %-KI angegeben. **Klinisch relevante Verschlechterung der Gehfähigkeit** Der Patientenanteil mit einer Veränderung der Gehfähigkeit anhand des HAI wurde in der Studie ALXN1201-NMO-307 als klinisch relevante Verschlechterung binär dargestellt (ja/nein). Eine klinisch relevante Verschlechterung richtete sich nach dem Wert des HAI zur Baseline gemäß der definierten Schwellenwerte (siehe oben unter „Klinisch relevante Veränderung der Gehfähigkeit"). Bei Patientinnen und Patienten, bei denen die Definition einer Verschlechterung der Gehfähigkeit gemessen anhand des HAI nicht zutraf, wurde kein Fortschreiten der Erkrankung festgestellt (entweder eine Verbesserung oder keine Veränderung). Für die klinisch relevante Verschlechterung der Gehfähigkeit gemessen an dem HAI wurden die OR, das Relative Risiko (RR) und die Risikodifferenz (RD) angegeben. Die OR wurde unter Anwendung eines logistischen Regressionsmodells, welches mit der Firth-Anpassung für den Wert zur Baseline adjustiert wurde, berechnet. Zur Bestimmung des RR wurde ein allgemeines lineares Modell (engl. generalized linear model, GLM) einer Binomialverteilung mit Logarithmusfunktion verwendet. Die RD wurde anhand eines GLM berechnet, wobei für den Wert zur Baseline adjustiert wurde. Für alle Effektschätzer wurden sowohl das 95 %-KI sowie der entsprechende p-Wert ermittelt. **Veränderung im HAI-Wert um 1,35 Punkte** Neben der klinisch relevanten Verschlechterung im HAI-Wert wurde auch der Patientenanteil mit einer Veränderung des HAI-Wertes zum Ende des Auswertungszeitraums von mindestens 1,35 Punkten (universelles Responsekriterium) relativ zur Baseline dargestellt. Die statistischen Methoden sind äquivalent zu der Analyse der Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung im HAI-Wert.

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

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

Tabelle 4-88: Verzerrungsaspekte für Veränderung der Gehfähigkeit – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
ALXN1210-NMO-307	nein	ja	ja	ja
ECU-NMO-301	ja	ja	ja	ja

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Die Studie ALXN1210-NMO-307 wurde extern Placebo-kontrolliert. Die Veränderung der Gehfähigkeit wurde bei allen Studienteilnehmenden valide erhoben. Die Patientinnen und Patienten der Studie ALXN1210-NMO-307 wurden unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Die Studienteilnehmenden wie auch die Prüfärzte und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation nicht verblindet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Für den Endpunkt „Veränderung der Gehfähigkeit“ der Studie ALXN1210-NMO-307 wird somit ein hohes Verzerrungspotential angenommen.

Die Studie ECU-NMO-301 ist eine doppelt verblindete, randomisierte und kontrollierte Studie. Die Patientinnen und Patienten wurden gemäß Randomisierung und unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Sowohl die Studienteilnehmenden wie auch die Prüfärzte und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation bzw. der Randomisierung verblindet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Für den Endpunkt „Veränderung der Gehfähigkeit“ der Studie ECU-NMO-301 wird somit ein geringes Verzerrungspotential angenommen.

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

Indirekter Vergleich mittels Propensity Scores

Veränderung der Gehfähigkeit – Veränderung im HAI-Skalenwert relativ zur Baseline

Tabelle 4-89: Veränderung der Gehfähigkeit: Veränderung im HAI-Skalenwert relativ zur Baseline in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab)

Visite	Statistik	Ravulizumab (N = 58)	Eculizumab (N = 96)
Baseline			
Beobachtete Werte	n	58	96
	Mittelwert (SD)	1,2 (1,42)	2,4 (2,17)
	Median	1,0	2,0
	Q1; Q3	0,0; 2,0	1,0; 3,0
	Min; Max	0; 7	0; 8
Ende des Auswertungszeitraums [a]			
Beobachtete Werte	n	58	96
	Mittelwert (SD)	1,0 (1,56)	2,0 (2,28)
	Median	0,0	1,0
	Q1; Q3	0,0; 1,0	0,0; 3,0
	Min; Max	0; 7	0; 9
Veränderung relativ zur Baseline	n	58	96
	Mittelwert (SD)	-0,1 (0,63)	-0,4 (1,08)
	Median	0,0	0,0
	Q1; Q3	0,0; 0,0	-1,0; 0,0
	Min; Max	-2; 2	-5; 3
	LS Mittelwert (SE) [b] 95 %-KI	-0,181 (0,126) -0,431; 0,068	-0,359 (0,097) -0,551; -0,168
	Behandlungseffekt (SE) 95 %-KI p-Wert [c]	0,178 -0,143; 0,500 0,3818	
	Hedges' g [d] 95 %-KI	0,182 -0,144; 0,509	

Die Baseline der Studien ALXN1210-NMO-307 und ECU-NMO-301 war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments.

a: Das Ende des Auswertungszeitraums ist entweder die 6-wöchige Bewertung nach dem ersten On-trial Schub für eine Patientin oder einen Patienten oder das Ende der primären Behandlungsphase in Woche 50 für Patientinnen und Patienten der Studie ALXN1210-NMO-307, die keinen On-trial Schub erlitten oder das Ende der Studie für Patientinnen und Patienten der Studie ECU-NMO-301, die keinen On-trial Schub erlitten.

b: Die LS Mittelwerte der Veränderung relativ zur Baseline sowie die Behandlungsdifferenz dieser LS Mittelwerte der jeweiligen Arme wurden anhand eines ANCOVA-Modells mit der Behandlung als Faktor und dem Wert zur Baseline als Kovariable berechnet.

c: Der p-Wert wurde anhand eines ANCOVA-Modells der rangmäßigen Veränderung relativ zur Baseline erhoben, wobei die Behandlungsgruppe als Faktor und die Ränge des Werts zur Baseline als Kovariable

Visite	Statistik	Ravulizumab (N = 58)	Eculizumab (N = 96)
einbezogen wurden. d: Die Effektgröße wurde mit Hilfe von standardisierten Mittelwertdifferenzen nach Hedges' g mit exakten 95 %-KI angegeben KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Gesamtanzahl an Patientinnen und Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patientinnen und Patienten im Analyseset; Q: Quartil; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.			

In Tabelle 4-89 sind die Ergebnisse des indirekten Vergleichs (engl. indirect treatment comparison, ITC) mittels Propensity Scores zwischen Ravulizumab und Eculizumab für die Veränderung der Gehfähigkeit gemessen anhand des Hauser Ambulation Index (HAI) relativ zur Baseline dargestellt. Dafür wurden die entsprechenden Daten zu Ravulizumab (ALXN1210-NMO-307) mit den Daten zu Eculizumab (ECU-NMO-301) verglichen (siehe Abschnitt 4.2.5.6). Dargestellt sind die Ergebnisse zur Baseline und zum Ende des Auswertungszeitraums.

Der Mittelwert der Gehfähigkeit gemessen anhand des HAI in der Ravulizumab-Gruppe betrug zur Baseline 1,2 (SD = 1,42; Median = 1,0). Zum Ende des Auswertungszeitraums veränderte sich die Gehfähigkeit gemessen anhand des HAI in der Ravulizumab-Gruppe auf 1,0 (SD = 1,56; Median = 0,0). Dies entsprach einer Veränderung der Gehfähigkeit von durchschnittlich -0,1 (SD = 0,63; Median = 0,0) relativ zur Baseline mit einem entsprechenden LS Mittelwert für diese Veränderung von -0,181 (SE = 0,126; 95 %-KI = [-0,431; 0,068]). Bei der Eculizumab-Gruppe lag der Wert des HAI zur Baseline bei durchschnittlich 2,4 (SD = 2,17; Median = 2,0). Zum Ende des Auswertungszeitraums erreichten die Patienten der Eculizumab-Gruppe einen durchschnittlichen Wert von 2,0 (SD = 2,28; Median = 1,0). Daraus ergab sich eine mittlere Veränderung der Gehfähigkeit relativ zur Baseline von -0,4 (SD = 1,08; Median = 0,0). Der LS Mittelwert für diese Veränderung zur Baseline wurde mit -0,359 (SE = 0,097; 95 %-KI = [-0,551; -0,168]) berechnet. Die Behandlungsdifferenz zwischen den mit Ravulizumab behandelten Patientinnen und Patienten und den Patientinnen und Patienten unter Eculizumab war mit 0,178 (95 %-KI = [-0,143; 0,500]; p = 0,3818) nicht statistisch signifikant. Die Effektgröße Hedges' g betrug 0,182 (95 %-KI = [-0,144; 0,509]).

Die Ergebnisse des ITC für die Veränderung der Gehfähigkeit relativ zur Baseline gemessen anhand des HAI deuten auf einen gleichwertigen, die Progression der Erkrankung aufhaltenden Therapieeffekt von Ravulizumab und Eculizumab hin.

Veränderung der Gehfähigkeit – Patientenanteil mit einer Verbesserung der Gehfähigkeit um 1,35 Punkte im HAI-Skalenwert relativ zur Baseline (universelles Responsekriterium)

Tabelle 4-90: Veränderung der Gehfähigkeit: Patientenanteil mit einer Verbesserung der Gehfähigkeit um 1,35 Punkte im HAI-Skalenwert relativ zur Baseline in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab)

Statistik		Verbesserung um 1,35 Punkte relativ zur Baseline	
		Ravulizumab (N = 58)	Eculizumab (N = 96)
Ende des Auswertungszeitraums [a]			
	Patienten mit Verbesserung, n (%)	1 (1,7)	6 (6,3)
	OR [b] 95 %-KI p-Wert	0,562 0,085; 3,701 0,5492	
	RR [c] 95 %-KI p-Wert	0,276 0,034; 2,234 0,2275	
	RD [d] 95 %-KI p-Wert	-0,022 -0,093; 0,049 0,5356	

Die Baseline der Studien ALXN1210-NMO-307 und ECU-NMO-301 war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments.

a: Das Ende des Auswertungszeitraums ist entweder die 6-wöchige Bewertung nach dem ersten On-trial Schub für eine Patientin oder einen Patienten oder das Ende der primären Behandlungsphase in Woche 50 für Patientinnen und Patienten, die keinen On-trial Schub erlitten.

b: Die OR wurden anhand eines logistischen Regressionsmodells, welches mit der Firth-Anpassung um den Wert zur Baseline adjustiert wurde, berechnet.

c: Zur Bestimmung des RR wurde ein allgemeines lineares Modell einer Binomialverteilung mit Logarithmusfunktion verwendet.

d: Die RD wurde anhand eines allgemeinen linearen Modells berechnet, wobei der Wert zur Baseline adjustiert wurde.

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl an Patientinnen und Patienten im Analyseset; n: Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Daten zur Baseline und jeweiligen Visite; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.

In Tabelle 4-90 sind die Ergebnisse des ITC mittels Propensity Scores zwischen Ravulizumab und Eculizumab für den Patientenanteil mit einer Verbesserung im um 1,35 Punkte im HAI-Skalenwert relativ zur Baseline dargestellt. Dafür wurden die entsprechenden Daten zu Ravulizumab (ALXN1210-NMO-307) mit den Daten zu Eculizumab (ECU-NMO-307) verglichen (siehe Abschnitt 4.2.5.6). Dargestellt sind die Ergebnisse zum Ende des Auswertungszeitraums.

Eine Verbesserung der Gehfähigkeit um 1,35 Punkte gemessen anhand des HAI trat bei einer Patientin oder einem Patienten (1,7 %) unter Ravulizumab und bei 6 Patientinnen oder Patienten (6,3 %) unter Eculizumab auf. Die OR der Behandlungsdifferenz lag bei 0,562

(95 %-KI = [0,085; 3,701]; p = 0,5492) und das RR bei 0,276 (95 %-KI = [0,034; 2,234]; p = 0,2275). Die RD betrug -0,022 (95 %-KI = [-0,093; 0,049]; p = 0,5356). Die Verbesserung der Gehfähigkeit gemessen anhand des HAI um 1,35 Punkte war zwischen den Behandlungsgruppen nicht statistisch signifikant unterschiedlich, was auf einen gleichwertigen Therapieeffekt von Ravulizumab und Eculizumab hinweist.

Patientenanteil mit einer klinisch relevanten Verschlechterung der Gehfähigkeit im HAI-Skalenwert relativ zur Baseline

Tabelle 4-91: Veränderung der Gehfähigkeit: Patientenanteil mit einer klinisch relevanten Verschlechterung der Gehfähigkeit im HAI-Skalenwert relativ zur Baseline in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab)

Statistik		**Klinisch relevante Verschlechterung relativ zur Baseline**	
		Ravulizumab (N = 58)	**Eculizumab (N = 96)**
Ende des Auswertungszeitraums [a]			
	Patienten mit Verschlechterung, n (%)	2 (3,4)	8 (8,3)
	OR [b] 95 %-KI p-Wert	0,639 0,140; 2,920 0,5632	
	RR [c] 95 %-KI p-Wert	0,414 0,091; 1,882 0,2536	
	RD [d] 95 %-KI p-Wert	-0,026 -0,110; 0,059 0,5484	

Die Baseline der Studien ALXN1210-NMO-307 und ECU-NMO-301 war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments.

a: Das Ende des Auswertungszeitraums ist entweder die 6-wöchige Bewertung nach dem ersten On-trial Schub für eine Patientin oder einen Patienten oder das Ende der primären Behandlungsphase in Woche 50 für Patientinnen und Patienten, die keinen On-trial Schub erlitten.

b: Die OR wurden anhand eines logistischen Regressionsmodells, welches mit der Firth-Anpassung um den Wert zur Baseline adjustiert wurde, berechnet.

c: Zur Bestimmung des RR wurde ein allgemeines lineares Modell einer Binomialverteilung mit Logarithmusfunktion verwendet.

d: Die RD wurde anhand eines allgemeinen linearen Modells berechnet, wobei der Wert zur Baseline adjustiert wurde.

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl an Patientinnen und Patienten im Analyseset; n: Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Daten zur Baseline und jeweiligen Visite; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.

In Tabelle 4-91 sind die Ergebnisse des ITC mittels Propensity Scores zwischen Ravulizumab und Eculizumab für den Patientenanteil mit einer klinisch relevanten Verschlechterung der Gehfähigkeit gemessen anhand des Skalenwerts des HAI relativ zur Baseline dargestellt. Dafür wurden die entsprechenden Daten zu Ravulizumab (ALXN1210-NMO-307) mit den Daten zu

Eculizumab (ECU-NMO-301) verglichen (siehe Abschnitt 4.2.5.6). Dargestellt sind die Ergebnisse zum Ende des Auswertungszeitraums.

Eine klinisch relevante Verschlechterung der Gehfähigkeit gemessen anhand des HAI im Vergleich zur Baseline wurde zum Ende des Auswertungszeitraums bei 2 Patientinnen und Patienten (3,4 %) unter der Behandlung mit Ravulizumab und bei 8 Patientinnen oder Patienten (8,3 %) unter der Behandlung mit Eculizumab festgestellt. Die OR für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen lag bei 0,639 (95 %-KI = [0,140; 2,920]; p = 0,5632) und das RR bei 0,414 (95 %-KI = [0,091; 1,882]; p = 0,2536). Die RD für diese Behandlungsdifferenz betrug -0,026 (95 % KI = [-0,110; 0,059]; p = 0,5484).

Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ermittelt, was auf gleichwertige Therapieeffekte von Ravulizumab und Eculizumab hindeutet.

Für die Patientinnen und Patienten birgt jeder NMOSD-Schub die Gefahr, ihre Mobilität nachhaltig einzuschränken. Ein Aufhalten der Progression der NMOSD, wie es im Mittel für Patientinnen und Patienten unter Ravulizumab bzw. Eculizumab gezeigt wurde, führt unter anderem dazu, dass die motorischen Fähigkeiten länger aufrechterhalten werden können und Schmerzen vermieden werden. Patientinnen und Patienten können zudem weiter alltäglichen Aktivitäten wie dem Beruf und sozialen Beziehungen nachgehen (2).

Sowohl für die Patientinnen und Patienten unter Ravulizumab als auch unter Eculizumab wurde im Durchschnitt eine leichte Veränderung im HAI von -0,1 (SD = 0,63; Median = 0,0) bzw. -0,4 (SD = 1,08; Median = 0,0) beobachtet. Der Unterschied im Therapieeffekt war dabei mit einem LS Mittelwert von 0,178 (95 %-KI = [-0,143; 0,500]; p = 0,3818) für die Behandlungsdifferenz nicht statistisch signifikant. Dies zeigte sich auch in der Effektgröße Hedges‘ g von 0,182 (95 %-KI = [-0,144; 0,509]). Der Patientenanteil mit einer Verbesserung um 1,35 Punkte sowie mit einer klinisch relevanten Verschlechterung der Gehfähigkeit gemessen anhand des Skalenwerts des HAI war im entsprechenden Zeitraum zwischen den Behandlungsarmen ebenfalls nicht statistisch signifikant unterschiedlich.

Somit zeigten sich sowohl bei der Veränderung zur Baseline als auch bei den Responderanalysen in beiden Therapiearmen für die Patientinnen und Patienten konsistente Ergebnisse, welche eine Stabilisierung der Symptomatik der NMOSD anzeigen.

4.3.2.2.3.5 Sehvermögen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-92: Operationalisierung des Sehvermögens

Studie	Operationalisierung
Studien-übergreifend	Der Verlust von visuellen Fähigkeiten in Folge einer Optikusneuritis (ON) ist ein charakteristisches Merkmal der NMOSD. Bei einer ON (ein- oder beidseitig) in Folge eines NMOSD-Schubs kommt es zu einer Entzündung des Sehnervs, die mit einer schweren Beeinträchtigung der Sehschärfe einhergehen und bis zur Erblindung führen kann. Aus diesem Grund wurde das Sehvermögen der NMOSD-Patienten als

Studie	Operationalisierung
	gesonderter Endpunkt erfasst.
ALXN1210-NMO-307	Der Endpunkt Sehvermögen wird anhand folgender Operationalisierungen bewertet: • Veränderung der Sehschärfe anhand der Landolt-C-Ringe • Veränderung des Farbsehens anhand von Ishihara-Farbtafeln • Veränderung des Gesichtsfelds Patientinnen und Patienten, für die zum Ende des Auswertungszeitraums keine Werte vorlagen, wurden für die Analyse zensiert. Es fand keine Imputation statt. Die Analysen für den Endpunkt Sehvermögen wurden für das FAS (engl. full analysis set) durchgeführt. Im FAS sind alle Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die dargestellten Studiendaten und post-hoc durchgeführten Analysen basieren auf dem Datenschnitt vom 15.03.2022. **Veränderung der Sehschärfe relativ zur Baseline** Die Veränderung der Sehschärfe relativ zur Baseline wurde anhand der Landolt-C-Ringe ermittelt. Im Dossier sind sowohl die Werte zur Baseline als auch die Werte zum Ende des Auswertungszeitraums dargestellt. Die Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion der Studienmedikation. Das Ende des Auswertungszeitraums war entweder die Bewertung 6 Wochen nach dem ersten On-trial Schub für eine Patientin oder einen Patienten oder das Ende der primären Behandlungsphase in Woche 50 für Patientinnen und Patienten, die keinen On-trial Schub erlitten. Voraussetzung für die Bestimmung des Sehvermögens war, dass Patienten zu Beginn des Tests über eine ausreichende Sehkraft verfügten. Bei den Landolt-C-Ringen handelt es sich um einen standardisierten Sehtest. Der Sehtest besteht aus unvollständigen Ringen, die dem Buchstaben "C" ähneln. Die Versuchsperson muss angeben, wo sich die Unterbrechung befindet, wobei die Unterbrechung in jede Richtung liegen kann. In dieser Studie wurde der Sehtest aus einer Entfernung von 4 Metern (oder 13 Fuß) durchgeführt. Der Test sollte immer mit der bestmöglichen Korrektur durch Sehhilfe (z.B. Brille) durchgeführt und jedes Auge unabhängig voneinander getestet werden. Es wurde die Sehschärfe als Verhältnis zu der Entfernung angegeben, aus der der Sehtest durchgeführt wurde. Eine normale Sehschärfe lag bei einem Verhältnis von 4/4 bzw. 13/13 vor. Trotz der Bewertung der Sehschärfe in einer Entfernung von 4 Metern (oder 13 Fuß) konnten die Prüfärzte die Ergebnisse auch mit einem Nenner von 6 Metern (oder 20 Fuß) angeben. In diesem Fall würde eine normale Sehschärfe als 20/20 bzw. 6/6 dargestellt werden. Das Sehvermögen wurde während der gesamten Studiendauer bis Woche 106 ermittelt. Es sind die beobachteten Werte der Sehschärfe zur Baseline und zum Ende des Auswertungszeitraums sowie die Veränderung der ermittelten Werte im Vergleich zur Baseline deskriptiv dargestellt. **Veränderung des Farbsehens relativ zur Baseline** In der Studie ALXN1210-NMO-307 wurde zusätzlich die Veränderung des Farbsehens relativ zur Baseline für die Ravulizumab-Gruppe ermittelt. Die Veränderung des Farbsehens wurde als binäre Variable angegeben (keine Veränderung, Verschlechterung). Eine Veränderung des Farbsehens wurde nur für Patienten erhoben, die zur Baseline auf mindestens einem Auge ein normales Farbsehen vorzuweisen hatten. Das Farbsehen wurde anhand von den ersten 21 Ishihara-Tafeln ermittelt. Patientinnen oder Patienten mit 13 oder weniger korrekt identifizierten Ishihara-Tafeln gelten als Patienten mit abnormalem Farbsehen, eine Identifikation von 14 oder mehr Tafeln gilt als normales Farbsehen. **Veränderung des Gesichtsfeldes relativ zur Baseline** Die Gesichtsfelder, d.h. die unter statischen Bedingungen optisch wahrnehmbaren Bereiche eines Auges, werden für jeden Quadranten jedes sehenden Auges gemessen, um die Anzahl der Quadranten mit einem Defizit zu ermitteln und dadurch festzustellen ob ein Defizit in der Wahrnehmung des Raumes vorliegt. Voraussetzung für die Analyse

Studie	Operationalisierung
	des Gesichtsfelds war eine ausreichende Sehkraft der Patienten, um den Test durchzuführen. Der p-Wert wurde unter Verwendung des Wilcoxon Signed Ranked Test für die Ravulizumab-Gruppe ermittelt. Die Analysen wurden für das FAS (engl. full analysis set) durchgeführt. Das FAS enthält alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und bei denen mindestens eine Wirksamkeitsbewertung nach der Infusion der Studienmedikation durchgeführt wurde. Die dargestellten Studiendaten und post-hoc durchgeführten Analysen basieren auf dem Datenschnitt vom 15.03.2022.
ECU-NMO-301	Für den Endpunkt Sehvermögen wurde die Sehschärfe anhand des Snellen-Diagramms vom Prüfarzt ermittelt. Im Dossier ist die Sehschärfe zur Baseline und zum Ende der Studie dargestellt. Die Baseline der randomisierten Behandlungsphase war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion der Studienmedikation, unabhängig von der Behandlungsgruppe. Beim Snellen-Diagramm handelt es sich um eine Sehtafel mit in Reihen angeordneten Zeichen, mit der in etablierter und standardisierter Weise die Sehschärfe für jedes Auge einzeln bestimmt wird. Das Snellen-Diagramm wurde als Sehschärfe im Verhältnis zur Entfernung von 6 Meter bzw. 20 Fuß erhoben. Die Analysen wurden für das FAS durchgeführt. Die dargestellten Studiendaten und post-hoc durchgeführten Analysen basieren auf dem Datenschnitt vom 31.10.2018.
Indirekter Vergleich von Ravulizumab mit Eculizumab mittels Propensity Scores	Um für Patientinnen und Patienten mit NMOSD einen adäquaten Vergleich der Wirksamkeit der Therapie mit Ravulizumab gegenüber der entsprechenden zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab abzubilden, wurde ein indirekter Vergleich (engl. indirect treatment comparison, ITC) der Ravulizumab-Gruppe der Studie ALXN1210-NMO-307 mit der Eculizumab-Gruppe der Studie ECU-NMO-301 durchgeführt. Anhand von Propensity Scores wurden etwaige Unterschiede in den Baseline-Charakteristika zwischen der Ravulizumab-Studie und der Eculizumab-Studie angepasst. Die Variablen in der Propensity Score-Berechnung umfassten geographische Region, Geschlecht, Alter bei der ersten Dosis, die Einnahme von immunsuppressiver Therapie, EDSS-Gesamtskalenwert zur Baseline und die bestätigte jährliche Schubrate innerhalb von 24 Monaten vor dem Screening. **Veränderung der Sehschärfe relativ zur Baseline** Es wurde die durchschnittliche Veränderung der Sehschärfe zum Ende des Auswertungszeitraums relativ zur Baseline für die Ravulizumab-Gruppe (ALXN1210-NMO-307) sowie die Eculizumab-Gruppe (ECU-NMO-301) erhoben (siehe oben). Für die Veränderung relativ zur Baseline wurden die LS Mittelwerte der jeweiligen Arme und deren Behandlungsdifferenz mit einem ANCOVA-Modell mit der Behandlung als Faktor und dem Wert zur Baseline als Kovariable berechnet. Die Behandlungsdifferenz gibt den Unterschied im Therapieeffekt der beiden Therapien an. Der p-Wert für die Behandlungsdifferenz wurde anhand eines ANCOVA-Modells der rangmäßigen Veränderung relativ zur Baseline berechnet, wobei die Behandlungsgruppe als Faktor und die Ränge des Werts zur Baseline als Kovariable einbezogen wurden. Die Effektgröße wurde mit Hilfe von standardisierten Mittelwertdifferenzen nach Hedges' g mit exakten 95 %-KI angegeben.

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

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

Tabelle 4-93: Verzerrungsaspekte für Sehvermögen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
ALXN1210-NMO-307	nein	ja	ja	ja
ECU-NMO-301	ja	ja	ja	ja

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Die Studie ALXN1210-NMO-307 wurde extern Placebo-kontrolliert. Das Sehvermögen wurde bei allen Studienteilnehmenden anhand der Landolt-C-Ringe valide erhoben. Die Patientinnen und Patienten der Studie ALXN1210-NMO-307 wurden unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Die Studienteilnehmenden wie auch die Prüfärzte und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation nicht verblindet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Für den Endpunkt „Sehvermögen“ der Studie ALXN1210-NMO-307 wird aufgrund des Studiendesigns ein hohes Verzerrungspotential angenommen.

Die Studie ECU-NMO-301 ist eine doppelt verblindete, randomisierte und kontrollierte Studie. Die Patientinnen und Patienten wurden gemäß Randomisierung und unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Sowohl die Studienteilnehmenden wie auch die Prüfärzte und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation bzw. der Randomisierung verblindet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Für den Endpunkt „Sehvermögen“ der Studie ECU-NMO-301 wird somit ein geringes Verzerrungspotential angenommen.

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

Ergebnisse für das Sehvermögen aus der Studie ALXN1210-NMO-307

Veränderung des Farbsehens

Tabelle 4-94: Sehvermögen: Patientenanteil mit einer Veränderung des Farbsehens gemessen mithilfe von Ishihara-Tafeln gegenüber dem Normalzustand in der Studie ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab)

Statistik		Ravulizumab (N = 58)
Ende des Auswertungszeitraums [a]		
	n	49
	Keine Veränderung gegenüber dem Normalzustand, n (%) 95 %-KI	49 (100,0) 92,7; 100,0
	Verschlechterung, n (%) 95 %-KI	0 (0,0) n.b.

Die Baseline der Studie ALXN1210-NMO-307 war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments.

a: Das Ende des Auswertungszeitraums ist entweder die 6-wöchige Bewertung nach dem ersten On-trial Schub für eine Patientin oder einen Patienten oder das Ende der primären Behandlungsphase in Woche 50 für Patientinnen und Patienten, die keinen On-trial Schub erlitten.

KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtanzahl an Patientinnen und Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patientinnen und Patienten im Analyseset; n.b.: nicht berechnet.

In Tabelle 4-94 ist die Veränderung des Farbsehens der Patientinnen und Patienten der Studie ALXN1210-NMO-307 gegenüber dem Normalzustand dargestellt.

Zum Ende des Auswertungszeitraums wurde unter Ravulizumab-Behandlung bei allen 49 Patientinnen und Patienten (95 %-KI = [92,7; 100,0]) keine Veränderung gegenüber dem Normalzustand festgestellt. Für keinen Patienten bzw. keine Patientin konnte in diesem Zeitraum eine Verschlechterung des Farbsehens festgestellt werden.

Veränderung des Gesichtsfelds

Tabelle 4-95: Sehvermögen: Veränderung des Gesichtsfelds relativ zur Baseline gemessen anhand der Anzahl der Quadranten mit Defiziten auf beiden Augen in der Studie ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab)

Visite	Statistik	Ravulizumab (N = 58)
Baseline		
Beobachtete Werte	n	55
	Mittelwert (SD)	0,7 (1,83)
	Median	0,0
	Q1; Q3	0,0; 0,0

Visite	Statistik	Ravulizumab (N = 58)
	Min; Max	0; 8
Ende des Auswertungszeitraums [a]		
Beobachtete Werte	n	55
	Mittelwert (SD)	0,7 (1,82)
	Median	0,0
	Q1; Q3	0,0; 0,0
	Min; Max	0; 8
Veränderung zur Baseline	n	55
	Mittelwert (SD)	0,0 (0,33)
	Median	0,0
	Q1; Q3	0,0; 0,0
	Min; Max	-1; 2
	p-Wert [b]	0,7500

Die Baseline der Studie ALXN1210-NMO-307 war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments.

Die Gesichtsfelder wurden als Veränderung relativ zur Baseline in der Anzahl der Quadranten mit Defiziten auf beiden Augen analysiert. Voraussetzung war, dass Patientinnen und Patienten eine ausreichende Sehkraft zur Durchführung des Tests hatten.

a: Das Ende des Auswertungszeitraums ist entweder die 6-wöchige Bewertung nach dem ersten On-trial Schub für eine Patientin oder einen Patienten oder das Ende der primären Behandlungsphase in Woche 50 für Patientinnen und Patienten, die keinen On-trial Schub.

b: Der p-Wert wurde anhand des Wilcoxon Signed Rank Test bei Patienten in der Ravulizumab-Gruppe berechnet.

N: Gesamtanzahl an Patientinnen und Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patientinnen und Patienten im Analyseset; Q: Quartil; SD: Standardabweichung.

In Tabelle 4-95 ist die Veränderung des Gesichtsfelds der Patientinnen und Patienten der Studie ALXN1210-NMO-307 relativ zur Baseline dargestellt. Dargestellt sind die Werte und Ergebnisse zur Baseline und zum Ende des Auswertungszeitraums.

Für die Gesichtsfelder wurde anhand der Quadranten mit Defiziten in beiden Augen ein durchschnittlicher Wert zur Baseline von 0,7 (SD = 1,83; Median = 0, 0) ermittelt. Zum Ende des Auswertungszeitraums veränderte sich die durchschnittliche dieser Wert für die Gesichtsfelder nicht und blieb bei 0,7 (SD = 1,82; Median = 0,0). Dies entsprach einer Veränderung des Gesichtsfelds von 0,0 (SD = 0,33; Median = 0,0) relativ zur Baseline. Der p-Wert betrug 0,7500.

Somit lag keine statistische Signifikanz für die Veränderung des Gesichtsfelds relativ zur Baseline vor.

Indirekter Vergleich mittels Propensity Scores

Sehvermögen – Veränderung der Sehschärfe gemessen anhand der Landolt-C-Ringe relativ zur Baseline

Tabelle 4-96: Sehvermögen: Veränderung der Sehschärfe gemessen anhand der Landolt-C-Ringe relativ zur Baseline in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab)

Visite	Statistik	Ravulizumab (N = 58)	Eculizumab (N = 96)
Baseline			
Beobachtete Werte	n	52	75
	Mittelwert (SD)	0,826 (0,3179)	0,738 (0,4795)
	Median	0,800	0,670
	Q1; Q3	0,733; 1,000	0,400; 1,000
	Min; Max	0,10; 2,00	0,10; 3,00
Ende des Auswertungszeitraums [a]			
Beobachtete Werte	n	52	75
	Mittelwert (SD)	0,731 (0,2782)	0,697 (0,4422)
	Median	0,800	0,667
	Q1; Q3	0,565; 1,000	0,330; 1,000
	Min; Max	0,00; 1,25	0,00; 2,00
Veränderung zur Baseline	n	52	75
	Mittelwert (SD)	-0,096 (0,2615)	-0,041 (0,2620)
	Median	0,000	0,000
	Q1; Q3	-0,200, 0,000	-0,150; 0,000
	Min; Max	-1,00; 0,50	-1,00; 0,60
	LS Mittelwert (SE) [b] 95 %-KI	-0,081 (0,033) -0,146; -0,016	-0,051 (0,027) -0,105; 0,003
	Behandlungsdifferenz 95 %-KI p-Wert [c]	-0,030 -0,115; 0,054 0,6106	
	Hedges' g [d] 95 %-KI	-0,062 -0,416; 0,291	

Die Baseline der Studien ALXN1210-NMO-307 und ECU-NMO-301 war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments.

a: Das Ende des Auswertungszeitraums ist entweder die 6-wöchige Bewertung nach dem ersten On-trial Schub für eine Patientin oder einen Patienten oder das Ende der primären Behandlungsphase in Woche 50 für Patientinnen und Patienten der Studie ALXN1210-NMO-307, die keinen On-trial Schub erlitten oder das Ende der Studie für Patientinnen und Patienten der Studie ECU-NMO-301, die keinen On-trial Schub erlitten.

b: Die LS Mittelwerte der Veränderung relativ zur Baseline sowie die Behandlungsdifferenz dieser LS Mittelwerte der jeweiligen Arme wurden anhand eines ANCOVA-Modells mit der Behandlung als Faktor und dem Wert zur Baseline als Kovariable berechnet.

Visite	Statistik	Ravulizumab (N = 58)	Eculizumab (N = 96)
c: Der p-Wert wurde anhand eines ANCOVA-Modells der rangmäßigen Veränderung relativ zur Baseline erhoben, wobei die Behandlungsgruppe als Faktor und die Ränge des Werts zur Baseline als Kovariable einbezogen wurden. d: Die Effektgröße wurde mit Hilfe von standardisierten Mittelwertdifferenzen nach Hedges' g mit exakten 95 %-KI angegeben KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Gesamtanzahl an Patientinnen und Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patientinnen und Patienten im Analyseset; Q: Quartil; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.			

Die Tabelle 4-96 stellt die Ergebnisse des indirekten Vergleichs (engl. indirect treatment comparison, ITC) mittels Propensity Scores zwischen Ravulizumab und Eculizumab für die Veränderung der Sehschärfe relativ zur Baseline dar. Für den ITC wurden die entsprechenden Daten zu Ravulizumab (ALXN1210-NMO-307) mit den Daten zu Eculizumab (ECU-NMO-307) verglichen (siehe Abschnitt 4.2.5.6). Dargestellt sind die Werte und Ergebnisse zur Baseline und zum Ende des Auswertungszeitraums.

Für die Sehschärfe wurde mittels der Landolt-C-Ringe in der Ravulizumab-Gruppe ein durchschnittlicher Wert zur Baseline von 0,826 (SD = 0,3179; Median = 0,800) ermittelt. Zum Ende des Auswertungszeitraums veränderte sich die durchschnittliche dieser Wert für die Sehschärfe in der Ravulizumab-Gruppe auf 0,731 (SD = 0,2782; Median = 0,800). Dies entsprach einer Veränderung der Sehschärfe von durchschnittlich -0,096 (SD = 0,2615; Median = 0,000) relativ zur Baseline mit einem entsprechenden Mittelwert für diese Veränderung von -0,081 (SE = 0,033; 95 %-KI = [-0,146; -0,016]). Bei der Eculizumab-Gruppe lag der mittels des Snellen-Diagramms bestimmte Wert für die Sehschärfe zur Baseline bei durchschnittlich 0,738 (SD = 0,4795; Median = 0,670). Zum Ende des Auswertungszeitraums erreichten die Patientinnen und Patienten der Eculizumab-Gruppe für die Sehschärfe im Mittel einen Wert von 0,697 (SD = 0,4422; Median = 0,667). Daraus ergab sich eine mittlere Veränderung relativ zur Baseline von -0,041 (SD = 0,2620; Median = 0,000). Der LS Mittelwert für diese Veränderung zur Baseline wurde mit -0,051 (SE = 0,027; 95 %-KI = [-0,105; 0,003]) berechnet. Die Behandlungsdifferenz zwischen den mit Ravulizumab behandelten Patientinnen und Patienten und den Patientinnen und Patienten unter Eculizumab lag bei -0,030 (95 %-KI = [-0,115; 0,054]; p = 0,6106) und war damit statistisch nicht signifikant. Die Effektgröße Hedges' g für diese Behandlungsdifferenz betrug -0,062 (95 %-KI = [-0,416; 0,291]).

Für die Patientinnen und Patienten mit NMOSD kann eine Aufrechterhaltung bzw. eine Verbesserung des Sehvermögens zu einem unmittelbaren Anstieg der Lebensqualität führen (14). Zum einen sind die Patientinnen und Patienten weiterhin in der Lage, alltägliche Aktivitäten wie das Autofahren auszuüben. Zum anderen erhalten sich Patientinnen und Patienten mit einer ausreichenden Sehkraft die Selbstständigkeit und sind weniger auf die Unterstützung von Pflegepersonal angewiesen.

Unter der Behandlung mit Ravulizumab zeigten sich für das Sehvermögen somit konsistente

Ergebnisse, welche sowohl für die Fähigkeit Farben zu erkennen wie auch für die Gesichtsfelder, d.h. die unter statischen Bedingungen optisch wahrnehmbaren Bereiche eines Auges, und die Sehschärfe bis zum Ende des Auswertungszeitraums der Studie ALXN1210-NMO-307 eine Stabilisierung im Vergleich zur Baseline zeigen. Darüber hinaus deutete sich auch unter Eculizumab (ECU-NMO-307) zum Ende des Auswertungszeitraums im Durchschnitt eine Stabilisierung der Sehschärfe der Patientinnen und Patienten relativ zur Baseline an. Die Ergebnisse zur Sehschärfe waren zwischen der Ravulizumab-Gruppe und der Eculizumab-Gruppe nicht statistisch signifikant unterschiedlich.

Aufgrund der dargestellten Ergebnisse des ITCs für die Veränderung der Sehschärfe relativ zur Baseline kann von einem gleichwertigen Therapieeffekt von Ravulizumab und Eculizumab ausgegangen werden.

4.3.2.2.3.6 Allgemeiner Gesundheitszustand – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-97: Operationalisierung des allgemeinen Gesundheitszustandes

Studie	Operationalisierung
Studien-übergreifend	Der allgemeine Gesundheitszustand von NMOSD-Patientinnen und -Patienten wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life 5 Dimensions (EQ-5D) ermittelt. Das Instrument EQ-5D wurde als standardisierter, generischer, nicht-krankheitsspezifischer Fragebogen zur Selbsteinschätzung und Bewertung des allgemeinen Gesundheitszustands entwickelt. Die Auswertung des Fragebogens erfolgt über die VAS. Diese Komponente besteht aus einer vertikalen 20 cm langen Skala mit einem Wertebereich von 0 bis 100, wobei 0 den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 den besten vorstellbaren Gesundheitszustand anzeigen. Zur Ermittlung des VAS-Wertes schätzen die Patientinnen und Patienten ihren eigenen aktuellen Gesundheitszustand auf der Skala selbst ein. Somit gehört dieses Instrument in die Kategorie der patientenberichteten Endpunkte (engl. patient reported outcome, PRO).
ALXN1210-NMO-307	Für den Endpunkt des allgemeinen Gesundheitszustands anhand der EQ-5D VAS sind im Dossier sowohl die Werte zur Baseline als auch zum Ende des Auswertungszeitraums dargestellt. Die Baseline der primären Behandlungsphase war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion der Studienmedikation. Das Ende des Auswertungszeitraums war entweder die Bewertung 6 Wochen nach dem ersten On-trial Schub für eine Patientin oder einen Patienten oder das Ende der primären Behandlungsphase in Woche 50 für Patientinnen und Patienten die keinen On-trial Schub erlitten. Fehlende Daten für die primäre Analyse zum Ende des Auswertungszeitraums wurden anhand der letzten verfügbaren Protokoll-definierten Visite mittels LOCF (engl. last observation carried forward) imputiert. Wenn bei Patientinnen und Patienten keine Bewertung nach der Baseline vorlag, wurde der Wert zur Baseline verwendet. Erlitt eine Patientin oder ein Patient einen zweiten Schub während der 6-wöchigen Erholungsphase nach dem ersten Schub, wurde der letzte Wert vor dem zweiten Schub für die Analyse verwendet. Für die Veränderung im Skalenwert der EQ-5D VAS sind die beobachteten Werte des EQ-5D VAS-Skalenwerts zur Baseline und zum Ende des Auswertungszeitraums sowie die Veränderung der ermittelten Werte im Vergleich zur Baseline deskriptiv dargestellt.

Studie	Operationalisierung
	Ein höherer Wert des entsprechenden Schätzwertes deutet auf eine Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands hin. Die Veränderung relativ zur Baseline ist nur für Patientinnen und Patienten dargestellt, von denen zur Baseline und zum Ende des Auswertungszeitraums Daten vorlagen. Die Analysen wurden für das FAS (engl. full analysis set) durchgeführt. Das FAS enthält alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und bei denen mindestens eine Wirksamkeitsbewertung nach der Infusion der Studienmedikation durchgeführt wurde. Die dargestellten Studiendaten und post-hoc durchgeführten Analysen basieren auf dem Datenschnitt vom 15.03.2022.
ECU-NMO-301	Die Ergebnisse des allgemeinen Gesundheitszustands anhand der EQ-5D VAS sind im Dossier zur Baseline als auch zum Ende der primären Behandlungsphase (Woche 26) äquivalent zur Studie ALXN1210-NMO-307 dargestellt. Die Baseline der randomisierten Behandlungsphase war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion der Studienmedikation, unabhängig von der Behandlungsgruppe. Die dargestellten Studiendaten und post-hoc durchgeführten Analysen basieren auf dem Datenschnitt vom 31.10.2018.
Indirekter Vergleich von Ravulizumab mit Eculizumab mittels Propensity Scores	Um für Patientinnen und Patienten mit NMOSD einen adäquaten Vergleich der Wirksamkeit der Therapie mit Ravulizumab gegenüber der entsprechenden zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab abzubilden, wurde ein indirekter Vergleich (engl. indirect treatment comparison, ITC) der Ravulizumab-Gruppe der Studie ALXN1210-NMO-307 mit der Eculizumab-Gruppe der Studie ECU-NMO-301 durchgeführt. Anhand von Propensity Scores wurden etwaige Unterschiede in den Charakteristika zur Baseline zwischen der Ravulizumab-Studie und der Eculizumab-Studie angepasst. Die Variablen in der Propensity Score-Berechnung umfassten geographische Region, Geschlecht, Alter bei der ersten Dosis, die Einnahme von immunsuppressiver Therapie, EDSS-Gesamtskalenwert zur Baseline und die bestätigte jährliche Schubrate innerhalb von 24 Monaten vor dem Screening. **Veränderung im Skalenwert der EQ-5D VAS relativ zur Baseline** Es wurde die durchschnittliche Veränderung des EDSS-Gesamtskalenwerts zum Ende des Auswertungszeitraums relativ zur Baseline für die Ravulizumab-Gruppe (ALXN1210-NMO-307) sowie die Eculizumab-Gruppe (ECU-NMO-301) erhoben (siehe oben). Für die Veränderung relativ zur Baseline wurden die LS Mittelwerte der jeweiligen Arme und deren Behandlungsdifferenz mit einem ANCOVA-Modell mit der Behandlung als Faktor und dem Wert zur Baseline als Kovariable berechnet. Die Behandlungsdifferenz gibt den Unterschied im Therapieeffekt der beiden Therapien an. Der p-Wert für die Behandlungsdifferenz wurde anhand eines ANCOVA-Modells der rangmäßigen Veränderung relativ zur Baseline berechnet, wobei die Behandlungsgruppe als Faktor und die Ränge des Werts zur Baseline als Kovariable einbezogen wurden. Die Effektgröße wurde mit Hilfe von standardisierten Mittelwertdifferenzen nach Hedges' g mit exakten 95 %-KI angegeben. **Patientenanteil mit einer Verbesserung im Skalenwert der EQ-5D VAS** Neben der durchschnittlichen Veränderung relativ zur Baseline wurde der Patientenanteil mit einer Verbesserung von mindestens 15 Punkten (Erhöhung um ≥ 15 Punkte) im Skalenwert der EQ-5D VAS zum Ende des Auswertungszeitraums relativ zur Baseline dargestellt. Die Statistiken zur Odds Ratio (OR) für den indirekten Vergleich von Respondern wurden unter Anwendung eines logistischen Regressionsmodells, welches mit der Firth-Anpassung um den Wert zur Baseline adjustiert wurde, berechnet. Zur Bestimmung des Relativen Risikos (RR) wurde ein allgemeines lineares Modell einer Binomialverteilung mit Logarithmusfunktion verwendet. Die Risiko Differenz (RD) wurde anhand eines allgemeinen linearen Modells berechnet, wobei der Wert zur Baseline adjustiert wurde. Für alle Effektschätzer wurden sowohl das 95 %-KI sowie der entsprechende p-Wert ermittelt.

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

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

Tabelle 4-98: Verzerrungsaspekte für den allgemeinen Gesundheitszustand – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
ALXN1210-NMO-307	nein	ja	ja	ja
ECU-NMO-301	ja	ja	ja	ja

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Die Studie ALXN1210-NMO-307 wurde extern Placebo-kontrolliert. Der allgemeine Gesundheitszustand wurde anhand des Skalenwerts der EQ-5D VAS bei allen Studienteilnehmenden valide erhoben. Die Patientinnen und Patienten der Studie ALXN1210-NMO-307 wurden unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Die Studienteilnehmenden wie auch die Prüfärzte und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation nicht verblindet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Für den Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand“ der Studie ALXN1210-NMO-307 wird somit ein hohes Verzerrungspotential angenommen.

Die Studie ECU-NMO-301 ist eine doppelt verblindete, randomisierte und kontrollierte Studie. Die Patientinnen und Patienten wurden gemäß Randomisierung und unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Sowohl die Studienteilnehmenden wie auch die Prüfärzte und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation bzw. der Randomisierung verblindet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Für den Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand“ der Studie ECU-NMO-301 wird somit ein geringes Verzerrungspotential angenommen.

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

Indirekter Vergleich mittels Propensity Scores

Allgemeiner Gesundheitszustand – Veränderung im EQ-5D VAS-Skalenwert

Tabelle 4-99: Allgemeiner Gesundheitszustand: Veränderung im EQ-5D VAS-Skalenwert relativ zur Baseline in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab)

Statistik		Ravulizumab (N = 58)	Eculizumab [a] (N = 96)
Baseline			
Beobachtete Werte	n	58	96
	Mittelwert (SD)	73,6 (14,81)	63,6 (20,00)
	Median	77,5	70,0
	Q1; Q3	70,0; 81,0	50,0; 80,0
	Min; Max	30; 97	10; 100
Ende des Auswertungszeitraums [b]			
Beobachtete Werte	n	58	96
	Mittelwert (SD)	76,2 (16,50)	69,0 (21,97)
	Median	80,0	75,0
	Q1; Q3	70,0; 88,0	50,0; 89,5
	Min; Max	13; 98	15; 100
Veränderung zur Baseline	n	58	96
	Mittelwert (SD)	2,6 (14,07)	5,4 (18,53)
	Median	0,5	0,0
	Q1; Q3	-5,0; 10,0	-6,5; 15,5
	Min; Max	-45; 40	-30; 60
	LS Mittelwert (SE) [c] 95 %-KI	4,669 (2,143) 0,435; 8,903	4,190 (1,652) 0,927; 7,453
	Behandlungsdifferenz [c] 95 %-KI p-Wert [d]	0,479 -4,952; 5,910 0,8066	
	Hedges' g [e] 95 %-KI	0,119 -0,207; 0,445	

Die Baseline der Studien ALXN1210-NMO-307 und ECU-NMO-301 war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments.

a: Die Daten der Eculizumab-Gruppe wurden im Rahmen der Studie ECU-NMO-301 erhoben.

b: Das Ende des Auswertungszeitraums ist entweder die 6-wöchige Bewertung nach dem ersten On-trial Schub für eine Patientin oder einen Patienten oder das Ende der primären Behandlungsphase in Woche 50 für Patientinnen und Patienten der Studie ALXN1210-NMO-307, die keinen On-trial Schub erlitten bzw. das Ende der Studie für Patientinnen und Patienten der Studie ECU-NMO-301, die keinen On-trial Schub erlitten.

c: Die LS Mittelwerte der Veränderung relativ zur Baseline sowie die Behandlungsdifferenz dieser LS Mittelwerte der jeweiligen Arme wurden anhand eines ANCOVA-Modells mit der Behandlung als Faktor und dem Wert zur Baseline als Kovariable berechnet.

Statistik	Ravulizumab (N = 58)	Eculizumab [a] (N = 96)
d: Der p-Wert wurde anhand eines ANCOVA-Modells der rangmäßigen Veränderung relativ zur Baseline erhoben, wobei die Behandlungsgruppe als Faktor und die Ränge des Werts zur Baseline als Kovariable einbezogen wurden. e: Die Effektgröße wurde mit Hilfe von standardisierten Mittelwertdifferenzen nach Hedges' g mit exakten 95 %-KI angegeben. KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Gesamtanzahl an Patientinnen und Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patientinnen und Patienten im Analyseset; Q: Quartil; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.		

Der allgemeine Gesundheitszustand der NMOSD-Patientinnen und -Patienten wurde anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben. Tabelle 4-99 stellt die Ergebnisse des indirekten Vergleichs (engl. indirect treatment comparison, ITC) mittels Propensity Scores zwischen Ravulizumab und Eculizumab für die Veränderung des Skalenwerts der EQ-5D VAS dar. Dafür wurden die Daten zu Ravulizumab aus der Studie ALXN1210-NMO-307 mit den Daten zu Eculizumab aus der Studie ECU-NMO-301 verglichen (siehe Abschnitt 4.2.5.6). Dargestellt sind die beobachteten Werte zur Baseline und zum Ende des Auswertungszeitraums.

Der durchschnittliche Skalenwert der EQ-5D VAS in der Ravulizumab-Gruppe betrug zur Baseline 73,6 Punkte (SD = 14,81; Median = 77,5). Zum Ende des Auswertungszeitraums verbesserte sich der mittlere Skalenwert in der Ravulizumab-Gruppe auf 76,2 Punkte (SD = 16,50; Median = 80,0). Dies entsprach einer Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustands der EQ-5D VAS von durchschnittlich 2,6 Punkten (SD = 14,07; Median = 0,5) relativ zur Baseline mit einem entsprechenden LS Mittelwert für diese Veränderung von 4,669 Punkten (SE = 2,143; 95 %-KI = [0,435; 8,903]). Bei der Eculizumab-Gruppe lag der durchschnittliche Skalenwert zur Baseline bei 63,6 Punkten (SD = 20,0; Median = 70,0). Beim Ende des Auswertungszeitraums erreichten die Patientinnen und Patienten der Eculizumab-Gruppe einen Skalenwert von 69,0 Punkten (SD = 21,97; Median = 75,0). Daraus ergab sich eine mittlere Veränderung relativ zur Baseline von 5,4 Punkten (SD = 18,53; Median = 0,0). Der LS Mittelwert für diese Veränderung relativ zur Baseline wurde mit 4,190 Punkten (SE = 1,652; 95 %-KI = [0,927; 7,453]) berechnet. die Behandlungsdifferenz zwischen den mit Ravulizumab behandelten Patientinnen und Patienten und den Patientinnen und Patienten, die Eculizumab erhielten, lag bei 0,479 Punkten (95 %-KI = [-4,952; 5,910]; p = 0,8066) und zeigte damit keinen statistisch signifikanten Unterschied. Die Effektgröße Hedges' g betrug 0,119 (95 %-KI = [-0,207; 0,445]). Sowohl unter Ravulizumab als auch unter Eculizumab wurde ein numerischer Anstieg des Skalenwert der EQ-5D VAS zum Ende des Auswertungszeitraums relativ zur Baseline festgestellt.

Der Effekt zwischen beiden Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant und deutet damit auf einen gleichwertigen Therapieeffekt von Ravulizumab und Eculizumab hin.

Allgemeiner Gesundheitszustand – Patientenanteil mit einer Verbesserung um 15 Punkte im EQ-5D VAS-Skalenwert relativ zur Baseline (universelles Responsekriterium)

Tabelle 4-100: Allgemeiner Gesundheitszustand: Patientenanteils mit einer Verbesserung um 15 Punkte (universelles Responsekriterium) im der EQ-5D VAS-Skalenwert in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab)

Statistik		≥15 Punkte	
		Ravulizumab (N = 58)	Eculizumab [a] (N = 96)
Ende des Auswertungszeitraums [b]			
	Patienten mit Verbesserung, n (%)	12 (20,7)	25 (26,0)
	OR [c] 95 %-KI p-Wert	1,404 0,574; 3,435 0,4568	
	RR [d] 95 %-KI p-Wert	0,794 0,433; 1,457 0,4570	
	RD [e] 95 %-KI p-Wert	0,046 -0,087; 0,178 0,4994	

a: Die Daten der Eculizumab-Gruppe wurden im Rahmen der Studie ECU-NMO-301 erhoben.

b: Das Ende des Auswertungszeitraums ist entweder die 6-wöchige Bewertung nach dem ersten On-trial Schub für eine Patientin oder einen Patienten oder das Ende der primären Behandlungsphase in Woche 50 für Patientinnen und Patienten der Studie ALXN1210-NMO-307, die keinen On-trial Schub erlitten oder das Ende der Studie für Patientinnen und Patienten der Studie ECU-NMO-301, die keinen On-trial Schub erlitten.

c: Die OR wurden anhand eines logistischen Regressionsmodells, welches mit der Firth-Anpassung um den Wert zur Baseline adjustiert wurde, berechnet.

d: Zur Bestimmung des RR wurde ein allgemeines lineares Modell einer Binomialverteilung mit Logarithmusfunktion verwendet.

e: Die RD wurde anhand eines allgemeinen linearen Modells berechnet, wobei der Wert zur Baseline adjustiert wurde.

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl an Patientinnen und Patienten im Analyseset; n: Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Daten zur Baseline und jeweiligen Visite; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.

In Tabelle 4-100 sind die Ergebnisse des ITC mittels Propensity Scores zwischen Ravulizumab und Eculizumab für den Patientenanteil mit einer Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands basierend auf dem Skalenwert der EQ-5D VAS relativ zur Baseline (Responderanalysen) bis zum Ende Studienzeitraums dargestellt. Dabei wurde der Patientenanteil mit einer Verbesserung um mindestens 15 Punkte (universelles Responsekriterium) im Skalenwert der EQ-5D VAS relativ zur Baseline berücksichtigt.

Eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte im Vergleich zur Baseline in dem Skalenwert der EQ-5D VAS wurde zum Ende des Auswertungszeitraums bei 20,7 % der Patientinnen und Patienten (n/N = 12/58) unter Behandlung mit Ravulizumab und bei 26,0 % der Patientinnen

und Patienten (n/N = 25/96) unter der Behandlung mit Eculizumab festgestellt. Die OR für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen lag bei 1,404 (95 %-KI = [0,574; 3,435]; p = 0,4568) und das RR bei 0,794 (95 %-KI = [0,433; 1,457]; p = 0,4570). Die RD betrug 0,046 (95 %-KI = [-0,087; 0,178]; p = 0,4994). Der Patientenanteil mit einer Verbesserung um 15 Punkte am Ende des Auswertungszeitraums war für beide Behandlungsgruppen vergleichbar (20,7 % und 26,0 %). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Therapie mit Ravulizumab gegenüber der Therapie mit Eculizumab.

Insgesamt konnte im Mittel eine Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands der Patientinnen und Patienten unter beiden Therapien beobachtet werden. Die Ergebnisse deuten auf einen gleichwertigen Therapieeffekt von Ravulizumab und Eculizumab hin.

Ein Anstieg im Skalenwert der EQ-5D VAS spiegelt einen positiven Einfluss auf das Wohlbefinden und die Leistungsfähigkeit der Patientinnen und Patienten wider. Die motorischen und visuellen Fähigkeiten bleiben bestehen und Taubheitsgefühle in den Gliedmaßen und Schmerzen könnten unter einer effektiven Therapie vermieden werden (13). Die numerischen Veränderungen der Skalenwerte der EQ-5D VAS in beiden Studienarmen deuten auf leichte Verbesserungen des allgemeinen Gesundheitszustands der Patientinnen und Patienten hin.

4.3.2.2.3.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-101: Operationalisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
Studien-übergreifend	Die gesundheitsbezogene Lebensqualität von NMOSD-Patienten wurde mittels der zweiten Version des Short Form Health Survey 36-Items (SF-36v2) ermittelt. Das Instrument SF-36v2 wurde als standardisierter, generischer, nicht-krankheitsspezifischer Fragebogen zur Selbsteinschätzung und Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität entwickelt. Der Fragebogen besteht aus vier körperlichen Einzelkomponenten (Körperliche Funktionsfähigkeit, Körperliche Rollenfunktion, Körperliche Schmerzen, Allgemeine Gesundheitswahrnehmung) sowie vier psychischen Einzelkomponenten (Vitalität, Soziale Funktionsfähigkeit, Emotionale Rollenfunktion, Psychisches Wohlbefinden), welche sich je aus einem bis zehn Items zusammensetzen. Die körperlichen und psychischen Komponenten wurden zusätzlich in je einer Summenskala zusammengefasst: Physischer Komponentenwert bzw. physische Summenskala (engl. physical component score, PCS) und psychischer Komponentenwert bzw. mentale Summenskala (engl. mental component score, MCS). Der Wertebereich einer Komponente bzw. einer Summenskala reicht nach Transformation von 0 bis 100, wobei höhere Werte eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anzeigen. Zur Ermittlung der Werte schätzen die Patienten ihre eigene aktuelle gesundheitsbezogene Lebensqualität in dem Fragebogen selbst ein. Somit gehört dieses Instrument in die Kategorie der patientenberichteten Endpunkte (engl. patient reported outcome, PRO).
ALXN1210-NMO-307	Für den Endpunkt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des Fragebogens SF-36v2 sind im Dossier die Werte der acht Einzelkomponenten zur

Studie	Operationalisierung
	Baseline und zum Ende des Auswertungszeitraums dargestellt. Zusätzlich wird der Patientenanteil mit einer Verbesserung von mindestens 10 Punkten zum Ende des Auswertungszeitraums dargestellt. Die Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion der Studienmedikation. Das Ende des Auswertungszeitraums war entweder die Bewertung 6 Wochen nach dem ersten On-trial Schub für eine Patientin oder einen Patienten oder das Ende der primären Behandlungsphase in Woche 50 für Patientinnen und Patienten, die keinen On-trial Schub erlitten. Für die Imputation fehlender Daten wurde die Option der maximalen Datenwiederherstellung (engl. maximum data recovery option) verwendet. Dadurch wurden Algorithmen angewendet, die einen Skalenwert für diejenigen Befragten berechneten, die mindestens ein Item des entsprechenden Konstrukts beantwortet haben. Für die Einzelkomponente Körperliche Funktionsfähigkeit wurden die durch Item-Response-Theory-Methoden (IRT) gewonnenen Item-Parameter verwendet, um einen fehlenden Wert für ein Item auf der Grundlage der Antworten des Befragten auf beantwortete Items zu schätzen. Für die sieben anderen Einzelkomponenten wurde eine personenspezifische Schätzung auf Grundlage des Mittelwerts der Antworten auf die beantworteten Items der Skala verwendet, um fehlende Werte zu schätzen. Zusätzlich wurde ein Summenskalenwert für diejenigen Befragten berechnet, für die mindestens für sieben der acht Einzelkomponenten des Fragebogens ein Skalenwert berechnet wurde. Der PCS wurde nicht geschätzt, wenn die Einzelkomponente Körperlichen Funktionsfähigkeit fehlte. Der MCS wurde nicht geschätzt, wenn die Einzelkomponente Psychisches Wohlbefinden fehlte. Die Analysen wurden für das FAS (engl. full analysis set) durchgeführt. Das FAS enthält alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und bei denen mindestens eine Wirksamkeitsbewertung nach der Infusion der Studienmedikation durchgeführt wurde. Die dargestellten Studiendaten und post-hoc durchgeführten Analysen basieren auf dem Datenschnitt vom 15.03.2022.
ECU-NMO-301	Die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des Fragebogens SF-36v2 sind im Dossier zur Baseline als auch zum Ende des Auswertungszeitraums äquivalent zur Studie ALXN1210-NMO-307 dargestellt. Die Imputation fehlender Daten fand ebenfalls wie in der Studie ALXN1210-NMO-307 statt. Die Baseline der randomisierten Behandlungsphase war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion der Studienmedikation, unabhängig von der Behandlungsgruppe. Die Analysen wurden für das FAS durchgeführt. Die dargestellten Studiendaten und post-hoc durchgeführten Analysen basieren auf dem Datenschnitt vom 31.10.2018.
Indirekter Vergleich von Ravulizumab mit Eculizumab mittels Propensity Scores	Um für Patientinnen und Patienten mit NMOSD einen adäquaten Vergleich der Wirksamkeit der Therapie mit Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab abzubilden, wurde ein indirekter Vergleich der Ravulizumab-Gruppe der Studie ALXN1210-NMO-307 mit der Eculizumab-Gruppe der Studie ECU-NMO-301 durchgeführt. Anhand von Propensity Scores wurden etwaige Unterschiede in den Charakteristika zur Baseline zwischen der Ravulizumab-Studie und der Eculizumab-Studie angepasst. Die Variablen in der Propensity Score-Berechnung umfassten geographische Region, Geschlecht, Alter bei der ersten Dosis, die Einnahme von immunsuppressiver Therapie, EDSS-Wert zur Baseline und die bestätigte jährliche Schubrate innerhalb von 24 Monaten vor dem Screening. **Veränderung in den Einzelkomponenten des SF-36v2 relativ zur Baseline** Es wurde die durchschnittliche Veränderung der Einzelkomponenten zum Ende des Auswertungszeitraums relativ zur Baseline für die Ravulizumab-Gruppe (ALXN1210-NMO-307) sowie die Eculizumab-Gruppe (ECU-NMO-301) erhoben (siehe oben). Dargestellt sind die Werte nach Transformation. Für die Veränderung relativ zur Baseline wurden die LS Mittelwerte der jeweiligen Arme und deren Behandlungsdifferenz mit einem ANCOVA-Modell mit der Behandlung als Faktor und

Studie	Operationalisierung
	dem Wert zur Baseline als Kovariable berechnet. Die Behandlungsdifferenz gibt den Unterschied im Therapieeffekt der beiden Therapien an. Der p-Wert für die Behandlungsdifferenz wurde anhand eines ANCOVA-Modells der rangmäßigen Veränderung relativ zur Baseline berechnet, wobei die Behandlungsgruppe als Faktor und die Ränge des Werts zur Baseline als Kovariable einbezogen wurden. Die Effektgröße wurde mit Hilfe von standardisierten Mittelwertdifferenzen nach Hedges' g mit exakten 95 %-KI angegeben. **Patientenanteil mit einer Verbesserung um mindestens 10 Punkte in den Summenskalen des SF-36v2** Im Rahmen einer post-hoc durchgeführten Responderanalyse wurde der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung in den Summenskalen PCS und MCS des SF-36v2 um mindestens 10 Punkte berechnet. Für die Verbesserung um mindestens 10 Punkte in den beiden Summenskalen PCS und MCS relativ zur Baseline wurden die Odds Ratio (OR), das Relative Risiko (RR) und die Risikodifferenz (RD) ermittelt. Die OR wurde unter Anwendung eines logistischen Regressionsmodells, welches mit der Firth-Anpassung für den Wert zur Baseline adjustiert wurde, berechnet. Zur Bestimmung des RR wurde ein allgemeines lineares Modell (engl. generalized linear model, GLM) einer Binomialverteilung mit Logarithmusfunktion verwendet. Die RD wurde anhand eines GLM berechnet, wobei für den Wert zur Baseline adjustiert wurde. Für alle Effektschätzer wurden sowohl das 95 %-KI sowie der entsprechende p-Wert ermittelt.

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

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

Tabelle 4-102: Verzerrungsaspekte für die gesundheitsbezogene Lebensqualität – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
ALXN1210-NMO-307	nein	ja	ja	ja
ECU-NMO-301	ja	ja	ja	ja

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Die Studie ALXN1210-NMO-307 wurde extern Placebo-kontrolliert. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des Fragebogens SF-36v2 bei allen Studienteilnehmenden valide

erhoben. Die Patientinnen und Patienten der Studie ALXN1210-NMO-307 wurden unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Die Studienteilnehmenden wie auch die Prüfärzte und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation nicht verblindet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Für den Endpunkt „gesundheitsbezogene Lebensqualität" der Studie ALXN1210-NMO-307 wird aufgrund des Studiendesigns ein hohes Verzerrungspotential angenommen.

Die Studie ECU-NMO-301 ist eine doppelt verblindete, randomisierte und kontrollierte Studie. Die Patientinnen und Patienten wurden gemäß Randomisierung und unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Sowohl die Studienteilnehmenden wie auch die Prüfärzte und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation bzw. der Randomisierung verblindet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Für den Endpunkt „gesundheitsbezogene Lebensqualität" der Studie ECU-NMO-301 wird somit ein geringes Verzerrungspotential angenommen.

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

Indirekter Vergleich mittels Propensity Scores

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Veränderung in der physischen Summenskala des SF-36v2 relativ zur Baseline

Tabelle 4-103: Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Veränderung in der physischen Summenskala (engl. physical component score, PCS) des SF-36v2 relativ zur Baseline in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab)

Visite	Statistik	Ravulizumab (N = 58)	Eculizumab (N = 96)
Baseline			
Beobachtete Werte	n	58	96
	Mittelwert (SD)	42,9 (9,74)	38,6 (9,83)
	Median	44,0	40,1
	Q1; Q3	35,0; 49,8	31,2; 45,3
	Min; Max	22; 62	8; 57
Ende des Auswertungszeitraums [a]			
Beobachtete Werte	n	58	96
	Mittelwert (SD)	45,2 (9,82)	41,9 (10,58)
	Median	47,0	43,1
	Q1; Q3	38,8; 52,3	35,6; 49,4
	Min; Max	24; 66	16; 60

Visite	Statistik	Ravulizumab (N = 58)	Eculizumab (N = 96)
Veränderung relativ zur Baseline	n	58	96
	Mittelwert (SD)	2,3 (6,56)	3,4 (7,73)
	Median	1,5	2,6
	Q1; Q3	-1,4; 6,4	-0,8; 6,9
	Min; Max	-17; 21	-20; 34
	LS Mittelwert (SE) [b] 95 %-KI	2,918 (0,931) 1,077; 4,758	2,992 (0,720) 1,569; 4,414
	Behandlungsdifferenz 95 %-KI p-Wert [c]	-0,074 -2,425; 2,277 0,9401	
	Hedges' g [d] 95 %-KI	-0,028 -0,354; 0,298	

Die Baseline der Studien ALXN1210-NMO-307 und ECU-NMO-301 war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments.

a: Das Ende des Auswertungszeitraums ist entweder die 6-wöchige Bewertung nach dem ersten On-trial Schub für eine Patientin oder einen Patienten oder das Ende der primären Behandlungsphase in Woche 50 für Patientinnen und Patienten der Studie ALXN1210-NMO-307, die keinen On-trial Schub erlitten oder das Ende der Studie für Patientinnen und Patienten der Studie ECU-NMO-301, die keinen On-trial Schub erlitten.

b: Die LS Mittelwerte der Veränderung relativ zur Baseline sowie die Behandlungsdifferenz dieser LS Mittelwerte der jeweiligen Arme wurden anhand eines ANCOVA-Modells mit der Behandlung als Faktor und dem Wert zur Baseline als Kovariable berechnet.

c: Der p-Wert wurde anhand eines ANCOVA-Modells der rangmäßigen Veränderung relativ zur Baseline erhoben, wobei die Behandlungsgruppe als Faktor und die Ränge des Werts zur Baseline als Kovariable einbezogen wurden.

d: Die Effektgröße wurde mit Hilfe von standardisierten Mittelwertdifferenzen nach Hedges' g mit exakten 95 %-KI angegeben

KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Gesamtanzahl an Patientinnen und Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patientinnen und Patienten im Analyseset; Q: Quartil; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der NMOSD-Patientinnen und -Patienten wurde anhand der Veränderung der beiden Summenskalen des Fragebogens SF-36v2 relativ zur Baseline erhoben. Tabelle 4-103 stellt die Ergebnisse des indirekten Vergleichs (engl. indirect treatment comparison, ITC) mittels Propensity Scores zwischen Ravulizumab und Eculizumab für die Veränderung der physischen Summenskala des SF-36v2 dar. Dafür wurden die entsprechenden Daten zu Ravulizumab (ALXN1210-NMO-307) mit den Daten zu Eculizumab (ECU-NMO-301) verglichen (siehe Abschnitt 4.2.5.6). Dargestellt sind die Ergebnisse zur Baseline und zum Ende des Auswertungszeitraums.

Der durchschnittliche Skalenwert der physischen Summenskala in der Ravulizumab-Gruppe betrug zur Baseline 42,9 Punkte (SD = 9,74; Median = 44,0). Zum Ende des Auswertungszeitraums veränderte sich der mittlere Skalenwert in der Ravulizumab-Gruppe auf 45,2 Punkte (SD = 9,82; Median = 47,0). Dies entsprach einer Veränderung der physischen

Komponente im SF-36v2 von durchschnittlich 2,3 Punkten (SD = 6,56; Median = 1,5) relativ zur Baseline mit einem entsprechenden LS Mittelwert für diese Veränderung von 2,918 Punkten (SE = 0,931; 95 %-KI = [1,077; 4,758]). Bei der Eculizumab-Gruppe lag der durchschnittliche Skalenwert der Summenskala zur Baseline bei 38,6 Punkten (SD = 9,83; Median = 40,1). Zum Ende des Auswertungszeitraums erreichten die Patientinnen und Patienten der Eculizumab-Gruppe einen Skalenwert von durchschnittlich 41,9 Punkten (SD = 10,58; Median = 43,1). Daraus ergab sich eine mittlere Veränderung relativ zur Baseline von 3,4 Punkten (SD = 7,73; Median = 2,6). Der LS Mittelwert für diese Veränderung im Vergleich zur Baseline wurde mit 2,992 Punkten (SE = 0,720; 95 %-KI = [1,569; 4,414]) berechnet. Die Behandlungsdifferenz zwischen den mit Ravulizumab behandelten Patientinnen und Patienten und den Patientinnen und Patienten, die Eculizumab erhielten, lag bei -0,074 Punkten (95 %-KI = [-2,425; 2,277]; p = 0,9401) und zeigte damit keinen statistisch signifikanten Unterschied. Die Effektgröße Hedges‘ g betrug -0,028 (95 %-KI = [-0,354; 0,298]).

Die Ergebnisse für die Veränderung der physischen Summenskala deuten auf einen gleichwertigen Therapieeffekt von Ravulizumab und Eculizumab hin.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Veränderung in der mentalen Summenskala des SF-36v2 relativ zur Baseline

Tabelle 4-104: Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Veränderung in der mentalen Summenskala (engl. mental component score, MCS) des SF-36v2 relativ zur Baseline in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab)

Visite	Statistik	Ravulizumab (N = 58)	Eculizumab (N = 96)
Baseline			
Beobachtete Werte	n	58	96
	Mittelwert (SD)	47,1 (11,95)	47,0 (12,55)
	Median	49,5	50,9
	Q1; Q3	39,6; 56,3	38,6; 57,2
	Min; Max	18; 68	7; 65
Ende des Auswertungszeitraums [a]			
Beobachtete Werte	n	58	96
	Mittelwert (SD)	47,9 (10,51)	47,5 (12,20)
	Median	50,6	49,5
	Q1; Q3	39,1; 55,5	39,8; 57,1
	Min; Max	24; 72	8; 69
Veränderung relativ zur Baseline	n	58	96
	Mittelwert (SD)	0,8 (7,96)	0,5 (10,61)
	Median	0,5	-0,1
	Q1; Q3	-5,0; 4,7	-5,2; 7,3

Visite	Statistik	Ravulizumab (N = 58)	Eculizumab (N = 96)
	Min; Max	-12; 23	-28; 29
	LS Mittelwert (SE) [b] 95 %-KI	0,797 (1,130) -1,436; 3,029	0,438 (0,878) -1,297; 2,173
	Behandlungsdifferenz 95 %-KI p-Wert [c]	0,359 -2,469; 3,186 0,8067	
	Hedges' g [d] 95 %-KI	0,122 -0,204; 0,448	

Die Baseline der Studien ALXN1210-NMO-307 und ECU-NMO-301 war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments.

a: Das Ende des Auswertungszeitraums ist entweder die 6-wöchige Bewertung nach dem ersten On-trial Schub für eine Patientin oder einen Patienten oder das Ende der primären Behandlungsphase in Woche 50 für Patientinnen und Patienten der Studie ALXN1210-NMO-307, die keinen On-trial Schub erlitten oder das Ende der Studie für Patientinnen und Patienten der Studie ECU-NMO-301, die keinen On-trial Schub erlitten.

b: Die LS Mittelwerte der Veränderung relativ zur Baseline sowie die Behandlungsdifferenz dieser LS Mittelwerte der jeweiligen Arme wurden anhand eines ANCOVA-Modells mit der Behandlung als Faktor und dem Wert zur Baseline als Kovariable berechnet.

c: Der p-Wert wurde anhand eines ANCOVA-Modells der rangmäßigen Veränderung relativ zur Baseline erhoben, wobei die Behandlungsgruppe als Faktor und die Ränge des Werts zur Baseline als Kovariable einbezogen wurden.

d: Die Effektgröße wurde mit Hilfe von standardisierten Mittelwertdifferenzen nach Hedges' g mit exakten 95 %-KI angegeben

KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Gesamtanzahl an Patientinnen und Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patientinnen und Patienten im Analyseset; Q: Quartil; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Tabelle 4-104 stellt die Ergebnisse des ITC mittels Propensity Scores zwischen Ravulizumab und Eculizumab für die Veränderung der mentalen Summenskala des SF-36v2 dar. Dafür wurden die entsprechenden Daten zu Ravulizumab (ALXN1210-NMO-307) mit den Daten zu Eculizumab (ECU-NMO-301) verglichen (siehe Abschnitt 4.2.5.6). Dargestellt sind die Ergebnisse zur Baseline und zum Ende des Auswertungszeitraums.

Der durchschnittliche Skalenwert der mentalen Summenskala in der Ravulizumab-Gruppe betrug zur Baseline 47,1 Punkte (SD = 11,95; Median = 49,5). Zum Ende des Auswertungszeitraums veränderte sich der mittlere Skalenwert in der Ravulizumab-Gruppe auf 47,9 Punkte (SD = 10,51; Median = 50,6). Dies entsprach einer Veränderung der körperlichen Funktionsfähigkeit im SF-36v2 von durchschnittlich 0,8 Punkten (SD = 7,96; Median = 0,5) relativ zur Baseline mit einem entsprechenden LS Mittelwert für diese Veränderung von 0,797 Punkten (SE = 1,130; 95 %-KI = [-1,436; 3,029]). Bei der Eculizumab-Gruppe lag der durchschnittliche Skalenwert der Summenskala zur Baseline bei 47,0 Punkten (SD = 12,55; Median = 50,9). Zum Ende des Auswertungszeitraums erreichten die Patientinnen und Patienten der Eculizumab-Gruppe einen Skalenwert von durchschnittlich 47,5 Punkten (SD = 12,20; Median = 49,5). Daraus ergab sich eine mittlere Veränderung relativ zur Baseline

von 0,5 Punkten (SD = 10,61; Median = -0,1). Der LS Mittelwert für diese Veränderung im Vergleich zur Baseline wurde mit 0,438 Punkten (SE = 0,878; 95 %-KI = [-1,297; 2,173]) berechnet. Die Behandlungsdifferenz zwischen den mit Ravulizumab behandelten Patientinnen und Patienten und den Patientinnen und Patienten, die Eculizumab erhielten, lag bei 0,359 Punkten (95 %-KI = [-2,469; 3,186]; p = 0,8067) und zeigte damit keinen statistisch signifikanten Unterschied. Die Effektgröße Hedges‘ g betrug 0,122 (95 %-KI = [-0,204; 0,448]).

Die Ergebnisse für die Veränderung der mentalen Summenskala deuten auf einen gleichwertigen Therapieeffekt von Ravulizumab und Eculizumab hin.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Veränderung in der Einzelkomponente „Körperliche Funktionsfähigkeit“ des SF-36v2 relativ zur Baseline

Tabelle 4-105: Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Veränderung in der Einzelkomponente „Körperliche Funktionsfähigkeit“ des SF-36v2 relativ zur Baseline in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab)

Visite	Statistik	Ravulizumab (N = 58)	Eculizumab (N = 96)
Baseline			
Beobachtete Werte	n	58	96
	Mittelwert (SD)	43,9 (10,73)	39,1 (11,15)
	Median	46,1	40,3
	Q1; Q3	36,5; 51,8	29,8; 48,0
	Min; Max	19; 58	19; 58
Ende des Auswertungszeitraums [a]			
Beobachtete Werte	n	58	96
	Mittelwert (SD)	46,7 (11,25)	41,8 (12,04)
	Median	51,8	44,2
	Q1; Q3	40,3; 55,6	34,6; 52,8
	Min; Max	19; 58	19; 58
Veränderung relativ zur Baseline	n	58	96
	Mittelwert (SD)	2,7 (6,24)	2,7 (8,53)
	Median	1,9	1,9
	Q1; Q3	0,0; 5,7	-1,0; 7,7
	Min; Max	-15; 19	-33, 27
	LS Mittelwert (SE) [b] 95 %-KI	3,272 (1,003) 1,291; 5,253	2,331 (0,775) 0,800; 3,862
	Behandlungsdifferenz 95 %-KI p-Wert [c]	0,941 -1,589; 3,472 0,3221	
	Hedges’ g [d]	0.341	

Visite	Statistik	Ravulizumab (N = 58)	Eculizumab (N = 96)
	95 %-KI	0,013, 0,669	

Die Baseline der Studien ALXN1210-NMO-307 und ECU-NMO-301 war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments.

A: Das Ende des Auswertungszeitraums ist entweder die 6-wöchige Bewertung nach dem ersten On-trial Schub für eine Patientin oder einen Patienten oder das Ende der primären Behandlungsphase in Woche 50 für Patientinnen und Patienten der Studie ALXN1210-NMO-307, die keinen On-trial Schub erlitten oder das Ende der Studie für Patientinnen und Patienten der Studie ECU-NMO-301, die keinen On-trial Schub erlitten.

B: Die LS Mittelwerte der Veränderung relativ zur Baseline sowie die Behandlungsdifferenz dieser LS Mittelwerte der jeweiligen Arme wurden anhand eines ANCOVA-Modells mit der Behandlung als Faktor und dem Wert zur Baseline als Kovariable berechnet.

C: Der p-Wert wurde anhand eines ANCOVA-Modells der rangmäßigen Veränderung relativ zur Baseline erhoben, wobei die Behandlungsgruppe als Faktor und die Ränge des Werts zur Baseline als Kovariable einbezogen wurden.

D: Die Effektgröße wurde mit Hilfe von standardisierten Mittelwertdifferenzen nach Hedges' g mit exakten 95 %-KI angegeben

KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Gesamtanzahl an Patientinnen und Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patientinnen und Patienten im Analyseset; Q: Quartil; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Tabelle 4-105 stellt die Ergebnisse des ITCs mittels Propensity Scores zwischen Ravulizumab und Eculizumab für die Veränderung der Einzelkomponente „Körperliche Funktionsfähigkeit" des SF-36v2 dar. Dafür wurden die entsprechenden Daten zu Ravulizumab (ALXN1210-NMO-307) mit den Daten zu Eculizumab (ECU-NMO-301) verglichen (siehe Abschnitt 4.2.5.6). Dargestellt sind die Ergebnisse zur Baseline und zum Ende des Auswertungszeitraums.

Der durchschnittliche Skalenwert der Einzelkomponente „Körperliche Funktionsfähigkeit" in der Ravulizumab-Gruppe betrug zur Baseline 43,9 Punkte (SD = 10,73; Median = 46,1). Zum Ende des Auswertungszeitraums veränderte sich der mittlere Skalenwert in der Ravulizumab-Gruppe auf 46,7 Punkte (SD = 11,25; Median = 51,8). Dies entsprach einer Veränderung der Körperlichen Funktionsfähigkeit im SF-36v2 von durchschnittlich 2,7 Punkten (SD = 6,24; Median = 1,9) relativ zur Baseline mit einem entsprechenden LS Mittelwert für diese Veränderung von 3,272 Punkten (SE = 1,003; 95 %-KI = [1,291; 5,253]). Bei der Eculizumab-Gruppe lag der durchschnittliche Skalenwert der Einzelkomponente zur Baseline bei 39,1 Punkten (SD = 11,15; Median = 40,3). Zum Ende des Auswertungszeitraums erreichten die Patientinnen und Patienten der Eculizumab-Gruppe einen Skalenwert von durchschnittlich 41,8 Punkten (SD = 12,04; Median = 44,2). Daraus ergab sich eine mittlere Veränderung relativ zur Baseline von 2,7 Punkten (SD = 8,53; Median = 1,9). Der LS Mittelwert für diese Veränderung im Vergleich zur Baseline wurde mit 2,331 Punkten (SE = 0,775; 95 %-KI = [0,800; 3,862]) berechnet. Die Behandlungsdifferenz zwischen den mit Ravulizumab behandelten Patientinnen und Patienten und den Patientinnen und Patienten, die Eculizumab erhielten, lag bei 0,941 Punkten (95 %-KI = [-1,589; 3,472]; p = 0,3221) und zeigte

damit keinen statistisch signifikanten Unterschied. Die Effektgröße Hedges‘ g betrug 0,341 (95 %-KI = [0,013; 0,669]).

Die Ergebnisse für die Veränderung des Skalenwerts der Körperlichen Funktionsfähigkeit deuten auf einen gleichwertigen Therapieeffekt von Ravulizumab und Eculizumab hin.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Veränderung in der Einzelkomponente „Körperliche Rollenfunktion“ des SF-36v2 relativ zur Baseline

Tabelle 4-106: Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Veränderung in der Einzelkomponente „Körperliche Rollenfunktion“ des SF-36v2 relativ zur Baseline in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab)

Visite	Statistik	Ravulizumab (N = 58)	Eculizumab (N = 96)
Baseline			
Beobachtete Werte	n	58	96
	Mittelwert (SD)	41,1 (11,49)	37,6 (11,33)
	Median	41,4	39,2
	Q1; Q3	32,5; 50,4	30,2; 47,1
	Min; Max	21; 57	21; 57
Ende des Auswertungszeitraums [a]			
Beobachtete Werte	n	58	96
	Mittelwert (SD)	44,8 (10,63)	41,9 (10,77)
	Median	48,2	41,4
	Q1; Q3	39,2; 54,9	34,7; 50,4
	Min; Max	21; 57	21; 57
Veränderung relativ zur Baseline	n	58	96
	Mittelwert (SD)	3,6 (7,62)	4,2 (9,88)
	Median	4,5	0,0
	Q1; Q3	0,0; 6,7	-2,2; 11,2
	Min; Max	-18; 27	-16; 36
	LS Mittelwert (SE) [b] 95 %-KI	4,460 (1,064) 2,357; 6,563	3,737 (0,825) 2,107; 5,367
	Behandlungsdifferenz 95 %-KI p-Wert [c]	0,723 -1,951; 3,397 0,2637	
	Hedges’ g [d] 95 %-KI	0,254 -0,073; 0,581	

Die Baseline der Studien ALXN1210-NMO-307 und ECU-NMO-301 war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments.

a: Das Ende des Auswertungszeitraums ist entweder die 6-wöchige Bewertung nach dem ersten On-trial Schub für eine Patientin oder einen Patienten oder das Ende der primären Behandlungsphase in Woche 50 für Patientinnen und Patienten der Studie ALXN1210-NMO-307, die keinen On-trial Schub erlitten oder das

Visite	Statistik	Ravulizumab (N = 58)	Eculizumab (N = 96)
Ende der Studie für Patientinnen und Patienten der Studie ECU-NMO-301, die keinen On-trial Schub erlitten.			
b: Die LS Mittelwerte der Veränderung relativ zur Baseline sowie die Behandlungsdifferenz dieser LS Mittelwerte der jeweiligen Arme wurden anhand eines ANCOVA-Modells mit der Behandlung als Faktor und dem Wert zur Baseline als Kovariable berechnet.			
c: Der p-Wert wurde anhand eines ANCOVA-Modells der rangmäßigen Veränderung relativ zur Baseline erhoben, wobei die Behandlungsgruppe als Faktor und die Ränge des Werts zur Baseline als Kovariable einbezogen wurden.			
d: Die Effektgröße wurde mit Hilfe von standardisierten Mittelwertdifferenzen nach Hedges' g mit exakten 95 %-KI angegeben			
KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Gesamtanzahl an Patientinnen und Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patientinnen und Patienten im Analyseset; Q: Quartil; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.			

Tabelle 4-106 stellt die Ergebnisse des ITCs mittels Propensity Scores zwischen Ravulizumab und Eculizumab für die Veränderung der Einzelkomponente „Körperliche Rollenfunktion" des SF-36v2 dar. Dafür wurden die entsprechenden Daten zu Ravulizumab (ALXN1210-NMO-307) mit den Daten zu Eculizumab (ECU-NMO-301) verglichen (siehe Abschnitt 4.2.5.6). Dargestellt sind die Ergebnisse zur Baseline und zum Ende des Auswertungszeitraums.

Der durchschnittliche Skalenwert der Einzelkomponente „Körperliche Rollenfunktion" in der Ravulizumab-Gruppe betrug zur Baseline 41,1 Punkte (SD = 11,49; Median = 41,4). Zum Ende des Auswertungszeitraums veränderte sich der mittlere Skalenwert in der Ravulizumab-Gruppe auf 44,8 Punkte (SD = 10,63; Median = 48,2). Dies entsprach einer Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im SF-36v2 von durchschnittlich 3,6 Punkten (SD = 7,62; Median = 4,5) relativ zur Baseline mit einem entsprechenden LS Mittelwert für diese Veränderung von 4,460 Punkten (SE = 1,064; 95 %-KI = [2,357; 6,563]). Bei der Eculizumab-Gruppe lag der durchschnittliche Skalenwert der Einzelkomponente zur Baseline bei 37,6 Punkten (SD = 11,33; Median = 39,2). Zum Ende des Auswertungszeitraums erreichten die Patientinnen und Patienten der Eculizumab-Gruppe einen durchschnittlichen Skalenwert von 41,9 Punkten (SD = 10,77; Median = 41,4). Daraus ergab sich eine mittlere Veränderung relativ zur Baseline von 4,2 Punkten (SD = 9,88; Median = 0,0). Der LS Mittelwert für diese Veränderung relativ zur Baseline wurde mit 3,737 Punkten (SE = 0,825; 95 %-KI = [2,107; 5,367]) berechnet. Die Behandlungsdifferenz zwischen den mit Ravulizumab behandelten Patientinnen und Patienten und den Patientinnen und Patienten, die Eculizumab erhielten, lag bei 0,723 Punkten (95 %-KI = [-1,951; 3,397]; p = 0,2637) und zeigte damit keinen statistisch signifikanten Unterschied. Die Effektgröße Hedges' g betrug 0,254 (95 %-KI = [-0,073; 0,581]).

Auch die Ergebnisse für die Veränderung der Körperlichen Rollenfunktion deuten auf einen gleichwertigen Therapieeffekt von Ravulizumab und Eculizumab hin.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Veränderung in der Einzelkomponente „Körperliche Schmerzen“ des SF-36v2 relativ zur Baseline

Tabelle 4-107: Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Veränderung in der Einzelkomponente „Körperliche Schmerzen“ des SF-36v2 relativ zur Baseline in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab)

Visite	Statistik	Ravulizumab (N = 58)	Eculizumab (N = 96)
Baseline			
Beobachtete Werte	n	58	96
	Mittelwert (SD)	45,7 (10,85)	43,3 (10,95)
	Median	46,7	42,2
	Q1; Q3	38,2; 55,6	34,4; 51,5
	Min; Max	22; 62	22; 62
Ende des Auswertungszeitraums [a]			
Beobachtete Werte	n	58	96
	Mittelwert (SD)	46,9 (10,35)	45,7 (12,17)
	Median	46,7	46,7
	Q1; Q3	38,2; 55,6	36,4; 55,6
	Min; Max	22; 62	22; 62
Veränderung relativ zur Baseline	n	58	96
	Mittelwert (SD)	1,2 (7,54)	2,4 (9,19)
	Median	0,0	0,0
	Q1; Q3	-4,0; 7,7	-3,8; 8,5
	Min; Max	-13; 25	-21; 32
	LS Mittelwert (SE) [b] 95 %-KI	1,622 (1,078) -0,507; 3,751	2,171 (0,836) 0,518; 3,824
	Behandlungsdifferenz 95 %-KI p-Wert [c]	-0,549 -3,252; 2,154 0,6813	
	Hedges’ g [d] 95 %-KI	-0,192 -0,518; 0,135	

Die Baseline der Studien ALXN1210-NMO-307 und ECU-NMO-301 war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments.

a: Das Ende des Auswertungszeitraums ist entweder die 6-wöchige Bewertung nach dem ersten On-trial Schub für eine Patientin oder einen Patienten oder das Ende der primären Behandlungsphase in Woche 50 für Patientinnen und Patienten der Studie ALXN1210-NMO-307, die keinen On-trial Schub erlitten oder das Ende der Studie für Patientinnen und Patienten der Studie ECU-NMO-301, die keinen On-trial Schub erlitten.

b: Die LS Mittelwerte der Veränderung relativ zur Baseline sowie die Behandlungsdifferenz dieser LS Mittelwerte der jeweiligen Arme wurden anhand eines ANCOVA-Modells mit der Behandlung als Faktor und dem Wert zur Baseline als Kovariable berechnet.

c: Der p-Wert wurde anhand eines ANCOVA-Modells der rangmäßigen Veränderung relativ zur Baseline erhoben, wobei die Behandlungsgruppe als Faktor und die Ränge des Werts zur Baseline als Kovariable

Visite	Statistik	Ravulizumab (N = 58)	Eculizumab (N = 96)
einbezogen wurden. d: Die Effektgröße wurde mit Hilfe von standardisierten Mittelwertdifferenzen nach Hedges' g mit exakten 95 %-KI angegeben KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Gesamtanzahl an Patientinnen und Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patientinnen und Patienten im Analyseset; Q: Quartil; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.			

Tabelle 4-107 stellt die Ergebnisse des ITCs zwischen Ravulizumab und Eculizumab für die Veränderung der Einzelkomponente „Körperliche Schmerzen" des SF-36v2 dar. Dafür wurden die entsprechenden Daten zu Ravulizumab (ALXN1210-NMO-307) mit den Daten zu Eculizumab (ECU-NMO-301) verglichen (siehe Abschnitt 4.2.5.6). Dargestellt sind die Ergebnisse zur Baseline und zum Ende des Auswertungszeitraums.

Der durchschnittliche Skalenwert der Einzelkomponente „Körperliche Schmerzen" in der Ravulizumab-Gruppe betrug zur Baseline 45,7 Punkte (SD = 10,85; Median = 46,7). Zum Ende des Auswertungszeitraums veränderte sich der mittlere Skalenwert in der Ravulizumab-Gruppe auf 46,9 Punkte (SD = 10,35; Median = 46,7). Dies entsprach einer Veränderung der Körperlichen Schmerzen im SF-36v2 von durchschnittlich 1,2 Punkten (SD = 7,54; Median = 0,0) relativ zur Baseline mit einem entsprechenden LS Mittelwert für diese Veränderung von 1,622 Punkten (SE = 1,078; 95 %-KI = [-0,507; 3,751]). Bei der Eculizumab-Gruppe lag der durchschnittliche Skalenwert der Einzelkomponente zur Baseline bei 43,3 Punkten (SD = 10,95; Median = 42,2). Zum Ende des Auswertungszeitraums erreichten die Patientinnen und Patienten der Eculizumab-Gruppe einen mittleren Skalenwert von 45,7 Punkten (SD = 12,17; Median = 46,7). Daraus ergab sich eine mittlere Veränderung relativ zur Baseline von 2,4 Punkten (SD = 9,19; Median = 0,0). Der LS Mittelwert für diese Veränderung im Vergleich zur Baseline wurde mit 2,171 Punkten (SE = 0,836; 95 %-KI = [0,518; 3,824]) berechnet. Die Behandlungsdifferenz zwischen den mit Ravulizumab behandelten Patientinnen und Patienten und den Patientinnen und Patienten, die Eculizumab erhielten, lag bei -0,549 Punkten (95 %-KI = [-3,252; 2,154]; p = 0,6813). Somit zeigte sich auch für diese Einzelkomponente kein statistisch signifikanter Unterschied. Die Effektgröße Hedges' g betrug -0,192 (95 %-KI = [-0,518; 0,135]).

Die Ergebnisse für die Veränderung der Einzelkomponente „Körperliche Schmerzen" deuten auf einen gleichwertigen Therapieeffekt von Ravulizumab und Eculizumab hin.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Veränderung in der Einzelkomponente „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ des SF-36v2 relativ zur Baseline

Tabelle 4-108: Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Veränderung in der Einzelkomponente „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ des SF-36v2 relativ zur Baseline in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab)

Visite	Statistik	Ravulizumab (N = 58)	Eculizumab (N = 96)
Baseline			
Beobachtete Werte	N	58	96
	Mittelwert (SD)	43,3 (9,87)	40,2 (8,28)
	Median	42,0	39,6
	Q1; Q3	38,0; 50,8	34,9; 46,1
	Min; Max	21; 67	21; 60
Ende des Auswertungszeitraums [a]			
Beobachtete Werte	N	58	96
	Mittelwert (SD)	43,4 (9,95)	41,8 (10,03)
	Median	43,7	39,6
	Q1; Q3	38,0; 50,8	34,2; 49,1
	Min; Max	19; 67	24; 67
Veränderung relativ zur Baseline	N	58	96
	Mittelwert (SD)	0,1 (8,90)	1,5 (8,58)
	Median	0,0	0,0
	Q1; Q3	-4,8; 5,7	-2,4; 7,1
	Min; Max	-32; 20	-20; 34
	LS Mittelwert (SE) [b] 95 %-KI	0,795 (1,080) -1,339; 2,930	1,144 (0,837) -0,510; 2,798
	Behandlungsdifferenz 95 %-KI p-Wert [c]	-0,349 -3,066; 2,369 0,8750	
	Hedges’ g [d] 95 %-KI	-0,122 -0,448; 0,205	

Die Baseline der Studien ALXN1210-NMO-307 und ECU-NMO-301 war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments.

a: Das Ende des Auswertungszeitraums ist entweder die 6-wöchige Bewertung nach dem ersten On-trial Schub für eine Patientin oder einen Patienten oder das Ende der primären Behandlungsphase in Woche 50 für Patientinnen und Patienten der Studie ALXN1210-NMO-307, die keinen On-trial Schub erlitten oder das Ende der Studie für Patientinnen und Patienten der Studie ECU-NMO-301, die keinen On-trial Schub erlitten.

b: Die LS Mittelwerte der Veränderung relativ zur Baseline sowie die Behandlungsdifferenz dieser LS Mittelwerte der jeweiligen Arme wurden anhand eines ANCOVA-Modells mit der Behandlung als Faktor und dem Wert zur Baseline als Kovariable berechnet.

c: Der p-Wert wurde anhand eines ANCOVA-Modells der rangmäßigen Veränderung relativ zur Baseline erhoben, wobei die Behandlungsgruppe als Faktor und die Ränge des Werts zur Baseline als Kovariable

Visite	Statistik	Ravulizumab (N = 58)	Eculizumab (N = 96)
einbezogen wurden. d: Die Effektgröße wurde mit Hilfe von standardisierten Mittelwertdifferenzen nach Hedges' g mit exakten 95 %-KI angegeben KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Gesamtanzahl an Patientinnen und Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patientinnen und Patienten im Analyseset; Q: Quartil; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.			

Tabelle 4-108 stellt die Ergebnisse des ITCs mittels Propensity Scores zwischen Ravulizumab und Eculizumab für die Veränderung der Einzelkomponente „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung" des SF-36v2 dar. Dafür wurden die entsprechenden Daten zu Ravulizumab (ALXN1210-NMO-307) mit den Daten zu Eculizumab (ECU-NMO-301) verglichen (siehe Abschnitt 4.2.5.6). Dargestellt sind die Werte zur Baseline und zum Ende des Auswertungszeitraums.

Dies entsprach einer Veränderung des Skalenwerts von durchschnittlich 0,1 Punkten (SD = 8,90; Median = 0,0) relativ zur Baseline mit einem entsprechenden LS Mittelwert für diese Veränderung von 0,795 Punkten (SE = 1,080; 95 %-KI = [-1,339; 2,930]). Bei der Eculizumab-Gruppe lag der durchschnittliche Skalenwert dieser Einzelkomponente zur Baseline bei 40,2 Punkten (SD = 8,28; Median = 39,6). Zum Ende des Auswertungszeitraums erreichten die Patientinnen und Patienten der Eculizumab-Gruppe einen Skalenwert von durchschnittlich 41,8 Punkten (SD = 10,03; Median = 39,6). Daraus ergab sich eine mittlere Veränderung relativ zur Baseline von 1,5 Punkten (SD = 8,58; Median = 0,0). Der LS Mittelwert für diese Veränderung im Vergleich zur Baseline wurde mit 1,144 Punkten (SE = 0,837; 95 %-KI = [-0,510; 2,798]) berechnet. Die Behandlungsdifferenz zwischen den mit Ravulizumab behandelten Patientinnen und Patienten und den Patientinnen und Patienten, die Eculizumab erhielten, lag bei -0,349 Punkten (95 %-KI = [-3,066; 2,369]; p = 0,8750) und zeigte damit keinen statistisch signifikanten Unterschied. Die Effektgröße Hedges' g betrug -0,122 (95 %-KI = [-0,448; 0,205]).

Auch diese Ergebnisse für die Veränderung der Einzelkomponente „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung" deuten auf einen gleichwertigen Therapieeffekt von Ravulizumab und Eculizumab hin.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Veränderung in der Einzelkomponente „Vitalität" des SF-36v2 relativ zur Baseline

Tabelle 4-109: Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Veränderung in der Einzelkomponente „Vitalität" des SF-36v2 relativ zur Baseline in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab)

Visite	Statistik	Ravulizumab (N = 58)	Eculizumab (N = 96)
Baseline			

Visite	Statistik	Ravulizumab (N = 58)	Eculizumab (N = 96)
Beobachtete Werte	n	58	96
	Mittelwert (SD)	46,8 (10,02)	46,1 (9,44)
	Median	46,7	46,7
	Q1; Q3	40,7; 52,6	40,7; 52,6
	Min; Max	26; 70	23; 67
Ende des Auswertungszeitraums [a]			
Beobachtete Werte	n	58	96
	Mittelwert (SD)	47,7 (9,19)	47,9 (11,46)
	Median	46,7	48,1
	Q1; Q3	43,7; 55,6	40,7; 55,6
	Min; Max	23; 64	23; 70
Veränderung relativ zur Baseline	n	58	96
	Mittelwert (SD)	1,0 (7,99)	1,8 (9,42)
	Median	0,0	0,0
	Q1; Q3	-3,0; 5,9	-3,0; 7,4
	Min; Max	-21; 21	-21; 30
	LS Mittelwert (SE) [b] 95 %-KI	1,097 (1,103) -1,083; 3,277	1,720 (0,857) 0,025; 3,414
	Behandlungsdifferenz 95 %-KI p-Wert [c]	-0,622 -3,384; 2,139 0,6581	
	Hedges' g [d] 95 %-KI	-0,215 -0,542; 0,112	

Die Baseline der Studien ALXN1210-NMO-307 und ECU-NMO-301 war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments.

a: Das Ende des Auswertungszeitraums ist entweder die 6-wöchige Bewertung nach dem ersten On-trial Schub für eine Patientin oder einen Patienten oder das Ende der primären Behandlungsphase in Woche 50 für Patientinnen und Patienten der Studie ALXN1210-NMO-307, die keinen On-trial Schub erlitten oder das Ende der Studie für Patientinnen und Patienten der Studie ECU-NMO-301, die keinen On-trial Schub erlitten.

b: Die LS Mittelwerte der Veränderung relativ zur Baseline sowie die Behandlungsdifferenz dieser LS Mittelwerte der jeweiligen Arme wurden anhand eines ANCOVA-Modells mit der Behandlung als Faktor und dem Wert zur Baseline als Kovariable berechnet.

c: Der p-Wert wurde anhand eines ANCOVA-Modells der rangmäßigen Veränderung relativ zur Baseline erhoben, wobei die Behandlungsgruppe als Faktor und die Ränge des Werts zur Baseline als Kovariable einbezogen wurden.

d: Die Effektgröße wurde mit Hilfe von standardisierten Mittelwertdifferenzen nach Hedges' g mit exakten 95 %-KI angegeben

KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Gesamtanzahl an Patientinnen und Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patientinnen und Patienten im Analyseset; Q: Quartil; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Tabelle 4-109 stellt die Ergebnisse des ITCs mittels Propensity Scores zwischen Ravulizumab und Eculizumab für die Veränderung der Einzelkomponente „Vitalität“ des SF-36v2 dar. Dafür wurden die entsprechenden Daten zu Ravulizumab (ALXN1210-NMO-307) mit den Daten zu Eculizumab (ECU-NMO-301) verglichen (siehe Abschnitt 4.2.5.6). Dargestellt sind die Werte zur Baseline und zum Ende des Auswertungszeitraums.

Der durchschnittliche Skalenwert der Einzelkomponente „Vitalität“ in der Ravulizumab-Gruppe betrug zur Baseline 46,8 Punkte (SD = 10,02; Median = 46,7). Zum Ende des Auswertungszeitraums verbesserte sich der mittlere Skalenwert in der Ravulizumab-Gruppe auf 47,7 Punkte (SD = 9,19; Median = 46,7). Dies entsprach einer Veränderung der Vitalität von durchschnittlich 1,0 Punkten (SD = 7,99; Median = 0,0) relativ zur Baseline mit einem entsprechenden LS Mittelwert für diese Veränderung von 1,097 Punkten (SE = 1,103; 95 %-KI = [-1,083; 3,277]). Bei der Eculizumab-Gruppe lag der durchschnittliche Skalenwert dieser Einzelkomponente zur Baseline bei 46,1 Punkten (SD = 9,44; Median = 46,7). Zum Ende des Auswertungszeitraums erreichten die Patientinnen und Patienten der Eculizumab-Gruppe einen mittleren Skalenwert von 47,9 Punkten (SD = 11,46; Median = 48,1). Daraus ergab sich eine mittlere Veränderung relativ zur Baseline von 1,8 Punkten (SD = 9,42; Median = 0,0). Der LS Mittelwert für diese Veränderung im Vergleich zur Baseline wurde mit 1,720 Punkten (SE = 0,857; 95 %-KI = [0,025; 3,414]) berechnet. Die Behandlungsdifferenz zwischen den mit Ravulizumab behandelten Patientinnen und Patienten und den Patientinnen und Patienten unter Eculizumab lag bei -0,622 Punkten (95 %-KI = [-3,384; 2,139]; p = 0,6581) und zeigte damit keinen statistisch signifikanten Unterschied. Die Effektgröße Hedges‘ g betrug -0,215 (95 %-KI = [-0,542; 0,112]).

Die Ergebnisse für die Veränderung der Vitalität deuten auf einen gleichwertigen Therapieeffekt von Ravulizumab und Eculizumab hin.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Veränderung in der Einzelkomponente „Soziale Funktionsfähigkeit“ des SF-36v2 relativ zur Baseline

Tabelle 4-110: Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Veränderung in der Einzelkomponente „Soziale Funktionsfähigkeit“ des SF-36v2 relativ zur Baseline in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab)

Visite	Statistik	Ravulizumab (N = 58)	Eculizumab (N = 96)
Baseline			
Beobachtete Werte	n	58	96
	Mittelwert (SD)	45,0 (11,39)	42,5 (11,60)
	Median	47,3	42,3
	Q1; Q3	37,3; 57,3	37,3; 52,3
	Min; Max	17; 57	17; 57
Ende des Auswertungszeitraums [a]			
Beobachtete Werte	n	58	96

Visite	Statistik	Ravulizumab (N = 58)	Eculizumab (N = 96)
	Mittelwert (SD)	46,7 (10,07)	44,1 (11,96)
	Median	47,3	47,3
	Q1; Q3	37,3; 57,3	37,3; 57,3
	Min; Max	22; 57	17; 57
Veränderung relativ zur Baseline	n	58	96
	Mittelwert (SD)	1,7 (9,03)	1,7 (9,80)
	Median	0,0	0,0
	Q1; Q3	-5,0; 5,0	-5,0; 10,0
	Min; Max	-20; 25	-20; 40
	LS Mittelwert (SE) [b] 95 %-KI	2,297 (1,132) 0,061; 4,534	1,327 (0,879) -0,409; 3,063
	Behandlungsdifferenz 95 %-KI p-Wert [c]	0,970 -1,868; 3,809 0,5820	
	Hedges' g [d] 95 %-KI	0,331 0,003; 0,659	

Die Baseline der Studien ALXN1210-NMO-307 und ECU-NMO-301 war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments.

a: Das Ende des Auswertungszeitraums ist entweder die 6-wöchige Bewertung nach dem ersten On-trial Schub für eine Patientin oder einen Patienten oder das Ende der primären Behandlungsphase in Woche 50 für Patientinnen und Patienten der Studie ALXN1210-NMO-307, die keinen On-trial Schub erlitten oder das Ende der Studie für Patientinnen und Patienten der Studie ECU-NMO-301, die keinen On-trial Schub erlitten.

b: Die LS Mittelwerte der Veränderung relativ zur Baseline sowie die Behandlungsdifferenz dieser LS Mittelwerte der jeweiligen Arme wurden anhand eines ANCOVA-Modells mit der Behandlung als Faktor und dem Wert zur Baseline als Kovariable berechnet.

c: Der p-Wert wurde anhand eines ANCOVA-Modells der rangmäßigen Veränderung relativ zur Baseline erhoben, wobei die Behandlungsgruppe als Faktor und die Ränge des Werts zur Baseline als Kovariable einbezogen wurden.

d: Die Effektgröße wurde mit Hilfe von standardisierten Mittelwertdifferenzen nach Hedges' g mit exakten 95 %-KI angegeben

KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Gesamtanzahl an Patientinnen und Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patientinnen und Patienten im Analyseset; Q: Quartil; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Tabelle 4-110 stellt die Ergebnisse des ITCs mittels Propensity Scores zwischen Ravulizumab und Eculizumab für die Veränderung der Einzelkomponente „Soziale Funktionsfähigkeit" des SF-36v2 dar. Dafür wurden die entsprechenden Daten zu Ravulizumab (ALXN1210-NMO-307) mit den Daten zu Eculizumab (ECU-NMO-301) verglichen (siehe Abschnitt 4.2.5.6). Dargestellt sind die Ergebnisse zur Baseline und zum Ende des Auswertungszeitraums.

Der durchschnittliche Skalenwert der Einzelkomponente „Soziale Funktionsfähigkeit“ in der Ravulizumab-Gruppe betrug zur Baseline 45,0 Punkte (SD = 11,39; Median = 47,3). Zum Ende des Auswertungszeitraums verbesserte sich der mittlere Skalenwert in der Ravulizumab-Gruppe auf 46,7 Punkte (SD = 10,07; Median = 47,3). Dies entsprach einer Veränderung der sozialen Funktionsfähigkeit von durchschnittlich 1,7 Punkten (SD = 9,03; Median = 0,0) relativ zur Baseline mit einem entsprechenden LS Mittelwert für diese Veränderung von 2,297 Punkten (SE = 1,132; 95 %-KI = [0,061; 4,534]). Bei der Eculizumab-Gruppe lag der durchschnittliche Skalenwert der Einzelkomponente zur Baseline bei 42,5 Punkten (SD = 11,60; Median = 42,3). Zum Ende des Auswertungszeitraums erreichten die Patientinnen und Patienten der Eculizumab-Gruppe einen Skalenwert von durchschnittlich 44,1 Punkten (SD = 11,96; Median = 47,3). Daraus ergab sich eine mittlere Veränderung relativ zur Baseline von 1,7 Punkten (SD = 9,80; Median = 0,0). Der LS Mittelwert für diese Veränderung relativ zur Baseline wurde mit 1,327 Punkten (SE = 0,879; 95 %-KI = [-0,409; 3,063]) berechnet. Die Behandlungsdifferenz zwischen den mit Ravulizumab behandelten Patientinnen und Patienten und den Patientinnen und Patienten, die Eculizumab erhielten, lag bei 0,970 Punkten (95 %-KI = [-1,868; 3,809]; p = 0,5820) und zeigte damit keinen statistisch signifikanten Unterschied. Die Effektgröße Hedges‘ g betrug 0,331 (95 %-KI = [0,003; 0,659]).

Die Ergebnisse für die Veränderung der Sozialen Funktionsfähigkeit relativ zur Baseline deuten auf einen gleichwertigen Therapieeffekt von Ravulizumab und Eculizumab hin.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Veränderung in der Einzelkomponente „Emotionale Rollenfunktion“ des SF-36v2 relativ zur Baseline

Tabelle 4-111: Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Veränderung in der Einzelkomponente „Emotionale Rollenfunktion“ des SF-36v2 relativ zur Baseline in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab)

Visite	Statistik	Ravulizumab (N = 58)	Eculizumab (N = 96)
Baseline			
Beobachtete Werte	n	58	96
	Mittelwert (SD)	44,7 (12,66)	43,3 (13,54)
	Median	49.2	45,7
	Q1; Q3	35,3; 56,2	35,3; 56,2
	Min; Max	14; 56	14; 56
Ende des Auswertungszeitraums [a]			
Beobachtete Werte	n	58	96
	Mittelwert (SD)	47,0 (10,93)	43,4 (12,66)
	Median	52,7	45,7
	Q1; Q3	42,2; 56,2	35,3; 56,2
	Min; Max	14; 56	14; 56

Visite	Statistik	Ravulizumab (N = 58)	Eculizumab (N = 96)
Veränderung relativ zur Baseline	n	58	96
	Mittelwert (SD)	2,3 (9,05)	0,1 (12,21)
	Median	0,0	0,0
	Q1; Q3	0,0; 3,5	-7,0; 7,0
	Min; Max	-14; 35	-31; 31
	LS Mittelwert (SE) [b] 95 %-KI	2,727 (1,252) 0,254; 5,200	-0,125 (0,973) -2,047; 1,797
	Behandlungsdifferenz 95 %-KI p-Wert [c]	2,852 -0,281; 5,986 0,1840	
	Hedges' g [d] 95 %-KI	0,924 0,582; 1,266	

Die Baseline der Studien ALXN1210-NMO-307 und ECU-NMO-301 war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments.

a: Das Ende des Auswertungszeitraums ist entweder die 6-wöchige Bewertung nach dem ersten On-trial Schub für eine Patientin oder einen Patienten oder das Ende der primären Behandlungsphase in Woche 50 für Patientinnen und Patienten der Studie ALXN1210-NMO-307, die keinen On-trial Schub erlitten oder das Ende der Studie für Patientinnen und Patienten der Studie ECU-NMO-301, die keinen On-trial Schub erlitten.

b: Die LS Mittelwerte der Veränderung relativ zur Baseline sowie die Behandlungsdifferenz dieser LS Mittelwerte der jeweiligen Arme wurden anhand eines ANCOVA-Modells mit der Behandlung als Faktor und dem Wert zur Baseline als Kovariable berechnet.

c: Der p-Wert wurde anhand eines ANCOVA-Modells der rangmäßigen Veränderung relativ zur Baseline erhoben, wobei die Behandlungsgruppe als Faktor und die Ränge des Werts zur Baseline als Kovariable einbezogen wurden.

d: Die Effektgröße wurde mit Hilfe von standardisierten Mittelwertdifferenzen nach Hedges' g mit exakten 95 %-KI angegeben

KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Gesamtanzahl an Patientinnen und Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patientinnen und Patienten im Analyseset; Q: Quartil; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Tabelle 4-111 stellt die Ergebnisse des ITCs mittels Propensity Scores zwischen Ravulizumab und Eculizumab für die Veränderung der Einzelkomponente „Emotionale Rollenfunktion" des SF-36v2 dar. Dafür wurden die entsprechenden Daten zu Ravulizumab (ALXN1210-NMO-307) mit den Daten zu Eculizumab (ECU-NMO-301) verglichen (siehe Abschnitt 4.2.5.6). Dargestellt sind die Ergebnisse zur Baseline und zum Ende des Auswertungszeitraums.

Der durchschnittliche Skalenwert der Einzelkomponente „Emotionale Rollenfunktion" in der Ravulizumab-Gruppe betrug zur Baseline 44,7 Punkte (SD = 12,66; Median = 49,2). Zum Ende des Auswertungszeitraums verbesserte sich der mittlere Skalenwert in der Ravulizumab-Gruppe auf 47,0 Punkte (SD = 10,93; Median = 52,7). Dies entsprach einer Veränderung der Emotionalen Rollenfunktion von durchschnittlich 2,3 Punkten (SD = 9,05; Median = 0,0) relativ zur Baseline mit einem entsprechenden LS Mittelwert für diese Veränderung von

2,727 Punkten (SE = 1,252; 95 %-KI = [0,254; 5,200]). Bei der Eculizumab-Gruppe lag der durchschnittliche Skalenwert dieser Einzelkomponente zur Baseline bei 43,3 Punkten (SD = 13,54; Median = 45,7). Zum Ende des Auswertungszeitraums erreichten die Patientinnen und Patienten der Eculizumab-Gruppe einen mittleren Skalenwert von 43,4 Punkten (SD = 12,66; Median = 45,7). Daraus ergab sich eine mittlere Veränderung relativ zur Baseline von 0,1 Punkten (SD = 12,21; Median = 0,0). Der LS Mittelwert für diese Veränderung im Vergleich zur Baseline wurde mit -0,125 Punkten (SE = 0,973; 95 %-KI = [-2,047; 1,797]) berechnet. Die Behandlungsdifferenz zwischen den mit Ravulizumab behandelten Patientinnen und Patienten und den Patientinnen und Patienten unter Eculizumab lag bei 2,852 Punkten (95 %-KI = [-0,281; 5,986]; p = 0,1840) und zeigte damit keinen statistisch signifikanten Unterschied. Die Effektgröße Hedges‘ g betrug 0,924 (95 %-KI = [0,582; 1,266]).

Die Ergebnisse für die Veränderung der Einzelkomponente „Emotionalen Rollenfunktion“ relativ zur Baseline deuten auf einen gleichwertigen Therapieeffekt von Ravulizumab und Eculizumab hin.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Veränderung in der Einzelkomponente „Psychisches Wohlbefinden“ des SF-36v2 relativ zur Baseline

Tabelle 4-112: Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Veränderung in der Einzelkomponente „Psychisches Wohlbefinden“ des SF-36v2 relativ zur Baseline in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab)

Visite	Statistik	Ravulizumab (N = 58)	Eculizumab (N = 96)
Baseline			
Beobachtete Werte	n	58	96
	Mittelwert (SD)	47,0 (10,98)	46,0 (11,51)
	Median	48,3	48,3
	Q1; Q3	43,0; 56,1	37,8; 56,1
	Min; Max	17; 64	14; 64
Ende des Auswertungszeitraums [a]			
Beobachtete Werte	n	58	96
	Mittelwert (SD)	47,5 (10,56)	47,9 (11,67)
	Median	48,3	49,6
	Q1; Q3	40,4; 56,1	40,4; 57,4
	Min; Max	22; 64	12; 64
Veränderung relativ zur Baseline	n	58	96
	Mittelwert (SD)	0,5 (7,01)	1,9 (10,84)
	Median	0,0	2,6
	Q1; Q3	-2,6; 5,2	-2,6; 7,9

Visite	Statistik	Ravulizumab (N = 58)	Eculizumab (N = 96)
	Min; Max	-18, 18	-34, 29
	LS Mittelwert (SE) [b] 95 %-KI	0,772 (1,142) -1,483; 3,028	1,762 (0,887) 0,009; 3,514
	Behandlungsdifferenz 95 %-KI p-Wert [c]	-0,990 -3,847; 1,868 0,4226	
	Hedges' g [d] 95 %-KI	-0,336 -0,664; -0,008	

Die Baseline der Studien ALXN1210-NMO-307 und ECU-NMO-301 war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments.

a: Das Ende des Auswertungszeitraums ist entweder die 6-wöchige Bewertung nach dem ersten On-trial Schub für eine Patientin oder einen Patienten oder das Ende der primären Behandlungsphase in Woche 50 für Patientinnen und Patienten der Studie ALXN1210-NMO-307, die keinen On-trial Schub erlitten oder das Ende der Studie für Patientinnen und Patienten der Studie ECU-NMO-301, die keinen On-trial Schub erlitten.

b: Die LS Mittelwerte der Veränderung relativ zur Baseline sowie die Behandlungsdifferenz dieser LS Mittelwerte der jeweiligen Arme wurden anhand eines ANCOVA-Modells mit der Behandlung als Faktor und dem Wert zur Baseline als Kovariable berechnet.

c: Der p-Wert wurde anhand eines ANCOVA-Modells der rangmäßigen Veränderung relativ zur Baseline erhoben, wobei die Behandlungsgruppe als Faktor und die Ränge des Werts zur Baseline als Kovariable einbezogen wurden.

d: Die Effektgröße wurde mit Hilfe von standardisierten Mittelwertdifferenzen nach Hedges' g mit exakten 95 %-KI angegeben

KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Gesamtanzahl an Patientinnen und Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patientinnen und Patienten im Analyseset; Q: Quartil; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Tabelle 4-112 stellt die Ergebnisse des ITCs mittels Propensity Scores zwischen Ravulizumab und Eculizumab für die Veränderung der Einzelkomponente „Psychisches Wohlbefinden" des SF-36v2 dar. Dafür wurden die entsprechenden Daten zu Ravulizumab (ALXN1210-NMO-307) mit den Daten zu Eculizumab (ECU-NMO-301) verglichen (siehe Abschnitt 4.2.5.6). Dargestellt sind die Werte zur Baseline und zum Ende des Auswertungszeitraums.

Der durchschnittliche Skalenwert der Einzelkomponente „Psychisches Wohlbefinden" in der Ravulizumab-Gruppe betrug zur Baseline 47,0 Punkte (SD = 10,98; Median = 48,3). Zum Ende des Auswertungszeitraums verbesserte sich der mittlere Skalenwert in der Ravulizumab-Gruppe auf 47,5 Punkte (SD = 10,56; Median = 48,3). Dies entsprach einer Veränderung des Psychischen Wohlbefindens von durchschnittlich 0,5 Punkten (SD = 7,01; Median = 0,0) relativ zur Baseline mit einem entsprechenden LS Mittelwert für diese Veränderung von 0,772 Punkten (SE = 1,142; 95 %-KI = [-1,483; 3,028]). Bei der Eculizumab-Gruppe lag der durchschnittliche Skalenwert der Einzelkomponente zur Baseline bei 46,0 Punkten (SD = 11,51; Median = 48,3). Zum Ende des Auswertungszeitraums erreichten die Patientinnen und Patienten der Eculizumab-Gruppe einen durchschnittlichen Skalenwert von

47,9 Punkten (SD = 11,67; Median = 49,6). Daraus ergab sich eine mittlere Veränderung relativ zur Baseline von 1,9 Punkten (SD = 10,84; Median = 2,6). Der LS Mittelwert für diese Veränderung im Vergleich zur Baseline wurde mit 1,762 Punkten (SE = 0,887; 95 %-KI = [0,009; 3,514]) berechnet. Die Behandlungsdifferenz zwischen den mit Ravulizumab behandelten Patientinnen und Patienten und den Patientinnen und Patienten, die Eculizumab erhielten, lag bei -0,990 Punkten (95 %-KI = [-3,847; 1,868]; p = 0,4226) und zeigte damit keinen statistisch signifikanten Unterschied. Die Effektgröße Hedges‘ g betrug -0,336 (95 %-KI = [-0,664; -0,008]).

Die Ergebnisse für die Veränderung der Einzelkomponente „Psychischen Wohlbefinden“ deuten auf einen gleichwertigen Therapieeffekt von Ravulizumab und Eculizumab hin.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Patientenanteil mit einer Verbesserung um mindestens 10 Punkten in der physischen Summenskala des SF-36v2

Tabelle 4-113: Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Patientenanteil mit einer Verbesserung um mindestens 10 Punkten in der Summenskala PCS des SF-36v2 in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab)

Visite	Statistik	≥10 Punkte	
		Ravulizumab (N = 58)	Eculizumab (N = 96)
Ende des Auswertungszeitraums [a]			
	Patienten mit Verbesserung	7 (12,1)	13 (13,5)
	OR [b] 95 %-KI p-Wert	1,275 0,459; 3,543 0,6413	
	RR [c] 95 %-KI p-Wert	0,891 0,377; 2,104 0,7928	
	RD [d] 95 %-KI p-Wert	0,027 -0,083; 0,136 0,6305	

Die Baseline der Studien ALXN1210-NMO-307 und ECU-NMO-301 war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments.

a: Das Ende des Auswertungszeitraums ist entweder die 6-wöchige Bewertung nach dem ersten On-trial Schub für eine Patientin oder einen Patienten oder das Ende der primären Behandlungsphase in Woche 50 für Patientinnen und Patienten der Studie ALXN1210-NMO-307, die keinen On-trial Schub erlitten oder das Ende der Studie für Patientinnen und Patienten der Studie ECU-NMO-301, die keinen On-trial Schub erlitten.

b: Die OR wurden anhand eines logistischen Regressionsmodells, welches mit der Firth-Anpassung um den Wert zur Baseline adjustiert wurde, berechnet.

c: Zur Bestimmung des RR wurde ein allgemeines lineares Modell (engl. generalized linear model, GLM) einer Binomialverteilung mit Logarithmusfunktion verwendet.

d: Die RD wurde anhand eines allgemeinen linearen Modells berechnet, wobei für den Wert zur Baseline adjustiert wurde.

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl an Patientinnen und Patienten im Analyseset; n: Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Daten zur Baseline und jeweiligen Visite; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives

Visite	Statistik	≥10 Punkte	
		Ravulizumab (N = 58)	Eculizumab (N = 96)
Risiko.			

In Tabelle 4-113 ist der Patientenanteil mit einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität basierend auf der physischen Summenskala (engl. physical component score, PCS) des SF-36v2 dargestellt. Hierfür wurden Patientinnen und Patienten unter Therapie mit Ravulizumab in der Studie ALXN1210-NMO-307 und Patientinnen und Patienten unter Eculizumab in der Studie ECU-NMO-301 anhand des ITCs mittels Propensity Scores ausgewertet. Dabei wurde der Patientenanteil mit einer Verbesserung um mindestens 10 Punkte in der Summenskala PCS relativ zur Baseline berücksichtigt.

Eine Verbesserung um mindestens 10 Punkte im Vergleich zur Baseline in der Summenskala PCS des SF-36v2 wurde zum Ende des Auswertungszeitraums bei 7 Patientinnen und Patienten (12,1 %) unter Behandlung mit Ravulizumab und bei 13 Patientinnen und Patienten (13,5 %) unter der Behandlung mit Eculizumab festgestellt. Die OR für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen lag bei 1,275 (95 %-KI = [0,459; 3,543]; p = 0,6413) und das RR bei 0,891 (95 %-KI = [0,377; 2,104]; p = 0,7928). Die RD betrug 0,027 (95 %-KI = [-0,083; 0,136]; p = 0,6305).

Der Patientenanteil mit einer klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte in der physischen Summenskala relativ zur Baseline war zwischen den Behandlungsgruppen war damit nicht statistisch signifikant unterschiedlich, was auf einen gleichwertigen Therapieeffekt von Ravulizumab und Eculizumab hinweist.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Patientenanteil mit einer Verbesserung um mindestens 10 Punkte in der mentalen Summenskala des SF-36v2

Tabelle 4-114: Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Patientenanteil mit einer Verbesserung um mindestens 10 Punkte in der Summenskala MCS des SF-36v2 in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab)

Visite	Statistik	≥10 Punkte	
		Ravulizumab (N = 58)	Eculizumab (N = 96)
Ende des Auswertungszeitraums [a]			
	Patienten mit Verbesserung	7 (12,1)	16 (16,7)
	OR [b] 95 %-KI p-Wert	0,702 0,262; 1,880 0,4812	
	RR [c] 95 %-KI p-Wert	0,724 0,317; 1,654 0,4439	

Visite	Statistik	≥10 Punkte	
		Ravulizumab (N = 58)	Eculizumab (N = 96)
	RD [d] 95 %-KI p-Wert	-0,045 -0,157; 0,067 0,4279	

Die Baseline der Studien ALXN1210-NMO-307 und ECU-NMO-301 war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments.

a: Das Ende des Auswertungszeitraums ist entweder die 6-wöchige Bewertung nach dem ersten On-trial Schub für eine Patientin oder einen Patienten oder das Ende der primären Behandlungsphase in Woche 50 für Patientinnen und Patienten der Studie ALXN1210-NMO-307, die keinen On-trial Schub erlitten oder das Ende der Studie für Patientinnen und Patienten der Studie ECU-NMO-301, die keinen On-trial Schub erlitten.

b: Die OR wurden anhand eines logistischen Regressionsmodells, welches mit der Firth-Anpassung um den Wert zur Baseline adjustiert wurde, berechnet.

c: Zur Bestimmung des RR wurde ein allgemeines lineares Modell (engl. generalized linear model, GLM) einer Binomialverteilung mit Logarithmusfunktion verwendet.

d: Die RD wurde anhand eines allgemeinen linearen Modells berechnet, wobei für den Wert zur Baseline adjustiert wurde.

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl an Patientinnen und Patienten im Analyseset; n: Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Daten zur Baseline und jeweiligen Visite; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.

In Tabelle 4-114 ist der Patientenanteil mit einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität basierend auf der mentalen Summenskala (engl. mental component score, MCS) des SF-36v2 dargestellt. Hierfür wurden Patientinnen und Patienten unter Therapie mit Ravulizumab in der Studie ALXN1210-NMO-307 und solche unter Eculizumab in der Studie ECU-NMO-301 anhand des ITCs mittels Propensity Scores ausgewertet. Dabei wurde der Patientenanteil mit einer Verbesserung um mindestens 10 Punkte in der Summenskala MCS relativ zur Baseline berücksichtigt.

Eine Verbesserung um mindestens 10 Punkte im Vergleich zur Baseline in der Summenskala MCS des SF-36v2 wurde zum Ende des Auswertungszeitraums bei 7 Patientinnen und Patienten (12,1 %) unter Behandlung mit Ravulizumab und bei 16 Patientinnen und Patienten (16,7 %) unter der Behandlung mit Eculizumab festgestellt. Die OR für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen lag bei 0,702 (95 %-KI = [0,262; 1,880]; p = 0,4812) und das RR bei 0,724 (95 %-KI = [0,317; 1,654]; p = 0,4439). Die RD betrug -0,045 (95 %-KI = [-0,157; 0,067]; p = 0,4279).

Zwischen den beiden Behandlungsgruppen war der Patientenanteil mit einer klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte in der mentalen Summenskala nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Somit deuten die Ergebnisse auf einen gleichwertigen Therapieeffekt von Ravulizumab und Eculizumab hin.

Gesamtschau

Die unter NMOSD auftretenden inkomplett remittierenden Schübe führen zu persistierenden neurologischen Defiziten (15, 16). Die daraus folgenden Einschränkungen der Patientinnen und

Patienten, beispielsweise durch körperliche Behinderungen wie Lähmungen und Erblindung, führen zu Einschränkungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (13). Bei einer erfolgreichen Therapie werden weitere Schübe verhindert, sodass die Betroffenen keine Zunahme ihrer Behinderungen erleiden, was sich positiv auf die Lebensqualität auswirken kann.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der NMOSD-Patientinnen und -Patienten wurde in den Studien ALXN1210-NMO-307 und ECU-NMO-301 anhand der Veränderung in der physischen und der mentalen Summenskala und der darin abgefragten Einzelkomponenten des Fragebogens SF-36v2 relativ zur Baseline erhoben. Zusätzlich wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität des Patientenanteils mit einer Verbesserung um mindestens 10 Punkte in den Summenskalen zum Ende des Auswertungszeitraums erhoben.

Sowohl unter Ravulizumab als auch unter Eculizumab konnte am Ende des Auswertungszeitraums in allen Einzelkomponenten des SF-36v2 eine numerische Verbesserung im Vergleich zur Baseline festgestellt werden. Die Behandlungsdifferenz der Veränderung in der physischen Summenskala relativ zur Baseline zwischen den mit Ravulizumab behandelten Patientinnen und Patienten und den Patientinnen und Patienten unter Eculizumab lag bei -0,074 Punkten (95 %-KI = [-2,425; 2,277]; p = 0,9401). Die Effektgröße Hedges‘ g betrug -0,028 (95 %-KI = [-0,354; 0,298]). Die entsprechende Behandlungsdifferenz in der mentalen Summenskala zwischen Patientinnen und Patienten der beiden Behandlungsarme betrug 0,359 Punkte (95 %-KI = [-2,469; 3,186]; p = 0,8067). Die Effektgröße Hedges‘ g betrug 0,122 (95 %-KI = [-0,204; 0,448]). Die Veränderung in beiden Summenskalen relativ zur Baseline war zwischen den Behandlungsarmen ebenfalls nicht statistisch signifikant unterschiedlich.

Eine Verbesserung um mindestens 10 Punkte im Vergleich zur Baseline in der Summenskala PCS des SF-36v2 wurde zum Ende des Auswertungszeitraums bei 7 Patientinnen und Patienten (12,1 %) unter Behandlung mit Ravulizumab und bei 13 Patientinnen und Patienten (13,5 %) unter der Behandlung mit Eculizumab festgestellt. Die OR für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen lag bei 1,275 (95 %-KI = [0,459; 3,543]; p = 0,6413) und das RR bei 0,891 (95 %-KI = [0,377; 2,104]; p = 0,7928). Für die Verbesserung um mindestens 10 Punkte im Vergleich zur Baseline in der Summenskala MCS des SF-36v2 wurde zum Ende des Auswertungszeitraums bei 7 Patientinnen und Patienten (12,1 %) unter Behandlung mit Ravulizumab und bei 16 Patientinnen und Patienten (16,7 %) unter der Behandlung mit Eculizumab festgestellt. Die OR für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen lag bei 0,702 (95 %-KI = [0,262; 1,880]; p = 0,4812) und das RR bei 0,724 (95 %-KI = [0,317; 1,654]; p = 0,4439). Für den Patientenanteil mit einer Verbesserung um 10 Punkte in den beiden Summenskalen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Somit handelt es sich um konsistente Ergebnisse, welche sowohl bei der Veränderung im Vergleich zur Baseline als auch bei den Responderanalysen keine statistisch signifikanten Unterschiede aufzeigten und somit auf einen **gleichwertigen Therapieeffekt von Ravulizumab und Eculizumab** hindeuten.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.8 Unerwünschte Ereignisse – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-115: Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse

Studie	Operationalisierung
Studien-übergreifend	Die Sicherheit der Studienmedikationen wurde durch Messung verschiedener Parameter untersucht. Dies schloss die Erfassung aller unerwünschten Ereignisse (UE) ein. **Inzidenz von unerwünschten Ereignissen und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen** Ein UE wurde definiert als jegliches unerwünschte medizinische Zeichen bei einem Patienten, dem ein Arzneimittel verabreicht wurde, unabhängig davon, ob es in einem kausalen Zusammenhang mit dieser Behandlung stand. Ein UE konnte daher jedes ungünstige oder unbeabsichtigte Zeichen (z.B. ein abnormaler Laborbefund), ein Symptom oder eine Krankheit sein, die zeitlich mit der Anwendung der Studienmedikation zusammenhing. Ein schwerwiegendes UE (SUE) ist jegliches UE, für das Folgendes zutrifft oder das zu Folgendem führt: - Tod, - unmittelbar lebensbedrohlich, - benötigt stationäre Hospitalisierung oder Verlängerung einer bereits bestehenden Hospitalisierung. - persistierende oder signifikante Behinderung oder Erwerbsunfähigkeit, - kongenitale Anomalie/Geburtsfehler, - ein wichtiges medizinisches Ereignis, das – basierend auf medizinischer Einschätzung – den Patienten gefährdet und medizinisches oder chirurgisches Eingreifen notwendig machen könnte, um eines der oben gelisteten Ereignisse zu verhindern. Die UE und SUE wurden hinsichtlich ihrer **Kausalität** bzw. ihres **Zusammenhangs mit der Studienmedikation** basierend auf der medizinischen Einschätzung des Prüfarztes und der beobachteten Symptome, die mit dem Ereignis assoziiert waren, als wie folgt eingeschätzt: - Kein Zusammenhang: Es besteht keine Beziehung zwischen der Studienmedikation und dem berichteten Ereignis. - Zusammenhang: Zeitlicher Zusammenhang mit der Studienmedikation. Andere Bedingungen (gleichzeitige Erkrankung, gleichzeitige Arzneimittelreaktion oder Fortschreiten/Ausprägung des Krankheitszustands) scheinen das Ereignis nicht zu erklären; das Ereignis entspricht dem bekannten pharmazeutischen Profil; Besserung bei Absetzen; Wiederauftreten bei erneuter Verabreichung. **Suizidalität (C-SSRS)** Es sollten alle Patientinnen und Patienten während der Studiendauer, besonders zu Beginn und am Ende der Studie, auf suizidale Gedanken, auf suizidales Verhalten oder sonstige Verhaltensänderungen überwacht werden. Zur Erfassung der Suizidalität wurde die Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) eingesetzt. Diese ist ein validiertes Instrument, das sich in der Primärversorgung, in der klinischen Praxis, in der Forschung und in institutionellen Einrichtungen zur Bewertung von

<table>
<tr><th>Studie</th><th>Operationalisierung</th></tr>
<tr><td></td><td>Suizidgedanken und Verhalten etabliert hat. Die C-SSRS wurde eingeführt, um sicherzustellen, dass Patienten mit Suizidgedanken oder suizidalem Verhalten richtig erkannt und angemessen behandelt werden können. Die Befragung wurde vom Prüfarzt oder einem entsprechend geschulten Beauftragten durchgeführt.

Im Folgenden werden die C-SSRS-Kategorien dargestellt, für welche binäre Antworten möglich sind (ja/nein):

Selbstverletzendes Verhalten ohne Suizidabsicht ist ebenfalls ein mögliches Ergebnis im C-SSRS und hat ebenfalls eine binäre Antwortmöglichkeit (ja/nein). Zusammengesetzte Endpunkte, die auf den oben genannten Kategorien basieren, wurden wie folgt definiert:
- Suizidale Gedanken (Kategorien 1–5): Eine Ja-Antwort auf eine der fünf Fragen zu Suizidgedanken (Kategorien 1–5) im C-SSRS
- Suizidales Verhalten (Kategorien 6–10): Eine Ja-Antwort auf eine der fünf Fragen zu suizidalem Verhalten (Kategorien 6–10) im C-SSRS
- Selbstverletzendes Verhalten ohne Suizidabsicht

<table>
<tr><th>Kategorie</th><th>Beschreibung des Zustandes</th></tr>
<tr><td>1</td><td>Wunsch, tot zu sein</td></tr>
<tr><td>2</td><td>Unspezifische, aktive Suizidgedanken</td></tr>
<tr><td>3</td><td>Aktive Suizidgedanken mit beliebiger Methode (ohne Plan), ohne Absicht zu handeln</td></tr>
<tr><td>4</td><td>Aktive Suizidgedanken mit einer gewissen Absicht zu handeln, ohne konkreten Plan</td></tr>
<tr><td>5</td><td>Aktive Suizidgedanken mit konkretem Plan und Absicht zu handeln</td></tr>
<tr><td>6</td><td>Vorbereitende Handlungen oder Verhalten</td></tr>
<tr><td>7</td><td>Abgebrochener Versuch</td></tr>
<tr><td>8</td><td>Unterbrochener Versuch</td></tr>
<tr><td>9</td><td>Nicht-tödlicher Selbstmordversuch</td></tr>
<tr><td>10</td><td>Vollendeter Suizid</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>ALXN1210-NMO-307</td><td>Im Dossier sind alle UE, die während des Auswertungszeitraums auftraten, dargestellt. Das Ende des Auswertungszeitraums war entweder die Bewertung 6 Wochen nach dem ersten On-trial Schub für eine Patientin oder einen Patienten oder das Ende der primären Behandlungsphase in Woche 50 für Patientinnen und Patienten, die keinen On-trial Schub erlitten.

Die Analysen wurden für das Safety Set durchgeführt. Im Safety Set sind alle Patienten enthalten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und bei denen mindestens eine Sicherheitsbewertung nach der Infusion der Studienmedikation durchgeführt wurde. Die dargestellten Studiendaten und post-hoc durchgeführten Analysen basieren auf dem Datenschnitt vom 15.03.2022.

Inzidenz von unerwünschten Ereignissen und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen

Die Gesamtzahl der erlebten UE und SUE wurde während des Auswertungszeitraums nach SOC und PT unter Verwendung von MedDRA v. 25.0 klassifiziert. Alle in diesem Abschnitt beschriebenen UE und SUE traten während oder nach der ersten Infusion des Studienmedikaments auf. Bei Schweregrad-/Verhältnis-Tabellen wurde das am höchsten eingestufte/am meisten auftretende damit verbundene Ereignis des Patienten innerhalb einer Kategorie gezählt.

Der Schweregrad der UE wurde anhand der CTCAE v5.0 vom Prüfarzt in folgende Schweregrade eingestuft:</td></tr>
</table>

Studie	Operationalisierung
	- Grad 1: Mild (keine oder leichte Symptome, Intervention nicht notwendig) - Grad 2: Moderat (Beschwerden, die eine Beeinträchtigung der alltäglichen Aktivitäten verursachen, minimale Intervention notwendig) - Grad 3: Schwer (Behinderung und Unfähigkeit, alltägliche Aktivitäten auszuüben, Hospitalisierung oder Verlängerung der Hospitalisierung notwendig) - Grad 4: Lebensbedrohlich (umgehende Intervention notwendig) - Grad 5: Tödlich (Tod im Zusammenhang mit dem UE) **Suizidalität (C-SSRS)** Die Suizidalität anhand des C-SSRS wurde vom behandelnden Prüfarzt oder einem entsprechend geschultem Studienpersonal durchgeführt, um sicherzustellen, dass Patienten mit Suizidgedanken oder suizidalem Verhalten erkannt und angemessen behandelt oder zu weiteren Untersuchungen überwiesen wurden. Zusätzliche C-SSRS-Bewertungen waren je nach Bedarf zulässig.
ECU-NMO-301	Alle UE, die während des Auswertungszeitraums auftraten, sind im Dossier äquivalent zur Studie ALXN1210-NMO-307 dargestellt. Auch die Erfassung der Suizidalität der Patientinnen und Patienten entsprach der Methodik aus der Studie ALXN1210-NMO-307. Die Analysen wurden für das Safety Set durchgeführt. Die dargestellten Studiendaten und post-hoc durchgeführten Analysen basieren auf dem Datenschnitt vom 31.10.2018. **Inzidenz von unerwünschten Ereignissen und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen** Die Gesamtzahl der erlebten UE und SUE wurde während des Auswertungszeitraums nach SOC und PT unter Verwendung von MedDRA v. 21.0 oder höher klassifiziert. Alle in diesem Abschnitt beschriebenen UE und SUE traten während oder nach der ersten Infusion des Studienmedikaments auf. Bei Schweregrad-/Verhältnis-Tabellen wurde das am höchsten eingestufte/am meisten auftretende damit verbundene Ereignis des Patienten innerhalb einer Kategorie gezählt. Der **Schweregrad** der UE wurde anhand der folgenden Parameter eingestuft: - Mild: Die Ereignisse erforderten eine minimale oder gar keine Behandlung und beeinträchtigten den Patienten nicht in seinen täglichen Aktivitäten - Moderat: Ereignisse führten zu einem geringen Maß an Unannehmlichkeiten oder Bedenken hinsichtlich der therapeutischen Maßnahmen; kann eine gewisse Beeinträchtigung der Funktionsfähigkeit verursacht haben - Schwer: Ereignisse, die die üblichen täglichen Aktivitäten des Patienten unterbrechen und möglicherweise eine systemische Arzneimitteltherapie oder andere Behandlung erforderten; schwere Ereignisse sind in der Regel behindernd
Indirekter Vergleich von Ravulizumab mit Eculizumab mittels Propensity Scores	Um für Patientinnen und Patienten mit NMOSD einen adäquaten Vergleich der Sicherheit der Therapie mit Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab abzubilden, wurde ein indirekter Vergleich der Ravulizumab-Gruppe der Studie ALXN1210-NMO-307 mit der Eculizumab-Gruppe der Studie ECU-NMO-301 durchgeführt. Anhand von Propensity Scores wurden etwaige Unterschiede in den Charakteristika zur Baseline zwischen der Ravulizumab-Studie und der der Eculizumab-Studie angepasst. Die Variablen in der Propensity Score-Berechnung umfassten Region, Geschlecht, Alter bei der ersten Dosis, die Einnahme von immunsuppressiver Therapie, EDSS-Wert zur Baseline und die bestätigte jährliche Schubrate innerhalb von 24 Monaten vor dem Screening. **Inzidenz von unerwünschten Ereignissen und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen** Die Tabellen wurden nach absteigender Häufigkeit der SOC und nach absteigender Häufigkeit der bevorzugten Bezeichnung (engl. preferred term, PT) innerhalb der SOC sortiert, basierend auf der Ravulizumab-Gruppe.

Studie	Operationalisierung
	Für die aufgetretenen UE und SUE während des Auswertungszeitraums wurde die Anzahl der Patienten (n, %) und die Gesamtzahl der Ereignisse dargestellt (E). Des Weiteren wurde post-hoc die Odds Ratio (OR), das Relative Risiko (RR) und die Risikodifferenz (RD) berechnet. Die OR wurde anhand eines logistischen Regressionsmodells abgeleitet, bei dem die Behandlung die einzige Kovariable darstellte. Es wurde die Firth's-Korrektur angewendet. Für das RR und die OR wurde jeweils das exakte 95 %-KI ermittelt. **Suizidalität (C-SSRS)** Für die Ergebnisse der C-SSRS wurden post-hoc die Odds Ratio (OR), das Relative Risiko (RR) und die Risikodifferenz (RD) berechnet. Die OR wurde unter Verwendung der Behandlung als Kovariable berechnet. Es werden Wald-Konfidenzintervalle und p-Werte angegeben. Bei 0 Ereignissen in einem Behandlungsarm wurde die Firth-Korrektur für Odds Ratios und modifizierte Wald-Berechnungen für Risikoverhältnisse angewandt.

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

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

Tabelle 4-116: Verzerrungsaspekte für unerwünschte Ereignisse – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
ALXN1210-NMO-307	nein	ja	ja	ja
ECU-NMO-301	ja	ja	ja	ja

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Die Studie ALXN1210-NMO-307 wurde extern Placebo-kontrolliert. Die unerwünschten Ereignisse wurden während des Auswertungszeitraums bei allen Studienteilnehmenden valide erhoben. Die Patientinnen und Patienten der Studie ALXN1210-NMO-307 wurden unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Die Studienteilnehmenden wie auch die Prüfärzte und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation nicht verblindet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Für den Endpunkt „unerwünschte Ereignisse"

der Studie ALXN1210-NMO-307 wird aufgrund des Studiendesigns ein hohes Verzerrungspotential angenommen.

Die Studie ECU-NMO-301 ist eine doppelt verblindete, randomisierte und kontrollierte Studie. Die Patientinnen und Patienten wurden gemäß Randomisierung und unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Sowohl die Studienteilnehmenden wie auch die Prüfärzte und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation bzw. der Randomisierung verblindet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Für den Endpunkt „unerwünschte Ereignisse“ der Studie ECU-NMO-301 wird somit ein geringes Verzerrungspotential angenommen.

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

Indirekter Vergleich mittels von Propensity Scores

Unerwünschte Ereignisse – Übersicht

Tabelle 4-117: Übersicht über alle unerwünschten Ereignisse und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab), die bis zum Ende des Auswertungszeitraums auftraten

Unerwünschtes Ereignis	Ravulizumab (N = 58)		Eculizumab (N = 96)		OR 95 %-KI p-Wert	RR 95 %-KI p-Wert	RD 95 %-KI p-Wert
	n (%)	E	n (%)	E			
Unerwünschte Ereignisse (UE)	53 (91,4)	328	88 (91,7)	1130	0,934 0,301; 2,901 0,9064	0,997 0,880; 1,101 0,9506	-0,003 -0,112; 0,086 0,9506
UE im Zusammenhang mit der Studienmedikation	26 (44,8)	38	48 (50,0)	351	0,815 0,424; 1,568 0,5409	0,897 0,622; 1,255 0,5393	-0,052 -0,210; 0,111 0,5326
UE nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation	52 (89,7)	290	87 (90,6)	779	0,877 0,303; 2,537 0,8086	0,989 0,865; 1,101 0,8460	-0,010 -0,124; 0,085 0,8457
Schweregrad der UE							
Milde UE	48 (82,8)	244	86 (89,6)	928	0,561 0,221; 1,423 0,2234	0,924 0,785; 1,048 0,2529	-0,068 -0,196; 0,040 0,2440
Moderate UE	29 (50,0)	71	59 (61,5)	175	0,630 0,326; 1,218 0,1696	0,814 0,590; 1,085 0,1808	-0,115 -0,272; 0,047 0,1640
Nicht-schwere UE (mild + moderat)	53 (91,4)	315	88 (91,7)	1103	0,934 0,301; 2,901 0,9064	0,997 0,880; 1,101 0,9506	-0,003 -0,112; 0,086 0,9506
Schwere UE	9 (15,5)	13	15 (15,6)	24	1,009 0,415; 2,452 0,9838	0,993 0,466; 2,069 0,9857	-0,001 -0,115; 0,129 0,9857
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	8 (13,8)	8	28 (29,2)	47	0,405	0,473	-0,154

Unerwünschtes Ereignis	Ravulizumab (N = 58)		Eculizumab (N = 96)		OR 95 %-KI p-Wert	RR 95 %-KI p-Wert	RD 95 %-KI p-Wert
	n (%)	E	n (%)	E			
(SUE)					0,172; 0,951 0,0379	0,230; 0,933 0,0401	-0,276; -0,017 0,0177
SUE im Zusammenhang mit der Studienmedikation	3 (5,2)	3	7 (7,3)	8	0,752 0,201; 2,823 0,6733	0,709 0,204; 2,408 0,6081	-0,021 -0,101; 0,076 0,5904
SUE nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation	5 (8,6)	5	25 (26,0)	39	0,288 0,107; 0,780 0,0143	1,236 1,064; 1,439 0,0036	0,174 0,050; 0,286 0,0027
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten	1 (1,7)	3	0 (0,0)	0	5,035 0,198; 128,13 0,3277	0,983 0,908; 1,023 0,3173	-0,017 -0,092; 0,022 0,3131
SUE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten	1 (1,7)	1	0 (0,0)	0	5,035 0,198; 128,13 0,3277	0,983 0,908; 1,023 0,3173	-0,017 -0,092; 0,022 0,3131
UE, die zum Tod führten	0 (0,0)	0	1 (1,0)	1	0,544 0,021; 13,922 0,7130	1,011 0,947; 1,060 0,3173	0,010 -0,052; 0,057 0,3148
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)	2 (3,4)	2	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Meningokokken-Enzephalitis	1 (1,7)	1	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Meningokokken-Sepsis	1 (1,7)	1	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Dargestellt sind alle UE, deren Beginn am oder nach dem Datum der ersten Dosis des Studienmedikaments liegt. Die UE und das Follow-up wurden entsprechend der maximalen Dauer der Nachbeobachtung in der Ravulizumab-Gruppe ausgewertet. Die OR wurde aus einem logistischen Regressionsmodell abgeleitet, bei dem die Behandlung die einzige Kovariable darstellte. Für die OR wurde die Firth's-Korrektur angewendet.

AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; E: Anzahl der Ereignisse; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl an Patienten im Analyseset; n: Anzahl an Patienten; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Die Tabelle 4-117 zeigt eine Übersicht aller unerwünschten Ereignisse (UE) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) unter Therapie mit Ravulizumab im Vergleich zur Therapie mit Eculizumab, die bis zum Ende des Auswertungszeitraums auftraten. Dafür wurden die entsprechenden Daten zu Ravulizumab (ALXN1210-NMO-307) mit den Daten zu Eculizumab (ECU-NMO-301) mittels adjustierten indirekten Vergleichs (engl. indirect treatment comparison, ITC) verglichen (siehe Abschnitt 4.2.5.6).

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede für die Gesamtzahl der UE zwischen Ravulizuamb und Eculizumab. Insgesamt traten bei 53 Patientinnen und Patienten (91,4 %), die Ravulizumab erhielten, 328 UE und bei 88 Patientinnen und Patienten (91,7 %) unter Eculizumab 1130 UE auf (OR = 0,934; 95 %-KI = [0,301; 2,901]; p = 0,9064 und RR = 0,997; 95 %-KI = [0,880; 1,101]; p = 0,9506). Als im Zusammenhang mit der Gabe der Studienmedikation stehend wurden vom Prüfarzt bei 26 Patientinnen und Patienten (44,8 %) in der Ravulizumab-Gruppe 38 UE und in der Eculizumab-Gruppe bei 48 Patientinnen und Patienten (50,0 %) insgesamt 351 UE festgestellt (OR = 0,815; 95 %-KI = [0,424; 1,568]; p = 0,5409 und RR = 0,897; 95 %-KI = [0,622; 1,255]; p = 0,5393). Als nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend wurden bei 52 Patientinnen und Patienten (89,7 %) unter Ravulizumab-Therapie 290 UE und bei 87 Patientinnen und Patienten (90,6 %) unter Eculizumab-Therapie 779 UE eingeschätzt (OR = 0,877; 95 %-KI = [0,303; 2,537]; p = 0,8086 und RR = 0,989; 95 %-KI = [0,865; 1,101]; p = 0,8460).

Aufgeschlüsselt nach den Schweregraden wurde bei 48 Patientinnen und Patienten (82,8 %) unter Ravulizumab-Behandlung 244 milde UE festgestellt. Unter Eculizumab-Behandlung wurden bei 86 Patientinnen und Patienten (89,6 %) insgesamt 928 milde UE festgestellt (OR = 0,561; 95 %-KI = [0,221; 1,423]; p = 0,2234 und RR = 0,924; 95 %-KI = [0,785; 1,048]; p = 0,2529) und deutete somit nicht auf einen Unterschied zwischen beiden Behandlungen bezüglich milder UE hin. Bei 29 Patientinnen und Patienten (50,0 %) unter der Behandlung mit Ravulizumab wurden 71 erlebte UE als moderat eingestuft. Bei 59 Patientinnen und Patienten (61,5 %) der Eculizumab-Gruppe wurden 175 moderate UE erfasst (OR = 0,630; 95 %-KI = [0,326; 1,218]; p = 0,1696 und RR = 0,814; 95 %-KI = [0,590; 1,085]; p = 0,1808) sodass es keinen statistisch signifikanten Unterschied in den moderaten UE zwischen den Behandlungsgruppen gab. Unter Ravulizumab traten bei 53 Patientinnen und Patienten (91,4 %) insgesamt 315 nicht-schwere UE (milde und moderate UE) auf. In der Eculizumab-Gruppe erlitten 88 Patientinnen und Patienten (91,7 %) 1103 entsprechende UE (OR = 0,934; 95 %-KI = [0,301; 2,901]; p = 0,9064 und RR = 0,997; 95 %-KI = [0,880; 1,101]; p = 0,9506). Schwere UE erlebten innerhalb der Ravulizumab-Gruppe 9 Patientinnen und Patienten (15,5 %) mit insgesamt 13 Ereignissen. Bei den Patientinnen und Patienten unter Eculizumab erlitten 15 Patientinnen und Patienten (15,6 %) insgesamt 24 schwere UE (OR = 1,009; 95 %-KI = [0,415; 2,452]; p = 0,9838 und RR = 0,993; 95 %-KI = [0,466; 2,069]; p = 0,9857), sodass auch für schwere UE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Ravulizumab und der mit Eculizumab ermittelt wurde. Die schweren UE traten überwiegend in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ auf. So trat in der Ravulizumab-Gruppe bei je einer Patientin oder einem Patienten (1,7 %) eine Meningokokken-Enzephalitis, eine Meningokokken-Sepsis und eine Lungenentzündung auf,

welche jeweils als im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend eingeschätzt wurden (115). Darüber hinaus wurde eine schwere Infektion der oberen Atemwege beobachtet.

Insgesamt erlitten 8 Patientinnen und Patienten (13,8 %) unter Ravulizumab-Therapie 8 SUE. Unter Eculizumab-Therapie wurden bei 28 Patientinnen und Patienten (29,2 %) insgesamt 47 SUE bei festgestellt (OR = 0,405; 95 %-KI = [0,172; 0,951]; p = 0,0379 und RR = 0,473; 95 %-KI = [0,230; 0,933]; p = 0,0401), sodass statistisch signifikant weniger SUE unter Ravulizumab-Behandlung auftraten. Als im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend wurden bei 3 Patientinnen und Patienten (5,2 %) in der Ravulizumab-Gruppe 3 SUE und bei 7 Patientinnen und Patienten (7,3 %) in der Eculizumab-Gruppe 8 SUE festgestellt (OR = 0,752; 95 %-KI = [0,201; 2,823]; p = 0,6733 und RR = 0,709; 95 %-KI = [0,204; 2,408]; p = 0,6081). Als nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend wurden bei 5 Patientinnen und Patienten (8,6 %) unter Ravulizumab-Therapie 5 SUE und bei 25 Patientinnen und Patienten (26,0 %) unter Eculizumab-Therapie 39 SUE erfasst (OR = 0,288; 95 %-KI = [0,107; 0,780]; p = 0,0143 und RR = 1,236; 95 %-KI = [1,064; 1,439]; p = 0,0036). Somit deuten beide Parameter auf einen statistisch signifikanten geringeren Patientenanteil unter Ravulizumab mit SUE, die nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation standen.

Bei einer Patientin oder einem Patienten (1,7 %) der Ravulizumab-Gruppe trat ein SUE auf, das zum Abbruch der Studienmedikation führte. Dabei handelte es sich um eine als im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend eingeschätzte Meningokokken-Enzephalitis (siehe auch nachfolgender Absatz) (OR = 5,035; 95 %-KI = [0,198; 128,13]; p = 0,3277 und RR = 0,983; 95 %-KI = [0,908; 1,023]; p = 0,3173). Es lag kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

Unter Ravulizumab-Behandlung traten bei einer Patientin oder einem Patienten (1,7 %) 3 UE auf, die zum Abbruch der Studienmedikation führten (siehe oben). Diese brach die Studie aufgrund einer Meningokokken-Enzephalitis, einer Bronchitis und einer Stenotrophomonas-Infektion ab. Die als mild eingestufte Bronchitis und Stenotrophomonas-Infektion wurden vom Prüfarzt als nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend eingeschätzt, während die als schwer eingestufte Meningokokken-Enzephalitis als im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend eingeschätzt wurde. Die Meningokokken-Enzephalitis galt nach 14 Tagen durch Antibiotikagabe als überstanden. Unter Eculizumab-Behandlung wurde kein UE festgestellt, welches zum Abbruch der Studienmedikation führte (OR = 5,035; 95 %-KI = [0,198; 128,13]; p = 0,3277 und RR = 0,983 95 %-KI = [0,908; 1,023]; p = 0,3173), sodass kein statistisch signifikanter Unterschied für die Behandlung von Ravulizumab vorliegt.

Unter Ravulizumab traten keine UE auf, die zum Tod der Patientin oder des Patienten führten. In der Eculizumab-Gruppe erlitt ein Patient (1,0 %) ein UE, welches zum Tod führte (OR = 0,544; 95 %-KI = [0,021; 13,922]; p = 0,7130 und RR = 1,011; 95 %-KI = [0,947; 1,060]; p = 0,3173). Dieser Patient wurde am Studientag 774 aufgrund von Belastungsdyspnoe hospitalisiert. Im Krankenhaus wurde unter anderem ein Pleuraempyem, eine Sepsis, eine Pneumonie und Herzinsuffizienz diagnostiziert. Aufgrund von bestehender Symptomatik verstarb der Patient an Studientag 777. Als Todesursache wurde das Pleuraempyem angegeben,

welcher laut ärztlicher Einschätzung wahrscheinlich in Verbindung mit der Studienmedikation stand. Der Patient hatte bereits vor Studieneintritt eine medizinische Vorgeschichte mit organisierender Pneumonie, chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), Bronchiektasie und Lungenfibrose.

Innerhalb der Ravulizumab-Gruppe traten bei 2 Patientinnen oder Patienten (3,4 %) 2 UE von besonderem Interesse auf. Dabei erkrankte eine Patientin oder Patient (1,7 %) an einer Meningokokken-Enzephalitis und eine Patientin oder ein Patient (1,7 %) an einer Meningokokken-Sepsis. Unter Eculizumab traten bei keinen der Patientinnen und Patienten UE von besonderem Interesse auf. Die OR und das RR wurden mit null angegeben.

Unerwünschte Ereignisse – Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten auftraten

Tabelle 4-118: Unerwünschte Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten unter Therapie mit Ravulizumab und Eculizumab in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab) auftraten, nach SOC und PT

Unerwünschtes Ereignis	Ravulizumab (N = 58)		Eculizumab (N = 96)		OR 95 %-KI p-Wert	RR 95 %-KI p-Wert	RD 95 %-KI p-Wert
	n (%)	E	n (%)	E			
Unerwünschte Ereignisse (UE)	53 (91,4)	328	88 (91,7)	1130	0,934 0,301; 2,901 0,9064	0,997 0,880; 1,101 0,9506	-0,003 -0,112; 0,086 0,9506
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	4 (6,9)	4	19 (19,8)	36	0,328 0,110; 0,976 0,0452	0,348 0,127; 0,913 0,0444	-0,129 -0,233; -0,014 0,0141
Augenerkrankungen	6 (10,3)	9	19 (19,8)	46	0,492 0,188; 1,287 0,1484	1,118 0,965; 1,283 0,0992	0,094 -0,029; 0,204 0,0976
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	22 (37,9)	32	40 (41,7)	124	0,860 0,441; 1,676 0,6577	1,064 0,806; 1,376 0,6434	0,037 -0,124; 0,192 0,6454
Diarrhoe	3 (5,2)	3	15 (15,6)	22	0,332 0,098; 1,121 0,0758	1,124 0,999; 1,262 0,0292	0,105 -0,001; 0,200 0,0265
Übelkeit	2 (3,4)	2	14 (14,6)	28	0,252 0,062; 1,016 0,0527	1,130 1,016; 1,262 0,0123	0,111 0,014; 0,202 0,0101
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	17 (29,3)	36	25 (26,0)	85	1,182 0,573; 2,438 0,6502	0,956 0,764; 1,163 0,6638	-0,033 -0,184; 0,109 0,6617
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	37 (63,8)	66	73 (76,0)	288	0,558 0,274; 1,134 0,1069	0,839 0,655; 1,035 0,1244	-0,122 -0,274; 0,025 0,1102

Unerwünschtes Ereignis	Ravulizumab (N = 58)		Eculizumab (N = 96)		OR 95 %-KI p-Wert	RR 95 %-KI p-Wert	RD 95 %-KI p-Wert
	n (%)	E	n (%)	E			
COVID-19	14 (24,1)	14	0 (0,0)	0	62,889 3,614; 1094,5 0,0045	0,759 0,634; 0,851 0,0002	-0,241 -0,366; -0,149 0,0000
Nasopharyngitis	3 (5,2)	3	20 (20,8)	46	0,235 0,071; 0,777 0,0176	1,198 1,057; 1,367 0,0029	0,157 0,047; 0,258 0,0020
Pharyngitis	0 (0,0)	0	10 (10,4)	13	0,070 0,004; 1,255 0,0710	1,116 1,044; 1,222 0,0016	0,104 0,039; 0,182 0,0008
Infektion der oberen Atemwege	5 (8,6)	5	28 (29,2)	45	0,247 0,092; 0,664 0,0056	0,296 0,122; 0,684 0,0075	-0,205 -0,319; -0,079 0,0005
Harnwegsinfektion	6 (10,3)	7	13 (13,5)	42	0,766 0,280; 2,092 0,6026	1,037 0,903; 1,169 0,5463	0,032 -0,086; 0,134 0,5471
Verletzungen; Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	12 (20,7)	18	31 (32,3)	50	0,559 0,261; 1,196 0,1340	0,641 0,354; 1,118 0,1333	-0,116 -0,250; 0,032 0,1045
Prellung	0 (0,0)	0	10 (10,4)	11	0,070 0,004; 1,255 0,0710	1,116 1,044; 1,222 0,0016	0,104 0,039; 0,182 0,0008
Untersuchungen	8 (13,8)	11	14 (14,6)	28	0,958 0,381; 2,410 0,9268	1,009 0,865; 1,150 0,8913	0,008 -0,118; 0,117 0,8914
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	5 (8,6)	5	11 (11,5)	12	0,764 0,260; 2,251 0,6256	1,032 0,907; 1,152 0,5630	0,028 -0,084; 0,124 0,5636
Skelettmuskulatur-; Bindegewebs- und	23 (39,7)	32	43 (44,8)	85	0,814 0,420; 1,578	0,885 0,592; 1,287	-0,051 -0,207; 0,111

Unerwünschtes Ereignis	Ravulizumab (N = 58)		Eculizumab (N = 96)		OR 95 %-KI p-Wert	RR 95 %-KI p-Wert	RD 95 %-KI p-Wert
	n (%)	E	n (%)	E			
Knochenerkrankungen					0,5427	0,5378	0,5304
Arthralgie	6 (10,3)	6	10 (10,4)	11	1,020 0,359; 2,898 0,9699	0,993 0,389; 2,485 0,9887	-0,001 -0,097; 0,115 0,9887
Rückenschmerzen	7 (12,1)	8	13 (13,5)	16	0,901 0,343; 2,364 0,8319	1,017 0,879; 1,151; 0,7894	0,015 -0,107; 0,120 0,7897
Schmerzen in den Extremitäten	2 (3,4)	2	10 (10,4)	12	0,364 0,087; 1,524 0,1668	1,078 0,974; 1,187 0,0797	0,070 -0,023; 0,154 0,0764
Erkrankungen des Nervensystems	17 (29,3)	43	45 (46,9)	178	0,477 0,239; 0,953 0,0360	0,625 0,391; 0,962 0,0421	-0,176 -0,322; -0,016 0,0253
Benommenheit	4 (6,9)	4	14 (14,6)	19	0,470 0,153; 1,440 0,1862	0,473 0,168; 1,284 0,1671	-0,077 -0,174; 0,033 0,1170
Kopfschmerzen	14 (24,1)	24	21 (21,9)	82	1,144 0,531; 2,465 0,7309	0,971 0,795; 1,154 0,7485	-0,023 -0,167; 0,110 0,7474
Psychiatrische Erkrankungen	6 (10,3)	10	12 (12,5)	15	0,837 0,303; 2,312 0,7313	1,025 0,893; 1,151 0,6799	0,022 -0,096; 0,122 0,6805
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	5 (8,6)	10	16 (16,7)	22	0,502 0,179; 1,409 0,1904	1,097 0,958; 1,243 0,1302	0,080 -0,036; 0,184 0,1287
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	2 (3,4)	2	10 (10,4)	15	0,364 0,087; 1,524 0,1668	1,078 0,974; 1,187 0,0797	0,070 -0,023; 0,154 0,0764
Erkrankungen der	9 (15,5)	10	23 (24,0)	63	0,600	1,111	0,084

Unerwünschtes Ereignis	Ravulizumab (N = 58)		Eculizumab (N = 96)		OR 95 %-KI p-Wert	RR 95 %-KI p-Wert	RD 95 %-KI p-Wert
	n (%)	E	n (%)	E			
Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					0,259; 1,392 0,2345	0,935; 1,303 0,1899	-0,052; 0,206 0,1905
Husten	3 (5,2)	3	11 (11,5)	12	0,469 0,134; 1,641 0,2360	1,071 0,958; 1,187 0,1516	0,063 -0,038; 0,152 0,1495
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	12 (20,7)	16	25 (26,0)	38	0,754 0,347; 1,639 0,4755	0,794 0,430; 1,426 0,4570	-0,054 -0,184; 0,091 0,4415
Gefäßerkrankungen	4 (6,9)	5	13 (13,5)	17	0,511 0,165; 1,579 0,2433	1,077 0,952; 1,206 0,1698	0,066 -0,043; 0,162 0,1683

Dargestellt sind alle UE, deren Beginn am oder nach dem Datum der ersten Dosis des Studienmedikaments liegt. Die UE und das Follow-up wurden entsprechend der maximalen Dauer der Nachbeobachtung in der Ravulizumab-Gruppe ausgewertet. Die OR wurde aus einem logistischen Regressionsmodell abgeleitet, bei dem die Behandlung die einzige Kovariable darstellte. Für die OR wurde die Firth's-Korrektur angewendet.

E: Anzahl der Ereignisse; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl an Patienten im Analyseset; n: Anzahl an Patienten; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.

In Tabelle 4-118 sind UE nach SOC und PT dargestellt, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten unter Therapie mit Ravulizumab oder Eculizumab während des Auswertungszeitraums auftraten. Im Folgenden ist die Gesamtzahl der UE beschrieben und die UE nach SOC und PT, die zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikant unterschiedlich waren.

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede für die Gesamtzahl der UE zwischen Ravulizumab und Eculizumab. Insgesamt traten bei 53 Patientinnen und Patienten (91,4 %), die Ravulizumab erhielten, 328 UE und bei 88 Patientinnen und Patienten (91,7 %) unter Eculizumab 1130 UE auf (OR = 0,934; 95 %-KI = [0,301; 2,901]; p = 0,9064 und RR = 0,997 95 %-KI = [0,880; 1,101]; p = 0,9506).

Innerhalb der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ wurden bei 4 Patientinnen und Patienten (6,9 %), die Ravulizumab erhielten, 4 UE und bei 19 Patientinnen und Patienten (19,8 %), die Eculizumab bekamen, 36 UE festgestellt (OR = 0,328; 95 %-KI = [0,110; 0,976]; p = 0,0452 und RR = 0,348; 95 %-KI = [0,127; 0,913]; p = 0,0444). Somit wurden bei statistisch signifikant weniger Patientinnen und Patienten der Ravulizumab-Gruppe Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems als im Vergleich zur Eculizumab-Gruppe diagnostiziert.

Diarrhoe erlitten innerhalb der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ 3 Patientinnen und Patienten (5,2 %) der Ravulizumab-Gruppe mit 3 UE. In der Eculizumab-Gruppe wurden bei 15 Patientinnen und Patienten (15,6 %) 22 Diarrhoe-Ereignisse mit festgestellt (OR = 0,332; 95 %-KI = [0,098; 1,121]; p = 0,0758 und RR = 1,124; 95 %-KI = [0,999; 1,262]; p = 0,0292). Bei 2 Patientinnen und Patienten (3,4 %) traten 2 UE mit PT „Übelkeit“ unter Ravulizumab und bei 14 Patientinnen und Patienten (14,6 %) unter Eculizumab 28 UE mit PT „Übelkeit“ auf (OR = 0,252; 95 %-KI = [0,062; 1,016]; p = 0,0527 und RR = 1,130; 95 %-KI = [1,016; 1,262]; p = 0,0123). Im OR zeigten sich somit keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Jedoch wurden anhand des RR bei statistisch signifikant weniger Patientinnen und Patienten der Ravulizumab-Gruppe Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts im Vergleich zur Eculizumab-Gruppe festgestellt.

In der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ erlitten 14 Patientinnen und Patienten (24,1 %) unter Ravulizumab jeweils eine COVID-19 Infektion. Da der Datenschnitt der Studie ECU-NMO-301 mit dem 31. Oktober 2018 zeitlich vor dem Beginn der COVID-19 Pandemie lag, wurden keine COVID-19-Infektionen unter Eculizumab erfasst. Es traten unter Ravulizumab bei 3 Patientinnen und Patienten (5,2 %) 3 UE von Nasopharyngitis und unter Eculizumab bei 20 Patientinnen und Patienten (20,8 %) 46 entsprechende UE (OR = 0,235; 95 %-KI = [0,071; 0,777]; p = 0,0176 und RR = 1,198; 95 %-KI = [1,057; 1,367]; p = 0,0029). In der Ravulizumab-Gruppe wurde kein UE von Pharyngitis festgestellt. In der Eculizumab-Gruppe traten bei 10 Patientinnen und Patienten (10,4 %) 13 UE von Pharyngitis auf (OR = 0,070; 95 %-KI = [0,004; 1,255]; p = 0,0710 und RR = 1,116; 95 %-KI = [1,044; 1,222]; p = 0,0016). Innerhalb der Ravulizumab-Gruppe traten bei 5 Patientinnen und Patienten (8,6 %) 5 Infektionen der oberen Atemwege auf. Es wurden 45 entsprechende UE in der Eculizumab-Gruppe bei 28 Patientinnen und Patienten (29,2 %) festgestellt (OR = 0,247;

95 %-KI = [0,092; 0,664]; p = 0,0056 und RR = 0,296; 95 %-KI = [0,122; 0,684]; p = 0,0075). Insgesamt zeigte sich unter Ravulizumab ein statistisch signifikant geringerer Patientenanteil mit Infektionen und parasitäre Erkrankungen im Vergleich zur Eculizumab-Gruppe.

In der Ravulizumab-Gruppe wurden keine UE des PT „Prellung“ in der SOC „Verletzungen; Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ festgestellt. In der Eculizumab-Gruppe wurden bei 10 Patientinnen und Patienten (10,4 %) 11 UE mit Prellungen festgestellt. (OR = 0,070; 95 %-KI = [0,004; 1,255]; p = 0,0710 und RR = 1,116; 95 %-KI = [1,044; 1,222]; p = 0,0016). Anhand des RR zeigte sich in der SOC „Verletzungen; Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ ein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich von Ravulizumab zu Eculizumab. Im OR zeigte sich der Unterschied weniger deutlich.

Innerhalb der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ wurden bei 17 Patientinnen und Patienten (29,3 %), die Ravulizumab erhielten, 43 UE und bei 45 Patientinnen und Patienten (46,9 %), die Eculizumab bekamen, 178 UE festgestellt (OR = 0,477; 95 %-KI = [0,239; 0,953]; p = 0,0360 und RR = 0,625; 95 %-KI = [0,391; 0,962]; p = 0,0421). Somit wurden bei statistisch signifikant weniger Patientinnen und Patienten der Ravulizumab-Gruppe Erkrankungen des Nervensystems als im Vergleich zur Eculizumab-Gruppe diagnostiziert.

Unerwünschte Ereignisse – Unerwünschte Ereignisse nach Schweregraden

Tabelle 4-119: Unerwünschte Ereignisse nach Schweregraden, die bei mindestens 10 % (nicht schwer) bzw. 5% (schwer) der Patientinnen und Patienten unter Therapie mit Ravulizumab und Eculizumab in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab) auftraten, nach SOC und PT

Unerwünschtes Ereignis	Ravulizumab (N = 58)		Eculizumab (N = 96)		OR 95 %-KI p-Wert	RR 95 %-KI p-Wert	RD 95 %-KI p-Wert
	n (%)	E	n (%)	E			
Milde UE	48 (82,8)	244	86 (89,6)	928	0,561 0,221; 1,423 0,2234	0,924 0,785; 1,048 0,2529	-0,068 -0,196; 0,040 0,2440
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3 (5,2)	3	15 (15,6)	29	0,332 0,098; 1,121 0,0758	0,331 0,105; 1,005 0,0700	-0,105 -0,200; 0,001 0,0265
Augenerkrankungen	4 (6,9)	5	19 (19,8)	30	0,328 0,110; 0,976 0,0452	1,161 1,017; 1,324 0,0162	0,129 0,014; 0,233 0,0141
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	19 (32,8)	27	35 (36,5)	104	0,855 0,430; 1,700 0,6555	1,058 0,823; 1,332 0,6369	0,037 -0,121; 0,186 0,6387
Diarrhoe	3 (5,2)	3	14 (14,6)	19	0,359 0,105; 1,222 0,1011	1,110 0,989; 1,243 0,0450	0,094 -0,010; 0,188 0,0421
Übelkeit	2 (3,4)	2	12 (12,5)	23	0,299 0,073; 1,225 0,0934	1,103 0,995; 1,224 0,0319	0,091 -0,004; 0,178 0,0288
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	13 (22,4)	30	20 (20,8)	75	1,107 0,505; 2,426 0,7992	0,980 0,808; 1,157 0,8185	-0,016 -0,158; 0,113 0,8180
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	25 (43,1)	43	62 (64,6)	231	0,420 0,216; 0,818 0,0108	1,606 1,125; 2,284 0,0081	0,215 0,052; 0,367 0,0082

Unerwünschtes Ereignis	Ravulizumab (N = 58)		Eculizumab (N = 96)		OR 95 %-KI p-Wert	RR 95 %-KI p-Wert	RD 95 %-KI p-Wert
	n (%)	E	n (%)	E			
COVID-19	11 (19,0)	11	0 (0,0)	0	46,713 2,655; 821,90 0,0086	0,810 0,691; 0,891 0,0009	-0,190 -0,309; -0,109 0,0002
Nasopharyngitis	2 (3,4)	2	16 (16,7)	39	0,216 0,054; 0,862 0,0300	1,159 1,039; 1,302 0,0046	0,132 0,033; 0,226 0,0033
Infektion der oberen Atemwege	2 (3,4)	2	26 (27,1)	41	0,118 0,030; 0,456 0,0020	1,324 1,165; 1,535 0,0000	0,236 0,129; 0,340 0,0000
Harnwegsinfektion	3 (5,2)	4	12 (12,5)	35	0,426 0,123; 1,477 0,1786	1,084 0,968; 1,205 0,1027	0,073 -0,029; 0,164 0,1000
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	5 (8,6)	7	25 (26,0)	37	0,288 0,107; 0,780 0,0143	1,236 1,064; 1,439 0,0036	0,174 0,050; 0,286 0,0027
Untersuchungen	8 (13,8)	11	13 (13,5)	21	1,041 0,409; 2,647 0,9327	0,997 0,856; 1,132 0,9649	-0,003 -0,128; 0,105 0,9649
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (1,7)	1	11 (11,5)	12	0,194 0,034; 1,114 0,0659	1,110 1,015; 1,223 0,0102	0,097 0,013; 0,180 0,0080
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	15 (25,9)	22	36 (37,5)	65	0,591 0,289; 1,208 0,1493	1,186 0,943; 1,474 0,1231	0,116 -0,039; 0,258 0,1247
Erkrankungen des Nervensystems	15 (25,9)	36	37 (38,5)	156	0,565 0,277; 1,155 0,1177	0,671 0,400; 1,087 0,1205	-0,127 -0,269; 0,029 0,0952
Benommenheit	3 (5,2)	3	13 (13,5)	17	0,390 0,114; 1,339	0,382 0,119; 1,179	-0,084 -0,176; 0,020

Unerwünschtes Ereignis	Ravulizumab (N = 58)		Eculizumab (N = 96)		OR 95 %-KI p-Wert	RR 95 %-KI p-Wert	RD 95 %-KI p-Wert
	n (%)	E	n (%)	E			
					0,1346	0,1197	0,0655
Kopfschmerzen	11 (19,0)	19	19 (19,8)	77	0,962 0,424; 2,183 0,9266	1,010 0,844; 1,181 0,8997	0,008 -0,130; 0,132 0,8998
Psychiatrische Erkrankungen	5 (8,6)	5	11 (11,5)	13	0,764 0,260; 2,251 0,6256	1,032 0,907; 1,152 0,5630	0,028 -0,084; 0,124 0,5636
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	4 (6,9)	9	14 (14,6)	17	0,470 0,153; 1,440 0,1862	1,090 0,962; 1,224 0,1190	0,077 -0,033; 0,174 0,1170
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	2 (3,4)	2	10 (10,4)	15	0,364 0,087; 1,524 0,1668	1,078 0,974; 1,187 0,0797	0,070 -0,023; 0,154 0,0764
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	8 (13,8)	9	20 (20,8)	59	0,628 0,260; 1,517 0,3011	1,089 0,926; 1,262 0,2506	0,070 -0,061; 0,187 0,2514
Husten	3 (5,2)	3	10 (10,4)	11	0,520 0,147; 1,842 0,3105	1,059 0,948; 1,169 0,2200	0,052 -0,048; 0,140 0,2187
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	9 (15,5)	13	24 (25,0)	35	0,568 0,246; 1,313 0,1857	0,621 0,309; 1,205 0,1776	-0,095 -0,217; 0,042 0,1440
Moderate UE	29 (50,0)	71	59 (61,5)	175	0,630 0,326; 1,218 0,1696	0,814 0,590; 1,085 0,1808	-0,115 -0,272; 0,047 0,1640
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	4 (6,9)	5	14 (14,6)	18	0,470 0,153; 1,440 0,1862	1,090 0,962; 1,224 0,1190	0,077 -0,033; 0,174 0,1170
Infektionen und parasitäre	16 (27,6)	18	27 (28,1)	49	0,981	0,981	-0,005

Unerwünschtes Ereignis	Ravulizumab (N = 58)		Eculizumab (N = 96)		OR 95 %-KI p-Wert	RR 95 %-KI p-Wert	RD 95 %-KI p-Wert
	n (%)	E	n (%)	E			
Erkrankungen					0,475; 2,026 0,9585	0,575; 1,635 0,9425	-0,146; 0,146 0,9423
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	7 (12,1)	10	7 (7,3)	9	1,738 0,593; 5,097 0,3140	1,655 0,629; 4,313 0,3212	0,048 -0,045; 0,164 0,3426
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	7 (12,1)	8	13 (13,5)	17	0,901 0,343; 2,364 0,8319	0,891 0,381; 2,033 0,7928	-0,015 -0,120; 0,107 0,7897
Nicht-schwere UE	53 (91,4)	315	88 (91,7)	1103	0,934 0,301; 2,901 0,9064	0,997 0,880; 1,101 0,9506	-0,003 -0,112; 0,086 0,9506
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	4 (6,9)	4	19 (19,8)	36	0,328 0,110; 0,976 0,0452	0,348 0,127; 0,913 0,0444	-0,129 -0,233; -0,014 0,0141
Augenerkrankungen	6 (10,3)	9	19 (19,8)	45	0,492 0,188; 1,287 0,1484	1,118 0,965; 1,283 0,0992	0,094 -0,029; 0,204 0,0976
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	22 (37,9)	32	39 (40,6)	122	0,897 0,460; 1,751 0,7508	1,045 0,793; 1,348 0,7385	0,027 -0,134; 0,181 0,7397
Diarrhoe	3 (5,2)	3	15 (15,6)	22	0,332 0,098; 1,121 0,0758	1,124 0,999; 1,262 0,0292	0,105 -0,001; 0,200 0,0265
Übelkeit	2 (3,4)	2	14 (14,6)	28	0,252 0,062; 1,016 0,0527	1,130 1,016; 1,262 0,0123	0,111 0,014; 0,202 0,0101
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	17 (29,3)	35	25 (26,0)	83	1,182 0,573; 2,438 0,6502	0,956 0,764; 1,163 0,6638	-0,033 -0,184; 0,109 0,6617

Unerwünschtes Ereignis	Ravulizumab (N = 58)		Eculizumab (N = 96)		OR 95 %-KI p-Wert	RR 95 %-KI p-Wert	RD 95 %-KI p-Wert
	n (%)	E	n (%)	E			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	36 (62,1)	61	72 (75,0)	280	0,548 0,272; 1,106 0,0933	0,828 0,641; 1,029 0,1098	-0,129 -0,282; 0,020 0,0954
COVID-19	14 (24,1)	14	0 (0,0)	0	62,889 3,614; 1094,5 0,0045	0,759 0,634; 0,851 0,0002	-0,241 -0,366; -0,149 0,0000
Nasopharyngitis	3 (5,2)	3	20 (20,8)	46	0,235 0,071; 0,777 0,0176	1,198 1,057; 1,367 0,0029	0,157 0,047; 0,258 0,0020
Pharyngitis	0 (0,0)	0	10 (10,4)	13	0,070 0,004; 1,255 0,0710	1,116 1,044; 1,222 0,0016	0,104 0,039; 0,182 0,0008
Infektion der oberen Atemwege	4 (6,9)	4	28 (29,2)	45	0,198 0,068; 0,575 0,0029	0,236 0,089; 0,599 0,0045	-0,223 -0,333; -0,101 0,0001
Harnwegsinfektion	6 (10,3)	7	13 (13,5)	42	0,766 0,280; 2,092 0,6026	1,037 0,903; 1,169 0,5463	0,032 -0,086; 0,134 0,5471
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	11 (19,0)	17	30 (31,3)	46	0,528 0,242; 1,151 0,1081	0,607 0,327; 1,087 0,1081	-0,123 -0,254; 0,023 0,0789
Prellung	0 (0,0)	0	10 (10,4)	11	0,070 0,004; 1,255 0,0710	1,116 1,044; 1,222 0,0016	0,104 0,039; 0,182 0,0008
Untersuchungen	8 (13,8)	11	14 (14,6)	28	0,958 0,381; 2,410 0,9268	1,009 0,865; 1,150 0,8913	0,008 -0,118; 0,117 0,8914
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	5 (8,6)	5	11 (11,5)	12	0,764 0,260; 2,251	1,032 0,907; 1,152	0,028 -0,084; 0,124

Unerwünschtes Ereignis	Ravulizumab (N = 58)		Eculizumab (N = 96)		OR 95 %-KI p-Wert	RR 95 %-KI p-Wert	RD 95 %-KI p-Wert
	n (%)	E	n (%)	E			
					0,6256	0,5630	0,5636
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	22 (37,9)	30	43 (44,8)	82	0,758 0,390; 1,475 0,4147	0,847 0,560; 1,242 0,4119	-0,069 -0,223; 0,093 0,3996
Arthralgie	6 (10,3)	6	10 (10,4)	11	1,020 0,359; 2,898 0,9699	0,993 0,389; 2,485 0,9887	-0,001 -0,097; 0,115 0,9887
Rückenschmerzen	6 (10,3)	7	13 (13,5)	15	0,766 0,280; 2,092 0,6026	1,037 0,903; 1,169 0,5463	0,032 -0,086; 0,134 0,5471
Erkrankungen des Nervensystems	17 (29,3)	42	43 (44,8)	174	0,519 0,259; 1,036 0,0630	0,654 0,407; 1,012 0,0691	-0,155 -0,301; 0,005 0,0483
Benommenheit	3 (5,2)	3	14 (14,6)	19	0,359 0,105; 1,222 0,1011	0,355 0,111; 1,085 0,0914	-0,094 -0,188; 0,010 0,0421
Kopfschmerzen	14 (24,1)	24	21 (21,9)	80	1,144 0,531; 2,465 0,7309	0,971 0,795; 1,154 0,7485	-0,023 -0,167; 0,110 0,7474
Psychiatrische Erkrankungen	6 (10,3)	9	12 (12,5)	15	0,837 0,303; 2,312 0,7313	1,025 0,893; 1,151 0,6799	0,022 -0,096; 0,122 0,6805
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	4 (6,9)	9	16 (16,7)	22	0,403 0,133; 1,218 0,1071	1,117 0,983; 1,263 0,0558	0,098 -0,014; 0,198 0,0532
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	2 (3,4)	2	10 (10,4)	15	0,364 0,087; 1,524 0,1668	1,078 0,974; 1,187 0,0797	0,070 -0,023; 0,154 0,0764
Erkrankungen der Atemwege,	9 (15,5)	10	23 (24,0)	62	0,600	1,111	0,084

Unerwünschtes Ereignis	Ravulizumab (N = 58)		Eculizumab (N = 96)		OR 95 %-KI p-Wert	RR 95 %-KI p-Wert	RD 95 %-KI p-Wert
	n (%)	E	n (%)	E			
des Brustraums und Mediastinums					0,259; 1,392 0,2345	0,935; 1,303 0,1899	-0,052; 0,206 0,1905
Husten	3 (5,2)	3	11 (11,5)	12	0,469 0,134; 1,641 0,2360	1,071 0,958; 1,187 0,1516	0,063 -0,038; 0,152 0,1495
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	12 (20,7)	16	25 (26,0)	38	0,754 0,347; 1,639 0,4755	0,794 0,430; 1,426 0,4570	-0,054 -0,184; 0,091 0,4415
Gefäßerkrankungen	4 (6,9)	5	13 (13,5)	17	0,511 0,165; 1,579 0,2433	1,077 0,952; 1,206 0,1698	0,066 -0,043; 0,162 0,1683
Schwere UE	9 (15,5)	13	15 (15,6)	24	1,009 0,415; 2,452 0,9838	0,993 0,466; 2,069 0,9857	-0,001 -0,115; 0,129 0,9857
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5 (8,6)	5	5 (5,2)	7	1,711 0,496; 5,897 0,3952	1,655 0,528; 5,144 0,4089	0,034 -0,047; 0,140 0,4304

Dargestellt sind alle UE, deren Beginn am oder nach dem Datum der ersten Dosis des Studienmedikaments liegt. Die UE und das Follow-up wurden entsprechend der maximalen Dauer der Nachbeobachtung in der Ravulizumab-Gruppe ausgewertet. Die OR wurde aus einem logistischen Regressionsmodell abgeleitet, bei dem die Behandlung die einzige Kovariable darstellte. Für die OR wurde die Firth's-Korrektur angewendet.

E: Anzahl der Ereignisse; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl an Patienten im Analyseset; n: Anzahl an Patienten; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.

In Tabelle 4-119 sind UE nach Schweregraden, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten unter Therapie mit Ravulizumab oder Eculizumab während des Auswertungszeitraums auftraten, nach SOC und PT dargestellt. Im Folgenden ist die Gesamtzahl der UE nach Schweregraden beschrieben und die UE nach SOC und PT, die zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikant unterschiedlich waren.

Bei 48 Patientinnen und Patienten (82,8 %) unter Ravulizumab-Behandlung wurden insgesamt 244 milde UE festgestellt. Unter Eculizumab-Behandlung wurden bei 86 Patientinnen und Patienten (89,6 %) insgesamt 928 milde UE festgestellt (OR = 0,561; 95 %-KI = [0,221; 1,423]; p = 0,2234 und RR = 0,924; 95 %-KI = [0,785; 1,048]; p = 0,2529) und deutete somit nicht auf einen Unterschied zwischen beiden Behandlungen bezüglich milder UE hin.

In der SOC „Augenerkrankungen“ traten bei 4 Patientinnen und Patienten (6,9 %) der Ravulizumab-Gruppe 5 milde UE und in der Eculizumab-Gruppe bei 19 Patientinnen und Patienten (19,8 %) 30 milde UE auf (OR = 0,328; 95 %-KI = [0,110; 0,976]; p = 0,0452 und RR = 1,161; 95 %-KI = [1,017; 1,324]; p = 0,0162). Anhand der OR und des RR konnten bei statistisch weniger Patientinnen und Patienten unter Ravulizumab-Therapie Augenerkrankungen festgestellt werden als unter der Eculizumab-Therapie.

Innerhalb der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ erlitten 3 Patientinnen und Patienten (5,2 %), die Ravulizumab erhielten, 3 milde UE von Diarrhoe. In der Eculizumab-Gruppe wurden 19 milde UE von Diarrhoe bei 14 Patientinnen und Patienten (14,6 %) festgestellt (OR = 0,359; 95 %-KI = [0,105; 1,222]; p = 0,1011 und RR = 1,110; 95 %-KI = [0,989; 1,243]; p = 0,0450). Es traten bei 2 Patientinnen und Patienten (3,4 %) unter Ravulizumab 2 milde UE mit PT „Übelkeit“ und bei 12 Patientinnen und Patienten (12,5 %) unter Eculizumab 23 milde UE mit PT „Übelkeit“ auf (OR = 0,299; 95 %-KI = [0,073; 1,225]; p = 0,0934 und RR = 1,103; 95 %-KI = [0,995; 1,224]; p = 0,0319). Es konnten demnach anhand des RR bei statistisch signifikant weniger Patientinnen und Patienten der Ravulizumab-Gruppe Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts als im Vergleich zur Eculizumab-Gruppe festgestellt werden.

Innerhalb der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ wurden bei 25 Patientinnen und Patienten (43,1 %) in der Ravulizumab-Gruppe insgesamt 43 milde UE und in der Eculizumab-Gruppe bei 62 Patientinnen und Patienten (64,6 %) insgesamt 231 milde UE festgestellt (OR = 0,420; 95 %-KI = [0,216; 0,818]; p = 0,0108 und RR = 1,606; 95 %-KI = [1,125; 2,284]; p = 0,0081). In der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ erlitten 11 Patientinnen und Patienten (19,0 %) unter Ravulizumab jeweils eine COVID-19 Infektion. Da der Datenschnitt der Studie ECU-NMO-301 mit dem 31. Oktober 2018 zeitlich vor dem Beginn der COVID-19 Pandemie lag, wurden wie oben erwähnt keine COVID-19-Infektionen unter Eculizumab erfasst. Es traten unter Ravulizumab bei 2 Patientinnen und Patienten (3,4 %) 2 milde UE von Nasopharyngitis und unter Eculizumab bei 16 Patientinnen und Patienten (16,7 %) 39 entsprechende UE auf (OR = 0,216; 95 %-KI = [0,054; 0,862]; p = 0,0300 und RR = 1,159; 95 %-KI = [1,039; 1,302]; p = 0,0046). Bei 2 Patientinnen und Patienten (3,4 %) traten in der Ravulizumab-Gruppe 2 milde Infektionen der oberen Atemwege auf. Es wurden in der Eculizumab-Gruppe bei 26 Patientinnen und Patienten (27,1 %) 41 entsprechende UE

festgestellt (OR = 0,118; 95 %-KI = [0,030; 0,456]; p = 0,0020 und RR = 1,324; 95 %-KI = [1,165; 1,535]; p = 0,0000). Insgesamt zeigte sich unter Ravulizumab ein statistisch signifikant geringerer Patientenanteil mit Infektionen und parasitären Erkrankungen im Vergleich zur Eculizumab-Gruppe.

Bei 5 Patientinnen und Patienten (8,6 %) unter Ravulizumab-Behandlung traten 7 milde UE in der SOC „Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ auf. Unter Eculizumab-Behandlung wurden bei 25 Patientinnen und Patienten (26,0 %) 37 entsprechende milde UE festgestellt (OR = 0,288; 95 %-KI = [0,107; 0,780]; p = 0,0143 und RR = 1,236; 95 %-KI = [1,064; 1,439]; p = 0,0036). Somit konnten anhand der OR und des RR bei statistisch weniger Patientinnen und Patienten unter Ravulizumab Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen gezeigt werden.

Innerhalb der SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ wurde bei einer Patientin oder einem Patienten (1,7 %) in der Ravulizumab-Gruppe ein mildes UE und in der Eculizumab-Gruppe bei 11 Patientinnen und Patienten (11,5 %) 12 milde UE festgestellt (OR = 0,194; 95 %-KI = [0,034; 1,114]; p = 0,0659 und RR = 1,110; 95 %-KI = [1,015; 1,223]; p = 0,0102). Somit konnte anhand des RR ein statistisch geringerer Patientenanteil unter Ravulizumab mit Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen im Vergleich zur Eculizumab-Gruppe gezeigt werden.

Insgesamt traten bei 53 Patientinnen und Patienten (91,4 %) unter Ravulizumab 315 nicht-schwere UE und bei 88 Patientinnen und Patienten (91,7 %) unter Eculizumab 1103 nicht-schwere UE auf (OR = 0,934; (95 %-KI = [0,301; 2,901]; p = 0,9064 und RR = 0,997 (95 %-KI = [0,880; 1,101]; p = 0,9506). Sowohl die OR als auch das RR zeigten damit keinen signifikanten Unterschied für die Gesamtzahl der nicht-schweren UE.

Bei 4 Patientinnen und Patienten (6,9 %) traten unter Ravulizumab-Therapie 4 nicht-schwere UE in der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ auf. Unter Eculizumab-Therapie traten bei 19 Patientinnen und Patienten (19,8 %) 36 entsprechende nicht-schwere UE auf (OR = 0,328; 95 %-KI = [0,110, 0,976]; p = 0,0452 und RR = 0,348; 95 %-KI = [0,127; 0,913]; p = 0,0444). Somit zeigten beide Parameter einen statistisch geringeren Patientenanteil mit Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems unter Ravulizumab-Behandlung im Vergleich zur Eculizumab-Behandlung.

Innerhalb der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ erlitten 3 Patientinnen und Patienten (5,2 %), die Ravulizumab erhielten, 3 nicht-schwere UE von Diarrhoe. In der Eculizumab-Gruppe wurden bei 15 Patientinnen und Patienten (15,6 %) 22 nicht-schwere UE von Diarrhoe festgestellt (OR = 0,332; 95 %-KI = [0,098; 1,121]; p = 0,0758 und RR = 1,124; 95 %-KI = [0,999; 1,262]; p = 0,0292). Es traten bei 2 Patientinnen und Patienten (3,4 %) unter Ravulizumab 2 nicht-schwere UE mit PT „Übelkeit“ und bei 14 Patientinnen und Patienten (14,6 %) unter Eculizumab 28 nicht-schwere UE mit PT „Übelkeit“ auf (OR = 0,252; 95 %-KI = [0,062; 1,016]; p = 0,0527 und RR = 1,130; 95 %-KI = [1,016; 1,262]; p = 0,0123). Somit konnten anhand des RR bei statistisch signifikant weniger Patientinnen und Patienten der Ravulizumab-Gruppe Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts als im Vergleich zur Eculizumab-Gruppe festgestellt werden.

Es traten unter Ravulizumab bei 3 Patientinnen und Patienten (5,2 %) 3 nicht-schwere UE von Nasopharyngitis und unter Eculizumab bei 20 Patientinnen und Patienten (20,8 %) 46 entsprechende UE auf (OR = 0,235; 95 %-KI = [0,071; 0,777]; p = 0,0176 und RR = 1,198 95 %-KI = [1,057; 1,367]; p = 0,0029). In der Ravulizumab-Gruppe wurde kein nicht-schweres UE von Pharyngitis festgestellt. In der Eculizumab-Gruppe traten bei 10 Patientinnen und Patienten (10,4 %) 13 nicht-schwere UE von Pharyngitis auf (OR = 0,070; 95 %-KI = [0,004; 1,255]; p = 0,0710 und RR = 1,116; 95 %-KI = [1,044; 1,222]; p = 0,0016). Bei 4 Patientinnen und Patienten (6,9 %) traten innerhalb der Ravulizumab-Gruppe 4 nicht-schwere Infektionen der oberen Atemwege auf. Es wurden bei 28 Patientinnen und Patienten (29,2 %) 45 entsprechende UE in der Eculizumab-Gruppe festgestellt (OR = 0,198; 95 %-KI = [0,068; 0,575]; p = 0,0029 und RR = 0,236; 95 %-KI = [0,089; 0,599]; p = 0,0045). Insgesamt zeigte sich unter Ravulizumab ein statistisch signifikant geringerer Patientenanteil mit Infektionen und parasitäre Erkrankungen im Vergleich zur Eculizumab-Gruppe.

Während in der Ravulizumab-Gruppe keine nicht-schweren Prellungen in der SOC „Verletzungen; Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ festgestellt wurden, traten in der Eculizumab-Gruppe 11 Prellungen bei 10 Patientinnen und Patienten (10,4 %) auf (OR = 0,070; 95 %-KI = [0,004; 1,255]; p = 0,0710 und RR = 1,116; 95 %-KI = [1,044; 1,222]; p = 0,0016). Anhand des RR ergab sich in der SOC „Verletzungen; Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ ein statistisch signifikanter Vorteil von Ravulizumab im Vergleich zur Behandlung mit Eculizumab.

Unerwünschte Ereignisse – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten auftraten

Tabelle 4-120: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten unter Therapie mit Ravulizumab sowie Eculizumab während des Auswertungszeitraums in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab) auftraten, nach SOC und PT

Unerwünschtes Ereignis	Ravulizumab (N = 58)		Eculizumab (N = 96)		OR 95 %-KI p-Wert	RR 95 %-KI p-Wert	RD 95 %-KI p-Wert
	n (%)	E	n (%)	E			
Schwerwiegende UE	8 (13,8)	8	28 (29,2)	47	0,405 0,172; 0,951 0,0379	0,473 0,230; 0,933 0,0401	-0,154 -0,276; -0,017 0,0177
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5 (8,6)	5	9 (9,4)	13	0,947 0,311; 2,879 0,9234	0,920 0,333; 2,481 0,8748	-0,008 -0,099; 0,103 0,8735
Erkrankungen des Nervensystems	0 (0,0)	0	6 (6,3)	6	0,119 0,006; 2,205 0,1530	1,067 0,998; 1,149 0,0143	0,063 -0,001; 0,130 0,0114
NMOSD	0 (0,0)	0	6 (6,3)	6	0,119 0,006; 2,205 0,1530	1,067 0,998; 1,149 0,0143	0,063 -0,001; 0,130 0,0114

Dargestellt sind alle UE, deren Beginn am oder nach dem Datum der ersten Dosis des Studienmedikaments liegt. Die SUE und das Follow-up wurden entsprechend der maximalen Dauer der Nachbeobachtung in der Ravulizumab-Gruppe ausgewertet. Die OR wurde aus einem logistischen Regressionsmodell abgeleitet, bei dem die Behandlung die einzige Kovariable darstellte. Für die OR wurde die Firth's-Korrektur angewendet.

E: Anzahl der Ereignisse; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl an Patienten im Analyseset; n: Anzahl an Patienten; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.

In Tabelle 4-120 sind SUE nach SOC und PT dargestellt, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten unter Therapie mit Ravulizumab oder Eculizumab während des Auswertungszeitraums auftraten.

Insgesamt erlitten 8 Patientinnen und Patienten (13,8 %) unter Ravulizumab-Therapie 8 SUE. Unter Eculizumab-Therapie wurden bei 28 Patientinnen und Patienten (29,2 %) insgesamt 47 SUE bei festgestellt (OR = 0,405; 95 %-KI = [0,172; 0,951]; p = 0,0379 und RR = 0,473 95 %-KI = [0,230; 0,933]; p = 0,0401), sodass statistisch signifikant weniger SUE unter Ravulizumab-Behandlung auftraten. Anhand der OR und des RR konnte eine statistisch signifikante geringere Anzahl an Patienten mit SUE unter Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab festgestellt werden.

Innerhalb der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ erlitten keine Patientinnen oder Patienten, die Ravulizumab erhielten, einen NMOSD-Schub. In der Eculizumab-Gruppe wurden bei 6 Patientinnen und Patienten (6,3 %) 6 UE NMOSD-Schübe festgestellt (OR = 0,119; 95 %-KI = [0,006; 2,205]; p = 0,1530 und RR = 1,067; 95 %-KI = [0,998; 1,149]; p = 0,0143). Somit konnten anhand des RR bei statistisch signifikant weniger Patientinnen und Patienten der Ravulizumab-Gruppe Erkrankungen des Nervensystems als im Vergleich zur Eculizumab-Gruppe festgestellt werden.

Unerwünschte Ereignisse – Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten

Tabelle 4-121: Unerwünschte Ereignisse (UE) die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten unter Therapie mit Ravulizumab sowie Eculizumab während des Auswertungszeitraums in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab) auftraten und zum Abbruch der Studienmedikation führten, nach SOC und PT

Unerwünschtes Ereignis	**Ravulizumab (N = 58)**		**Eculizumab (N = 96)**		**OR 95 %-KI p-Wert**	**RR 95 %-KI p-Wert**	**RD 95 %-KI p-Wert**
	n (%)	**E**	**n (%)**	**E**			
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten	1 (1,7)	3	0 (0,0)	0	5,035 0,198; 128,13 0,3277	0,983 0,908; 1,023 0,3173	-0,017 -0,092; 0,022 0,3131
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (1,7)	3	0 (0,0)	0	n.b.	n.b.	n.b.
Bronchitis	1 (1,7)	1	0 (0,0)	0	n.b.	n.b.	n.b.
Meningokokken-Enzephalitis	1 (1,7)	1	0 (0,0)	0	n.b.	n.b.	n.b.
Stenotrophomas Infektion	1 (1,7)	1	0 (0,0)	0	n.b.	n.b.	n.b.

Dargestellt sind alle UE, deren Beginn am oder nach dem Datum der ersten Dosis des Studienmedikaments liegt. Die UE und das Follow-up wurden entsprechend der maximalen Dauer der Nachbeobachtung in der Ravulizumab-Gruppe ausgewertet. Die OR wurde aus einem logistischen Regressionsmodell abgeleitet, bei dem die Behandlung die einzige Kovariable darstellte. Für die OR wurde die Firth's-Korrektur angewendet.

E: Anzahl der Ereignisse; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl an Patienten im Analyseset; n: Anzahl an Patienten; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Die Tabelle 4-121 zeigt die UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10% der Patientinnen und Patienten unter Therapie mit Ravulizumab oder Eculizumab während des Auswertungszeitraums auftraten und zum Abbruch der Studienmedikation führten. Im Folgenden ist die Gesamtzahl der UE beschrieben, die zum Abbruch der Studienmedikation führten und die SUE nach SOC und PT, die zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikant unterschiedlich waren und zum Abbruch der Studienmedikation führten.

Unter Ravulizumab-Behandlung traten bei einer Patientin oder einem Patienten (1,7 %) 3 UE auf, die zum Abbruch der Studienmedikation führten (siehe oben). Unter Eculizumab-Behandlung wurde kein UE festgestellt, welches zum Abbruch der Studienmedikation führte (OR = 5,035; 95 %-KI = [0,198; 128,13]; p = 0,3277 und RR = 0,983; 95 %-KI = [0,908; 1,023]; p = 0,3173). Insgesamt lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen vor.

Unerwünschte Ereignisse – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Tabelle 4-122: Unerwünschte Ereignisse (UE) von besonderem Interesse (AESI), die unter der Therapie mit Ravulizumab sowie Eculizumab während des Auswertungszeitraums in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab) auftraten nach SOC und PT

Unerwünschtes Ereignis	**Ravulizumab (N = 58)**		**Eculizumab (N = 96)**		**OR 95 %-KI p-Wert**	**RR 95 %-KI p-Wert**	**RD 95 %-KI p-Wert**
	n (%)	**E**	**n (%)**	**E**			
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)	2 (3,4)	2	0 (0,0)	0	–	–	–
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (3,4)	2	0 (0,0)	0	–	–	–
Meningokokken-Enzephalitis	1 (1,7)	1	0 (0,0)	0	–	–	–
Meningokokken-Sepsis	1 (1,7)	1	0 (0,0)	0	–	–	–

Dargestellt sind alle UE, deren Beginn am oder nach dem Datum der ersten Dosis des Studienmedikaments liegt. Die UE und das Follow-up wurden entsprechend der maximalen Dauer der Nachbeobachtung in der Ravulizumab-Gruppe ausgewertet. Die OR wurde aus einem logistischen Regressionsmodell abgeleitet, bei dem die Behandlung die einzige Kovariable darstellte. Für die OR wurde die Firth's-Korrektur angewendet.

AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; E: Anzahl der Ereignisse; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl an Patienten im Analyseset; n: Anzahl an Patienten; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.

Die Tabelle 4-122 zeigt die UE von besonderem Interesse nach SOC und PT, die bei den Patientinnen und Patienten unter Therapie mit Ravulizumab oder Eculizumab während des Auswertungszeitraums auftraten.

Innerhalb der Ravulizumab-Gruppe traten bei 2 Patientinnen oder Patienten (3,4 %) 2 UE von besonderem Interesse auf, welche beide der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ zuzuordnen sind. Dabei erkrankte eine Patientin oder ein Patient (1,2 %) an einer Meningokokken-Enzephalitis und eine Patientin oder ein Patient (1,2 %) an einer Meningokokken-Sepsis. Unter Therapie mit Eculizumab traten bei keinen der Patientinnen und Patienten UE von besonderem Interesse auf.

Suizidalität – Patientenanteil mit Suizidgedanken anhand der C-SSRS

Tabelle 4-123: Suizidalität: Patientenanteil mit suizidalen Gedanken oder Verhalten der Patientinnen und Patienten unter Therapie mit Ravulizumab und Eculizumab in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab)

Unerwünschtes Ereignis	Ravulizumab (N = 58)	Eculizumab (N = 96)	OR 95 %-KI p-Wert	RR 95 %-KI p-Wert	RD 95 %-KI p-Wert
	n (%)	n (%)			
Anzahl der Patienten mit mindestens einer C-SSRS-Bewertung	58 (100,0)	95 (99,0)	–	–	–
Suizidale Gedanken (1-5) [a]	1 (1,7)	9 (9,5)	0,168 0,021; 1,359 0,0944	0,182 0,024; 1,400 0,1016	-0,077 -0,145; -0,010 0,0250
1. Wunsch, tot zu sein	1 (1,7)	9 (9,5)	0,168 0,021; 1,359 0,0944	0,182 0,024; 1,400 0,1016	-0,077 -0,145; -0,010 0,0250
2. Unspezifische aktive Suizidgedanken	1 (1,7)	5 (5,3)	0,316 0,036; 2,773 0,2985	0,328 0,039; 2,735 0,3027	-0,035 -0,091; 0,021) 0,2157
3. Aktive Suizidgedanken mit Überlegungen zur Methode (nicht zu einem Plan), aber ohne Vorsatz zu handeln	1 (1,7)	4 (4,2)	0,399 0,044; 3,661 0,4166	0,409 0,047; 3,575 0,4193	-0,025 -0,077; 0,028 0,3530
4. Aktive Suizidgedanken mit einem gewissen Vorsatz zu handeln, aber ohne spezifischen Plan	1 (1,7)	0 (0,0)	4,981 0,196; 126,74 0,3309	4,897 0,203; 118,24 0,3281	0,017 -0,016; 0,051 0,3131
5. Aktive	0 (0,0)	0 (0,0)	–	–	–

Unerwünschtes Ereignis	Ravulizumab (N = 58)	Eculizumab (N = 96)	OR 95 %-KI p-Wert	RR 95 %-KI p-Wert	RD 95 %-KI p-Wert
	n (%)	n (%)			
Suizidgedanken mit spezifischem Plan und Vorsatz					
Suizidales Verhalten (6-10) [b]	0 (0,0)	0 (0,0)	–	–	–
6. Vorbereitende Handlungen oder Verhalten	0 (0,0)	0 (0,0)	–	–	–
7. Abgebrochener Suizidversuch	0 (0,0)	0 (0,0)	–	–	–
8. Unterbrochener Suizidversuch	0 (0,0)	0 (0,0)	–	–	–
9. Nicht-tödlicher Suizidversuch	0 (0,0)	0 (0,0)	–	–	–
10. Vollendeter Suizid	0 (0,0)	0 (0,0)	–	–	–
Suizidale Gedanken oder Verhalten (1-10) [c]	1 (1,7)	9 (9,5)	0,168 0,021; 1,359 0,0944	0,182 0,024; 1,400 0,1016	-0,077 -0,145; -0,010 0,0250
Selbstverletzendes Verhalten ohne Suizidabsicht	0 (0,0)	0 (0,0)	–	–	–

n und (%) beziehen sich auf die Anzahl und den Prozentsatz der Patientinnen und Patienten, bei denen das Ereignis mindestens einmal auftrat, unter den Patientinnen und Patienten, die mindestens eine C-SSRS-Bewertung nach der Basislinie während der Behandlung hatten.

Die OR wurde unter Verwendung der Behandlungs als Kovariable berechnet. Es werden die Wald-Konfidenzintervalle und p-Werte angegeben. Im Falle von 0 Ereignissen in einem behandlungsarm wurde die Firth-Korrektur für die OR und modifizierte Wald-Berechnungen für das RR angewandt

a: Für den zusammengesetzten Endpunkt der suizidalen Gedanken (1-5) beziehen sich n und (%) auf die Anzahl und den Prozentsatz der Patienten, die mindestens einmal während der Behandlung eines der fünf Ereignisse mit Suizidgedanken erlebten.

b: Für den zusammengesetzten Endpunkt der suizidales Verhalten (6-10) beziehen sich n und (%) auf die Anzahl und den Prozentsatz der Patienten, die mindestens einmal während der Behandlung eines der fünf suizidalen Ereignisse erlebten.

c: Für den zusammengesetzten Endpunkt der suizidalen Gedanken oder des suizidalen Verhaltens (1-10) beziehen sich n und (%) auf die Anzahl und den

Unerwünschtes Ereignis	Ravulizumab (N = 58)	Eculizumab (N = 96)	OR 95 %-KI p-Wert	RR 95 %-KI p-Wert	RD 95 %-KI p-Wert
	n (%)	n (%)			
Prozentsatz der Patienten, die mindestens einmal während der Behandlung einen der zehn Fälle von Suizidgedanken oder suizidalem Verhalten erlebt haben. C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; 95 %-KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl an Patienten im Analyseset; n: Anzahl an Patienten; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.					

In Tabelle 4-123 ist die Anzahl der Patientinnen oder Patienten mit suizidalen Gedanken oder suizidalem Verhalten basierend auf der C-SSRS dargestellt.

Innerhalb der Ravulizumab-Gruppe hatten alle Patientinnen und Patienten mindestens eine CSSRS-Bewertung. 95/96 (99,0%) der Patientinnen und Patienten führten in der Eculizumab-Gruppe mindestens eine C-SSRS-Bewertung durch. Suizidale Gedanken (1-5) hatten innerhalb der Ravulizumab-Gruppe während der gesamten Studiendauer eine Patientin oder ein Patient. Unter Eculizumab-Behandlung gaben 9/96 (9 %) der Patientinnen oder Patienten an suizidale Gedanken gehabt zu haben (OR = 0,168; 95 %-KI = [0,021; 1,359]; p = 0,0944 und RR = 0,182 95 %-KI = [0,024; 1,400]; p = 0,1016). Der Behandlungseffekt zwischen Ravulizumab und Eculizumab war nicht statistisch signifikant. Suizidales Verhalten wurde von keinen der Patientinnen oder Patienten berichtet.

Gesamtschau

Insgesamt traten lediglich bei 8 Patientinnen und Patienten (13,8 %) der Ravulizumab-Gruppe jeweils ein SUE auf. In der Eculizumab-Gruppe traten bei 28 Patientinnen und Patienten (29,2 %) insgesamt 47 SUE auf. Bei einem Patienten (1,7 %) unter Ravulizumab trat ein UE auf, welches zum Abbruch der Studienmedikation führte. Keine Patientin und kein Patient der Eculizumab-Gruppe hat die Studienmedikation aufgrund eines UE abgebrochen. Jedoch wurde in der Eculizumab-Gruppe ein UE festgestellt, was zum Tod eines Patienten führte. In der Ravulizumab-Gruppe traten keine Todesfälle aufgrund von UE auf.

Eine Patientin oder ein Patient (1,7 %) der Ravulizumab-Gruppe berichtete von suizidalen Gedanken während der Studiendauer. Unter Eculizumab lag die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Suizidgedanken bei 9 (9,1 %). In beiden Studien wurde kein suizidales Verhalten festgestellt. Allerdings kam es bei einer Patientin in der Ravulizumab-Gruppe außerhalb der Visiten an Tag 193 zu aktiven Suizidgedanken (die als nicht mit dem Studienmedikament in Verbindung stehend eingeschätzt wurden). Diese Patientin wurde daraufhin ins Krankenhaus eingeliefert und an Tag 195 entlassen. Die Patientin hatte eine Vorgeschichte von Depressionen.

In Woche 26 war eine Patientin oder ein Patient unter der Behandlung mit Ravulizumab mit einem niedrigen Titer von 1:3 ADA (engl. anti-drug antibodies)-positiv, dabei konnten jedoch keine neutralisierenden Antikörper ermittelt werden. Insgesamt kann anhand der Inzidenz von UE und SUE, der Suizidalität der Patientinnen und Patienten gemessen anhand der C-SSRS und den ADA von einem gleichwertigen Sicherheitsprofil von Ravulizumab und Eculizumab ausgegangen werden.

4.3.2.2.3.9 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Tabelle 4-124: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter**	**Region**	**IST zur Baseline**	**Rituximab Einsatz**	**EDSS-Gesamtskalenwert zur Baseline**
Zeit bis zum ersten bestätigten NMOSD-Schub und Schubrisikoreduktion						
Indirekter Vergleich	●	●	●	●	●	○
Bestätigte jährliche Schubrate						
Indirekter Vergleich	●	●	●	●	●	○
Zusammenfassung des Schweregrads des Schubes nach Patienten						
Indirekter Vergleich	●	●	●	●	●	○
Jährliche Schub-bedingte Hospitalisierungsrate						
Indirekter Vergleich	●	●	●	●	●	○
Veränderung im EDSS-Gesamtskalenwert relativ zur Baseline						
Indirekter Vergleich	●	●	●	●	●	○
Patientenanteil mit einer Verbesserung um 1,5 Punkte im EDSS-Gesamtskalenwert relativ zur Baseline						
Indirekter Vergleich	●	●	●	●	●	○
Patientenanteil mit einer klinisch relevanten Verschlechterung im EDSS-Gesamtskalenwert relativ zur Baseline						
Indirekter Vergleich	●	●	●	●	●	○
Veränderung im Skalenwert des HAI relativ zur Baseline						
Indirekter Vergleich	●	●	●	●	●	○
Patientenanteil mit einer Verbesserung der Gehfähigkeit anhand des Skalenwerts des HAI um 1,35 Punkte relativ zur Baseline						
Indirekter Vergleich	●	●	●	●	●	○
Patientenanteil mit einer klinisch relevanten Verschlechterung der Gehfähigkeit gemessen anhand des Skalenwerts des HAI relativ zur Baseline						
Indirekter Vergleich	●	●	●	●	●	○
Veränderung der Sehschärfe						
Indirekter Vergleich	●	●	●	●	●	○
Veränderung im Skalenwert der EQ-5D VAS relativ zur Baseline						
Indirekter Vergleich	●	●	●	●	●	○

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter**	**Region**	**IST zur Baseline**	**Rituximab Einsatz**	**EDSS-Gesamtskalenwert zur Baseline**
Patientenanteil mit einer Verbesserung im Skalenwert der EQ-5D VAS						
Indirekter Vergleich	●	●	●	●	●	○
Veränderung in den Einzelkomponenten und den Summenskalen des SF-36v2 relativ zur Baseline						
Indirekter Vergleich	●	●	●	●	●	○
Patientenanteil mit einer Verbesserung in der physischen und mentalen Summenskala des SF-36v2						
Indirekter Vergleich	●	●	●	●	●	○
Inzidenz von UE und SUE						
Indirekter Vergleich	●	●	●	●	●	○
Veränderung im Skalenwert des C-SSRS relativ zur Baseline						
Indirekter Vergleich	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post-hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. IST: Immunsuppressive Therapie; n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-125 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante (p < 0,05) Interaktionsterme.

Tabelle 4-125: Ergebnis der Interaktionsterme (p) der Subgruppenanalysen je Endpunkt für den mittels Propensity Scores adjustierten indirekten Vergleich der Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab)

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter**	**Region** [a]	**IST zur Baseline**	**Rituximab Einsatz**	**EDSS-Gesamtskalenwert zur Baseline**
Zeit bis zum ersten bestätigten NMOSD-Schub und Schubrisikoreduktion						
Indirekter Vergleich	0,6015	0,5024	0,9723 0,9018	0,8448	0,9333	0,9037
Bestätigte jährliche Schubrate						
Indirekter Vergleich	k.A.	k.A.	1,0000 1,0000	k.A.	1,0000	k.A.
Zusammenfassung des Schweregrads des Schubes nach Patienten						
Indirekter Vergleich	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jährliche Schub-bedingte Hospitalisierungsrate						

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter**	**Region** [a]	**IST zur Baseline**	**Rituximab Einsatz**	**EDSS-Gesamtskalenwert zur Baseline**
Indirekter Vergleich	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Veränderung im EDSS-Gesamtskalenwert relativ zur Baseline						
Indirekter Vergleich	0,2682	0,9174	0,7211 0,5494	0,8673	0,2583	0,5333
Patientenanteil mit einer klinisch relevanten Verschlechterung im EDSS-Gesamtskalenwert relativ zur Baseline						
Indirekter Vergleich	0,4674	0,7640	0,9490 0,5227	0,5965	0,2775	0,3592
Veränderung im Skalenwert des HAI relativ zur Baseline						
Indirekter Vergleich	0,2508	0,9435	0,6972 **0,0178**	0,1336	0,1211	0,3581
Patientenanteil mit einer klinisch relevanten Verschlechterung der Gehfähigkeit gemessen anhand des Skalenwerts des HAI relativ zur Baseline						
Indirekter Vergleich	0,1736	0,8394	0,6121 0,3010	0,7890	0,5315	0,8172
Veränderung der Sehschärfe						
Indirekter Vergleich	0,0637	0,9963	0,0856 0,9168	0,1203	0,0949	0,3315
Veränderung im Skalenwert der EQ-5D VAS relativ zur Baseline						
Indirekter Vergleich	0,9542	0,8385	0,8052 0,4550	0,4996	0,4903	0,4791
Veränderung in der physischen Summenskala des SF-36v2 relativ zur Baseline						
Indirekter Vergleich	0,0753	0,0946	0,3726 0,1657	0,9030	0,4580	0,9570
Veränderung in der mentalen Summenskala des SF-36v2 relativ zur Baseline						
Indirekter Vergleich	0,2531	0,8683	0,3212 0,3986	0,9331	0,2529	0,6432
Unerwünschte Ereignisse						
Indirekter Vergleich	0,3735	0,1145	0,8680 0,8648	0,9893	0,7999	0,5538
UE im Zusammenhang mit der Studienmedikation						
Indirekter Vergleich	0,1789	0,2067	0,7706 0,4772	0,4514	0,2152	0,7226
UE nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation						
Indirekter Vergleich	0,4165	0,1581	0,9006 0,9283	0,8374	0,7504	0,5795
Milde UE						
Indirekter Vergleich	0,3430	0,5415	0,9398 0,7627	0,5973	0,9151	0,6660

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter**	**Region** [a]	**IST zur Baseline**	**Rituximab Einsatz**	**EDSS-Gesamtskalenwert zur Baseline**
Moderate UE						
Indirekter Vergleich	0,9962	0,1677	0,7106 0,8124	0,2669	0,1661	0,8650
Nicht-schwere UE						
Indirekter Vergleich	0,3735	0,1145	0,8680 0,8648	0,9893	0,7999	0,5538
Schwere UE						
Indirekter Vergleich	0,1834	0,1120	0,9710 0,0573	0,8458	0,3391	0,5909
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse						
Indirekter Vergleich	0,9736	**0,0424**	0,7650 0,3479	0,9952	0,5894	0,2197
SUE im Zusammenhang mit der Studienmedikation						
Indirekter Vergleich	0,3787	0,4201	0,7441 0,0965	0,6172	0,9538	0,6058
SUE nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation						
Indirekter Vergleich	0,4665	0,1756	0,3734 0,8966	0,9849	0,5860	0,4580
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten						
Indirekter Vergleich	0,6195	0,6033	0,8393 0,7302	0,9422	0,5783	0,9263
SUE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten						
Indirekter Vergleich	0,6195	0,6033	0,8393 0,7302	0,9422	0,5783	0,9263
UE nach SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Indirekter Vergleich	0,5471	0,9141	0,2789 0,1325	0,7890	0,0637	0,6885
UE nach SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT: Diarrhoe						
Indirekter Vergleich	0,5539	0,2059	0,8332 0,5795	0,1389	0,7087	0,6301
UE nach SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT: Übelkeit						
Indirekter Vergleich	0,4813	0,7604	0,5031 0,2402	0,4546	0,3272	0,5975
UE nach SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: COVID-19						
Indirekter Vergleich	0,2737	0,8808	0,5606 0,7457	0,7717	0,6798	0,7233
UE nach SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Nasopharyngitis						
Indirekter Vergleich	0,6376	0,8065	0,4411 0,7448	0,5035	0,8684	0,3218

Endpunkt Studie	**Geschlecht**	**Alter**	**Region** [a]	**IST zur Baseline**	**Rituximab Einsatz**	**EDSS-Gesamtskalenwert zur Baseline**
UE nach SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Pharyngitis						
Indirekter Vergleich	0,7300	0,7721	0,9300 0,8569	0,7897	0,2622	0,4578
UE nach SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Infektion der oberen Atemwege						
Indirekter vergleich	**0,0262**	0,9835	0,9501 0,7444	0,4860	0,9086	0,8278
UE nach SOC: Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, PT: Prellung						
Indirekter Vergleich	0,5056	0,4678	0,4549 0,5401	0,4638	0,8544	0,5877
UE nach SOC: Erkrankungen des Nervensystems						
Indirekter vergleich	0,4011	**0,0333**	0,2029 0,8866	0,1957	0,7461	0,6108
Veränderung im Skalenwert des C-SSRS relativ zur Baseline						
Indirekter Vergleich	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

a: Der obere p-Wert für die Subgruppe „Region“ gibt den Interaktionsterm für den Vergleich von Asien-Pazifik mit Europa an. Der untere p-Wert gibt den Interaktionsterm für den Vergleich von Amerika mit Europa an.

IST: Immunsuppressive Therapie; k.A.: keine Angabe; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse.

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

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

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

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

Im Folgenden werden Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit einem Interaktionsterm von $p < 0,05$ dargestellt. Eine vollständige Darstellung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen unabhängig vom jeweiligen Interaktionsterm findet sich im Anhang 4-G.

Gehfähigkeit

Tabelle 4-126: Ergebnisse der Subgruppenanalysen nach Region mit einem Interaktionsterm $p < 0,05$; Endpunkt: Veränderung im Skalenwert des HAI relativ zur Baseline

Subgruppe	Statistik	Ravulizumab (N=58)	Eculizumab (N=96)
Veränderung im Skalenwert des HAI relativ zur Baseline, Subgruppenmerkmal: Region, Interaktion: p = 0,0178			
Asien-Pazifik	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	20 -0,029 (0,195) -0,420; 0,362	35 -0,298 (0,144) -0,587; -0,009
	Behandlungsdifferenz 95 %-KI	0,268 -0,236; 0,773	
	Hedges‘ g 95 %-KI p-Wert	0,290 -0,262; 0,842 0,3371	
Amerika	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	21 -0,730 (0,260) -1,253; -0,207	29 -0,334 (0,218) -0,773; 0,106
	Behandlungsdifferenz 95 %-KI	-0,396 -1,104; 0,313	
	Hedges‘ g 95 %-KI p-Wert	-0,364 -0,930; 0,202 0,1086	
Europa	n LS Mittelwert (SE) 95 %-KI	17 0,139 (0,154) -0,172; 0,450	32 -0,355 (0,112) -0,581; -0,129
	Behandlungsdifferenz 95 %-KI	0,494 0,108; 0,880	
	Hedges‘ g 95 %-KI p-Wert	0,619 0,018; 1,220 0,0313	

Die Baseline der Studien ALXN1210-NMO-307 und ECU-NMO-301 war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments.

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl an Patientinnen und Patienten im Analyseset; n: Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Daten zur Baseline und zur jeweiligen Visite.

Für den Endpunkt Gehfähigkeit, bestimmt anhand des HAI-Skalenwertes, ergab sich in der Subgruppenanalyse nach Region eine statistisch signifikante Interaktion ($p = 0,0178$). Für die

Subgruppe der Patientinnen und Patienten der Region Asien-Pazifik zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Studienarmen (Hedges‘ g = 0,290; 95 %-KI = [-0,262; 0,842]; p = 0,3371) sowie für die Region Amerika (Hedges‘ g = -0,364; 95 %-KI = [-0,930; 0,202]; p = 0,1086). Für die Region Europa wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Studienarmen gezeigt (Hedges‘ g = 0,619; 95 %-KI = [0,018; 1,220]; p = 0,0313). Entsprechende statistisch signifikante Interaktionsterme für das Subgruppenmerkmal Region wurden darüber hinaus für keine weiteren Wirksamkeits- oder Sicherheitsendpunkte festgestellt, sodass insgesamt nicht von einer relevanten systematischen Effektmodifikation durch die Region, sondern von einem statistischen Zufallsbefund auszugehen ist.

Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-127: Ergebnisse der Subgruppenanalysen nach Alter mit einem Interaktionsterm p < 0,05; Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Subgruppe	Statistik	Ravulizumab (N=58)	Eculizumab (N=96)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Subgruppenmerkmal: Alter, Interaktion: p = 0,0424			
< 45 Jahre	n/N (%) E	5/25 (20,0) 5	9/47 (19,1) 20
	OR 95 %-KI p-Wert	0,947 0,311; 2,879 0,9234	
	RR 95 %-KI p-Wert	0,920 0,333; 2,481 0,8748	
≥ 45 Jahre	n/N (%) E	3/33 (9,1) 3	19/47 (38,8) 27
	OR 95 %-KI p-Wert	0,251 0,076; 0,831 0,0236	
	RR 95 %-KI p-Wert	1,182 1,045; 1,345 0,0047	

Dargestellt sind jegliche UE, deren Beginn am oder nach dem Datum der ersten Dosis des Studienmedikaments liegt. Die Studienphase und das Follow-up wurden bzgl. der UE entsprechend der maximalen Dauer der Nachbeobachtung in der Ravulizumab-Gruppe ausgewertet. Das OR wurde aus einem logistischen Regressionsmodell abgeleitet, bei dem die Behandlung die einzige Kovariable darstellte. Für das OR wurde die Firth‘s-Korrektur angewendet.

E: Ereignis; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl an Patientinnen und Patienten im Analyseset; n: Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Daten zur Baseline und zur jeweiligen Visite; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko.

Für die SUE ergab sich in der Subgruppeanalyse nach Alter eine statistisch signifikante Interaktion (p = 0,0424). Für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit einem Alter von

< 45 Jahren zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (OR = 0,947; 95 %-KI = [0,311; 2,879]; p = 0,9234 und RR = 0,920; 95 %-KI = [0,333; 2,481]; p = 0,8748). Für die Subgruppe mit Alter ≥ 45 Jahren wurde anhand von OR und RR ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen erfasst (OR = 0,251; 95 %-KI = [0,076; 0,831]; p = 0,0236 und RR = 1,182; 95 %-KI = [1,045; 1,345]; p = 0,0047). Entsprechende statistisch signifikante Interaktionsterme für das Subgruppenmerkmal Alter wurden ferner nur für UE in der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ (siehe unten), darüber hinaus jedoch für keine weiteren Sicherheits- oder auch Wirksamkeitsendpunkte festgestellt, sodass insgesamt nicht von einer relevanten systematischen Effektmodifikation durch das Alter, sondern von einem statistischen Zufallsbefund auszugehen ist.

Tabelle 4-128: Ergebnisse der Subgruppenanalysen nach Geschlecht mit einem Interaktionsterm p < 0,05; Endpunkt: UE nach SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Infektion der oberen Atemwege

Subgruppe	Statistik	Ravulizumab (N=58)	Eculizumab (N=96)
UE nach SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT: Infektion der oberen Atemwege, Subgruppenmerkmal: Geschlecht, Interaktion: p = 0,0262			
Weiblich	n/N (%) E	3/52 (5,8) 3	28/88 (31,8) 45
	OR 95 %-KI p-Wert	0,152 0,047; 0,491 0,0016	
	RR 95 %-KI p-Wert	0,177 0,058; 0,511 0,0031	
Männlich	n/N (%) E	2/6 (33,3) 2	0/8 (0,00) 0
	OR 95 %-KI p-Wert	8,540 0,396; 184,30 0,1712	
	RR 95 %-KI p-Wert	0,966 0,882; 1,005 0,1573	

Dargestellt sind jegliche UE, deren Beginn am oder nach dem Datum der ersten Dosis des Studienmedikaments liegt. Die Studienphase und das Follow-up wurden bzgl. der UE entsprechend der maximalen Dauer der Nachbeobachtung in der Ravulizumab-Gruppe ausgewertet. Das OR wurde aus einem logistischen Regressionsmodell abgeleitet, bei dem die Behandlung die einzige Kovariable darstellte. Für das OR wurde die Firth‘s-Korrektur angewendet.

E: Ereignis; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl an Patientinnen und Patienten im Analyseset; n: Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Daten zur Baseline und zur jeweiligen Visite; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko.

Für die UE mit dem PT „Infektion der oberen Atemwege“ in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ ergab sich in der Subgruppenanalyse nach Geschlecht eine statistisch signifikante Interaktion (p = 0,0262). Für die Subgruppe der weiblichen Patientinnen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (OR = 0,152; 95 %-KI = [0,047; 0,491]; p = 0,0016) und RR = 0,177; 95 %-KI = [0,058; 0,511]; p = 0,0031). Für die Subgruppe der männlichen Patienten wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen erfasst (OR = 8,540; 95 %-KI = [0,396; 184,30]; p = 0,1712 und RR = 1,182; 95 %-KI = [0,882; 1,005]; p = 0,1573). Entsprechende statistisch signifikante Interaktionsterme für das Subgruppenmerkmal Geschlecht wurden darüber hinaus für keine weiteren Sicherheits- oder auch Wirksamkeitsendpunkte festgestellt, sodass insgesamt auch hier nicht von einer relevanten systematischen Effektmodifikation durch das Geschlecht, sondern von einem statistischen Zufallsbefund auszugehen ist

Tabelle 4-129: Ergebnisse der Subgruppenanalysen nach Alter mit einem Interaktionsterm p < 0,05; Endpunkt: UE nach SOC: Erkrankungen des Nervensystems

Subgruppe	Statistik	Ravulizumab (N=58)	Eculizumab (N=96)
UE nach SOC: Erkrankungen des Nervensystems, Subgruppenmerkmal: Alter, Interaktion: p = 0,0333			
< 45 Jahre	n/N (%) E	11/25 (44,0) 29	20/47 (42,6) 85
	OR 95 %-KI p-Wert	0,903 0,400; 2,038 0,8068	
	RR 95 %-KI p-Wert	0,910 0,469; 1,723 0,7802	
≥ 45 Jahre	n/N (%) E	6/33 (18,2) 14	25/49 (51,0) 93
	OR 95 %-KI p-Wert	0,347 0,136; 0,888 0,0272	
	RR 95 %-KI p-Wert	1,212 1,036; 1,416 0,0105	

Dargestellt sind jegliche UE, deren Beginn am oder nach dem Datum der ersten Dosis des Studienmedikaments liegt. Die Studienphase und das Follow-up wurden bzgl. der UE entsprechend der maximalen Dauer der Nachbeobachtung in der Ravulizumab-Gruppe ausgewertet. Das OR wurde aus einem logistischen Regressionsmodell abgeleitet, bei dem die Behandlung die einzige Kovariable darstellte. Für das OR wurde die Firth‘s-Korrektur angewendet.

E: Ereignis; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl an Patientinnen und Patienten im Analyseset; n: Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Daten zur Baseline und zur jeweiligen Visite; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko.

Für die UE in der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ ergab sich in der Subgruppeanalyse nach Alter eine statistisch signifikante Interaktion (p = 0,0333). Für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit einem Alter von < 45 Jahren zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (OR = 0,903; 95 %-KI = [0,400; 2,038]; p = 0,8068 und RR = 0,910; 95 %-KI = [0,469; 1,723]; p = 0,7802). Für die Subgruppe mit Alter ≥ 45 Jahren wurde anhand von OR und RR ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen erfasst (OR = 0,347; 95 %-KI = [0,136; 0,888]; p = 0,0272 und RR = 1,212; 95 %-KI = [1,036; 1,416]; p = 0,0105). Entsprechende statistisch signifikante Interaktionsterme für das Subgruppenmerkmal Alter wurden ferner nur für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (siehe oben), darüber hinaus jedoch für keine weiteren Sicherheits- oder auch Wirksamkeitsendpunkte festgestellt, sodass insgesamt von einem statistischen Zufallsbefund auszugehen ist.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Zu bewertendes Arzneimittel Ravulizumab

- ALXN1210-NMO-307 (7, 10, 76-78, 88-93)

Zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab

- ECU-NMO-301 (32, 94-102)
- SAkuraSky (24, 26, 27, 79-81, 103-106)
- SAkuraStar (24-27, 82, 83, 106-108)
- N-MOmentum (28, 85-87, 109-113)

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.3 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms***

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-130: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-131: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Für den Vergleich von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ mit den zugelassenen Therapieoptionen zur Behandlung erwachsener Patienten mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD), die positiv für Anti-Aquaporin-4(AQP4)-Antikörper sind, Eculizumab, Satralizumab und Inebilizumab konnte keine direkt vergleichende Studie identifiziert werden. Daher wurden zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens indirekte Vergleiche durchgeführt. In einer systematischen Literaturrecherche konnte für das zu bewertende Arzneimittel Ravulizumab die einarmige, offene und multizentrische Zulassungsstudie der Phase 3 ALXN1210-NMO-307 mit externem Kontrollarm identifiziert werden. Für die Therapieoptionen der zVT wurden die doppelt verblindeten, randomisierten und kontrollierten Zulassungsstudien ECU-NMO-301 (Eculizumab), SAkuraSky und SAkuraStar (Satralizumab) und N-MOmentum (Inebilizumab) identifiziert.

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ravulizumab gegenüber Eculizumab wurde zunächst anhand eines mittels Propensity Scores adjustierten indirekten Vergleichs (engl. indirect treatment comparison, ITC) bewertet. Zur Durchführung dieses ITC standen Alexion die individuellen Studiendaten auf Patientenebene der Studie ALXN1210-NMO-307 als auch der Studie ECU-NMO-301 zur Verfügung, sodass zur Minimierung des Verzerrungspotenzials der Charakteristika der Studienpopulationen jeweils anhand von Propensity Scores bestmöglich angeglichen werden konnten.

Des Weiteren wurde das Ausmaß des Zusatznutzens von Ravulizumab gegenüber den Therapieoptionen der zVT Eculizumab, Satralizumab und Inebilizumab anhand eines indirekten Vergleichs mittels Bayes'scher Netzwerk-Meta-Analyse (NMA) für die Endpunkte „Zeit bis zum ersten bestätigten NMOSD-Schub“ und „bestätigte jährliche Schubrate“ durchgeführt.

Evidenzstufen

Anhand der Verfahrensordnung des G-BA wird der anhand von Propensity Scores adjustierte indirekte Vergleich von Ravulizumab (ALXN1210-NMO-307) und Eculizumab (ECU-NMO-301) der Evidenzstufe III zugeordnet. Der mittels NMA durchgeführte indirekte Vergleich von Ravulizumab gegenüber den Therapieoptionen der zVT Eculizumab (ECU-NMO-301), Satralizumab (SAkuraSky und SAkuraStar) und Inebilizumab (N-MOmentum) über den externen Brückenkomparator Placebo wird der Evidenzstufe III zugeordnet.

Verzerrungspotenzial und Aussagekraft der Nachweise

Aufgrund des einarmigen, offenen Designs der Studie ALXN1210-NMO-307 liegen potenziell bereits zur Baseline hinsichtlich sowohl demografischer als auch für NMOSD krankheitsspezifischer Charakteristika Unterschiede zwischen den zu vergleichenden Patientenpopulationen vor. Die Studienteilnehmer wie auch die Prüfärzte und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren während der gesamten Studie bezüglich der Studienmedikation nicht verblindet. Dabei erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte und es lagen keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte

vor, welche zu Verzerrungen hätten führen können. Insgesamt liegt für den Vergleich der Behandlungen auf Studien- sowie auf Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Das Verzerrungspotential der Vergleichsstudien ECU-NMO-301 (Eculizumab), SAkuraSky und SAkuraStar (Satralizumab) und N-MOmentum (Inebilizumab) im Rahmen der zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ wird jeweils als niedrig eingeschätzt. Alle Studien waren doppelt verblindet, randomisiert und kontrolliert und die Patientinnen und Patienten wurden gemäß Randomisierung ausgewertet. Sowohl die Studienteilnehmer wie auch die Prüfärzte und weiteres Personal, das in die Studien involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation bzw. der Randomisierung verblindet. Ebenso liegen keine Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattungen vor.

Validität der Endpunkte

Die Validität der im Nutzendossier dargestellten Endpunkte ist als hoch einzuschätzen. So werden die verschiedenen und für Patientinnen und Patienten relevanten Auswirkungen der Schübe durch die NMOSD in verschiedenen, zum Teil durch Patienten berichtete Fragebögen erhoben.

Persistierende neurologische Defizite sind bei NMOSD-Patientinnen und -Patienten im Wesentlichen die Folge dieser inkomplett remittierten Schübe (3). In einem eigenständigen Endpunkt wurden daher NMOSD-Schübe anhand der Zeit bis zum ersten bestätigten NMOSD-Schub und der Schubrisikoreduktion (engl. relapse risk reduction, RRR) ermittelt. Die Schubfrequenz ist maßgeblich dafür verantwortlich, wie schnell und in welchem Umfang es zu einer Progression der Behinderung bei NMOSD-Patientinnen und -Patienten kommt (12). Aus diesem Grund ist die Bedeutung der effektiven Schubvermeidung bzw. der Schubrisikoreduktion in der NMOSD-Therapie hoch. Der Endpunkt wurde in dem Nutzenbewertungsverfahren zu Satralizumab in der Indikation NMOSD bereits als patientenrelevant und valide eingestuft und für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen (30).

Neben der Zeit bis zum ersten bestätigten NMOSD-Schub und der Risikoreduktionsrate wurde die bestätigte jährliche Schubrate (ARR) erfasst, welche eine übliche und valide Methode zur Einschätzung des Krankheitsverlaufes bei schubförmigen neurologischen Erkrankungen ist. So wurde bereits in verschiedenen Nutzenbewertungsverfahren in der Indikation Multiple Sklerose (MS) die jährlich bestätigte Schubrate als patientenrelevant angesehen und zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen (33, 34).

Die Behinderungsprogression bzw. der Schweregrad der NMOSD-Schübe wurde durch den Optic Spinal Impairment Score (OSIS) erfasst. In einem Workshop der EMA zu Studiendesigns in NMOSD wurden Elemente des OSIS als geeignet eingestuft, um die Schubschwere abzubilden (37).

Die Hospitalisierungen insbesondere bei einer Verschlechterung des Gesundheitszustands aufgrund eines akuten Schubes wurden während der gesamten Dauer der Studien ALXN1210-NMO-307 und ECU-NMO-301 erhoben. Aufgrund der hohen Belastung und der zum Teil

lebensgefährlichen Situation, in der sich Patientinnen und Patienten durch die Notwendigkeit der Hospitalisierung befinden, ist dieser Endpunkt patientenrelevant. Auch in früheren Nutzenbewertungen wurden Endpunkte zur Hospitalisierung als patientenrelevante Endpunkte zur Bewertung eines Zusatznutzens herangezogen (38, 39).

Zur Bewertung des Schweregrads und des Fortschreitens der Behinderung wurde die Expanded Disability Status Scale (EDSS) verwendet, welche von Kurtzke et al. ursprünglich für die Indikation MS entwickelt wurde (43, 44). Da es für eine seltene Erkrankung oftmals kein spezifisches Instrument gibt, wird in diesem Fällen auf Instrumente für vergleichbarer Indiktionen zurückgegriffen. Zwischen der MS und der NMOSD gibt es hinsichtlich des Krankheitsbildes weitreichende Überschneidungen. Es handelt sich bei der MS und NMOSD um autoimmun-vermittelte Erkrankungen des zentralen Nervensystems, die sich in allen neurologischen Funktionssystemen äußern können und in Schüben auftreten (5). Im Nutzenbewertungsverfahren zu Satralizumab in der Indikation NMOSD hat der G-BA den EDSS bereits als patientenrelevanten Endpunkt herangezogen (30).

Jeder NMOSD-Schub birgt die Gefahr die Mobilität der Patientinnen und Patienten nachhaltig einzuschränken. Zur Bewertung der Mobilität der Patientinnen und Patienten wurde der Hauser Ambulation Index (HAI) angewendet. Ähnliche Instrumente wie der 6-Minuten-Gehdistanz-Test (6MWT) oder der 10-Meter-Gehtest (10-MWT) wurden in früheren Nutzenbewertungsverfahren bereits als valide eingestuft und zur Bewertung der Mobilität herangezogen (49, 50). Der Endpunkt wurden darüber hinaus in einem Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2022-B-056) nach § 8 AM-NutzenV am 11. Mai 2022 vom G-BA als patientenrelevant eingestuft (22).

Sehstörungen wurden in den Studien anhand von Landolt-C-Ringe oder dem Snellen-Diagramm beurteilt (siehe Abschnitt 4.2.5.2). In dem Nutzenbewertungsverfahren zu Satralizumab wurde der Visusverlust infolge der NMOSD als ein patientenrelevantes Symptom anerkannt und die Erhebung des Endpunkts als valide angesehen (30).

Die Bewertung des allgemeinen Gesundheitszustands wurde in den in diesem Dossier herangezogenen Studien ALXN1210-NMO-307 und ECU-NMO-301 mit der visuellen Analogskala des EQ-5D (EQ-5D VAS) vorgenommen. Der EQ-5D VAS als Instrument zur Feststellung des Gesundheitszustands von Patientinnen und Patienten wurde in der Indikation NMOSD bereits als patientenrelevant eingestuft (30).

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der NMOSD-Patientinnen und -Patienten wurde mittels des generischen patientenberichteten Fragebogens Short Form Health Outcomes Survey 36 Items (SF-36v2) erfasst. Der SF-36v2 Fragebogen wurde vom G-BA bereits in der Indikation NMOSD als valider Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität eingestuft (30).

Schließlich wurden ebenfalls verschiedene Endpunkte im Rahmen der Sicherheit erfasst, welche durch ihre standardisierte Erhebung eine hohe Validität besitzen. Dazu zählen die Bestimmung der Inzidenz von unerwünschten sowie schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen wie auch die Erfassung von suizidalen Gedanken und suizidalem Verhalten durch

die valide und als patientenrelevant anerkannte C-SSRS (engl. Columbia-Suicide Severity Rating Scale) (30, 116).

Verzerrungspotenzial und Aussagekraft der Nachweise basierend auf einem adjustierten indirekten Vergleich

Um eine Verzerrung der Ergebnisse aufgrund von Unterschieden zwischen den Patientenpopulationen hinsichtlich demografischer und krankheitsbezogener Charakteristika zur Baseline zu minimieren, wurde für den indirekten Vergleich von Ravulizumab und Eculizumab auf Basis von patientenindividuellen Daten anhand von Propensity Scores eine sIPTW (engl. stabilized inverse probability of treatment weights) -Adjustierung angewendet. Solche statistischen Verfahren ermöglichen das Ausbalancieren der Baseline-Charakteristika zwischen den beiden Populationen. Wie bereits für verschiedene Anwendungsgebiete gezeigt werden konnte, reduzieren diese Verfahren im Gegensatz zu nicht-adjustierten Vergleichen das Potenzial einer systematischen Verzerrung der Ergebnisse (117, 118). Nach Adjustierung gab es statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Ravulizumab- und der Eculizumab-Gruppe.

Für den indirekten Vergleich anhand der Bayes'schen Netzwerk-Meta-Analyse (NMA) wurden die Daten auf individueller Patientenebene der mit Ravulizumab, Eculizumab und Placebo behandelten Gruppen zusammen analysiert, um eine extern kontrollierte dreiarmige klinische Studie zu bilden und anschließend eine Netzwerkverbindung zwischen Ravulizumab und den Interventionen Satralizumab und Inebilizumab zu ermöglichen. Zur Analyse wurde ein NMA-Modell mit festen Effekten gewählt.

Aufgrund dieser Datenbasis sowie der angewendeten sIPTW-Adjustierung ist der Evidenzgrad dieses im vorliegenden Nutzendossier dargelegten indirekten Vergleichs und dem indirekten Vergleich mittels NMA gegenüber standardmäßigen historischen indirekten Vergleichen als höher zu bewerten.

Vergleichbarkeit der Studiendesigns

Die Ähnlichkeit der für den Vergleich herangezogenen Studie ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und den für die zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ herangezogenen ECU-NMO-301 (Eculizumab), SAkuraSky und SAkuraStar (Satralizumab) und N-MOmentum (Inebilizumab) wurde anhand der folgenden Parameter überprüft:

- Studiendesign: Studiendauer und -phasen, Anzahl der Studienteilnehmer, Operationalisierung der Endpunkte;

- Studienpopulation: Ein- und Ausschlusskriterien, demografische und krankheitsbezogene Charakteristika zur Baseline;

- Intervention: Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab bzw. mit der zVT gemäß Produktinformationen, Art und Umfang supportiver Maßnahmen;

- Ort der Durchführung und Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Das Design der Ravulizumab-Studie und der Eculizumab-Studie weist dabei eine hohe Vergleichbarkeit auf, da die Ravulizumab-Studie auf Basis der Eculizumab-Studie von Alexion entwickelt wurde, um einen externen Vergleich mit der Placebo-Gruppe dieser Eculizumab-Studie mit Ravulizumab zu ermöglichen. Unterschiede bezüglich der Studiendauer wurden berücksichtigt (siehe Abschnitt 4.2.5.6). In beiden Studien wurde eine vergleichbare Anzahl an Patienten in europäischen Studienzentren behandelt: 29,3 % der Patientinnen und Patienten der Ravulizumab-Gruppe der Studie ALXN1210-NMO-307 und 33,3 % der Eculizumab-Gruppe und 40,4 % der Placebo-Gruppe der Patientinnen und Patienten der Studie ECU-NMO-301.

Die Studien SAkuraSky, SAkuraStar (Satralizumab) und N-MOmentum (Inebilizumab) sind multizentrische RCTs. Lediglich in der Studie SAkuraSky gab es grundlegende Unterschiede der Patientencharakteristika im Vergleich zu den anderen Studien. Für die Studie SAkuraSky konnten keine männlichen Studienteilnehmer rekrutiert werden. Da jedoch auch in den anderen Studien der Großteil weiblich war, wird dieser Umstand als nicht kritisch bewertet. Die für dieses Dossier durchgeführten Subgruppenanalysen zeigten zudem keine geschlechtsspezifischen Unterschiede in Wirksamkeitsendpunkten und nur einen als Zufallsbefund eingeordneten Unterschied für unerwünschte Ereignisse der PT „Infektion der oberen Atemwege“ (siehe Abschnitt 4.3.2.2.3.9). Des Weiteren werden in der Studie SAkuraSky nicht nur erwachsene Anti-AQP4-Antikörper positive Patientinnen eingeschlossen, sondern auch Patientinnen ab 12 Jahren. Der Anteil der unter 18-jährigen Patientinnen liegt jedoch lediglich bei 3,7 % (1 Patientin) in der Satralizumab-Gruppe und bei 7,1 % (2 Patientinnen) in der Placebo-Gruppe.

Alle weiteren Charakteristika waren zwischen den Studien vergleichbar. Die Anzahl an Patientinnen und Patienten, die in europäischen Studienzentren behandelt wurden, lag im Versuchsarm der Studie SAkuraSky bei 51,9 % und Kontrollarm bei 53,6 %, in der Studie SAkuraStar im Versuchsarm bei 19,5 % und Kontrollarm bei 26,1 %. In der Studie N-MOmentum lag die Anzahl der Patientinnen und Patienten im Versuchsarm bei 24,8 % und im Kontrollarm bei 19,2 %.

Eine genaue Beschreibung des Studiendesigns und der Patientencharakteristika erfolgt in Abschnitt 4.3.2.2.2.

Qualität der eingeschlossenen Studien

Die klinischen Studien ALXN1210-NMO-307 bzw. ECU-NMO-301 wurden gemäß den Vorgaben des jeweiligen Studienprotokolls entsprechend der Richtlinien ICH (engl. International Conference on Harmonization) E6 (R2) bzw. ICH E6 (R1) für gute klinische Praxis (engl. good clinical practice, GCP) durchgeführt. Alle Patienten wurden gemäß der Fachinformation für Ravulizumab bzw. der Produktinformation für Eculizumab im Anwendungsgebiet NMOSD und daher entsprechend der klinischen Praxis behandelt (11).

Es wurden jeweils alle Patienten des FAS in die Analysen eingeschlossen, sodass das ITT-Prinzip in beiden Studien adäquat umgesetzt wurde. Zudem liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Die Ein- und Ausschlusskriterien waren in beiden Studien klar definiert und weitestgehend übereinstimmend zwischen den Studien.

Fazit zur Aussagekraft der Nachweise anhand des adjustierten indirekten Vergleichs

Es handelt sich bei der NMOSD um eine sehr seltene Erkrankung, bei der irreversiblen Schäden in Folge von Schüben auftreten, sodass zur Beurteilung der Wirksamkeit von Ravulizumab aus ethischen Gründen keine Placebo-kontrollierte Studie durchgeführt werden konnte. Die für die zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ herangezogenen Studien für Eculizumab, Satralizumab und Inebilizumab weisen alle eine hohe Studienqualität auf. Es besteht zwischen den entsprechenden Studien zudem eine hohe Vergleichbarkeit des Studiendesigns sowie der in den Studien untersuchten Therapieregime. Es wurden ausschließlich valide und zwischen den Studien übereinstimmend operationalisierte und vergleichbare Endpunkte zum Nachweis des Zusatznutzens von Ravulizumab gegenüber der zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ herangezogen.

Zur Durchführung der indirekten Vergleiche standen Alexion jeweils die individuellen Studiendaten auf Patientenebene sowohl der Studie ALXN1210-NMO-307 auch der Studie ECU-NMO-301 zur Verfügung. Somit wurden die Patientenpopulationen auf Basis individueller Daten anhand von Propensity Scores hinsichtlich demografischer und krankheitsbezogener Charakteristika bestmöglich angeglichen, sodass zwischen den gematchten Studienpopulationen im Hinblick auf die untersuchten Merkmale zur Baseline keine statistisch signifikanten Unterschiede mehr bestanden. Für die NMA wurden die Daten auf individueller Patientenebene der mit Ravulizumab, Eculizumab und Placebo behandelten Gruppen zusammen analysiert, um eine extern kontrollierte dreiarmige klinische Studie zu bilden und eine Netzwerkverbindung zwischen Ravulizumab und den Interventionen Satralizumab und Inebilizumab zu ermöglichen. Auf dieser Datengrundlage konnte das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des mittels Propensity Scores adjustierten und des mittels NMA durchgeführten indirekten Vergleichs auf Studien- sowie auf Endpunktebene erheblich reduziert werden. Der Evidenzgrad der im vorliegenden Nutzendossier dargelegten indirekten Vergleiche gegenüber standardmäßigen historischen indirekten Vergleichen ist somit als höher zu bewerten.

Laut Verfahrensordnung des G-BA sind beim Fehlen von Studien höchster Evidenzstufe Nachweise der bestverfügbaren Evidenz einzureichen (6). Dieser Anforderung ist die Alexion mit der im vorliegenden Nutzendossier vorgelegten Evidenz in vollem Umfang nachgekommen.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden

Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ravulizumab basiert auf der einarmigen klinischen Studie ALXN1210-NMO-307, in der erwachsene Patienten mit NMOSD, die positiv für Anti-AQP4-Antikörper sind, mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab behandelt wurden, sowie den RCTs im Rahmen der zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ ECU-NMO-301 (Eculizumab), SAkuraSky, SAkuraStar (Satralizumab) und N-MOmentum (Inebilizumab).

Die Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab gegenüber den Vergleichstherapien im Rahmen der zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ basiert auf post-hoc durchgeführten Analysen indirekter Vergleiche (Methodik siehe 4.2.1). Der Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab wurde anhand der Ergebnisse des mittels Propensity Scores adjustierten indirekten Vergleichs der Studien ALXN1210-NMO-307 und ECU-NMO-301 abgeleitet. Des Weiteren wurde der Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber Eculizumab, Satralizumab und Inebilizumab mittels einer Netzwerk-Meta-Analyse mit den Studien ECU-NMO-301 (Eculizumab), SAkuraSky und SAkuraStar (Satralizumab) und N-MOmentum (Inebilizumab) abgeleitet.

Die Tabelle 4-132 gibt einen Überblick über alle im Dossier eingeschlossenen patientenrelevanten Endpunkte aus den Studien mit Ravulizumab, Eculizumab Satralizumab und Inebilizumab.

Tabelle 4-132: Übersicht aller im Dossier eingeschlossenen Studienendpunkte

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	ALXN1210-NMO-307	ECU-NMO-301	SAkuraSky	SAkuraStar	N-MOmentum
Mortalität	Tod	Im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben	X	X	–	–	–
Morbidität	Zeit bis zum ersten bestätigten Schub und Schubrisiko-reduktion	Zeit bis zum ersten bestätigten Schub	X[1]	X[1]	X[1]	X[1]	X[1]
		Schubrisikoreduktion	X[1]	X[4]	–	–	–
	Schubrate und Schwere von Schüben	Bestätigte jährliche Schubrate	X[2]	X[2]	X[2]	X[2]	X[2]
		Zusammenfassung des Schweregrads des Schubes nach Patienten	X[E]	X	–	–	–
		Jährliche Schub-bedingte Hospitalisierungsrate	X[E]	X	–	–	–
	Schweregrad und Fortschreiten der Behinderung	Veränderung im EDSS-Gesamtskalenwert relativ zur Baseline	X[2]	X[2]	–	–	–
		Patientenanteil mit einer Verbesserung um 1,5 Punkte im EDSS-Gesamtskalenwert relativ zur Baseline	X[2]	X[2]	–	–	–
		Patientenanteil mit einer klinisch relevanten Verschlechterung im EDSS-Gesamtskalenwert relativ zur Baseline	X[2]	X[2]	–	–	–
	Gehfähigkeit	Veränderung im Skalenwert des HAI relativ zur Baseline	X[2]	X[2]	–	–	–
		Patientenanteil mit einer Verbesserung der Gehfähigkeit anhand des Skalenwerts des HAI um 1,35 Punkte relativ zur Baseline	X[2]	X[2]	–	–	–
		Patientenanteil mit einer klinisch relevanten Verschlechterung der Gehfähigkeit gemessen anhand des Skalenwerts des HAI relativ zur Baseline	X[2]	X[2]	–	–	–

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	ALXN1210-NMO-307	ECU-NMO-301	SAkuraSky	SAkuraStar	N-MOmentum
	Sehvermögen	Veränderung der Sehschärfe	X^{E}	X^{3}	–	–	–
		Veränderung des Farbsehens	X^{E}	–	–	–	–
		Veränderung des Gesichtsfelds	X^{E}	–	–	–	–
	Allgemeiner Gesundheitszustand	Veränderung im Skalenwert des EQ 5D VAS relativ zur Baseline	X^{2}	X^{2}	–	–	–
		Patientenanteil mit einer Verbesserung im Skalenwert der EQ-5D VAS	X^{2}	X^{2}	–	–	–
Lebensqualität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Veränderung in den Einzelkomponenten und Summenskalen des SF-36v2 relativ zur Baseline	X^{E}	X^{3}	–	–	–
		Patientenanteil mit einer Verbesserung in der physischen und mentalen Summenskala des SF-36v2	X^{E}	X^{3}	–	–	–
Sicherheit	UE und SUE	Inzidenz von UE und SUE	X^{2}	X	–	–	–
	Immunogenität	ADA	X^{2}	X	–	–	–
	Suizidalität	Veränderung im Skalenwert des C-SSRS relativ zur Baseline	X^{E}	X	–	–	–
PK/PD Parameter [a]	PK Parameter	Maximale Serumkonzentration und Serumkonzentration von Ravulizumab am Ende eines Dosierungsintervalls (Talspiegel)	X^{E}	–	–	–	–
	PD Parameter	Serumkonzentration von freiem Komplementfaktor C5	X^{E}	–	–	–	–

X: Endpunkt wurde erhoben; X^{1}: primärer Endpunkt; X^{2}: sekundärer Endpunkt; X^{3}: tertiärer Endpunkt; X^{4}: diese Operationalisierung wurde post-hoc berechnet; X^{E}: explorativer Endpunkt.

A: Die Ergebnisse zur Pharmakokinetik und Pharmakodynamik sind in Modul 2 dargestellt.

ADA: Anti-drug antibodies; C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; EDSS: Expanded Disability Status Scale; EQ-5D VAS: European Quality of Life 5-Dimensions visuelle Analogskala; HAI: Hauser Ambulation Index; PD: Pharmakodynamik; PK: Pharmakokinetik; SF-36v2: Short Form Health Survey 36-Items

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	ALXN1210-NMO-307	ECU-NMO-301	SAkuraSky	SAkuraStar	N-MOmentum
Version 2; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.							

Morbidität

Zeit bis zum ersten bestätigten Schub und Schubrisikoreduktion

Indirekter Vergleich (ITC) mittels Propensity Scores

Tabelle 4-133: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Zeit bis zum ersten bestätigten Schub“ der Kategorie Morbidität in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab); ITC anhand von Propensity Scores

Ravulizumab ALXN1210-NMO-307	**Eculizumab ECU-NMO-301**	**Behandlungseffekt**	**Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene**
Zeit bis zum ersten bestätigten NMOSD-Schub und Schubrisikoreduktion (Kategorie Morbidität)			
Zeit bis zum ersten bestätigten NMOSD-Schub während des Auswertungszeitraumes[a]			
n/N (%) = 0/58 (0,0) mediane Nachbeobachtungszeit: 73,50 Wochen	n/N (%) = 3/96 (3,1) mediane Nachbeobachtungszeit: 89,43 Wochen	HR[b] = 0,206 95 %-KI[c] = [0,002; 2,139] p-Wert[c] = 0,1500	Zusatznutzen nicht belegt
		Relative Schubrisiko-reduktion[b]: 79,4 95 %-KI = [-113,9; 99,8]	
a: Das Ende des Auswertungszeitraumes ist entweder die 6-wöchige Bewertung nach dem ersten On-trial Schub für eine Patientin oder einen Patienten oder das Ende der primären Behandlungsphase in Woche 50 für Patientinnen und Patienten der Studie ALXN1210-NMO-307, die keinen On-trial Schub erlitten oder das Ende der Studie für Patientinnen und Patienten der Studie ECU-NMO-301, die keinen On-trial Schub erlitten. b: Berechnet anhand eines Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Firth-Anpassung, wenn kein Schub in einem Behandlungsarm festgestellt wurde. c: Wald-Konfidenzintervall oder auf der Profile-Likelihood-Methode basierendes Konfidenzintervall, wenn kein Schub in einem Behandlungsarm festgestellt wurde. HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtanzahl an Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patienten im Analyseset.			

Die effektive und rasche Schubvermeidung bzw. die langfristige Schubrisikoreduktion ist das wesentliche und primäre Ziel der NMOSD-Therapie, welches durch eine Behandlung mit Ravulizumab erreicht wird. In Tabelle 4-133 sind die entsprechenden Daten zum Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber Eculizumab für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten bestätigten NMOSD-Schub und Schubrisikoreduktion“ aus einem indirekten Vergleich (engl. indirect treatment comparison, ITC) zusammengefasst.

In der Studie ALXN1210-NMO-307 **erlitt keine Patientin und kein Patient (0,0 %) unter Ravulizumab-Behandlung einen vom RAC bestätigten NMOSD-Schub.** Die mediane Nachbeobachtungszeit lag bei 73,50 Wochen. Es sind während der Studiendauer zwei vom Prüfarzt festgestellte Schübe aufgetreten, die nicht vom RAC bestätigt wurden (siehe Abschnitt 4.3.2.2.3.1).

In der Studie ECU-NMO-301 traten bei 14 Patientinnen oder Patienten unter Eculizumab-Behandlung vom Prüfarzt festgestellte Schübe auf. Das RAC bestätigte bei 3 Patientinnen

(3,1 %) den festgestellten NMOSD-Schub. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug für die Eculizumab-Gruppe 89,43 Wochen.

Die Hazard Ratio (HR) für die Behandlungsdifferenz zwischen der Ravulizumab-Gruppe und der Eculizumab-Gruppe betrug 0,206 (95 %-KI = [0,002; 2,139]), mit einem p-Wert von 0,1500. Somit konnte anhand der Kaplan-Meier-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden. Dabei zeigte sich eine relative Schubrisikoreduktion von 79,4 % (95 %-KI = [-113,9; 99,8]) unter Ravulizumab gegenüber der Behandlung mit Eculizumab.

Insgesamt wird von einer **gleichwertig hocheffektiven Schubvermeidung unter Ravulizumab- und Eculizumab-Therapie** ausgegangen. Ein Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber der Therapieoption der zVT Eculizumab konnte für die Zeit bis zum ersten bestätigten NMOSD-Schub und Schubrisikoreduktion nicht belegt werden.

Indirekter Vergleich (ITC) mittels Netzwerk-Meta-Analyse (NMA)

Tabelle 4-134: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Zeit bis zum ersten bestätigten NMOSD-Schub“ der Kategorie Morbidität anhand der Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab), ECU-NMO-301 (Eculizumab), SAkuraSky und SAkuraStar (Satralizumab) und N-MOmentum (Inebilizumab); ITC mittels NMA

Patientenanzahl	Zeit bis zum ersten bestätigten NMOSD-Schub	
	HR[a] 95 %-CrI p-Wert	**Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene**
Mono-/ Kombinationstherapien		
Ravulizumab ± IST vs. Eculizumab ± IST		
Ravulizumab (ALXN1210-NMO-307) N = 58 Eculizumab (ECU-NMO-301) N = 96 Placebo (ECU-NMO-301) N = 47	0,24 0,08; 0,71 < 0,05	Erheblicher Zusatznutzen
Ravulizumab ± IST vs. Satralizumab ± IST[b]		
Ravulizumab (ALXN1210-NMO-307) N = 58 Placebo (ECU-NMO-301) N = 47	0,06 0,02; 0,18 < 0,05	Erheblicher Zusatznutzen
Satralizumab (SAkuraSky) N = 27 Placebo (SAkuraSky) N = 28		
Satralizumab (SAkuraStar) N = 41 Placebo (SAkuraStar) N = 23		
Monotherapien		
Ravulizumab vs. Eculizumab		
Ravulizumab (ALXN1210-NMO-307) N = 58 Eculizumab (ECU-NMO-301) N = 96 Placebo (ECU-NMO-301) N = 47	0,86 0,16; 4,52 ≥ 0,05	Zusatznutzen nicht belegt

Patientenanzahl	Zeit bis zum ersten bestätigten NMOSD-Schub	
	HR[a] 95 %-CrI p-Wert	**Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene**
Ravulizumab vs. Satralizumab[c]		
Ravulizumab (ALXN1210-NMO-307) N = 58 Placebo (ECU-NMO-301) N = 47	0,08 0,01; 0,55 < 0,05	Erheblicher Zusatznutzen
Satralizumab (SAkuraStar) N = 41 Placebo (SAkuraStar) N = 23		
Ravulizumab vs. Inebilizumab		
Ravulizumab (ALXN1210-NMO-307) N = 58 Placebo (ECU-NMO-301) N = 47	0,09 0,02; 0,57 < 0,05	Erheblicher Zusatznutzen
Inebilizumab (N-MOmentum) N = 161 Placebo (N-MOmentum) N = 52		
Kombinationstherapien		
Ravulizumab + IST vs. Eculizumab + IST		
Ravulizumab (ALXN1210-NMO-307) N = 58 Eculizumab (ECU-NMO-301) N = 96 Placebo (ECU-NMO-301) N = 47	0,36 0,11; 1,17 ≥ 0,05	Zusatznutzen nicht belegt
Ravulizumab + IST vs. Satralizumab + IST[d]		
Ravulizumab (ALXN1210-NMO-307) N = 58 Placebo (ECU-NMO-301) N = 47	0,15 0,03; 0,78 < 0,05	Beträchtlicher Zusatznutzen
Satralizumab (SAkuraSky) N = 27 Placebo (SAkuraSky) N = 28		

a: Dargestellt als Median der *posterior* Verteilungen der relativen Behandlungseffekte. Die 95 %-CrI wurden aus den 2,5 und 97,5 Perzentilen konstruiert.

b: Berechnet aus den Ergebnissen der Studien SAkuraStar und SAkuraSky

c: Berechnet aus den Ergebnissen der Studie SAkuraStar

d: Berechnet aus den Ergebnissen der Studie SAkuraSky

CrI: Kredibilitätsintervall (engl. credible interval); HR: Hazard Ratio; IST: Immunsuppressive Therapie; NMOSD: Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen.

Der Endpunkt „Zeit bis zum ersten bestätigten NMOSD-Schub und Schubrisikoreduktion“ fasst studienübergreifend die schubfreie Zeit und Schubrisikoreduktion der NMOSD-Patientinnen und -Patienten zusammen. In Tabelle 4-134 sind die entsprechenden Ergebnisse eines mittels Netzwerk-Meta-Analyse (NMA) durchgeführten ITC von Ravulizumab, Eculizumab, Satralizumab und Inebilizumab dargestellt.

Die folgenden Netzwerke wurden für Patientinnen und Patienten mit AQP4-seropositiver NMOSD analysiert:

Im Netzwerk der **Mono-/ und Kombinationstherapien (± IST)** wurde Ravulizumab ± IST (ALXN1210-NMO-307) mittels externer Placebo-Gruppe der Studie ECU-NMO-301 über den

Brückenkomparator Placebo ± IST mit den Ergebnissen zu Eculizumab ± IST (ECU-NMO-301) und Satralizumab ± IST (SAkuraStar und SAkuraSky) verglichen.

Im Netzwerk der **Monotherapien** wurde Ravulizumab als Monotherapie (ALXN1210-NMO-307) mittels externer Placebo-Gruppe der Studie ECU-NMO-301 mit Eculizumab als Monotherapie (ECU-NMO-301), Satralizumab (SAkuraStar) und Inebilizumab (N-MOmentum) über den Brückenkomparator Placebo verglichen.

Im Netzwerk der **Kombinationstherapien (+ IST)** wurden die Ergebnisse von Patientinnen und Patienten der Studie ALXN1210-NMO-307 unter Ravulizumab + IST über den Brückenkomparator Placebo + IST mit den Ergebnissen von Patienten der Studie ECU-NMO-301 unter Eculizumab + IST und den Ergebnissen von Patientinnen und Patienten unter Satralizumab + IST der Studie SAkuraSky verglichen.

Insgesamt erlitt in der Ravulizumab-Studie (ALXN1210-NMO-307) **keine Patientin und kein Patient während der gesamten Studiendauer einen bestätigten NMOSD-Schub**. In der Eculizumab-Studie (ECU-NMO-301) wurde von 3/96 (3,1 %) Patientinnen oder Patienten berichten, die einen bestätigten NMOSD-Schub während der gesamten Studiendauer erlebten. In den Studien von Satralizumab wurde von 9/41 (22 %) Patientinnen oder Patienten und in der SAkuraStar und 3/27 (11,1 %) der Patientinnen und Patienten in der SAkuraSky mit bestätigten NMOSD-Schüben während der gesamten RCT-Phase berichtet. Unter Inebilizumab traten in der Studie N-MOmentum bei 18/161 (11,2 %) der Patientinnen und Patienten während der RCT-Phase bestätigte NMOSD-Schübe auf.

Ravulizumab – Inebilizumab

Für den Vergleich der Zeit bis zum ersten bestätigten NMOSD-Schub zwischen Ravulizumab und Inebilizumab wurde eine HR von 0,09 (95 %-CrI = [0,02; 0,57]; p = < 0,05) berechnet und war damit statistisch signifikant zugunsten der Ravulizumab-Behandlung, was auf **eine effektivere Schubvermeidung unter Ravulizumab-Therapie** hindeutet. Insgesamt konnte für Zeit bis zum ersten bestätigten NMOSD-Schub und Schubrisikoreduktion anhand des ITC mittels NMA (Monotherapie) **ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen** gegenüber Inebilizumab innerhalb der zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ abgeleitet werden.

Ravulizumab – Satralizumab

Zum einen zeigte sich im Netzwerk der Mono-/ und Kombinationstherapien (± IST) für den Vergleich der Zeit bis zum ersten bestätigten NMOSD-Schub zwischen Ravulizumab ± IST Satralizumab ± IST eine statistisch signifikante HR von 0,06 (95 %-CrI = [0,02; 0,18]; p = < 0,05) zugunsten der Ravulizumab-Gruppe. Zum anderen wurde im Netzwerk der Monotherapien eine statistisch signifikanter Behandlungseffekt anhand einer HR von 0,08 (95 %-CrI = [0,01; 0,55]; p = < 0,05) berechnet und im Netzwerk der Kombinationstherapien (+ IST) betrug die errechnete HR für den Vergleich zwischen Ravulizumab + IST und Satralizumab + IST 0,15 (95 %-CrI = [0,03; 0,78]; p = < 0,05) und war damit auch statistisch signifikant zugunsten Ravulizumab.

Daraus ergab sich eine konsistent statistisch signifikante Behandlungsdifferenz im Endpunkt „Zeit bis zum ersten bestätigten NMOSD-Schub“ in allen Netzwerken der NMA zum Vorteil von Ravulizumab und damit **eine effektivere Schubvermeidung unter Ravulizumab gegenüber Satralizumab.** Insgesamt konnte für Zeit bis zum ersten bestätigten NMOSD-Schub und der Schubrisikoreduktion anhand des ITC mittels NMA (Netzwerk Mono- und Kombinationstherapie und Netzwerk Monotherapie) jeweils **ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen** und im Netzwerk der Kombinationstherapien ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber Satralizumab innerhalb der zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ abgeleitet werden.

Ravulizumab – Eculizumab

Der Vergleich der Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten bestätigten NMOSD-Schub von Ravulizumab (ALXN1210-NMO-307) und Eculizumab (ECU-NMO-301) erfolgte aufgrund der Verfügbarkeit patientenindividueller Studiendaten anhand eines ITC mittels Propensity Scores und darüber hinaus ebenfalls anhand eines ITC mittels NMA in drei Netzwerken (Mono-/ und Kombinationstherapien, Monotherapien, Kombinationstherapien).

Die Ergebnisse des ITC mittels NMA ergaben im Netzwerk der Mono-/ und Kombinationstherapien (± IST) für den Vergleich der Zeit bis zum ersten bestätigten NMOSD-Schub zwischen Ravulizumab ± IST und Eculizumab ± IST eine statistisch signifikante HR von 0,24 (95 %-CrI = [0,08; 0,71]; p = < 0,05) zugunsten der Ravulizumab-Gruppe. Im Netzwerk der Monotherapien wurde Behandlungseffekt mittels HR mit 0,86 (95 %-CrI = [0,16; 4,52]; p = ≥ 0,05) berechnet und im Netzwerk der Kombinationstherapien (+IST) betrug die errechnete HR für den Vergleich zwischen Ravulizumab + IST und Eculizumab + IST 0,36 (95 %-CrI = [0,11; 1,17]; p = ≥ 0,05). Die Ergebnisse aus den Netzwerken der Monotherapie und Kombinationstherapien waren statistisch nicht signifikant.

Insgesamt zeigten sich konsistente Ergebnisse anhand des ITC mittels NMA sowie des Propensity Scores adjustierten ITCs. Im Netzwerk der Mono-/ und Kombinationstherapien wurde ein statistisch signifikanter Vorteil der Eculizumab-Gruppe im Vergleich zur Ravulizumab-Gruppe gezeigt. Insgesamt waren jedoch die HR beider Methoden vergleichbar. Der adjustierte ITC wird jedoch als bestmögliche Evidenz angesehen, da individuellen Studiendaten auf Patientenebene vorlagen, da für die in den Studien vorhandenen Confounder so adjustiert werden konnte. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Therapie mit Ravulizumab und Eculizumab wurde hier nicht gezeigt, sodass die gleichwertige hocheffektive Schubvermeidung beider komplementinhibierenden Therapien gestützt wird.

Insgesamt zeigt sich ein g**leichwertig hocheffektive Schubvermeidung unter Ravulizumab- und Eculizumab-Therapie** und ein Zusatznutzen **ist nicht belegt**.

Fazit

Die Schubfrequenz ist maßgeblich dafür verantwortlich, wie schnell und in welchem Umfang es zu einer Progression der Behinderung, wie zum Beispiel Visusminderung und Einschränkung der Gehfähigkeitbei NMOSD-Patientinnen und -Patienten kommt (2, 12). Aus diesem Grund ist die Bedeutung der effektiven Schubvermeidung bzw. der

Schubrisikoreduktion das wesentliche und primäre Ziel der NMOSD-Therapie, welches durch eine Behandlung mit Ravulizumab effektiv erreicht wird.

Im Vergleich zu den eingeschlossenen Therapien im Rahmen der zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ konnte im Endpunkt „Zeit bis zum ersten bestätigten NMOSD-Schub“ ein **statistisch signifikanter Vorteil der Ravulizumab-Behandlung** im **Vergleich zur Satralizumab- und Inebilizumab**-Behandlung anhand eines ITC mittels NMA gezeigt werden und damit **eine effektivere Schubvermeidung unter Ravulizumab.**

Im Vergleich von **Ravulizumab zu Eculizumab** anhand des Propensity Scores adjustierten ITC und des ITC mittels NMA konnte eine **gleichwertige hocheffektive Schubvermeidung** der beiden Komplementinhibitoren gezeigt werden.

Bestätigte jährliche Schubrate

Indirekter Vergleich (ITC) mittels Propensity Scores

Tabelle 4-135: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „bestätigte jährliche Schubrate“ der Kategorie Morbidität in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab); ITC anhand von Propensity Scores

Ravulizumab ALXN1210-NMO-307	Eculizumab ECU-NMO-301	Behandlungsdifferenz	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
Bestätigte jährliche Schubrate (Kategorie Morbidität)			
Bestätigte jährliche Schubrate während des Auswertungszeitraumes[a]			
Adjustierte ARR[b] = 0,00 95 %-KI = [n.b.] Nicht adjustiert ARR[c] = 0,00 95 %-KI = [n.b.]	Adjustierte ARR[b] = 0,02 95 %-KI = [0,01; 0,06] Nicht adjustierte ARR[c] = 0,02 95 %-KI = [0,01; 0,06]	Ratenverhältnis[b] = 0,000 95 %-KI[b] = [n.b.] p-Wert[b] = 0,0987	Zusatznutzen nicht belegt

a: Das Ende des Auswertungszeitraumes ist entweder die 6-wöchige Bewertung nach dem ersten On-trial Schub für eine Patientin oder einen Patienten oder das Ende der primären Behandlungsphase in Woche 50 für Patientinnen und Patienten der Studie ALXN1210-NMO-307, die keinen On-trial Schub erlitten oder das Ende der Studie für Patientinnen und Patienten der Studie ECU-NMO-301, die keinen On-trial Schub erlitten.

b: Basierend auf einer Poisson-Regression, die um historische ARR in den 24 Monaten vor dem Screening bereinigt wurde. Das 95 %-KI konnte nicht geschätzt werden, wenn die ARR oder das Ratenverhältnis 0 war.

c: Berechnet als die Gesamtzahl der Schübe aller Patientinnen und Patienten, die während der Studiendauer auftraten, geteilt durch die Gesamtzahl der Patientenjahre im Studienzeitraum. Das 95 %-KI basiert auf einer Poisson-Regression mit der Behandlungsgruppe als Kovariable.

ARR: Jährliche Schubrate (engl. annual relapse rate); KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtanzahl an Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patienten im Analyseset; n.b.: Nicht berechenbar.

Insbesondere AQP4-seropositive Patientinnen und Patienten haben ein hohes Rezidivrisiko im Jahr nach dem ersten überstandenen Schub (2). Die Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber Eculizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „bestätigte jährliche Schubrate“ sind in Tabelle 4-135 dargestellt.

Bis zum **Ende des Auswertungszeitraumes** der Studie ALXN1210-NMO-307 waren **alle 58 Patientinnen und Patienten (100,0 %)** unter **Ravulizumab frei von bestätigten Schüben**. Daraus ergab sich eine für die historische ARR adjustierte bestätigte jährliche Schubrate der Ravulizumab-Gruppe von 0,00 (95 %-KI = [n.b.]). In der Studie ECU-NMO-301 traten bis zum Ende des Auswertungszeitraumes bei insgesamt 93 Patientinnen und Patienten (96,9 %) unter Eculizumab keine bestätigten Schübe auf. Bei 3 Patientinnen und Patienten (3,1 %) wurde im selben Zeitraum ein bestätigter Schub festgestellt. Für die Eculizumab-Gruppe betrug die daraus berechnete für die historische ARR adjustierte bestätigte jährliche Schubrate 0,02 (95 %-KI = [0,01; 0,06]). Im Vergleich zwischen Ravulizumab und Eculizumab wurde für die Behandlungsdifferenz für die adjustierten ARR ein Ratenverhältnis von 0,00 (95 %-KI = [n.b.]; p = 0,0987) berechnet.

Somit zeigte sich zwischen beiden Behandlungsarmen kein statistisch signifikanter Unterschied, was auch für die bestätigte jährliche Schubrate auf einen **gleichwertigen Therapieeffekt von Ravulizumab und Eculizumab** hindeutet. Sowohl eine Behandlung mit Ravulizumab als auch mit Eculizumab führt insgesamt zu einer effektiven Vermeidung von NMOSD-Schüben bzw. Verringerung der Schubfrequenz, was sich direkt in der bestätigten jährlichen Schubrate widerspiegelt. Ein Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber Eculizumab wurde nicht belegt.

Indirekter Vergleich (ITC) mittels NMA

Tabelle 4-136: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „bestätigte jährliche Schubrate (ARR)“ der Kategorie Morbidität in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab), ECU-NMO-301 (Eculizumab), Satralizumab (SAkuraSky und SAkuraStar) oder Inebilizumab (N-MOmentum); ITC mittels NMA

Behandlungsvergleich	**Bestätigte jährliche Schubrate**	
	Ratenverhältnis (Rate Ratio) 95 %-CrI p-Wert	**Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene**
Mono-/ Kombinationstherapien		
Ravulizumab ± IST vs. Eculizumab ± IST		
Ravulizumab (ALXN1210-NMO-307) N = 58 Eculizumab (ECU-NMO-301) N = 96 Placebo (ECU-NMO-301) N = 47	0,12 0,01; 2,04 ≥ 0,05	Zusatznutzen nicht belegt
Ravulizumab ± IST vs. Satralizumab ± IST[b]		
Ravulizumab (ALXN1210-NMO-307) N = 58 Placebo (ECU-NMO-301) N = 47	0,02 0,00; 0,32 < 0,05	Beträchtlicher Zusatznutzen
Satralizumab (SAkuraSky) N = 27 Placebo (SAkuraSky) N = 28		
Satralizumab (SAkuraStar) N = 41 Placebo (SAkuraStar) N = 23		
Monotherapien		
Ravulizumab vs. Eculizumab		

Behandlungsvergleich	Bestätigte jährliche Schubrate	
	Ratenverhältnis (Rate Ratio) 95 %-CrI p-Wert	**Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene**
Ravulizumab (ALXN1210-NMO-307) N = 58 Eculizumab (ECU-NMO-301) N = 96 Placebo (ECU-NMO-301) N = 47	0,99 0,03; 29,41 ≥ 0,05	Zusatznutzen nicht belegt
Ravulizumab vs. Satralizumab[c]		
Ravulizumab (ALXN1210-NMO-307) N = 58 Placebo (ECU-NMO-301) N = 47	0,02 0,00; 0,42 < 0,05	Beträchtlicher Zusatznutzen
Satralizumab (SAkuraStar) N = 41 Placebo (SAkuraStar) N = 23		
Ravulizumab vs. Inebilizumab		
Ravulizumab (ALXN1210-NMO-307) N = 58 Placebo (ECU-NMO-301) N = 47	0,02 0,00; 0,38 < 0,05	Beträchtlicher Zusatznutzen
Inebilizumab (N-MOmentum) N = 161 Placebo (N-MOmentum) N = 52		
Kombinationstherapien		
Ravulizumab + IST vs. Eculizumab + IST		
Ravulizumab (ALXN1210-NMO-307) N = 58 Eculizumab (ECU-NMO-301) N = 96 Placebo (ECU-NMO-301) N = 47	0,12 0,01; 2,69 ≥ 0,05	Zusatznutzen nicht belegt
Ravulizumab + IST vs. Satralizumab + IST[d]		
Ravulizumab (ALXN1210-NMO-307) N = 58 Placebo (ECU-NMO-301) N = 47	0,05 0,00; 1,35 ≥ 0,05	Zusatznutzen nicht belegt
Satralizumab (SAkuraSky) N = 27 Placebo (SAkuraSky) N = 28		

a: Dargestellt als Median der *posterior* Verteilungen der relativen Behandlungseffekte. Die 95 %-CrI wurden aus den 2,5 und 97,5 Perzentilen konstruiert.

b: Berechnet aus den Ergebnissen der Studien SAkuraStar und SAkuraSky

c: Berechnet aus den Ergebnissen der Studie SAkuraStar

d: Berechnet aus den Ergebnissen der Studie SAkuraSky

CrI: Kredibilitätsintervall (engl. credible interval); IST: Immunsuppressive Therapie.

Auf Grundlage der bestätigten NMOSD-Schübe während der Studiendauer wurde die bestätigte jährliche Schubrate (engl. annualized relapse rate, ARR) berechnet und studienübergreifend in einem ITC mittels NMA verglichen (siehe Tabelle 4-136).

Insgesamt wurde in der Ravulizumab-Studie (ALXN1210-NMO-307) während einer medianen Beobachtungszeit von 73,50 Wochen kein bestätigter Schub berichtet (ARR von 0,00; 95 %-KI = [n.b.]). In der Eculizumab-Studie lag die ARR bei 0,02 (95 %-KI = [0,01; 0,06]). Für Satralizumab wurde in der SAkuraStar-Studie eine ARR von 0,271 (95 %-KI = [0,077; 0,96]),

berechnet und in der SAkuraSky-Studie lag die ARR bei 0,063 (95 %-KI = [0,018; 0,228]). Die ARR unter Inebilizumab wurde mit 0,24 (95 %-KI = [0,13; 0,36]) angegeben.

Ravulizumab – Inebilizumab

Für den Vergleich der bestätigten ARR zwischen Ravulizumab und Inebilizumab wurde ein Ratenverhältnis von 0,02 (95 %-CrI = [0,00; 0,38]; p = < 0,05) berechnet, das statistisch signifikant zugunsten der Ravulizumab-Behandlung war, was auf **eine effektivere Schubvermeidung unter Ravulizumab-Therapie** hindeutet. Insgesamt konnte für die bestätigte ARR anhand des ITC mittels NMA (Monotherapie) **ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber Inebilizumab innerhalb der zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ abgeleitet werden.

Ravulizumab – Satralizumab

Im Netzwerk der Mono-/ und Kombinationstherapien (± IST) wurde für den Vergleich der bestätigten ARR zwischen Ravulizumab ± IST und Satralizumab ± IST ein statistisch signifikantes Ratenverhältnis von 0,02 (95 %-CrI = [0,00; 0,32]; p = < 0,05) zugunsten der Ravulizumab-Gruppe errechnet. Im Netzwerk der Monotherapien lag die Ratenverhältnis bei 0,02 (95 %-CrI = [0,00; 0,42]; p = < 0,05) und war damit ebenfalls zum Vorteil von Ravulizumab statistisch signifikant.

Daraus ergab sich eine statistisch signifikante Behandlungsdifferenz im Endpunkt „bestätigte ARR“ in den Netzwerken der Mono- und Kombinationstherapie und der Monotherapie der NMA zum **Vorteil von Ravulizumab gegenüber Satralizumab und damit einen Anhaltspunkt für eine effektivere Schubvermeidung unter Ravulizumab.** Insgesamt konnte für die bestätigte ARR anhand des ITC mittels NMA (Netzwerk Mono- und Kombinationstherapie und Netzwerk Monotherapie) jeweils **ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber Satralizumab innerhalb der zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ abgeleitet werden.

Im Netzwerk der Kombinationstherapien (+ IST) betrug das errechnete Ratenverhältnis für den Vergleich zwischen Ravulizumab + IST und Satralizumab + IST 0,05 (95 %-CrI = [0,00; 1,35]; p = ≥ 0,05) und zeigte einen numerischen Vorteil von Ravulizumab gegenüber Satralizumab, der jedoch nicht statistisch signifikant war.

Für den Vergleich von Ravulizumab und Satralizumab im Netzwerk der Kombinationstherapien konnte **ein Zusatznutzen nicht belegt** werden.

Ravulizumab – Eculizumab

Die Ergebnisse des ITC mittels NMA zeigten im Netzwerk der Mono-/ und Kombinationstherapien (± IST) für den Vergleich der bestätigten ARR zwischen Ravulizumab ± IST und Eculizumab ± IST ein statistisch nicht signifikantes Ratenverhältnis von 0,12 (95 %-CrI = [0,01.; 2,04]; p = ≥ 0,05).

Im Netzwerk der Monotherapien wurde ein Unterschied der beiden Therapien mittels Ratenverhältnis von 0,99 (95 %-CrI = [0,03; 29,41]; p = ≥ 0,05) berechnet, und im Netzwerk

der Kombinationstherapien (+ IST) betrug das errechnete Ratenverhältnis für den Vergleich zwischen Ravulizumab + IST und Eculizumab + IST 0,12 (95 %-CrI = [0,01; 2,69]; p = ≥ 0,05).

Somit zeigten sich konsistente Ergebnisse anhand des ITC mittels NMA in allen Netzwerken. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Therapie mit Ravulizumab und Eculizumab gezeigt werden, sodass die **gleichwertige hocheffektive Schubvermeidung beider Therapien** gestützt wird. **Ein Zusatznutzen wurde somit nicht belegt.**

Fazit

Im Vergleich zu den Therapieoptionen im Rahmen der zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ konnte im Endpunkt „bestätigte ARR“ ein statistisch signifikanter Vorteil der Ravulizumab-Behandlung im **Vergleich zur Satralizumab- und Inebilizumab**-Behandlung anhand eines ITC mittels NMA gezeigt werden und damit **eine effektivere Schubvermeidung unter Ravulizumab.**

Im Vergleich von Ravulizumab zu Eculizumab konnten anhand des Propensity Scores adjustierten ITC und des ITC mittels NMA konsistente Ergebnisse einer **gleichwertigen hocheffektiven Schubvermeidung** der beiden Komplementinhibitoren gezeigt werden, dem primären Behandlungsziel in der NMOSD.

Jährliche Schub-bedingte Hospitalisierungsrate

Indirekter Vergleich (ITC) mittels Propensity Scores

Tabelle 4-137: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „jährliche Schub-bedingte Hospitalisierungsrate“ der Kategorie Morbidität in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab); ITC anhand von Propensity Scores

Ravulizumab ALXN1210-NMO-307	Eculizumab ECU-NMO-301	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
Jährliche Schub-bedingte Hospitalisierungsrate (Kategorie Morbidität)			
Anzahl der On-trial Schübe, die eine Behandlung und Hospitalisierung erforderten			
n/N (%) = 0/58 (0,0) Hospitalisierungsrate[a] = 0,00 95 %-KI[b] = [n.b.]	n/N (%) = 6/96 (6,3) Hospitalisierungsrate[a] = 0,04 95 %-KI[b] = [0,02; 0,09]	p-Wert[b] = 0,0211	Zusatznutzen nicht belegt
Anzahl der bestätigten Schübe, die eine Behandlung und Hospitalisierung erforderten			
n/N (%) = 0/58 (0,0) Hospitalisierungsrate[a] = 0,00 95 %-KI[b] = [n.b.]	n/N (%) = 2/96 (2,1) Hospitalisierungsrate[a] = 0,01 95 %-KI[b] = [0,00; 0,05]	p-Wert[b] = 0,1829	Zusatznutzen nicht belegt
a: Berechnet als Gesamtzahl der Schübe während der Studie, die eine Hospitalisierung/eine Behandlung erforderten, geteilt durch die Gesamtzahl der Patientenjahre im Studienzeitraum. b: Basierend auf einer Poisson-Regression, die um historische ARR in den 24 Monaten vor dem Screening bereinigt wurde. Das 95 %-KI konnte nicht geschätzt werden, wenn die ARR oder das Ratenverhältnis 0 war. KI: Konfidenzintervall; n.b.: Nicht berechenbar			

Insbesondere bei einer Verschlechterung des Gesundheitszustands aufgrund eines akuten Schubes ist eine stationäre, teilweise sogar intensivmedizinische Behandlung erforderlich (13). Die Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „jährliche Schub-bedingte Hospitalisierungsrate“ sind in Tabelle 4-137 zusammengefasst.

Unter Ravulizumab-Behandlung wurde während der Studiendauer **keine** Patientin und **kein** Patient aufgrund eines NMOSD-Schubs hospitalisiert, unabhängig davon, ob es sich um einen bestätigten oder unbestätigten Schub handelte. Es ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich Behandlungen und Hospitalisierungen aufgrund bestätigter Schübe (p = 0,1829). Insgesamt kann auch hinsichtlich der geringen jährlichen Schub-bedingten Hospitalisierungsrate von einem **gleichwertigen Therapieeffekt von Ravulizumab und Eculizumab** ausgegangen werden, welcher NMOSD-Schübe und somit die Anzahl an Hospitalisierungen effektiv und deutlich reduziert. Ein Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber Eculizumab konnte nicht belegt werden.

Schweregrad und Fortschreiten der Behinderung

Indirekter Vergleich (ITC) mittels Propensity Scores

Tabelle 4-138: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Schweregrad und Fortschreiten der Behinderung“ der Kategorie Morbidität in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab); ITC anhand von Propensity Scores

Ravulizumab ALXN1210-NMO-307	**Eculizumab ECU-NMO-301**	**Behandlungseffekt**	**Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene**
Schweregrad und Fortschreiten der Behinderung (Kategorie Morbidität)			
Veränderung im Gesamtskalenwert des EDSS relativ zur Baseline zum Ende des Auswertungszeitraumes[a]			
LS Mittelwert[b] = -0,367 SE = 0,111 95 %-KI = [-0,587; -0,147]	LS Mittelwert[b] = -0,138 SE = 0,086 95 %-KI = [-0,307; 0,032]	Behandlungsdifferenz[b] = -0,229 95 %-KI = [-0,511; 0,053] p-Wert[c] = 0,1718 Hedges‘ g[d] = -0,249 95 %-KI = [-0,576; 0,078]	Zusatznutzen nicht belegt
Patientenanteil mit einer Verbesserung im Gesamtskalenwert des EDSS um 1,5 Punkte relativ zur Baseline			
n/N = 8/58 (13,8)	n/N = 7/96 (7,3)	OR[e] = 2,844 95 %-KI = [0,931; 8,685] p-Wert = 0,0666 RR[f] = 1,892 95 %-KI = [0,724; 4,943] p-Wert = 0,1934	Zusatznutzen nicht belegt

Ravulizumab ALXN1210-NMO-307	Eculizumab ECU-NMO-301	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
Patientenanteil mit einer klinisch relevanten Verschlechterung im Gesamtskalenwert des EDSS relativ zur Baseline			
n/N = 6/58 (10,3)	n/N = 11/96 (11,5)	OR[e] = 0,770 95 %-KI = [0,267; 2,221] p-Wert = 0,6290 RR[f] = 0,903 95 %-KI = [0,353; 2,311] p-Wert = 0,8312	Zusatznutzen nicht belegt
Die Baseline der Studien ALXN1210-NMO-307 und ECU-NMO-301 war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments. a: Das Ende des Auswertungszeitraumes ist entweder die 6-wöchige Bewertung nach dem ersten On-trial Schub für eine Patientin oder einen Patienten oder das Ende der primären Behandlungsphase in Woche 50 für Patientinnen und Patienten der Studie ALXN1210-NMO-307, die keinen On-trial Schub erlitten oder das Ende der Studie für Patientinnen und Patienten der Studie ECU-NMO-301, die keinen On-trial Schub erlitten. b: Die LS Mittelwerte der Veränderung relativ zur Baseline sowie die Behandlungsdifferenz dieser LS Mittelwerte der jeweiligen Arme wurden anhand eines ANCOVA-Modells mit der Behandlung als Faktor und dem Wert zur Baseline als Kovariable berechnet. c: Der p-Wert wurde anhand eines ANCOVA-Modells der rangmäßigen Veränderung relativ zur Baseline erhoben, wobei die Behandlungsgruppe als Faktor und die Ränge des Werts zur Baseline als Kovariable einbezogen wurden. d: Die Effektgröße wurde mit Hilfe von standardisierten Mittelwertdifferenzen nach Hedges' g mit exakten 95 %-KI angegeben. e: Die OR wurden anhand eines logistischen Regressionsmodells, welches mit der Firth-Anpassung um den Wert zur Baseline adjustiert wurde, berechnet. f: Zur Bestimmung des RR wurde ein allgemeines lineares Modell einer Binomialverteilung mit Logarithmusfunktion verwendet. KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; N: Gesamtanzahl an Patientinnen und Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patientinnen und Patienten im Analyseset; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SE: Standardfehler.			

Ein Fortschreiten der Behinderung ist für die Patientinnen und Patienten spürbar und mitunter mit starken Einschränkungen des alltäglichen Lebens verbunden. In Tabelle 4-138 sind die Ergebnisse zum Zusatznutzens von Ravulizumab für die Veränderung des Schweregrads und das Fortschreiten der Behinderung gemessen anhand des EDSS zusammengefasst.

Bei der Ravulizumab-Gruppe lag der LS Mittelwert für die Veränderung im Gesamtskalenwert des EDSS relativ zur Baseline zum Ende des Auswertungszeitraums bei -0,367 Punkten (SE = 0,111; 95 %-KI = [-0,587; -0,147]). Bei der Eculizumab-Gruppe wurde der LS Mittelwert für diese Veränderung zur Baseline mit -0,138 Punkten (SE = 0,086; 95 %-KI = [-0,307; 0,032]) berechnet. Die Behandlungsdifferenz zwischen den mit Ravulizumab behandelten Patientinnen und Patienten und den Patientinnen und Patienten unter Eculizumab war mit -0,229 Punkten (95 %-KI = [-0,511; 0,053]; p = 0,1718) nicht statistisch signifikant. Die Effektgröße Hedges' g betrug -0,249 (95 %-KI = [-0,576; 0,078]).

Eine Verbesserung um 1,5 Punkte im EDSS-Gesamtskalenwert trat bei 8 Patientinnen und

Patienten (13,8 %) unter Ravulizumab und bei 7 Patientinnen und Patienten (7,3 %) unter Eculizumab auf. Die OR lag bei 2,844 (95 %-KI = [0,931; 8,685]; p = 0,0666) und das RR bei 1,892 (95 %-KI = [0,724; 4,943]; p = 0,1934).

Eine klinisch relevante Verschlechterung im Vergleich zur Baseline im EDSS-Gesamtskalenwert wurde zum Ende des Auswertungszeitraums bei 6 Patientinnen und Patienten (10,3 %) unter Behandlung mit Ravulizumab und bei 11 Patientinnen oder Patienten (11,5 %) unter der Behandlung mit Eculizumab festgestellt. Die OR für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen lag bei 0,770 (95 %-KI = [0,267; 2,221]; p = 0,6290) und das RR bei 0,903 (95 %-KI = [0,353; 2,311]; p = 0,8312). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant und bestätigt die Ergebnisse zur Verbesserung um 1,5 Punkte im EDSS-Gesamtskalenwert.

Sowohl unter Ravulizumab als auch unter Eculizumab verbesserte sich der EDSS-Gesamtskalenwert relativ zur Baseline, was für die Patientin oder den Patienten eine geringere Beeinträchtigung infolge der NMOSD bedeutet. Für die Patientinnen und Patienten ist ein Rückgang im Schweregrad sowie das Hinauszögern der Behinderung unmittelbar spürbar. Ein Aufhalten der Progression der NMOSD, wie es im Mittel für Patientinnen und Patienten unter Ravulizumab und Eculizumab gezeigt wurde, kann sich unter anderem dadurch äußern, dass die motorischen und visuellen Fähigkeiten länger aufrechterhalten und Schmerzen vermieden werden können. Patientinnen und Patienten können zudem weiter alltäglichen Aktivitäten wie dem Beruf und sozialen Beziehungen nachgehen (42).

Die Ergebnisse des mittels Propensity Scores adjustierten ITC von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Schweregrad und Fortschreiten der Behinderung“ waren zwischen den Behandlungsgruppen statistisch nicht signifikant unterschiedlich und weisen damit auf einen **gleichwertigen Therapieeffekt von Ravulizumab und Eculizumab** hin. Ein Zusatznutzen konnte nicht belegt werden.

Gehfähigkeit

Indirekter Vergleich (ITC) mittels Propensity Scores

Tabelle 4-139: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Gehfähigkeit“ der Kategorie Morbidität in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab); ITC anhand von Propensity Scores

Ravulizumab ALXN1210-NMO-307	**Eculizumab ECU-NMO-301**	**Behandlungseffekt**	**Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene**
Gehfähigkeit (Kategorie Morbidität)			
Veränderung der Gehfähigkeit zum Ende des Auswertungszeitraumes[a] anhand des HAI relativ zur Baseline			
LS Mittelwert[b] = -0,181 SE = 0,126 95 %-KI = [-0,431; 0,068]	LS Mittelwert[b] = -0,359 SE = 0,097 95 %-KI = [-0,551; -0,168]	Behandlungsdifferenz[b] = 0,178	Zusatznutzen nicht belegt

Ravulizumab ALXN1210-NMO-307	Eculizumab ECU-NMO-301	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
		95 %-KI = [-0,143; 0,500] p-Wert[c] = 0,3818 Hedges' g[d] = 0,182 95 %-KI = [-0,144; 0,509]	
Patientenanteil mit einer Verbesserung der Gehfähigkeit anhand des Skalenwerts des HAI um 1,35 Punkte relativ zur Baseline			
n/N = 1/58 (1,7)	n/N = 6/96 (6,3)	OR[e] = 0,562 95 %-KI = [0,085; 3,701] p-Wert = 0,5492 RR[f] = 0,276 95 %-KI = [0,034; 2,234] p-Wert = 0,2275	Zusatznutzen nicht belegt
Patientenanteil mit einer klinisch relevanten Verschlechterung der Gehfähigkeit gemessen anhand des Skalenwerts des HAI relativ zur Baseline			
n/N = 2/58 (3,4)	n/N = 8/96 (8,3)	OR[e] = 0,639 95 %-KI = [0,140; 2,920] p-Wert = 0,5632 RR[f] = 0,414 95 %-KI = [0,091; 1,882] p-Wert = 0,2536	Zusatznutzen nicht belegt

Die Baseline der Studien ALXN1210-NMO-307 und ECU-NMO-301 war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments.

a: Das Ende des Auswertungszeitraumes ist entweder die 6-wöchige Bewertung nach dem ersten On-trial Schub für eine Patientin oder einen Patienten oder das Ende der primären Behandlungsphase in Woche 50 für Patientinnen und Patienten der Studie ALXN1210-NMO-307, die keinen On-trial Schub erlitten oder das Ende der Studie für Patientinnen und Patienten der Studie ECU-NMO-301, die keinen On-trial Schub erlitten.

b: Die LS Mittelwerte der Veränderung relativ zur Baseline sowie die Behandlungsdifferenz dieser LS Mittelwerte der jeweiligen Arme wurden anhand eines ANCOVA-Modells mit der Behandlung als Faktor und dem Wert zur Baseline als Kovariable berechnet.

c: Der p-Wert wurde anhand eines ANCOVA-Modells der rangmäßigen Veränderung relativ zur Baseline erhoben, wobei die Behandlungsgruppe als Faktor und die Ränge des Werts zur Baseline als Kovariable einbezogen wurden.

d: Die Effektgröße wurde mit Hilfe von standardisierten Mittelwertdifferenzen nach Hedges' g mit exakten 95 %-KI angegeben

e: Die OR wurden anhand eines logistischen Regressionsmodells, welches mit der Firth-Anpassung um den Wert zur Baseline adjustiert wurde, berechnet.

f: Zur Bestimmung des RR wurde ein allgemeines lineares Modell einer Binomialverteilung mit Logarithmusfunktion verwendet.

KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; N: Gesamtanzahl an Patientinnen und Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patientinnen und Patienten im Analyseset; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SE: Standardfehler.

Der Hauser Ambulation Index (HAI) ist Ein Instrument zur Bewertung der Mobilität der Patientinnen und Patienten. In Tabelle 4-139 sind die Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Gehfähigkeit" dargestellt.

In der Ravulizumab-Gruppe betrug der LS Mittelwert für die Veränderung der Gehfähigkeit zum Ende des Auswertungszeitraums anhand des Skalenwerts des HAI relativ zur Baseline -0,181 Punkte (SE = 0,126; 95 %-KI = [-0,431; 0,068]). Bei der Eculizumab-Gruppe lag der LS Mittelwert für diese Veränderung im Vergleich zur Baseline bei -0,359 Punkten (SE = 0,097; 95 %-KI = [-0,551; -0,168]). Die Behandlungsdifferenz zwischen den mit Ravulizumab behandelten Patientinnen und Patienten und den Patientinnen und Patienten unter Eculizumab war mit 0,178 Punkten (95 %-KI = [-0,143; 0,500]; p = 0,3818) nicht statistisch signifikant. Die Effektgröße Hedges‘ g betrug 0,182 (95 %-KI = [-0,144; 0,509]).

Eine Verbesserung der Gehfähigkeit um 1,35 Punkte gemessen anhand des Skalenwerts des HAI trat bei einer Patientin oder einem Patienten (1,7 %) unter Ravulizumab und bei 6 Patientinnen oder Patienten (6,3 %) unter Eculizumab auf. Die OR der Behandlungsdifferenz lag bei 0,562 (95 %-KI = [0,085; 3,701]; p = 0,5492) und das RR bei 0,276 (95 %-KI = [0,034; 2,234]; p = 0,2275). Die Verbesserung der Gehfähigkeit gemessen anhand des Skalenwerts des HAI um 1,35 Punkte war zwischen den Behandlungsgruppen nicht statistisch signifikant unterschiedlich.

Eine klinisch relevante Verschlechterung der Gehfähigkeit gemessen anhand des HAI im Vergleich zur Baseline wurde zum Ende des Auswertungszeitraums bei 2 Patientinnen und Patienten (3,4 %) unter der Behandlung mit Ravulizumab und bei 8 Patientinnen oder Patienten (8,3 %) unter der Behandlung mit Eculizumab festgestellt. Die OR für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen lag bei 0,639 (95 %-KI = [0,140; 2,920]; p = 0,5632) und das RR bei 0,414 (95 %-KI = [0,091; 1,882]; p = 0,2536).

Für die Patientinnen und Patienten birgt jeder NMOSD-Schub die Gefahr, ihre Mobilität nachhaltig einzuschränken. Ein Aufhalten der Progression der NMOSD, wie es im Mittel für Patientinnen und Patienten unter Ravulizumab bzw. Eculizumab gezeigt wurde, führt unter anderem dazu, dass die motorischen Fähigkeiten länger aufrechterhalten werden und Schmerzen vermieden werden können. Patientinnen und Patienten können zudem weiter alltäglichen Aktivitäten wie dem Beruf und sozialen Beziehungen nachgehen (2).

Die Ergebnisse des ITC für den patientenrelevanten Endpunkt „Gehfähigkeit“ waren im Vergleich der Behandlungsgruppen statistisch nicht signifikant unterschiedlich und deuten demnach auf einen **gleichwertigen, die Progression der Erkrankung aufhaltenden Therapieeffekt von Ravulizumab und Eculizumab** hin. Ein Zusatznutzen konnte nicht belegt werden.

Sehvermögen

Indirekter Vergleich (ITC) mittels Propensity Scores

Tabelle 4-140: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Sehvermögen“ der Kategorie Morbidität in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab); ITC anhand von Propensity Scores

Ravulizumab ALXN1210-NMO-307	**Eculizumab ECU-NMO-301**	**Behandlungseffekt**	**Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene**
Sehvermögen (Kategorie Morbidität)			
Veränderung der Sehschärfe zum Ende des Auswertungszeitraumes[a] relativ zur Baseline			
LS Mittelwert[b] = -0,081 SE = 0,033 95 %-KI = [-0,146; -0,016]	LS Mittelwert[b] = -0,051 SE = 0,027 95 %-KI = [-0,105; 0,003]	Behandlungsdifferenz[b] = -0,030 95 %-KI = [-0,115; 0,054] p-Wert[c] = 0,6106 Hedges‘ g[d] = -0,062 95 %-KI = [-0,416; 0,291]	Zusatznutzen nicht belegt

Die Baseline der Studien ALXN1210-NMO-307 und ECU-NMO-301 war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments.

a: Das Ende des Auswertungszeitraumes ist entweder die 6-wöchige Bewertung nach dem ersten On-trial Schub für eine Patientin oder einen Patienten oder das Ende der primären Behandlungsphase in Woche 50 für Patientinnen und Patienten der Studie ALXN1210-NMO-307, die keinen On-trial Schub erlitten oder das Ende der Studie für Patientinnen und Patienten der Studie ECU-NMO-301, die keinen On-trial Schub erlitten.

b: Die LS Mittelwerte der Veränderung relativ zur Baseline sowie die Behandlungsdifferenz dieser LS Mittelwerte der jeweiligen Arme wurden anhand eines ANCOVA-Modells mit der Behandlung als Faktor und dem Wert zur Baseline als Kovariable berechnet.

c: Der p-Wert wurde anhand eines ANCOVA-Modells der rangmäßigen Veränderung relativ zur Baseline erhoben, wobei die Behandlungsgruppe als Faktor und die Ränge des Werts zur Baseline als Kovariable einbezogen wurden.

d: Die Effektgröße wurde mit Hilfe von standardisierten Mittelwertdifferenzen nach Hedges’ g mit exakten 95 %-KI angegeben

KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; N: Gesamtanzahl an Patientinnen und Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patientinnen und Patienten im Analyseset; SE: Standardfehler.

Der Verlust von visuellen Fähigkeiten in Folge einer Optikusneuritis (ON) ist ein charakteristisches Merkmal der NMOSD.

In der Studie ALXN1210-NMO-307 wurden die Landolt-C-Ringe zur Beurteilung der Sehschärfe bzw. der Niedrigkontrastsehschärfe verwendet; in der Studie ECU-NMO-301, wurde dafür das Snellen-Diagramm herangezogen (siehe Abschnitt 4.2.5.6) (35, 36). Die Tabelle 4-140 stellt die Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für die Veränderung der Sehschärfe relativ zur Baseline dar.

Der LS Mittelwert für die Veränderung der Sehschärfe zum Ende des Auswertungszeitraums relativ zur Baseline lag in der Ravulizumab-Gruppe bei -0,081 Punkten (SE = 0,033; 95 %-KI = [-0,146; -0,016]). Bei der Eculizumab-Gruppe lag der mittels des Snellen-Diagramms berechnete LS Mittelwert für diese Veränderung relativ zur Baseline bei -0,051 Punkten

(SE = 0,027; 95 %-KI = [-0,105; 0,003]). Die Behandlungsdifferenz zwischen den mit Ravulizumab behandelten Patientinnen und Patienten und den Patientinnen und Patienten unter Eculizumab lag bei -0,030 Punkten (95 %-KI = [-0,115; 0,054]; p = 0,6106) und war damit statistisch nicht signifikant. Die Effektgröße Hedges‘ g für diese Behandlungsdifferenz betrug -0,062 (95 %-KI = [-0,416; 0,291]).

Für die Patientinnen und Patienten mit NMOSD kann eine Aufrechterhaltung bzw. eine Verbesserung des Sehvermögens zu einem unmittelbaren Anstieg der Lebensqualität führen (14). Zum einen sind die Patientinnen und Patienten weiterhin in der Lage, alltägliche Aktivitäten wie das Autofahren auszuüben. Zum anderen erhalten sich Patientinnen und Patienten mit einer ausreichenden Sehkraft die Selbstständigkeit und sind weniger auf die Unterstützung von Pflegepersonal angewiesen.

Die Ergebnisse zur Sehschärfe waren zwischen der Ravulizumab-Gruppe und der Eculizumab-Gruppe nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Aufgrund der dargestellten Ergebnisse des indirekten Vergleichs für die Veränderung der Sehschärfe relativ zur Baseline kann von einem **gleichwertigen Therapieeffekt von Ravulizumab und Eculizumab** ausgegangen werden. Ein Zusatznutzen von Ravulizumab konnte nicht belegt werden.

Allgemeiner Gesundheitszustand

Indirekter Vergleich (ITC) mittels Propensity Scores

Tabelle 4-141: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „allgemeiner Gesundheitszustand“ der Kategorie Morbidität in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab); ITC anhand von Propensity Scores

Ravulizumab ALXN1210-NMO-307	**Eculizumab ECU-NMO-301**	**Behandlungseffekt**	**Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene**
Allgemeiner Gesundheitszustand (Kategorie Morbidität)			
Veränderung im EQ-5D VAS-Skalenwert zum Ende des Auswertungszeitraumes[a] relativ zur Baseline			
LS Mittelwert[b] = 4,669 SE = 2,143 95 %-KI = [0,435; 8,903]	LS Mittelwert[b] = 4,190 SE = 1,652 95 %-KI = [0,927; 7,453]	Behandlungsdifferenz[b] = 0,479 95 %-KI = [-4,952; 5,910] p-Wert[c] = 0,8066 Hedges‘ g[d] = 0,119 95 %-KI = [-0,207; 0,445]	Zusatznutzen nicht belegt
Patientenanteil mit Verbesserung im Skalenwert der EQ-5D VAS um mindestens 15 Punkte relativ zur Baseline			
n/N = 12/58 (20,7)	n/N = 25/96 (26,0)	OR[e] = 1,404 95 %-KI = [0,574; 3,435] p-Wert = 0,4568 RR[f] = 0,794 95 %-KI = [0,433; 1,457] p-Wert = 0,4570	Zusatznutzen nicht belegt
Die Baseline der Studien ALXN1210-NMO-307 und ECU-NMO-301 war definiert als der letzte verfügbare			

Ravulizumab ALXN1210-NMO-307	Eculizumab ECU-NMO-301	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments. a: Das Ende des Auswertungszeitraumes ist entweder die 6-wöchige Bewertung nach dem ersten On-trial Schub für eine Patientin oder einen Patienten oder das Ende der primären Behandlungsphase in Woche 50 für Patientinnen und Patienten der Studie ALXN1210-NMO-307, die keinen On-trial Schub erlitten bzw. das Ende der Studie für Patientinnen und Patienten der Studie ECU-NMO-301, die keinen On-trial Schub erlitten. b: Die LS Mittelwerte der Veränderung relativ zur Baseline sowie die Behandlungsdifferenz dieser LS Mittelwerte der jeweiligen Arme wurden anhand eines ANCOVA-Modells mit der Behandlung als Faktor und dem Wert zur Baseline als Kovariable berechnet. c: Der p-Wert wurde anhand eines ANCOVA-Modells der rangmäßigen Veränderung relativ zur Baseline erhoben, wobei die Behandlungsgruppe als Faktor und die Ränge des Werts zur Baseline als Kovariable einbezogen wurden. d: Die Effektgröße wurde mit Hilfe von standardisierten Mittelwertdifferenzen nach Hedges' g mit exakten 95 %-KI angegeben. e: Die OR wurden anhand eines logistischen Regressionsmodells, welches mit der Firth-Anpassung um den Wert zur Baseline adjustiert wurde, berechnet. f: Zur Bestimmung des RR wurde ein allgemeines lineares Modell einer Binomialverteilung mit Logarithmusfunktion verwendet. KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; N: Gesamtanzahl an Patientinnen und Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patientinnen und Patienten im Analyseset; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SE: Standardfehler.			

Der allgemeine Gesundheitszustand der NMOSD-Patientinnen und -Patienten wurde anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben. In Tabelle 4-141 sind die Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „allgemeiner Gesundheitszustand" zusammengefasst.

Der LS Mittelwert für die Veränderung im EQ-5D VAS-Skalenwert zum Ende des Auswertungszeitraums relativ zur Baseline lag in der Ravulizumab-Gruppe bei 4,669 Punkten (SE = 2,143; 95 %-KI = [0,435; 8,903]). Bei der Eculizumab-Gruppe betrug der LS Mittelwert für diese Veränderung relativ zur Baseline 4,190 Punkte (SE = 1,652; 95 %-KI = [0,927; 7,453]). Die Behandlungsdifferenz zwischen den mit Ravulizumab behandelten Patientinnen und Patienten und den Patientinnen und Patienten, die Eculizumab erhielten, lag bei 0,479 Punkten (95 %-KI = [-4,952; 5,910]; p = 0,8066) und zeigte damit keinen statistisch signifikanten Unterschied und deutet damit auf einen gleichwertigen Therapieeffekt von Ravulizumab und Eculizumab. Die Effektgröße Hedges' g betrug 0,119 (95 %-KI = [-0,207; 0,445]). Sowohl unter Ravulizumab als auch unter Eculizumab wurde ein numerischer Anstieg des Skalenwert der EQ-5D VAS zum Ende des Auswertungszeitraums relativ zur Baseline festgestellt.

Eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte im Vergleich zur Baseline in dem Skalenwert der EQ-5D VAS wurde zum Ende des Auswertungszeitraums bei 20,7 % der Patientinnen und Patienten (n/N = 12/58) unter Behandlung mit Ravulizumab und bei 26,0 % der Patientinnen und Patienten (n/N = 25/96) unter der Behandlung mit Eculizumab festgestellt. Die OR für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen lag bei 1,404 (95 %-KI = [0,574; 3,435];

p = 0,4568) und das RR bei 0,794 (95 %-KI = [0,433; 1,457]; p = 0,4570). Der Patientenanteil mit einer Verbesserung um 15 Punkte am Ende des Auswertungszeitraums war für beide Behandlungsgruppen somit vergleichbar und es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Therapie mit Ravulizumab gegenüber der Therapie mit Eculizumab.

Ein Anstieg im Skalenwert der EQ-5D VAS spiegelt einen positiven Einfluss auf das Wohlbefinden und die Leistungsfähigkeit der Patientinnen und Patienten wider. Die motorischen und visuellen Fähigkeiten bleiben bestehen und Taubheitsgefühle in den Gliedmaßen und Schmerzen könnten unter einer effektiven Therapie vermieden werden (13).

Im Mittel konnte eine numerische Verbesserung des mit der EQ-5D VAS ermittelten allgemeinen Gesundheitszustands der Patientinnen und Patienten unter beiden Therapien beobachtet werden. Dabei wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Therapie mit Ravulizumab gegenüber der Therapie mit Eculizumab festgestellt. Die Ergebnisse deuten auf einen **gleichwertigen Therapieeffekt von Ravulizumab und Eculizumab** hin. Ein Zusatznutzen von Ravulizumab konnte nicht belegt werden

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Indirekter Vergleich (ITC) mittels Propensity Scores

Tabelle 4-142: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ der Kategorie Morbidität in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab); ITC anhand von Propensity Scores

Ravulizumab ALXN1210-NMO-307	Eculizumab ECU-NMO-301	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
Gesundheitsbezogene Lebensqualität zum Ende des Auswertungszeitraumes[a] anhand des SF-36v2 (Kategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität)			
Veränderung in der physischen Summenskala des SF-36v2 relativ zur Baseline			
LS Mittelwert[b] = 2,918 SE = 0,931 95 %-KI = [1,077; 4,758]	LS Mittelwert[b] = 2,992 SE = 0,720 95 %-KI = [1,569; 4,414]	Behandlungsdifferenz[b] = -0,074 95 %-KI = [-2,425; 2,277] p-Wert[c] = 0,9401 Hedges‘ g[d] = -0,028 95 %-KI = [-0,354; 0,298]	Zusatznutzen nicht belegt
Veränderung in der mentalen Summenskala des SF-36v2 relativ zur Baseline			
LS Mittelwert[b] = 0,797 SE = 1,130 95 %-KI = [-1,436; 3,029]	LS Mittelwert[b] = 0,438 SE = 0,878 95 %-KI = [-1,297; 2,173]	Behandlungsdifferenz[b] = 0,359 95 %-KI = [-2,469; 3,186] p-Wert[c] = 0,8067 Hedges‘ g[d] = 0,122 95 %-KI = [-0,204; 0,448]	Zusatznutzen nicht belegt
Veränderung in der Einzelkomponente „Körperliche Funktionsfähigkeit“ des SF-36v2 relativ zur Baseline			

Ravulizumab ALXN1210-NMO-307	Eculizumab ECU-NMO-301	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
LS Mittelwert[b] = 3,272 SE = 1,003 95 %-KI = [1,291; 5,253]	LS Mittelwert[b] = 2,331 SE = 0,775 95 %-KI = [0,800; 3,862]	Behandlungsdifferenz[b] = 0,941 95 %-KI = [-1,589; 3,472] p-Wert[c] = 0,3221 Hedges' g[d] = 0.341 95 %-KI = [0,013, 0,669]	Zusatznutzen nicht belegt
Veränderung in der Einzelkomponente „Körperliche Rollenfunktion" des SF-36v2 relativ zur Baseline			
LS Mittelwert[b] = 4,460 SE = 1,064 95 %-KI = [2,357; 6,563]	LS Mittelwert[b] = 3,737 SE = 0,825 95 %-KI = [2,107; 5,367]	Behandlungsdifferenz[b] = 0,723 95 %-KI = [-1,951; 3,397] p-Wert[c] = 0,2637 Hedges' g[d] = 0,254 95 %-KI = [-0,073; 0,581]	Zusatznutzen nicht belegt
Veränderung in der Einzelkomponente „Körperliche Schmerzen" des SF-36v2 relativ zur Baseline			
LS Mittelwert[b] = 1,622 SE = 1,078 95 %-KI = [-0,507; 3,751]	LS Mittelwert[b] = 2,171 SE = 0,836 95 %-KI = [0,518; 3,824]	Behandlungsdifferenz[b] = -0,549 95 %-KI = [-3,252; 2,154] p-Wert[c] = 0,6813 Hedges' g[d] = -0,192 95 %-KI = [-0,518; 0,135]	Zusatznutzen nicht belegt
Veränderung in der Einzelkomponente „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung" des SF-36v2 relativ zur Baseline			
LS Mittelwert[b] = 0,795 SE = 1,080 95 %-KI = [-1,339; 2,930]	LS Mittelwert[b] = 1,144 SE = 0,837 95 %-KI = [-0,510; 2,798]	Behandlungsdifferenz[b] = -0,349 95 %-KI = [-3,066; 2,369] p-Wert[c] = 0,8750 Hedges' g[d] = -0,122 95 %-KI = [-0,448; 0,205]	Zusatznutzen nicht belegt
Veränderung in der Einzelkomponente „Vitalität" des SF-36v2 relativ zur Baseline			
LS Mittelwert[b] = 1,097 SE = 1,103 95 %-KI = [-1,083; 3,277]	LS Mittelwert[b] = 1,720 SE = 0,857 95 %-KI = [0,025; 3,414]	Behandlungsdifferenz[b] = -0,622 95 %-KI = [-3,384; 2,139] p-Wert[c] = 0,6581 Hedges' g[d] = -0,215 95 %-KI = [-0,542; 0,112]	Zusatznutzen nicht belegt
Veränderung in der Einzelkomponente „Soziale Funktionsfähigkeit" des SF-36v2 relativ zur Baseline			
LS Mittelwert[b] = 2,297 SE = 1,132 95 %-KI = [0,061; 4,534]	LS Mittelwert[b] = 1,327 SE = 0,879 95 %-KI = [-0,409; 3,063]	Behandlungsdifferenz[b] = 0,970 95 %-KI = [-1,868; 3,809] p-Wert[c] = 0,5820 Hedges' g[d] = 0,331 95 %-KI = [0,003; 0,659]	Zusatznutzen nicht belegt
Veränderung in der Einzelkomponente „Emotionale Rollenfunktion" des SF-36v2 relativ zur Baseline			

Ravulizumab ALXN1210-NMO-307	Eculizumab ECU-NMO-301	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
LS Mittelwert[b] = 2,727 SE = 1,252 95 %-KI = [0,254; 5,200]	LS Mittelwert[b] = -0,125 SE = 0,973 95 %-KI = [-2,047; 1,797]	Behandlungsdifferenz[b] = 2,852 95 %-KI = [-0,281; 5,986] p-Wert[c] = 0,1840 Hedges' g[d] = 0,924 95 %-KI = [0,582; 1,266]	Zusatznutzen nicht belegt
Veränderung in der Einzelkomponente „Psychisches Wohlbefinden" des SF-36v2 relativ zur Baseline			
LS Mittelwert[b] = 0,772 SE = 1,142 95 %-KI = [-1,483; 3,028]	LS Mittelwert[b] = 1,762 SE = 0,887 95 %-KI = [0,009; 3,514]	Behandlungsdifferenz[b] = -0,990 95 %-KI = [-3,847; 1,868] p-Wert[c] = 0,4226 Hedges' g[d] = -0,336 95 %-KI = [-0,664; -0,008]	Zusatznutzen nicht belegt
Patientenanteil mit einer Verbesserung um mindestens 10 Punkte in der physischen Summenskala des SF-36v2			
n/N = 7/58 (12,1)	n/N = 13/96 (13,5)	OR[e] = 1,275 95 %-KI = [0,459; 3,543] p-Wert = 0,6413 RR[f] = 0,891 95 %-KI = [0,377; 2,104] p-Wert = 0,7928	Zusatznutzen nicht belegt
Patientenanteil mit einer Verbesserung um mindestens 10 Punkte in der mentalen Summenskala des SF-36v2			
n/N = 7/58 (12,1)	n/N = 16/96 (16,7)	OR[e] = 0,702 95 %-KI = [0,262; 1,880] p-Wert = 0,4812 RR[f] = 0,724 95 %-KI = [0,317; 1,654] p-Wert = 0,4439	Zusatznutzen nicht belegt

Die Baseline der Studien ALXN1210-NMO-307 und ECU-NMO-301 war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Infusion des Studienmedikaments.

a: Das Ende des Auswertungszeitraumes ist entweder die 6-wöchige Bewertung nach dem ersten On-trial Schub für eine Patientin oder einen Patienten oder das Ende der primären Behandlungsphase in Woche 50 für Patientinnen und Patienten der Studie ALXN1210-NMO-307, die keinen On-trial Schub erlitten bzw. das Ende der Studie für Patientinnen und Patienten der Studie ECU-NMO-301, die keinen On-trial Schub erlitten.

b: Die LS Mittelwerte der Veränderung relativ zur Baseline sowie die Behandlungsdifferenz dieser LS Mittelwerte der jeweiligen Arme wurden anhand eines ANCOVA-Modells mit der Behandlung als Faktor und dem Wert zur Baseline als Kovariable berechnet.

c: Der p-Wert wurde anhand eines ANCOVA-Modells der rangmäßigen Veränderung relativ zur Baseline erhoben, wobei die Behandlungsgruppe als Faktor und die Ränge des Werts zur Baseline als Kovariable einbezogen wurden.

d: Die Effektgröße wurde mit Hilfe von standardisierten Mittelwertdifferenzen nach Hedges' g mit exakten 95 %-KI angegeben.

e: Die OR wurden anhand eines logistischen Regressionsmodells, welches mit der Firth-Anpassung um den Wert zur Baseline adjustiert wurde, berechnet.

f: Zur Bestimmung des RR wurde ein allgemeines lineares Modell einer Binomialverteilung mit Logarithmusfunktion verwendet.

KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; N: Gesamtanzahl an Patientinnen und Patienten im Analyseset; n:

Ravulizumab ALXN1210-NMO-307	Eculizumab ECU-NMO-301	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
Anteil an Patientinnen und Patienten im Analyseset; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SE: Standardfehler.			

Die unter NMOSD auftretenden inkomplett remittierenden Schübe führen zu persistierenden neurologischen Defiziten (15, 16). Bei einer erfolgreichen Therapie werden weitere Schübe verhindert, sodass die Betroffenen keine Zunahme ihrer Behinderungen erleiden, was sich positiv auf die Lebensqualität auswirken kann.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der NMOSD-Patientinnen und -Patienten wurde mittels des generischen patientenberichteten Fragebogens Short Form Health Outcomes Survey 36 Items (SF-36v2) erfasst. In Tabelle 4-142 sind die Ergebnisse zum Zusatznutzens von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ dargestellt.

Der LS Mittelwert betrug für die Veränderung in der physischen Summenskala des SF-36v2 relativ zur Baseline 2,918 Punkte (SE = 0,931; 95 %-KI = [1,077; 4,758]). Bei der Eculizumab-Gruppe lag der LS Mittelwert für diese Veränderung im Vergleich relativ zur Baseline bei 2,992 Punkten (SE = 0,720; 95 %-KI = [1,569; 4,414]). Die Behandlungsdifferenz zwischen den mit Ravulizumab behandelten Patientinnen und Patienten und den Patientinnen und Patienten, die Eculizumab erhielten, lag bei -0,074 Punkten (95 %-KI = [-2,425; 2,277]; p = 0,9401) und zeigte damit keinen statistisch signifikanten Unterschied. Die Effektgröße Hedges‘ g betrug -0,028 (95 %-KI = [-0,354; 0,298]).

Der LS Mittelwert der Ravulizumab-Gruppe für Veränderung in der mentalen Summenskala des SF-36v2 relativ zur Baseline lag bei 0,797 Punkten (SE = 1,130; 95 %-KI = [-1,436; 3,029]). Bei der Eculizumab-Gruppe betrug der LS Mittelwert für diese Veränderung im Vergleich zur Baseline 0,438 Punkte (SE = 0,878; 95 %-KI = [-1,297; 2,173]). Die Behandlungsdifferenz zwischen den mit Ravulizumab behandelten Patientinnen und Patienten und den Patientinnen und Patienten unter Eculizumab lag bei 0,359 Punkten (95 %-KI = [-2,469; 3,186]; p = 0,8067) und zeigte damit keinen statistisch signifikanten Unterschied. Die Effektgröße Hedges‘ g betrug 0,122 (95 %-KI = [-0,204; 0,448]).

Eine Verbesserung um mindestens 10 Punkte im Vergleich zur Baseline in der Summenskala PCS des SF-36v2 wurde zum Ende des Auswertungszeitraums bei 7 Patientinnen und Patienten (12,1 %) unter Behandlung mit Ravulizumab und bei 13 Patientinnen und Patienten (13,5 %) unter der Behandlung mit Eculizumab festgestellt. Die OR für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen lag bei 1,275 (95 %-KI = [0,459; 3,543]; p = 0,6413) und das RR bei 0,891 (95 %-KI = [0,377; 2,104]; p = 0,7928). Der Patientenanteil mit einer klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte in der physischen Summenskala relativ zur Baseline war zwischen den Behandlungsgruppen nicht statistisch signifikant unterschiedlich.

Eine Verbesserung um mindestens 10 Punkte im Vergleich zur Baseline in der Summenskala

MCS des SF-36v2 wurde zum Ende des Auswertungszeitraums bei 7 Patientinnen und Patienten (12,1 %) unter Behandlung mit Ravulizumab und bei 16 Patientinnen und Patienten (16,7 %) unter der Behandlung mit Eculizumab festgestellt. Die OR für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen lag bei 0,702 (95 %-KI = [0,262; 1,880]; p = 0,4812) und das RR bei 0,724 (95 %-KI = [0,317; 1,654]; p = 0,4439). Zwischen den beiden Behandlungsgruppen war der Patientenanteil mit einer klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte in der mentalen Summenskala nicht statistisch signifikant unterschiedlich.

Sowohl unter Ravulizumab als auch unter Eculizumab konnte am Ende des Auswertungszeitraumes in allen Einzelkomponenten des SF-36v2 eine numerische Verbesserung im Vergleich zur Baseline festgestellt werden. Die Veränderung in beiden Summenskalen relativ zur Baseline war zwischen den Behandlungen nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Für den Patientenanteil mit einer Verbesserung um 10 Punkte in den beiden Summenskalen zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Ravulizumab und Eculizumab.

Somit handelt es sich um konsistente Ergebnisse, welche sowohl bei der Veränderung im Vergleich zur Baseline als auch bei den Responderanalysen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Therapien aufzeigten und somit auf einen **gleichwertigen Therapieeffekt von Ravulizumab und Eculizumab** im Bereich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität hindeuten. Ein Zusatznutzen konnte nicht belegt werden.

Sicherheit

Die Sicherheit von Ravulizumab und Eculizumab wurde in den Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab) anhand von unerwünschten Ereignissen (UE) und schweren unerwünschten Ereignissen (SUE) erfasst und sind unter Abschnitt 4.3.2.2.3.8 dargestellt. Das Auftreten unerwünschter Ereignisse wurde gemäß MedDRA kodiert. Der Prüfarzt beurteilte für jedes Ereignis die Schwere und den Zusammenhang mit der Studienmedikation.

Insgesamt traten bei 53 Patientinnen und Patienten (91,4 %), die Ravulizumab erhielten, 328 UE und bei 88 Patientinnen und Patienten (91,7 %) unter Eculizumab 1130 UE auf. Die OR betrug für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen 0,934 (95 %-KI = [0,301; 2,901]; p = 0,9064) und das RR lag bei 0,997 (95 %-KI = [0,880; 1,101]; p = 0,9506). Somit zeigten sich keine signifikanten Unterschiede für die Gesamtzahl der UE. Insgesamt erlitten 8 Patientinnen und Patienten (13,8 %) unter der Ravulizumab-Therapie 8 SUE. Unter Eculizumab-Therapie wurden bei 28 Patientinnen und Patienten (29,2 %) insgesamt 47 SUE bei festgestellt. Die OR für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen lag bei 0,405 (95 %-KI = [0,172; 0,951]; p = 0,0379) und das RR betrug 0,473 (95 %-KI = [0,230; 0,933]; p = 0,0401), sodass statistisch signifikant weniger SUE unter Ravulizumab-Behandlung auftraten. Bei einer Patientin oder einem Patienten (1,7 %) der Ravulizumab-Gruppe trat ein SUE auf, das zum Abbruch der Studienmedikation führte. Dabei handelte es sich um eine als im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend eingeschätzte Meningokokken-Enzephalitis (siehe auch nachfolgender Absatz). In der Eculizumab-Gruppe trat kein

entsprechendes SUE auf. Es wurde eine OR für diesen Vergleich von 5,035 (95 %-KI = [0,198; 128,13]; p = 0,3277) und ein RR von 0,983 (95 %-KI = [0,908; 1,023]; p = 0,3173) ermittelt. Es lag bezüglich der SUE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ravulizumab und Eculizumab vor. Insgesamt traten UE ähnlicher SOC auf, sodass beide Komplementinhibitoren ein vergleichbares und gutes Sicherheitsprofil aufweisen. Auch im Hinblick auf das Auftreten von SUE auf Ebene der SOC und PT ergab sich kein Anhaltspunkt für einen Vor- oder Nachteil von Ravulizumab gegenüber Eculizumab. Zum Ende beider Studien wurden bei keiner Patientin und bei keinem Patienten neutralisierende ADA (engl. anti-drug antibodies) nachgewiesen (siehe Modul 2).

Unter Ravulizumab-Behandlung traten bei einer Patientin (1,7 %) 3 UE auf, die zum Abbruch der Studienmedikation führten. Dabei brach eine Person die Studie aufgrund einer Meningokokken-Enzephalitis, einer Bronchitis und einer Stenotrophomonas-Infektion ab. Die als mild eingestuften Bronchitis und Stenotrophomonas-Infektion wurden vom Prüfarzt als nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend eingeschätzt, während die als schwer eingestufte Meningokokken-Enzephalitis als im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend eingeschätzt wurde. Die Meningokokken-Enzephalitis galt nach 12 Tagen durch Antibiotikagabe als überstanden. Unter Eculizumab-Behandlung wurde kein UE festgestellt, welches zum Abbruch der Studienmedikation führte. Die OR für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen lag hierfür bei 5,035 (95 %-KI = [0,198; 128,13]; p = 0,3277) und das RR bei 0,983 (95 %-KI = [0,908; 1,023]; p = 0,3173), sodass kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ravulizumab und Eculizumab vorliegt.

Zum Tod führende UE traten in der Ravulizumab-Gruppe nicht auf. In der Eculizumab-Gruppe erlitt ein Patient (1,0 %) ein UE, welches zum Tod führte. Die OR für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen lag bei 0,544 (95 %-KI = [0,021; 13,922]; p = 0,7130) und das RR lag bei 1,011 (95 %-KI = [0,947; 1,060]; p = 0,3173). Dieser Patient unter Eculizumab wurde am Studientag 774 aufgrund von Belastungsdyspnoe hospitalisiert. Im Krankenhaus wurde unter anderem ein Pleuraempyem, eine Sepsis, eine Pneumonie und kongestives Herzversagen diagnostiziert, aufgrund derer der Patient an Studientag 777 verstarb. Als Todesursache wurde das Pleuraempyem angegeben, welcher laut ärztlicher Einschätzung wahrscheinlich in Verbindung mit der Studienmedikation stand. Der Patient hatte bereits vor Studieneintritt eine medizinische Vorgeschichte mit organisierender Pneumonie, chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung, Bronchiektasie und Lungenfibrose. Es wurde vom Prüfarzt als unwahrscheinlich eingeschätzt, dass das Herzversagen in Verbindung mit der Studienmedikation stand. Die weiteren Komplikationen standen nach ärztlicher Einschätzung nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation.

Insgesamt sind die Gesamtraten der im Verlauf der Studien ALXN1210-NMO-307 und ECU-NMO-301 aufgetretenen UE und SUE numerisch vergleichbar. Es ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Vor- oder Nachteil von Ravulizumab gegenüber Eculizumab im Hinblick auf die Inzidenz von UE.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens erwachsener Patienten mit NMOSD, die positiv für Anti-Aquaporin-4(AQP4)-Antikörper sind

Bei NMOSD handelt es sich um eine seltene und schwerwiegende Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), die durch einen schubförmigen Verlauf charakterisiert ist. Jeder Schub kann dabei durch irreversible Läsionen im ZNS mit schweren und bleibenden Schädigungen einhergehen, welche beispielsweise zu Erblindung und motorischen Defiziten oder sogar zum Tod der Betroffenen führen können. Bei den meisten Patientinnen und Patienten nimmt die Behinderung und das Fortschreiten der Erkrankung mit jedem Schub zu. Die Schubprävention, also eine rasche und langfristige Vermeidung weiterer Schübe, hat in der Therapie der NMOSD somit die höchste Priorität. Die Therapie mit Ravulizumab erlaubt eine hocheffektive Schubprävention, welche in der Zulassungsstudie ALXN1210-NMO-307 dadurch deutlich wurde, dass im Studienverlauf kein bestätigter Schub auftrat.

Aufgrund der Schwere und Seltenheit der Erkrankung NMOSD wurde zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ravulizumab die Studie ALXN1210-NMO-307 aus ethischen Gründen und in Abstimmung mit den Zulassungsbehörden als einarmige Studie mit externem Placebo-Arm der Studie ECU-NMO-301 konzipiert und durchgeführt.

Für die Ableitung des Zusatznutzens von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ mit den Therapieoptionen Eculizumab, Inebilizumab und Satralizumab wurden indirekte Vergleiche durchgeführt.

Mittels Propensity Scores adjustierter indirekter Vergleich von Ravulizumab mit Eculizumab

Anhand eines mittels Propensity Scores adjustierten indirekten Vergleichs der Versuchsarme der Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab), in denen jeweils erwachsene Anti-Aquaporin-4(AQP4)-Antikörper-positive NMOSD-Patientinnen und -Patienten untersucht wurden, zeigte sich für Ravulizumab und Eculizumab eine vergleichbare hohe Wirksamkeit.

Die Wirksamkeit wurde anhand der Zeit bis zum ersten bestätigten NMOSD-Schub, der Schubrisikoreduktion sowie der bestätigten jährlichen Schubrate gezeigt. In der Studie ALXN1210-NMO-307 zeigte sich unter Ravulizumab in einer medianen Beobachtungszeit von 73,50 Wochen bei **keiner** Patientin und bei **keinem** Patienten **ein bestätigter NMOSD-Schub** (10). Auch unter Eculizumab zeigte sich in der Studie ECU-NMO-301 bei nur 3,1 % (3/96) der Patientinnen und Patienten ein bestätigter Schub innerhalb der Beobachtungszeit (17). Somit lässt sich eine gleichwertige und hocheffektive Schubvermeidung unter Ravulizumab- und Eculizumab-Therapie zeigen, was sich in der bestätigten jährlichen Schubrate und der Hospitalisierungsrate widerspiegelt.

Die vergleichbare Wirksamkeit konnte im Hinblick auf den Schweregrad und das Fortschreiten der Behinderung (EDSS), die Gehfähigkeit (HAI), das Sehvermögen, den allgemeinen Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und die gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2) bestätigt werden. In allen Endpunkten wurde ein gleichwertiger Effekt oder sogar eine numerische Verbesserung gesehen.

Der Vergleich der Inzidenz unerwünschter Ereignisse beider Komplementinhibitoren zeigte eine vergleichbar gute Verträglichkeit und Sicherheit von Ravulizumab und Eculizumab.

Durch eine gegenüber Eculizumab um etwa 77 % reduzierte jährliche Infusionshäufigkeit ergeben sich für Patientinnen und Patienten jedoch entscheidende Vorteile für die Therapie mit Ravulizumab. Dass die durch Ravulizumab gegenüber Eculizumab deutlich gesenkte Infusionshäufigkeit für Patienten spürbare Verbesserungen des alltäglichen Lebens zur Folge hat, zeigte bereits eine Patientenpräferenzstudie in der Indikation PNH (ALXN1210-PNH-302s) (18).

Mittels Netzwerk-Meta-Analyse durchgeführter indirekter Vergleich von Ravulizumab mit Eculizumab, Satralizumab und Inebilizumab

Für den Vergleich von Ravulizumab mit den Therapieoptionen der zVT Eculizumab, Satralizumab und Inebilizumab wurde ein indirekter Vergleich mittels Bayes'scher Netzwerk-Meta-Analyse (NMA) auf Basis der Ergebnisse zu AQP4-seropositiven Patientinnen und Patienten durchgeführt. Hierbei wurden zum Nachweis des Zusatznutzens von Ravulizumab die Endpunkte „Zeit bis zum ersten bestätigten NMOSD-Schub“ und „bestätigte jährliche Schubrate“ herangezogen.

Auch im indirekten Vergleich mittels NMA zeigte sich im Vergleich von Ravulizumab zu Eculizumab gleichwertige Therapieeffekte, was auf eine **äquivalent hocheffektive Schubvermeidung von Ravulizumab und Eculizumab** hindeutet.

Unter Satralizumab als Monotherapie (SAkuraStar) traten bei 22,0 % (9/41) der Patientinnen und Patienten während der Beobachtungszeit bestätigte Schübe auf, während in der Kombination mit immunsuppressiver Therapie (SAkuraSky) bei 11,1 % (3/27) der Patientinnen und Patienten bestätigte Schübe auftraten. Hier zeigte sich unter der Therapie mit Ravulizumab gegenüber Satralizumab im patientenrelevanten Endpunkt „Zeit bis zum ersten bestätigten NMOSD-Schub“ dementsprechend ein konsistenter starker und statistisch signifikanter Behandlungseffekt. Dieser deutliche Behandlungseffekt zeigte sich zudem im patientenrelevanten Endpunkt „bestätigte jährliche Schubrate“, sodass sich insgesamt für Ravulizumab gegenüber Satralizumab ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen ableiten lässt.

Unter der Behandlung mit Inebilizumab (N-MOmentum) traten bei 11,2 % (18/161) der Patientinnen und Patienten bis zum Ende des Beobachtungszeitraums bestätigte Schübe auf. Auch gegenüber Inebilizumab zeigte sich ein deutlicher und statistisch signifikanter Vorteil von Ravulizumab in den patientenrelevanten Endpunkten „Zeit bis zum ersten bestätigten NMOSD-Schub“ und „bestätigte jährliche Schubrate“, woraus sich für Ravulizumab gegenüber Inebilizumab ebenfalls ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen ableiten lässt.

Insgesamt zeigten die Ergebnisse des indirekten Vergleichs mittels NMA **eine effektivere Schubvermeidung unter Ravulizumab gegenüber Satralizumab und Inebilizumab**.

Gesamtbewertung

Das wesentliche und primäre Ziel der NMOSD-Therapie ist die effektive Schubvermeidung bzw. Schubrisikoreduktion, um ein potenziell lebensbedrohliches Fortscheiten von Behinderungen als Folge von NMOSD-Schüben zu verhindern.

Für Ravulizumab gegenüber Eculizumab wurde in den patientenrelevanten Endpunkten ein gleichwertiger Therapieeffekt oder eine numerische Verbesserung gesehen. Insgesamt lässt sich für Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab kein Zusatznutzen ableiten. Aufgrund der hocheffektiven und klinisch relevanten Schubvermeidung und Schubrisikoreduktion von Ravulizumab im Vergleich zu den Therapieoptionen Satralizumab und Inebilizumab der zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ ergibt sich für Ravulizumab ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen**.

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

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

Tabelle 4-143: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit NMOSD, die positiv für Anti-Aquaporin-4(AQP4)-Antikörper sind.	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen

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

Es handelt sich bei der NMOSD um eine sehr seltene Erkrankung mit irreversiblen Schäden in Folge von Schüben, sodass zur Beurteilung der Wirksamkeit von Ravulizumab in Abstimmung mit den Zulassungsbehörden aus ethischen Gründen eine einarmige, offene klinische Studie durchgeführt wurde. Zum Zeitpunkt der Planung und Durchführung der Studie war keine andere zielgerichtete Therapie zur Behandlung der AQP4-Antikörper positiven NMOSD zugelassen. Eine RCT gegen Eculizumab wurde als nicht durchführbar erachtet, da eine sehr große Stichprobe erforderlich gewesen wäre (8). Aus diesem Grund wurde ein anhand von Propensity Scores adjustierter indirekter Vergleich der Ravulizumab-Studie ALXN1210-NMO-307 mit der Eculizumab-Studie ECU-NMO-301 für einen direkten Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit durchgeführt. Zur Durchführung dieses indirekten Vergleichs mit Eculizumab standen Alexion die individuellen Studiendaten auf Patientenebene sowohl der Ravulizumab-Studie als auch der Eculizumab-Studie zur Verfügung, sodass alle relevanten Parameter direkt, d.h. ohne zusätzliche Approximation, geschätzt werden konnten. Das Design der Studie ALXN1210-NMO-307 und der Studie ECU-NMO-301 weist dabei eine hohe Vergleichbarkeit auf, da die Ravulizumab-Studie auf Basis der Eculizumab-Studie von Alexion konzipiert wurde, um einen externen Vergleich mit der Placebo-Gruppe dieser Eculizumab-Studie mit Ravulizumab zu ermöglichen.

Somit wurden die Patientenpopulationen mithilfe des Propensity Scores hinsichtlich demografischer und NMOSD-typischer krankheitsbezogener Charakteristika bestmöglich angeglichen. Somit bestanden zwischen den Studienpopulationen im Hinblick auf die untersuchten Merkmale zur Baseline keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Darüber hinaus wurde ein indirekter Vergleich mittels Bayes'scher Netzwerk-Meta-Analyse (NMA) von Ravulizumab im Vergleich zu den Therapieoptionen der zVT Eculizumab, Satralizumab und Inebilizumab für Patientinnen und Patienten mit AQP4-seropositver NMOSD durchgeführt. Für die NMA wurden die Daten auf individueller Patientenebene der mit Ravulizumab, Eculizumab und Placebo behandelten Gruppen zusammen analysiert, um eine extern kontrollierte dreiarmige klinische Studie zu bilden und eine Netzwerkverbindung zu den Interventionen Satralizumab und Inebilizumab zu ermöglichen. Zur Analyse wurde ein NMA-Modell mit festen Effekten gewählt. Auf dieser Datengrundlage konnte das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des indirekten Vergleichs anhand der NMA auf Studien- sowie auf Endpunkteben erheblich reduziert werden.

Des Weiteren wurden ausschließlich die valide und zwischen den Studien ausreichend übereinstimmenden Endpunkte „Zeit bis zum bestätigten NMOSD-Schub“ „bestätigte jährliche Schubrate“ zum Nachweis des Zusatznutzens von Ravulizumab gegenüber den Therapieoptionen Satralizumab und Inebilizumab herangezogen.

Eine genaue Beschreibung des Studiendesigns und der Patientencharakteristika erfolgt für die Studien in Abschnitt 4.3.2.2.2.

Laut Verfahrensordnung des G-BA sind beim Fehlen von Studien höchster Evidenzstufe Nachweise der bestverfügbaren Evidenz einzureichen (6). Dieser Anforderung ist Alexion mit der im vorliegenden Nutzendossier vorgelegten Evidenz in vollem Umfang nachgekommen.

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[17], Molenberghs 2010[18]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[19]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[20]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

[17] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[18] Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.
[19] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[20] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Neuromyelitis Optica. Curr Treat Options Neurol. 2005;7(3):173-82.
2. Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, Kuempfel T, Ringelstein M, Geis C, et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. J Neuroinflammation. 2012;9:14.
3. Akaishi T, Takahashi T, Misu T, Abe M, Ishii T, Fujimori J, et al. Progressive patterns of neurological disability in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorders. Sci Rep. 2020;10(1):13890.
4. European Medicines Agency. Ultomiris (Ravulizumab) EPAR Produktinformation. Stand: 22.03.2023.
5. Hemmer B. et al. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, S2k-Leitlinie. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 2023.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung, Stand: 17.08.2022. 2022.
7. Pittock SJ, Barnett M, Bennett JL, Berthele A, de Seze J, Levy M, et al. Ravulizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. Ann Neurol. 2023.
8. Pittock S, Allen K, Mashhoon Y, Yountz M. A Phase 3 Efficacy and Safety Study of Ravulizumab in Adult Patients With Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: Study Design and Methodology. Neurology. 2022;99(23 Supplement 2):S4-S5.

9. Alexion Pharmaceuticals Inc. NMA of ravulizumab, eculizumab, satralizumab and inebilizumab for the treatment of NMOSD - Time to first relapse and annualized relapse rate results, Project No. ALX52226.1, Version 1. 2023.
10. Alexion Pharmaceuticals Inc. ALXN1210-NMO-307 Clinical Study Report, Report body Version 1.0. 2022.
11. Alexion Pharmaceuticals Inc. Ultomiris - Fachinformation. Stand: Mai 2023.
12. Jarius S, Paul F, Weinshenker BG, Levy M, Kim HJ, Wildemann B. Neuromyelitis optica. Nat Rev Dis Primers. 2020;6(1):85.
13. Beekman J, Keisler A, Pedraza O, Haramura M, Gianella-Borradori A, Katz E, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorder: Patient experience and quality of life. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2019;6(4):e580.
14. Schmidt F, Zimmermann H, Mikolajczak J, Oertel FC, Pache F, Weinhold M, et al. Severe structural and functional visual system damage leads to profound loss of vision-related quality of life in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. Mult Scler Relat Disord. 2017;11:45-50.
15. Moore P, Methley A, Pollard C, Mutch K, Hamid S, Elsone L, et al. Cognitive and psychiatric comorbidities in neuromyelitis optica. J Neurol Sci. 2016;360:4-9.
16. Mutch K, Methley A, Zhao S, Elsone L, Emmanuel A, Panicker J, et al. Frequency of Bladder, Bowel and Sexual Dysfunction in Nmo. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 2014;85(10):e4.73-e4.
17. Alexion Pharmaceuticals Inc. ECU-NMO-301 Clinical Study Report. 2018.
18. Kaiser K YS, Webster K, Peipert JD, Cella D, Shaunfield S. Präferenzstudie ALXN1210-PNH-302s: Patient and Health Care Provider Preference for the Treatment of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria - Final Report. Northwestern University Center for Outcomes Research and Education (NUCORE). 2019.
19. Brodsky RA, Peffault De Latour R, Rottinghaus ST, Röth A, Risitano AM, Weitz IC, et al. A Prospective Analysis of Breakthrough Hemolysis in 2 Phase 3 Randomized Studies of Ravulizumab (ALXN1210) Versus Eculizumab in Adults with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. Blood. 2018;132(Supplement 1):2330-.
20. Sheridan D, Yu ZX, Zhang Y, Patel R, Sun F, Lasaro MA, et al. Design and preclinical characterization of ALXN1210: A novel anti-C5 antibody with extended duration of action. PLoS One. 2018;13(4):e0195909.
21. Noris M, Remuzzi G. Overview of complement activation and regulation. Semin Nephrol. 2013;33(6):479-92.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderungen 2022-B-056 Ravulizumab zur Behandlung der NMOSD 2022.
23. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006;94(4):451-5.
24. Kleiter I, Traboulsee A, Palace J, Yamamura T, Fujihara K, Saiz A, et al. Long-term Efficacy of Satralizumab in AQP4-IgG-Seropositive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder From SAkuraSky and SAkuraStar. Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation. 2023;10(1).
25. Traboulsee A, Greenberg Benjamin M, Bennett Jeffrey L, Szczechowski L, Fox E, Shkrobot S, et al. Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial.

Comment in: Lancet Neurol 2020 May;19(5):370-371 PMID: 32333886 [https://wwwncbinlmnihgov/pubmed/32333886]. 2020;19(5):402-12.
26. Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K, Palace J, Greenberg B, Zakrzewska-Pniewska B, et al. Trial of Satralizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. New England Journal of Medicine. 2019;381(22):2114-24.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Satralizumab (ENSPRYNG®) - Roche Pharma AG - Modul 4 A. 2021.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Inebilizumab (UPLIZNA®) - Horizon Therapeutics - Modul 4A. 2022.
29. Alexion Pharmaceuticals Inc. ALXN1210-NMO-307 Protocol Amendment Version 2.0. 2021.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Satralizumab. 2022.
31. Palace J, Lin DY, Zeng D, Majed M, Elsone L, Hamid S, et al. Outcome prediction models in AQP4-IgG positive neuromyelitis optica spectrum disorders. Brain. 2019;142(5):1310-23.
32. Alexion Pharmaceuticals Inc. ECU-NMO-301 Protocol and Amendments. 2016.
33. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Siponimod. 2020.
34. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ozanimod. 2021.
35. Alexion Pharmaceuticals Inc. ALXN1210-NMO-307 Statistical Analysis Plan Version 1.0. 2021.
36. Alexion Pharmaceuticals Inc. ECU-NMO-301 Statistical Analysis Plan Version 5.0. 2018.
37. European Medicines Agency. Regulatory workshop on clinical trials designs in neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD). 2014.
38. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vedotin. 2018.
39. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nusinersen. 2021.
40. Wingerchuk DM, Lucchinetti CF. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. New England Journal of Medicine. 2022;387(7):631-9.
41. Ayzenberg I, Richter D, Henke E, Asseyer S, Paul F, Trebst C, et al. Pain, Depression, and Quality of Life in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: A Cross-Sectional Study of 166 AQP4 Antibody-Seropositive Patients. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2021;8(3).

42. Hümmert MW, Schoppe LM, Bellmann-Strobl J, Siebert N, Paul F, Duchow A, et al. Costs and Health-Related Quality of Life in Patients With NMO Spectrum Disorders and MOG-Antibody-Associated Disease: CHANCE(NMO) Study. Neurology. 2022;98(11):e1184-e96.
43. Meyer-Moock S, Feng YS, Maeurer M, Dippel FW, Kohlmann T. Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. BMC Neurol. 2014;14:58.
44. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology. 1983;33(11):1444-52.
45. Kim SM, Go MJ, Sung JJ, Park KS, Lee KW. Painful tonic spasm in neuromyelitis optica: incidence, diagnostic utility, and clinical characteristics. Arch Neurol. 2012;69(8):1026-31.
46. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). Neurology. 1999;53(5):1107-14.
47. Bradl M, Kanamori Y, Nakashima I, Misu T, Fujihara K, Lassmann H, et al. Pain in neuromyelitis optica--prevalence, pathogenesis and therapy. Nat Rev Neurol. 2014;10(9):529-36.
48. Mutch K, Zhao S, Hamid S, Methley A, Elsone L, Singh G, et al. Bladder and bowel dysfunction affect quality of life. A cross sectional study of 60 patients with aquaporin-4 antibody positive Neuromyelitis Optica spectrum disorder. Mult Scler Relat Disord. 2015;4(6):614-8.
49. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Burosumab. 2022.
50. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Patisiran. 2019.
51. Bruscolini A, Sacchetti M, La Cava M, Gharbiya M, Ralli M, Lambiase A, et al. Diagnosis and management of neuromyelitis optica spectrum disorders - An update. Autoimmun Rev. 2018;17(3):195-200.
52. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health Qual Life Outcomes. 2007;5:70.
53. Gringeri A, Leissinger C, Cortesi PA, Jo H, Fusco F, Riva S, et al. Health-related quality of life in patients with haemophilia and inhibitors on prophylaxis with anti-inhibitor complex concentrate: results from the Pro-FEIBA study. Haemophilia. 2013;19(5):736-43.
54. Nauck MA, Buse JB, Mann JFE, Pocock S, Bosch-Traberg H, Frimer-Larsen H, et al. Health-related quality of life in people with type 2 diabetes participating in the LEADER trial. Diabetes Obes Metab. 2019;21(3):525-32.
55. Bingham C, Weinblatt M, Han C, Gathany T, Kim L, Lo K, et al. The Effect of Intravenous Golimumab on Health-related Quality of Life in Rheumatoid Arthritis: 24-week Results of the Phase III GO-FURTHER Trial. The Journal of rheumatology. 2014;41.
56. Joyce VR, Barnett PG, Bayoumi AM, Griffin SC, Kyriakides TC, Yu W, et al. Health-related quality of life in a randomized trial of antiretroviral therapy for advanced HIV disease. J Acquir Immune Defic Syndr. 2009;50(1):27-36.

57. Hong JY, Lee SA, Kim SY, Chung KS, Moon SW, Kim EY, et al. Factors associated with quality of life measured by EQ-5D in patients with nontuberculous mycobacterial pulmonary disease. Qual Life Res. 2014;23(10):2735-41.
58. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Emicizumab. 2018.
59. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Emicizumab. 2018.
60. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nintedanib (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze). 2019.
61. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 790, Nintedanib (idiopathische Lungenfibrose) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2019.
62. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nintedanib (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze). 2019.
63. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dolutegravir/Rilpivirin. 2018.
64. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 663, Dolutegravir/Rilpivirin (HIV-Infektion) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2018.
65. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dolutegravir/Rilpivirin. 2018.
66. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V, Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO, Wirkstoff: Patisiran. 2019.
67. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ponesimod. 2022.
68. Garcês S, Demengeot J, Benito-Garcia E. The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review of the literature with a meta-analysis. Ann Rheum Dis. 2013;72(12):1947-55.
69. Bartelds GM, Krieckaert CL, Nurmohamed MT, van Schouwenburg PA, Lems WF, Twisk JW, et al. Development of antidrug antibodies against adalimumab and association with disease activity and treatment failure during long-term follow-up. Jama. 2011;305(14):1460-8.
70. Du Q, Shi Z, Chen H, Zhang Y, Wang J, Qiu Y, et al. Mortality of neuromyelitis optica spectrum disorders in a Chinese population. Ann Clin Transl Neurol. 2021;8(7):1471-9.

71. Austin PC. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. Multivariate Behav Res. 2011;46(3):399-424.
72. Alexion Pharmaceuticals Inc. Summary of Baseline Characteristics by Propensity Score Strata and Treatment Group, Full Analysis Set. 2023.
73. Xie J, Liu C. Adjusted Kaplan–Meier estimator and log-rank test with inverse probability of treatment weighting for survival data. Statistics in Medicine. 2005;24(20):3089-110.
74. Gemeinsamer Bundesausschuss. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Satralizumab (ENSPRYNG®) - Roche Pharma AG - Modul 4 A- Anhang 4-G. 2021.
75. Gemeinsamer Bundesausschuss. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Inebilizumab (UPLIZNA®) - Horizon Therapeutics - Modul 4 A - Anhang 4-G. 2022.
76. ClinicalTrials.gov. NCT04201262: An Efficacy and Safety Study of Ravulizumab in Adult Participants With NMOSD. 2023.
77. EU Clinical Trials Register. 2019-003352-37: A Phase 3, External Placebo-Controlled, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ravulizumab in Adult Patients with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD). 2019.
78. ICTRP. NCT04201262: An Efficacy and Safety Study of Ravulizumab in Adult Participants With NMOSD. 2023.
79. ClinicalTrials.gov. NCT02028884: Efficacy and Safety Study of Satralizumab (SA237) as Add-on Therapy to Treat Participants With Neuromyelitis Optica (NMO) and NMO Spectrum Disorder (NMOSD). 2023.
80. EU Clinical Trials Register. 2013-003752-21: A multicenter, randomized, addition to baseline treatment, double-blind, placebo-controlled, Phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of Satralizumab (SA237) in patients with neuromyelitis optica (NMO) and NMO spectrum disorder (NMOSD). 2013.
81. ICTRP. NCT02028884: Efficacy and Safety Study of Satralizumab (SA237) as Add-on Therapy to Treat Participants With Neuromyelitis Optica (NMO) and NMO Spectrum Disorder (NMOSD). 2021.
82. ClinicalTrials.gov. NCT02073279: Efficacy and Safety Study of Satralizumab (SA237) as Monotherapy to Treat Participants With Neuromyelitis Optica (NMO) and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD). 2023.
83. EU Clinical Trials Register. 2015-005431-41: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Satralizumab (SA237) as Monotherapy in Patients With Neuromyelitis Optica (NMO) and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD). 2016.
84. ICTRP. NCT02073279: Efficacy and Safety Study of Satralizumab (SA237) as Monotherapy to Treat Participants With Neuromyelitis Optica (NMO) and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD). 2022.
85. ClinicalTrials.gov. NCT02200770: N-MOmentum: A Clinical Research Study of Inebilizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. 2021.
86. EU Clinical Trials Register. 2014-000253-36: A Double-masked, Placebo-controlled Study with Open-label Period to Evaluate the Efficacy and Safety of MEDI-551 in Adult Subjects with Neuromyelitis Optica and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. 2014.
87. ICTRP. NCT02200770: N-MOmentum: A Clinical Research Study of Inebilizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. 2021.
88. ICTRP. EUCTR2021-006075-42-DE: Clinical study testing the efficacy and safety of Ravulizumab in pediatric patients with NMOSD. 2022.

89. ICTRP. EUCTR2021-006075-42-ES: Clinical study testing the efficacy and safety of Ravulizumab in pediatric patients with NMOSD. 2022.
90. ICTRP. EUCTR2019-003352-37-DK: Clinical study testing the efficacy and safety of Ravulizumab in adults with NMOSD. 2022.
91. ICTRP. JPRN-jRCT2031220259: A Phase 2/3, Open-label, Historical-controlled, Single-arm, Multicenter Studyto Evaluate the Efficacy, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety ofRavulizumab in Children and Adolescents With Aquaporin-4 Antibody Positive(AQP4-Ab [+]) Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD). 2023.
92. ICTRP. NCT05346354: Efficacy and Safety Study of Ravulizumab IV in Pediatric Participants With NMOSD. 2023.
93. EU Clinical Trials Register. 2021-006075-42: A Phase 2/3, Open-label, Historical-controlled, Single-arm, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of Ravulizumab in Children and Adolescents With Aquaporin-4 antibody Positive (AQP4-Ab [+]) Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD). 2022.
94. mayo.edu. A Double Blind Trial To Evaluate The Safety And Efficacy Of Eculizumab In Relapsing NMO Patients (PREVENT Study). A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Center Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Eculizumab in Patients With Relapsing Neuromyelitis Optica (NMO). 2013.
95. EU-CTR. STUDY OF ECULIZUMAB IN RELAPSING NEUROMYELITIS OPTICA SUBJECTS. A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, MULTI-CENTER TRIAL TO EVALUATE THE SAFETY AND EFFICACY OF ECULIZUMAB IN PATIENTS WITH RELAPSING NEUROMYELITIS OPTICA (NMO). 2016.
96. ClinicalTrials.gov. NCT01892345: A Randomized Controlled Trial of Eculizumab in AQP4 Antibody-positive Participants With NMO (PREVENT Study). 2019.
97. EU Clinical Trials Register. 2013-001150-10: A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, MULTI-CENTER TRIAL TO EVALUATE THE SAFETY AND EFFICACY OF ECULIZUMAB IN PATIENTS WITH RELAPSING NEUROMYELITIS OPTICA (NMO). 2013.
98. ICTRP. NCT01892345: A Randomized Controlled Trial of Eculizumab in AQP4 Antibody-positive Participants With NMO (PREVENT Study). 2020.
99. Giglhuber K, Berthele A. Eculizumab in the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder. Immunotherapy. 2020;12(14):1053-66.
100. Palace J, Wingerchuk Dean M, Fujihara K, Berthele A, Oreja-Guevara C, Kim Ho J, et al. Benefits of eculizumab in AQP4+ neuromyelitis optica spectrum disorder: Subgroup analyses of the randomized controlled phase 3 PREVENT trial. Multiple sclerosis and related disorders. 2021;47:102641.
101. Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K, Kim HJ, Levy M, Palace J, et al. Eculizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. N Engl J Med. 2019;381(7):614-25.
102. Wingerchuk Dean M, Fujihara K, Palace J, Berthele A, Levy M, Kim Ho J, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Eculizumab in Aquaporin-4 IgG-Positive NMOSD. Comment in: Ann Neurol 2021 Jun;89(6):1084-1087 PMID: 33871885 [https://wwwncbinlmnihgov/pubmed/33871885]. 2021;89(6):1088-98.
103. ICTRP. Efficacy and Safety Study as Add-on Therapy of SA237 to Treat NMO and NMOSD. A multicenter, randomized, addition to baseline treatment, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of SA237 in patients with neuromyelitis optica (NMO) and NMO spectrum disorder (NMOSD). 2013.

104. ClinicalTrials.gov. Efficacy and Safety Study of Satralizumab (SA237) as Add-on Therapy to Treat Participants With Neuromyelitis Optica (NMO) and NMO Spectrum Disorder (NMOSD). A Multicenter, Randomized, Addition to Baseline Treatment, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Satralizumab (SA237) in Patients With Neuromyelitis Optica (NMO) and NMO Spectrum Disorder (NMOSD). 2014.
105. ICTRP. EUCTR2013-003752-21-GB: A late stage clinical trial to investigate the efficacy and safety of Satralizumab (SA237) in patients with Neuromyelitis Optica and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. 2020.
106. Duchow A, Bellmann-Strobl J. Satralizumab in the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder. Neurodegenerative disease management. 2021;11(1):49-59.
107. ClinicalTrials.gov. Efficacy and Safety Study as Monotherapy of SA237 to Treat NMO and NMOSD. A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of SA237 as Monotherapy in Patients With Neuromyelitis Optica (NMO) and NMO Spectrum Disorder (NMOSD). 2014.
108. ICTRP. A late stage clinical trial to investigate the efficacy and safety of SA237 in patients with Neuromyelitis Optica and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. A multicenter, randomized, addition to baseline treatment, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of SA237 in patients with Neuromyelitis Optica (NMO) and NMO Spectrum Disorder (NMOSD). 2014.
109. Mayo Clinic. A Double-masked, Placebo-controlled Study With Open Label Period to Evaluate MEDI-551 in Neuromyelitis Optica and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. A Double-masked, Placebo-controlled Study With Open-label Period to Evaluate the Efficacy and Safety of MEDI-551 in Adult Subjects With Neuromyelitis Optica and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. 2014.
110. ICTRP. A DOUBLE-MASKED, PLACEBO-CONTROLLED STUDY WITH OPEN LABEL PERIOD TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF MEDI-551 IN ADULT SUBJECTS WITH NEUROMYELITIS OPTICA AND NEUROMYELITIS OPTICA SPECTRUM DISORDERS. 2015.
111. ICTRP. A Double-masked, Placebo-controlled Study With Open-label Period to Evaluate the Efficacy and Safety of MEDI-551 in Adult Subjects With Neuromyelitis Optica and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. 2018.
112. Bennett Jeffrey L, Aktas O, Rees William A, Smith Michael A, Gunsior M, Yan L, et al. Association between B-cell depletion and attack risk in neuromyelitis optica spectrum disorder: An exploratory analysis from N-MOmentum, a double-blind, randomised, placebo-controlled, multicentre phase 2/3 trial. EBioMedicine. 2022;86:104321.
113. Tullman MJ, Zabeti A, Vuocolo S, Dinh Q. Inebilizumab for treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder. Neurodegenerative disease management. 2021;11(5):341-52.
114. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. Neurology. 2015;85(2):177-89.
115. Alexion Pharmaceuticals Inc. ALXN1210-NMO-307 Clinical Study Report (Primary Analysis): 14. Tables and Figures. 2022.
116. Posner K, Brown GK, Stanley B, Brent DA, Yershova KV, Oquendo MA, et al. The Columbia-Suicide Severity Rating Scale: initial validity and internal consistency findings from three multisite studies with adolescents and adults. Am J Psychiatry. 2011;168(12):1266-77.

117. Ioannidis JP, Haidich AB, Pappa M, Pantazis N, Kokori SI, Tektonidou MG, et al. Comparison of evidence of treatment effects in randomized and nonrandomized studies. Jama. 2001;286(7):821-30.
118. MacLehose RR, Reeves BC, Harvey IM, Sheldon TA, Russell IT, Black AM. A systematic review of comparisons of effect sizes derived from randomised and non-randomised studies. Health Technol Assess. 2000;4(34):1-154.
119. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V, Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m., 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO, Wirkstoff: Satralizumab. 2021.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[21]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

[21] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

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

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	25.04.2023
Zeitsegment	1991 bis 25.04.2023 (Datum der Suche)
Suchfilter	–

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Neuromyelitis Optica/	75
2	Neuromyelitis Optica?.mp.	324
3	(NMOSD or NMO).ti,ab.	285
4	Myeloneuritis.mp.	0
5	(Devics or Devic or Devic's).mp.	22
6	(myeloopticoneuropath* or myelooptico neuropath*).mp.	1
7	(myelopticoneuropath* or myeloptico neuropath*).mp.	0
8	(neuropticomyelitis or optic neuromyelitis).mp.	2
9	Spinal amaurosis.mp.	0
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	358
11	Eculizumab.mp.	439
12	Soliris.mp.	38
13	(Elizaria or Alexion).mp.	150
14	("H5G1.1" or H5G1-1 or H5G1 1 or H5G11).mp.	10
15	("5G1.1" or 5G1-1 or 5G1 1 or 5G11).mp.	0
16	219685-50-4.rn.	0
17	Satralizumab.mp.	71
18	(Enspryng or Sapelizumab or Satralizumab-mwge).mp.	1
19	(SA237 or SA-237 or SA 237).mp.	18
20	(rg 6168 or rg-6168 or rg6168 or ro 5333787 or ro-5333787 or ro53337879).mp.	0
21	1535963-91-7.rn.	0
22	Inebilizumab.mp.	75
23	Uplizna.mp.	0
24	(MEDI-551 or MEDI 551 or MEDI551).mp.	21
25	("mt 0551" or mt0551 or mt0551 or "vib 0551" or vib0551 or vib0551).mp.	3
26	1299440-37-1.rn.	0

27	11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26	723
28	10 and 27	193
29	remove duplicates from 28	51

Datenbankname	Medline
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	25.04.2023
Zeitsegment	1946 bis 25.04.2023 (Datum der Suche)
Suchfilter	–

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Neuromyelitis Optica/	4223
2	Neuromyelitis Optica?.mp.	6082
3	(NMOSD or NMO).ti,ab.	4098
4	Myeloneuritis.mp.	3
5	(Devics or Devic or Devic's).mp.	578
6	(myeloopticoneuropath* or myelooptico neuropath*).mp.	3
7	(myelopticoneuropath* or myeloptico neuropath*).mp.	1
8	(neuropticomyelitis or optic neuromyelitis).mp.	74
9	Spinal amaurosis.mp.	2
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	6577
11	Eculizumab.mp.	2505
12	Soliris.mp.	59
13	(Elizaria or Alexion).mp.	60
14	("H5G1.1" or H5G1-1 or H5G1 1 or H5G11).mp.	8
15	("5G1.1" or 5G1-1 or 5G1 1 or 5G11).mp.	15
16	219685-50-4.rn.	0
17	Satralizumab.mp.	92
18	(Enspryng or Sapelizumab or Satralizumab-mwge).mp.	9
19	(SA237 or SA-237 or SA 237).mp.	5
20	(rg 6168 or rg-6168 or rg6168 or ro 5333787 or ro-5333787 or ro53337879).mp.	0
21	1535963-91-7.rn.	0
22	Inebilizumab.mp.	82
23	Uplizna.mp.	5
24	(MEDI-551 or MEDI 551 or MEDI551).mp.	16
25	("mt 0551" or mt0551 or mt0551 or "vib 0551" or vib0551 or vib0551).mp.	0
26	1299440-37-1.rn.	0

27	11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26	2640
28	10 and 27	170
29	randomized controlled trial.pt.	591561
30	randomized.mp.	1013115
31	placebo.mp.	245462
32	29 or 30 or 31	1082680
33	28 and 32	60
34	limit 33 to (english or german)	59
35	remove duplicates from 34	59

Datenbankname	Embase
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	25.04.2023
Zeitsegment	1974 bis 25.04.2023 (Datum der Suche)
Suchfilter	–

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp myelooptic neuropathy/	12241
2	Neuromyelitis Optica?.mp.	10750
3	(NMOSD or NMO).ti,ab.	9038
4	Myeloneuritis.mp.	3
5	(Devics or Devic or Devic's).mp.	985
6	(myeloopticoneuropath* or myelooptico neuropath*).mp.	11
7	(myelopticoneuropath* or myeloptico neuropath*).mp.	1
8	(neuropticomyelitis or optic neuromyelitis).mp.	112
9	Spinal amaurosis.mp.	2
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	14461
11	exp eculizumab/	8901
12	Eculizumab.mp.	9264
13	(Elizaria or Alexion).mp.	1951
14	Alexion.mp.	1943
15	("H5G1.1" or H5G1-1 or H5G1 1 or H5G11).mp.	12
16	("5G1.1" or 5G1-1 or 5G1 1 or 5G11).mp.	22
17	219685-50-4.rn.	7783
18	exp satralizumab/	301
19	Satralizumab.mp.	312
20	(Enspryng or Sapelizumab or Satralizumab-mwge).mp.	22

21	(SA237 or SA-237 or SA 237).mp.	27
22	(rg 6168 or rg-6168 or rg6168 or ro 5333787 or ro-5333787 or ro53337879).mp.	2
23	1535963-91-7.rn.	274
24	exp inebilizumab/	344
25	Inebilizumab.mp.	358
26	Uplizna.mp.	15
27	(MEDI-551 or MEDI 551 or MEDI551).mp.	130
28	("mt 0551" or mt0551 or mt0551 or "vib 0551" or vib0551 or vib0551).mp.	1
29	1299440-37-1.rn.	324
30	11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29	10150
31	10 and 30	667
32	random*.tw.	1955914
33	placebo*.mp.	521607
34	double-blind*.tw.	244381
35	32 or 33 or 34	2232292
36	31 and 35	281
37	36 not Medline.cr.	265
38	limit 37 to (english or german)	264
39	remove duplicates from 38	205

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	25.04.2023	
Zeitsegment	1991 bis 25.04.2023 (Datum der Suche)	
Suchfilter	–	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp Neuromyelitis Optica/	75
2	Neuromyelitis Optica?.mp.	324
3	(NMOSD or NMO).ti,ab.	285
4	Myeloneuritis.mp.	0
5	(Devics or Devic or Devic's).mp.	22
6	(myeloopticoneuropath* or myelooptico neuropath*).mp.	1
7	(myelopticoneuropath* or myeloptico neuropath*).mp.	0
8	(neuropticomyelitis or optic neuromyelitis).mp.	2

9	Spinal amaurosis.mp.	0
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	358
11	Ravulizumab.mp.	144
12	Ultomiris.mp.	9
13	(ALXN-1210 or ALXN 1210 or ALXN1210).mp.	53
14	(ALXN-1810 or ALXN 1810 or ALXN1810).mp.	0
15	cwvz.mp.	2
16	1803171-55-2.rn.	0
17	11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16	152
18	10 and 17	7
19	remove duplicates from 18	1

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	25.04.2023	
Zeitsegment	1946 bis 25.04.2023 (Datum der Suche)	
Suchfilter	–	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp Neuromyelitis Optica/	4223
2	Neuromyelitis Optica?.mp.	6082
3	(NMOSD or NMO).ti,ab.	4098
4	Myeloneuritis.mp.	3
5	(Devics or Devic or Devic's).mp.	578
6	(myeloopticoneuropath* or myelooptico neuropath*).mp.	3
7	(myelopticoneuropath* or myeloptico neuropath*).mp.	1
8	(neuropticomyelitis or optic neuromyelitis).mp.	74
9	Spinal amaurosis.mp.	2
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	6577
11	Ravulizumab.mp.	144
12	Ultomiris.mp.	7
13	(ALXN-1210 or ALXN 1210 or ALXN1210).mp.	18
14	(ALXN-1810 or ALXN 1810 or ALXN1810).mp.	0
15	cwvz.mp.	2
16	1803171-55-2.rn.	0
17	11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16	145
18	10 and 17	4

19	limit 18 to (english or german)	4
20	remove duplicates from 19	4

Datenbankname	Embase
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	25.04.2023
Zeitsegment	1974 bis 25.04.2023 (Datum der Suche)
Suchfilter	–

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp myelooptic neuropathy/	12241
2	Neuromyelitis Optica?.mp.	10750
3	(NMOSD or NMO).ti,ab.	9038
4	Myeloneuritis.mp.	3
5	(Devics or Devic or Devic's).mp.	985
6	(myeloopticoneuropath* or myelooptico neuropath*).mp.	11
7	(myelopticoneuropath* or myeloptico neuropath*).mp.	1
8	(neuropticomyelitis or optic neuromyelitis).mp.	112
9	Spinal amaurosis.mp.	2
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	14461
11	exp ravulizumab/	569
12	Ravulizumab.mp.	613
13	Ultomiris.mp.	49
14	(ALXN-1210 or ALXN 1210 or ALXN1210).mp.	80
15	(ALXN-1810 or ALXN 1810 or ALXN1810).mp.	0
16	cwvz.mp.	3
17	1803171-55-2.rn.	537
18	11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17	619
19	10 and 18	47
20	19 not Medline.cr.	45
21	limit 20 to (english or german)	45
22	remove duplicates from 21	38

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

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

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	12.05.2023
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	((Neuromyelitis optica or NMOSD or NMO) OR (Myeloneuritis) OR (Devics or Devic or Devic's) AND (Eculizumab OR Soliris OR Satralizumab OR Enspryng OR Inebilizumab OR Uplizna)) [Targeted Search: [Age Group:] Adult (18-64) AND Older Adult (65+), [Intervention/treatment:] Eculizumab OR Soliris OR Satralizumab OR Enspryng OR Inebilizumab OR Uplizna
Treffer	5

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	12.05.2023
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	(Eculizumab OR Soliris OR Satralizumab OR Enspryng OR Inebilizumab OR Uplizna) AND (“Neuromyelitis Optica“ OR NMOSD OR NMO OR Myeloneuritis OR Devics OR Devic OR Devic's OR myelopticoneuropath OR "myeloptico neuropath" OR neuropticomyelitis OR "optic neuromyelitis").
Treffer	11

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP Search Portal)
Internetadresse	https://trialsearch.who.int
Datum der Suche	12.05.2023
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Eculizumab AND Neuromyelitis Optica OR Eculizumab AND NMOSD OR Eculizumab AND NMO OR Eculizumab AND Myeloneuritis OR Eculizumab AND Devics OR Eculizumab AND Devic OR Eculizumab AND Devic's OR Soliris AND Neuromyelitis Optica OR Soliris AND NMOSD OR Soliris AND NMO OR Soliris AND Myeloneuritis OR Soliris AND Devics OR Soliris AND Devic OR Soliris AND Devic's OR Satralizumab AND Neuromyelitis Optica OR Satralizumab AND NMOSD OR Satralizumab AND NMO OR Satralizumab AND Myeloneuritis OR Satralizumab AND Devics OR Satralizumab AND Devic OR Satralizumab AND Devic's OR Enspryng AND Neuromyelitis Optica OR Enspryng AND NMOSD OR Enspryng AND NMO OR Enspryng AND Myeloneuritis OR Enspryng AND Devics OR Enspryng AND Devic OR Enspryng AND Devic's OR Inebilizumab AND Neuromyelitis Optica OR Inebilizumab AND NMOSD OR Inebilizumab AND NMO OR Inebilizumab AND Myeloneuritis OR Inebilizumab AND Devics OR Inebilizumab AND Devic OR Inebilizumab AND Devic's OR Uplizna AND Neuromyelitis Optica OR Uplizna AND NMOSD OR Uplizna AND NMO OR Uplizna AND Myeloneuritis OR Uplizna AND Devics OR Uplizna AND Devic OR Uplizna AND Devic's
Treffer	61 Einträge, davon 23 Studien

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	11.05.2023
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	((Neuromyelitis optica or NMOSD or NMO) OR (Myeloneuritis) OR (Devics or Devic or Devic's) AND (Ravulizumab OR Ultomiris OR "ALXN-1210" OR "ALXN 1210" OR "ALXN1210")) [Targeted Search: [Age Group:] Adult (18-64) AND Older Adult (65+), [Intervention/treatment:] Ravulizumab OR Ultomiris OR "ALXN-1210" OR "ALXN 1210" OR "ALXN1210"
Treffer	1

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	11.05.2023
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	(Ravulizumab OR ALXN1210 OR Ultomiris OR "ALXN-1210" OR "ALXN 1210") AND (“Neuromyelitis Optica“ OR NMOSD OR NMO OR Myeloneuritis OR Devics OR Devic OR Devic's OR myelopticoneuropath OR "myeloptico neuropath" OR neuropticomyelitis OR "optic neuromyelitis").
Treffer	2

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP Search Portal)
Internetadresse	https://trialsearch.who.int
Datum der Suche	11.05.2023
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Ravulizumab AND Neuromyelitis Optica OR Ravulizumab AND NMOSD OR Ravulizumab AND NMO OR Ravulizumab AND Myeloneuritis OR Ravulizumab AND Devics OR Ravulizumab AND Devic OR Ravulizumab AND Devic's OR Ultomiris AND Neuromyelitis Optica OR Ultomiris AND NMOSD OR Ultomiris AND NMO OR Ultomiris AND Myeloneuritis OR Ultomiris AND Devics OR Ultomiris AND Devic OR Ultomiris AND Devic's
Treffer	12 Einträge, davon 6 Studien

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

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

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nr.	Ausgeschlossene Publikation	Ausschlussgrund
Suche nach RCT für indirekte Vergleiche mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie		
1	Aungsumart Saharat, Youngkong Sitaporn and Dejthevaporn Charungthai ; Chaikledkaew Usa ; Thadanipon Kunlawat ; Tansawet Amarit ; Khieukhajee Jedsada ; Attia John ; McKay Gareth J; Thakkinstian Ammarin ;. (2023). Efficacy and safety of monoclonal antibody therapy in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder: A systematic review and network meta-analysis.. Frontiers in neurology, 14, pp.1166490.	A8: Publikationstyp Kein ausführlicher Ergebnisbericht
2	Bennett JL, Greenberg B and Traboulsee A ; Szczechowski L ; Fox E ; Shkrobot S ; Yamamura T ; Terada Y ; Kawata Y ; Wright P ;. (2020). Efficacy of Satralizumab As Monotherapy in Pre-Specified Subgroups of Sakurastar, a Double-Blind Placebo-Controlled Phase 3 Clinical Study in Patients with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD). Multiple sclerosis and related disorders, 37, pp..	A8: Publikationstyp Abstract
3	Bennett Jeffrey L, Fujihara Kazuo and Kim Ho Jin; Marignier Romain ; O'Connor Kevin C; Sergott Robert C; Traboulsee Anthony ; Wiendl Heinz ; Wuerfel Jens ; Zamvil Scott S; Anania Veronica G; Buffels Regine ; Kunzel Thomas ; Lekkerkerker Annemarie N; Lennon-Chrimes Sian ; Pittock Sean J;. (2023). SAkuraBONSAI: Protocol design of a novel, prospective study to explore clinical, imaging, and biomarker outcomes in patients with AQP4-IgG-seropositive neuromyelitis optica spectrum disorder receiving open-label satralizumab.. Frontiers in neurology, 14, pp.1114667.	A8: Endpunkte Keine primären Studiendaten
4	Cacciaguerra Laura, Tortorella Paola and Rocca Maria A; Filippi Massimo ;. (2021). Targeting Neuromyelitis Optica Pathogenesis: Results from Randomized Controlled Trials of Biologics.. Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics, 18(3), pp.1623-1636.	A8: Publikationstyp Kein ausführlicher Ergebnisbericht
5	Cree Bruce Ac, Bennett Jeffrey L; Kim Ho Jin; Weinshenker Brian G; Pittock Sean J; Wingerchuk Dean and Fujihara Kazuo ;	A8: Publikationstyp Kein ausführlicher

Nr.	Ausgeschlossene Publikation	Ausschlussgrund
	Paul Friedemann ; Cutter Gary R; Marignier Romain ; Green Ari J; Aktas Orhan ; Hartung Hans-Peter ; Williams Ian M; Drappa Jorn ; She Dewei ; Cimbora Daniel ; Rees William ; Ratchford John N; Katz Eliezer ;. (2021). Sensitivity analysis of the primary endpoint from the N-MOmentum study of inebilizumab in NMOSD.. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke and England), 27(13), pp.2052-2061.	Ergebnisbericht
6	De Seze J, Weinshenker BG and Terada Y ; Kawata Y ; Gianella-Borradori A ; Von Budingen C ; Klingelschmitt G ; Traboulsee A ; Yamamura T ;. (2020). Efficacy and Safety of Satralizumab for Relapse Prevention in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: a Pooled Analysis from Two Phase 3 Clinical Trials. Multiple sclerosis and related disorders, 37, pp..	A8: Publikationstyp Abstract
7	Diener H C. (2020). Comparison between placebo and satralizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD). Satralizumab zur Behandlung der NMOSD im Placebo-Vergleich, 27(4), pp.218-219.	A8: Publikationstyp DOI nicht verfügbar
8	Diener H C. (2020). Satralizumab zur Behandlung der NMOSD im Placebo-Vergleich. Psychopharmakotherapie, 27(4), pp.218-219.	A8: Publikationstyp Kein ausführlicher Ergebnisbericht
9	Flanagan Eoin P, Levy Michael and Katz Eliezer ; Cimbora Daniel ; Drappa Jorn ; Mealy Maureen A; She Dewei ; Cree Bruce A C;. (2022). Inebilizumab for treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder in patients with prior rituximab use from the N-MOmentum Study.. Multiple sclerosis and related disorders, 57, pp.103352.	A1: Patientenpopulation Subgruppenanalyse
10	Gao Yanli, Zhang Baoqi and Yang Junyi ;. (2021). Satralizumab for the Treatment of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders.. The Annals of pharmacotherapy, 55(9), pp.1167-1171.	A8: Publikationstyp Keine primären Studiendaten
11	Greenberg B, De Seze J and Saiz A ; Yamamura T ; Yeaman M ; Marcillat C ; Kou X ; Weber K ; Blondeau K ; Weinshenker B ; Patti F ;. (2022). Long-term Safety of Satralizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD): results from the Phase 3 SAkuraSky and SAkuraStar Studies. Neurology, 98(18 SUPPL), pp..	A8: Publikationstyp Poster Abstract
12	Haskova Z, Frishberg B and De Seze J ; Weinshenker B ; Terada Y ; Kawata Y ; Gianella-Borradori A ; Von Budingen C ; Klingelschmitt G ; Traboulsee A ; Yamamura T ;. (2020). Efficacy and safety of satralizumab from two phase 3 trials in neuromyelitis optica spectrum disorder. Investigative ophthalmology & visual science, 61(7), pp..	A8: Publikationstyp DOI nicht verfügbar
13	Haskova Z, Greenberg B and Bennett J ; Weinshenker BG ; Traboulsee A ; Yeaman MR ; Weber K ; Blondeau K ; Von Budingen H-C ; Stokmaier D ; Klingelschmitt G ;. (2021). Efficacy and safety of satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD): results from open-label extension periods of Sakura Sky and Sakura Star. Investigative ophthalmology & visual science, 62(8), pp..	A8: Publikationstyp DOI nicht verfügbar
14	Kong Fanxin, Wang Jianjun and Zheng Haotao ; Cai Haobin ; Hua Jun ; Li Liling ;. (2021). Monoclonal Antibody Therapy in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: a Meta-analysis of	A8: Publikationstyp Kein ausführlicher Ergebnisbericht

Nr.	Ausgeschlossene Publikation	Ausschlussgrund
	Randomized Control Trials.. Frontiers in pharmacology, 12, pp.652759.	
15	Luitel P, Ghimire A and Upadhyay D ; Ojha R ;. (2022). Efficacy of monoclonal antibodies in neuromyelitis optica: An updated systematic review with meta-analysis. Clinical and Experimental Neuroimmunology, 13(4), pp.194-207.	A8: Publikationstyp Kein ausführlicher Ergebnisbericht
16	Luo J, Yu J and Sui Z ; Zhong Y ; Zheng Q ; Li L ;. (2022). Comparison on the effect of seven drugs to prevent relapses of neuromyelitis optica spectrum disorders: A modeling analysis of literature aggregate data. International Immunopharmacology, 110, pp.109004.	A8: Publikationstyp Kein ausführlicher Ergebnisbericht
17	Mantegazza R, Levine T and Oreja-Guevara C ; Carrillo-Infante C ; Laudon-Meyer E ; Shang S ; Pittock S ; Howard J ;. (2021). Safety of eculizumab in NMOSD and MG: analysis of the phase 3 studies prevent and regain, and their extensions. Journal of the neurological sciences, 429, pp..	A8: Publikationstyp Abstract
18	Pittock Sean J, Fujihara Kazuo and Palace Jacqueline ; Berthele Achim ; Kim Ho Jin; Oreja-Guevara Celia ; Nakashima Ichiro ; Levy Michael ; Shang Shulian ; Yountz Marcus ; Miller Larisa ; Armstrong Roisin ; Wingerchuk Dean M;. (2022). Eculizumab monotherapy for NMOSD: Data from PREVENT and its open-label extension.. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke and England), 28(3), pp.480-486.	A8: Publikationstyp Kein ausführlicher Ergebnisbericht
19	Rensel Mary, Zabeti Aram and Mealy Maureen A; Cimbora Daniel ; She Dewei ; Drappa Jorn ; Katz Eliezer ;. (2022). Long-term efficacy and safety of inebilizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder: Analysis of aquaporin-4-immunoglobulin G-seropositive participants taking inebilizumab for 4 years in the N-MOmentum trial.. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke and England), 28(6), pp.925-932.	A5: Studientyp Nur Teilpopulation der Extensionsphase der Studie
20	Schwartz Carolyn E and Stark Roland B; Stucky Brian D;. (2021). Response-shift effects in neuromyelitis optica spectrum disorder: a secondary analysis of clinical trial data.. Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment and care and rehabilitation, 30(5), pp.1267-1282.	A8: Publikationstyp keine primären Studiendaten
21	Schwartz Carolyn E, Stark Roland B; Stucky Brian D; Li Yuelin and Rapkin Bruce D;. (2021). Response-shift effects in neuromyelitis optica spectrum disorder: estimating response-shift-adjusted scores using equating.. Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment and care and rehabilitation, 30(5), pp.1283-1292.	A8: Publikationstyp keine primären Studiendaten
22	Siebert N, Duchow A and Paul F ; Infante-Duarte C ; Bellmann-Strobl J ;. (2021). Inebilizumab in AQP4-Ab-positive neuromyelitis optica spectrum disorder.. Drugs of today (Barcelona and Spain : 1998), 57(5), pp.321-336.	A8: Publikationstyp Kein ausführlicher Ergebnisbericht
23	Wingerchuk D, Berthele A and Fujihara K ; Oreja-Guevara C ; Kim HJ ; Levy M ; Nakashima I ; Palace J ; Shang S ; Yountz M ; Miller L ; Pittock S ;. (2021). Long-term efficacy and safety of eculizumab in aquaporin-4 immunoglobulin G-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. Journal of the neurological sciences, 429, pp..	A8: Publikationstyp Kein ausführlicher Ergebnisbericht

Nr.	Ausgeschlossene Publikation	Ausschlussgrund
24	Wingerchuk Dean M, Zhang Ina and Kielhorn Adrian ; Royston Minying ; Levy Michael ; Fujihara Kazuo ; Nakashima Ichiro ; Tanvir Imran ; Paul Friedemann ; Pittock Sean J;. (2022). Network Meta-analysis of Food and Drug Administration-approved Treatment Options for Adults with Aquaporin-4 Immunoglobulin G-positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder.. Neurology and therapy, 11(1), pp.123-135.	A8: Publikationstyp Keine primären Studiendaten
25	Xu X, Xie L and Wei L ; Li M ; Wang H ; Zhou H ; Sun M ; Yang M ; Xu Q ; Yang K ; Wei S ;. (2022). Efficacy and safety of monoclonal antibodies in neuromyelitis optica spectrum disorders: A survival meta-analysis of randomized controlled trials. Advances in Ophthalmology Practice and Research, 2(3), pp.100064.	A8: Publikationstyp Kein ausführlicher Ergebnisbericht
26	Xue Tao, Yang Yanbo and Lu Qiran ; Gao Bixi ; Chen Zhouqing ; Wang Zhong ;. (2020). Efficacy and Safety of Monoclonal Antibody Therapy in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: Evidence from Randomized Controlled Trials.. Multiple sclerosis and related disorders, 43, pp.102166.	A8: Publikationstyp Keine primären Studiendaten
27	Xue Tao, Yu Jiahao and Chen Shujun ; Wang Zilan ; Yang Yanbo ; Chen Zhouqing ; Wang Zhong ;. (2020). Different Targets of Monoclonal Antibodies in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: A Meta-Analysis Evidenced From Randomized Controlled Trials.. Frontiers in neurology, 11, pp.604445.	A8: Publikationstyp Keine primären Studiendaten
28	Yamamura T, Kleiter I and Fujihara K ; Palace J ; Greenberg B ; Zakrzewska-Pniewska B ; Patti F ; Saiz A ; Haramura M ; Terada Y ;. (2020). Efficacy of Satralizumab (SA237) As Add-on Therapy in Pre-Specified Additional Analyses of Sakurasky, a Double-Blind Placebo-Controlled Phase 3 Study in Patients with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders (NMOSD). Multiple sclerosis and related disorders, 37, pp..	A8: Publikationstyp Kein ausführlicher Ergebnisbericht
29	Yamamura Takashi, Weinshenker Brian and Yeaman Michael R; De Seze Jerome ; Patti Francesco ; Lobo Patricia ; von Budingen H-Christian ; Kou Xiujing ; Weber Kristina ; Greenberg Benjamin ;. (2022). Long-term safety of satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) from SAkuraSky and SAkuraStar.. Comment in: Nat Rev Neurol. 2022 Sep and18(9):510 PMID: 35941197 [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35941197], 66, pp.104025.	A4: Endpunkte Keine vergleichbaren Endpunkte

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nr.	Ausgeschlossene Publikation	Ausschlussgrund
Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab		
1	Hartung H P. (2021). Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: Therapeutic Innovations and Complex Decision-Making. Annals of Neurology, 89(6), pp.1084-1087.	A8: Publikationstyp Kein ausführlicher Ergebnisbericht

Nr.	Ausgeschlossene Publikation	Ausschlussgrund
2	Pittock S J, Barnett M and Bennett J L; Berthele A ; De Seze J ; Levy M ; Nakashima I ; Oreja-Guevara C ; Palace J ; Paul F ; Pozzilli C ; Allen K ; Mashhoon Y ; Yountz M ; Kim H J;. (2022). Efficacy subgroup analyses from the phase 3 CHAMPION-NMOSD trial in adults with antiaquaporin- 4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. 38th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis and ECTRIMS 2022. Amsterdam Netherlands., 28(3 Supplement), pp.136-137.	A8: Publikationstyp Konferenzbeitrag
3	Pittock S, Barnett M and Bennett J L; Berthele A ; de Seze J ; Levy M ; Nakashima I ; Oreja-Guevara C ; Palace J ; Paul F ; Pozzilli C ; Allen K ; Mashhoon Y ; Yountz M ; Kim H J;. (2023). P-53 Efficacy and safety of ravulizumab in adults with Anti-Aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder: Outcomes from the phase 3 CHAMPION-NMOSD trial. Congress for Clinical Neuroscience with Advanced Training Academy (DGKN23) of the German Society for Clinical Neurophysiology and Functional Neuroimaging (DGKN) e.V.. Hamburg Germany., 148, pp.e32.	A8: Publikationstyp Konferenzbeitrag
4	Stathopoulos P and Dalakas M C. (2022). The role of complement and complement therapeutics in neuromyelitis optica spectrum disorders. Expert Review of Clinical Immunology, 18(9), pp.933-945.	A8: Publikationstyp Kein ausführlicher Ergebnisbericht

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

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

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nr.	Register-nummer	Studie/ Einträge	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT			
1	NCT00904826	An Open Label Study of the Effects of Eculizumab in Neuromyelitis Optica	A5: Studientyp Keine randomisiert kontrollierte Studie
EU Clinical Trials Register für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT			
2	2013-001151-12	A PHASE III, OPEN-LABEL, EXTENSION TRIAL OF ECU-NMO-301 TO EVALUATE THE SAFETY AND EFFICACY OF ECULIZUMAB IN PATIENTS WITH RELAPSING NEUROMYELITIS OPTICA (NMO)	A5: Studientyp Keine randomisiert kontrollierte Studie
3	2021-001088-26	SAKURABONSAI: CLINICAL, IMAGING AND BIOMARKER OPEN-LABEL STUDY IN NEUROMYELITIS OPTICA SPECTRUM DISORDER (NMOSD) WITH SATRALIZUMAB AS AN INTERVENTION	A4: Endpunkte Keine patientenrelevanten Endpunkte
4	2019-004092-39	A PHASE III, MULTICENTER, OPEN-LABEL, UNCONTROLLED STUDY TO EVALUATE PHARMACOKINETICS, EFFICACY, SAFETY, TOLERABILITY, AND PHARMACODYNAMICS OF SATRALIZUMAB IN PEDIATRIC PATIENTS WITH AQP4 ANTIBODY POSITIVE NEUROMYELITIS OPTICA SPECTRUM DISORDER (NMOSD)	A1: Studienpopulation < 18 Jahre alt
5	2021-003528-33	An Open-label Multicenter Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of Inebilizumab in Pediatric Subjects with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder	A1: Studienpopulation < 18 Jahre alt

6	2020-003413-35	A MULTICENTER, SINGLE ARM, OPEN-LABEL STUDY TO EVALUATE THE LONG-TERM SAFETY AND EFFICACY OF SATRALIZUMAB IN PATIENTS WITH NEUROMYELITIS OPTICA SPECTRUM DISORDER (NMOSD)	A5: Studientyp Keine randomisiert kontrollierte Studie
7	2019-001829-26	A Phase 2/3 Open-Label, Single-Arm Trial to Evaluate the Safety and Activity of Eculizumab in Pediatric Patients with Relapsing Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder	A1: Studienpopulation < 18 Jahre alt
8	2021-006075-42	A Phase 2/3, Open-label, Historical-controlled, Single-arm, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of Ravulizumab in Children and Adolescents With Aquaporin-4 antibody Positive (AQP4-Ab [+]) Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD)	A1: Studienpopulation < 18 Jahre alt
International Clinical Trials Registry Platform Search Portal für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT			
9	CTRI/2022/07/044357	THIS IS AN OPEN-LABEL INTERVENTIONAL STUDY IN NEUROMYELITIS OPTICA SPECTRUM DISORDER(NMOSD) WITH SATRALIZUMAB	A5: Studientyp Keine randomisiert kontrollierte Studie
10	NCT05549258	Study of Inebilizumab in Pediatric Subjects With Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder	A1: Studienpopulation < 18 Jahre alt
11	JPRN-jRCT2021220014	A Clinical, Imaging and Biomarker Study in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD) with Satralizumab as an Intervention	A4: Endpunkte Keine patientenrelevanten Endpunkte
12	EUCTR2021-003528-33-PL	Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder Inebilizumab Study in Children and Adolescents	A1: Studienpopulation < 18 Jahre alt
13	NCT05269667	A Study In Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD) With Satralizumab As An Intervention	A4: Endpunkte Keine patientenrelevanten Endpunkte
14	NCT05199688	A Study To Evaluate Pharmacokinetics, Efficacy, Safety, Tolerability, And Pharmacodynamics Of Satralizumab In Pediatric Patients With Aquaporin-4 Antibody Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD)	A1: Studienpopulation < 18 Jahre alt
15	EUCTR2021-001088-26-IT	A Clinical, Imaging and Biomarker Study in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD) with Satralizumab as an Intervention	A4: Endpunkte Keine patientenrelevanten Endpunkte
16	JPRN-UMIN000044431	Post-marketing surveillance of Inebilizumab in patients with NMOSD for long-term efficacy and safety	A5: Studientyp Nicht interventionell, Beobachtungsstudie
17	JPRN-jRCT2051210017	An extension study for seven patients in Japan with neuromyelitis optica spectrum disorder who completed the open-label period of study CD-IA-MEDI-551-1155 of Inebilizumab	A5: Studientyp Nicht interventionell, Fallserie

18	JPRN-jRCT2031200333	A MULTICENTER, SINGLE ARM, OPEN-LABEL STUDY TO EVALUATE THE LONG-TERM SAFETY AND EFFICACY OF SATRALIZUMAB IN PATIENTS WITH NEUROMYELITIS OPTICA SPECTRUM DISORDER (NMOSD)	A5: Studientyp Keine randomisiert kontrollierte Studie
19	EUCTR2020-003413-35-DE	A MULTICENTER, SINGLE ARM, OPEN-LABEL STUDY TO EVALUATE THE LONG-TERM SAFETY AND EFFICACY OF SATRALIZUMAB IN PATIENTS WITH NEUROMYELITIS OPTICA SPECTRUM DISORDER (NMOSD)	A5: Studientyp Keine randomisiert kontrollierte Studie
20	JPRN-UMIN000041047	General Drug Use Surveillance (All Patient Surveillance) of ENSPRYNG Syringes for Subcutaneous Injection - Prevention of relapses of neuromyelitis optica spectrum disorder (including neuromyelitis optica) -	A5: Studientyp Nicht interventionell, Beobachtungsstudie
21	JPRN-JapicCTI-205119	A compassionate use study of satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorders.(NMOSD) patients	A4: Endpunkte Keine patientenrelevanten Endpunkte
22	NCT04155424	A Study of the Safety and Activity of Eculizumab in Pediatric Participants With Relapsing Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder	A1: Studienpopulation < 18 Jahre alt
23	EUCTR2013-001151-12-AT	EXTENSION STUDY OF ECULIZUMAB IN RELAPSING NEUROMYELITIS OPTICA SUBJECTS	A5: Studientyp Keine randomisiert kontrollierte Studie
24	EUCTR2013-001151-12-DE	EXTENSION STUDY OF ECULIZUMAB IN RELAPSING NEUROMYELITIS OPTICA SUBJECTS	A5: Studientyp Keine randomisiert kontrollierte Studie
25	NCT00904826	An Open Label Study of the Effects of Eculizumab in Neuromyelitis Optica	A5: Studientyp Keine randomisiert kontrollierte Studie
Arzneimittel-Informationssystem (AMIS)			
1	–	Soliris	A8: Keine Volltextpublikation mit primären Studiendaten: Fachinformation
2	–	Enspryng 120 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze	A8: Keine Volltextpublikation mit primären Studiendaten: Fachinformation
3	–	Enspryng 120 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze	A8: Keine Volltextpublikation mit primären Studiendaten: Fachinformation
4		Uplizna 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	A8: Keine Volltextpublikation mit primären Studiendaten: Fachinformation

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nr.	Register-nummer	Studie/ Einträge	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov für das zu bewertende Arzneimittel Ravulizumab			
Nicht zutreffend.			
EU Clinical Trials Register für das zu bewertende Arzneimittel Ravulizumab			
1	2021-006075-42	A Phase 2/3, Open-label, Historical-controlled, Single-arm, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of Ravulizumab in Children and Adolescents With Aquaporin-4 antibody Positive (AQP4-Ab [+]) Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD)	A1: Studienpopulation < 18 Jahre alt
International Clinical Trials Registry Platform Search Portal für das zu bewertende Arzneimittel Ravulizumab			
2	JPRN-jRCT2031220259	A Phase 2/3, Open-label, Historical-controlled, Single-arm, Multicenter Studyto Evaluate the Efficacy, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety ofRavulizumab in Children and Adolescents With Aquaporin-4 Antibody Positive(AQP4-Ab [+]) Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD)	A1: Studienpopulation < 18 Jahre alt
3	EUCTR2021-006075-42-DE	Clinical study testing the efficacy and safety of Ravulizumab in pediatric patients with NMOSD	A1: Studienpopulation < 18 Jahre alt
4	NCT05346354	Efficacy and Safety Study of Ravulizumab IV in Pediatric Participants With NMOSD	A1: Studienpopulation < 18 Jahre alt
5	EUCTR2021-006075-42-ES	Clinical study testing the efficacy and safety of Ravulizumab in pediatric patients with NMOSD	A1: Studienpopulation < 18 Jahre alt
6	EUCTR2019-003352-37-DK	Clinical study testing the efficacy and safety of Ravulizumab in adults with NMOSD.	A1: Studienpopulation < 18 Jahre alt
Arzneimittel-Informationssystem (AMIS)			
1	–	Ultomiris 300 mg/3 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	A8: Keine Volltextpublikation mit primären Studiendaten: Fachinformation
2	–	Ultomiris 1.100 mg/11 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	A8: Keine Volltextpublikation mit primären Studiendaten: Fachinformation
3	–	Ultomiris	A8: Keine Volltextpublikation mit primären Studiendaten: Fachinformation

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-144 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-144 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-144 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	
a: nach CONSORT 2010.		

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

Nicht zutreffend.

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

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

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

Tabelle 4-145 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ALXN1210-NMO-307

Studie: ALXN1210-NMO-307

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht ALXN1210-NMO-307 Clinical Study Report, Report body Version 1.0 (10)	A
Studienprotokoll ALXN1210-NMO-307 Protocol Amendment Version 2.0 (29)	B
Statistischer Analyseplan ALXN1210-NMO-307 Statistical Analysis Plan Version 3.0 (35)	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie ALXN1210-NMO-307 handelt es sich um eine extern Placebo-kontrollierte, offene, multizentrische Phase 3-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ravulizumab bei erwachsenen Patienten mit NMOSD.
A, B, C

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Bei dieser Studie handelt es sich um ein einarmiges Studiendesign, bei dem die Placebo-Gruppe der Studie ECU-NMO-301 (IND: 116.207; EudraCT: 2013-001150-10; durchgeführt von 2014 bis 2018) als externe Placebo-Kontrolle verwendet wird.
A, B

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die externe Kontrolle ist der Placebo-Arm der Studie ECU-NMO-301, einer randomisierten Doppelblindstudie, die von 2014 bis 2018 durchgeführt wurde. Um einen validen Vergleich zu gewährleisten, wurde die Konformität mit der Studie ECU-NMO-301 in der Studie ALXN1210-NMO-307 beibehalten, einschließlich der Einbeziehung ähnlicher Patientenpopulationen, zulässiger Begleitmedikationen, Beurteilungsverfahren und Endpunkte. Um etwaige Verzerrungen, die sich aus geringfügigen Unterschieden in den Studiendesigns und unvorhergesehenen Unterschieden bei der Rekrutierung ergeben, zu berücksichtigen, wurden Sensitivitätsanalysen unter Verwendung von Propensity Scores und Tipping Point-Analysen (E-Wert) durchgeführt.
A, B

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Studienteilnehmenden wie auch die Prüfärzte und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation nicht verblindet.
A, B

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Studienteilnehmenden wie auch die Prüfärzte und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation nicht verblindet.
A, B

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.
A, B

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen können.
A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als hoch eingestuft.

Bei der Studie ALXN1210-NMO-307 handelt es sich um eine extern Placebo-kontrollierte, offene, multizentrische Phase 3-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ravulizumab bei erwachsenen Patienten mit NMOSD.
Bei dieser Studie handelt es sich um ein einarmiges Studiendesign, bei dem die Placebo-Gruppe der Studie ECU-NMO-301 (IND: 116.207; EudraCT: 2013-001150-10; durchgeführt von 2014 bis 2018) als externe Placebo-Kontrolle verwendet wird.
Die externe Kontrolle ist der Placebo-Arm der Studie ECU-NMO-301, einer randomisierten doppelt verblindeten Studie, die von 2014 bis 2018 durchgeführt wurde. Um einen validen Vergleich zu gewährleisten, wurde die Konformität mit der Studie ECU-NMO-301 in der Studie ALXN1210-NMO-307 beibehalten, einschließlich der Einbeziehung ähnlicher Patientenpopulationen, zulässiger Begleitmedikationen, Beurteilungsverfahren und Endpunkte. Um etwaige Verzerrungen, die sich aus geringfügigen Unterschieden in den Studiendesigns und unvorhergesehenen Unterschieden bei der Rekrutierung ergeben, zu berücksichtigen, wurden Sensitivitätsanalysen unter Verwendung von Propensity Scores und Tipping Point-Analysen (E-Wert) durchgeführt.
Die Studienteilnehmenden wie auch die Prüfärzte und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation nicht verblindet.
Um das Potenzial für Verzerrungen in dieser offenen Studie zu minimieren, wurden operative Maßnahmen in Bezug auf die Wirksamkeitsendpunkte und den Beurteilungsprozess eingesetzt. Die Studiendatenbank wurde gemäß den vorgegebenen Richtlinien überwacht, um sicherzustellen, dass alle potenziellen Rückfälle erfasst und analysiert wurden.
Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen können.
A, B, C

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Zeit bis zum ersten bestätigten Schub und Schubrisikoreduktion

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studienteilnehmenden wie auch die Prüfärzte und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation nicht verblindet.
A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Patientinnen und Patienten der Studie ALXN1210-NMO-307 wurden unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde.
A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.
A, B

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen können.
A, B

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie ALXN1210-NMO-307 wurde extern Placebo-kontrolliert. Die bestätigten NMOSD-Schübe und die schubfreie Zeit wurden während der gesamten Studiendauer bei allen Patientinnen und Patienten erhoben. Die Patientinnen und Patienten der Studie ALXN1210-NMO-307 wurden unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Die Studienteilnehmenden wie auch die Prüfärzte und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation nicht verblindet. Jedoch ist ein NMOSD-Schub ein schwerwiegendes Ereignis, bei dem von einer objektiven Diagnose trotz fehlender Verblindung ausgegangen werden kann. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten bestätigten Schub und Schubrisikoreduktion“ der Studie ALXN1210-NMO-307 wird aufgrund des Studiendesigns ein hohes Verzerrungspotential angenommen.
A, B, C

Endpunkt: Schubrate und Schwere von Schüben

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studienteilnehmenden wie auch die Prüfärzte und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation nicht verblindet.
A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Patientinnen und Patienten der Studie ALXN1210-NMO-307 wurden unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde.
A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.
A, B

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen können.
A, B

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie ALXN1210-NMO-307 wurde extern Placebo-kontrolliert. Die Anzahl und Schwere von Schüben wurde bei allen Studienteilnehmern objektiv und valide erhoben. Die Patientinnen und Patienten der Studie ALXN1210-NMO-307 wurden unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Die Studienteilnehmer wie auch die Prüfärzte und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation nicht verblindet. Jedoch ist ein NMOSD-Schub ein schwerwiegendes Ereignis, bei dem von einer objektiven Diagnose trotz fehlender Verblindung ausgegangen werden kann. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Für den Endpunkt „Schubrate und Schwere der Schübe“ der Studie ALXN1210-NMO-307 wird somit ein hohes Verzerrungspotential angenommen.
A, B, C

Endpunkt: Schweregrad und Fortschreiten der Behinderung

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studienteilnehmenden wie auch die Prüfärzte und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation nicht verblindet.
A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Patientinnen und Patienten der Studie ALXN1210-NMO-307 wurden unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde.
A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.
A, B

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen können.
A, B

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie ALXN1210-NMO-307 wurde extern Placebo-kontrolliert. Der Schweregrad und das Fortschreiten der Behinderung wurden anhand des EDSS-Gesamtskalenwerts bei allen Studienteilnehmenden valide erhoben. Die Patientinnen und Patienten der Studie ALXN1210-NMO-307 wurden unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Die Studienteilnehmenden wie auch die Prüfärzte und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation nicht verblindet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Für den Endpunkt „Schweregrad und Fortschreiten der Behinderung“ der Studie ALXN1210-NMO-307 wird somit ein hohes Verzerrungspotential angenommen.
A, B, C

Endpunkt: Veränderung der Gehfähigkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studienteilnehmenden wie auch die Prüfärzte und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation nicht verblindet.
A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Patientinnen und Patienten der Studie ALXN1210-NMO-307 wurden unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde.
A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.
A, B

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen können.
A, B

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie ALXN1210-NMO-307 wurde extern Placebo-kontrolliert. Die Veränderung der Gehfähigkeit wurde bei allen Studienteilnehmenden valide erhoben. Die Patientinnen und Patienten der Studie ALXN1210-NMO-307 wurden unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Die Studienteilnehmenden wie auch die Prüfärzte und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation nicht verblindet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Für den Endpunkt „Veränderung der Gehfähigkeit“ der Studie ALXN1210-NMO-307 wird somit ein hohes Verzerrungspotential angenommen.
A, B, C

Endpunkt: Sehvermögen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studienteilnehmenden wie auch die Prüfärzte und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation nicht verblindet.
A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Patientinnen und Patienten der Studie ALXN1210-NMO-307 wurden unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde.
A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.
A, B

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen können.
A, B

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie ALXN1210-NMO-307 wurde extern Placebo-kontrolliert. Das Sehvermögen wurde bei allen Studienteilnehmenden anhand der Landolt-C-Ringe valide erhoben. Die Patientinnen und Patienten der Studie ALXN1210-NMO-307 wurden unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Die Studienteilnehmenden wie auch die Prüfärzte und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation nicht verblindet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Für den Endpunkt „Sehvermögen“ der Studie ALXN1210-NMO-307 wird aufgrund des Studiendesigns ein hohes Verzerrungspotential angenommen.
A, B, C

Endpunkt: Allgemeiner Gesundheitszustand

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studienteilnehmenden wie auch die Prüfärzte und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation nicht verblindet.
A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Patientinnen und Patienten der Studie ALXN1210-NMO-307 wurden unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde.
A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.
A, B

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen können.
A, B

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie ALXN1210-NMO-307 wurde extern Placebo-kontrolliert. Der allgemeine Gesundheitszustand wurde anhand des Skalenwerts der EQ-5D VAS bei allen Studienteilnehmenden valide erhoben. Die Patientinnen und Patienten der Studie ALXN1210-NMO-307 wurden unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Die Studienteilnehmenden wie auch die Prüfärzte und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation nicht verblindet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Für den Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand“ der Studie ALXN1210-NMO-307 wird somit ein hohes Verzerrungspotential angenommen.
A, B, C

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studienteilnehmenden wie auch die Prüfärzte und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation nicht verblindet.
A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Patientinnen und Patienten der Studie ALXN1210-NMO-307 wurden unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde.
A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.
A, B

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen können.
A, B

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie ALXN1210-NMO-307 wurde extern Placebo-kontrolliert. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des Fragebogens SF-36v2 bei allen Studienteilnehmenden valide erhoben. Die Patientinnen und Patienten der Studie ALXN1210-NMO-307 wurden unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Die Studienteilnehmenden wie auch die Prüfärzte und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation nicht verblindet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Für den Endpunkt „gesundheitsbezogene Lebensqualität" der Studie ALXN1210-NMO-307 wird aufgrund des Studiendesigns ein hohes Verzerrungspotential angenommen.
A, B, C

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studienteilnehmenden wie auch die Prüfärzte und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation nicht verblindet.
A, B

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Patientinnen und Patienten der Studie ALXN1210-NMO-307 wurden unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde.
A, B

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.
A, B

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen können.
A, B

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie ALXN1210-NMO-307 wurde extern Placebo-kontrolliert. Die unerwünschten Ereignisse wurden während des Auswertungszeitraums bei allen Studienteilnehmern valide erhoben. Die Patientinnen und Patienten der Studie ALXN1210-NMO-307 wurden unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Die Studienteilnehmer wie auch die Prüfärzte und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation nicht verblindet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Für den Endpunkt „unerwünschte Ereignisse“ der Studie ALXN1210-NMO-307 wird aufgrund des Studiendesigns ein hohes Verzerrungspotential angenommen.
A, B, C

Tabelle 4-146 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ECU-NMO-301

Studie: ECU-NMO-301

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht ECU-NMO-301 Clinical Study Report (17)	A
Studienprotokoll ECU-NMO-301 Protocol and Amendments (32)	B
Statistischer Analyseplan ECU-NMO-301 Statistical Analysis Plan Version 2.0 (36)	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie ECU-NMO-301 handelt es sich um randomisierte, Placebo-kontrollierte und multizentrische Phase 3-Studie zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit von Eculizumab zur intravenösen Infusion in Patientinnen und Patienten mit Neuromyelitis optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD).
A, B, C

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Patienten, die alle Kriterien für den Studieneinschluss erfüllten, wurden randomisiert einer Behandlung mit entweder Eculizumab oder Placebo zugewiesen. Die Randomisierung war stratifiziert nach den Faktoren Expanded Disability Status Scale (EDSS) Score bei der Randomisierung (Tag 1); und der vorherige unterstützende (d. h. zur Rückfallprävention) IST- und IST-Status der Patienten bei der Randomisierung (Tag 1).
Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 2:1 randomisiert den Behandlungsarmen zugeteilt. Die Randomisierungssequenz wurde mithilfe eines computergenerierten Randomisierungsplans erstellt. Hierfür wurde das Interactive Voice/Web Response System (IXRS) verwendet, welches jedem Probanden einen individuellen Behandlungscode sowie den Behandlungsarm (Eculizumab vs. Placebo) zuwies. Damit wurde sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde und eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet ist.
A; B

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Ein interaktives Voice/Web Response System (IXRS) wurde verwendet, welches jedem Probanden einen individuellen Behandlungscode sowie den Behandlungsarm (Eculizumab vs. Placebo) zuwies. Damit wurde sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde und eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet ist.

Die doppelte Verblindung wurde durch die Verwendung identischer Arzneimittelkits und Etiketten für Eculizumab und Placebo sichergestellt. Das Placebo-Präparat hatte ein identisches Aussehen wie Eculizumab und war äußerlich nicht voneinander zu unterscheiden.
Die Prüfer erhielten nur verblindete Informationen, es sei denn, aus Sicherheitsgründen wurde eine Entblindung für notwendig erachtet.
A, B

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Studienpatienten, Prüfer und Mitarbeiter des Sponsors waren bezüglich der Studienmedikation bzw. der Randomisierung verblindet.
A, B

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Studienpatienten, Prüfer und Mitarbeiter des Sponsors waren bezüglich der Studienmedikation bzw. der Randomisierung verblindet.
A, B

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.
A, B

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

☐ **ja** ☒ **nein**

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

Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen können.
A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Bei der Studie ECU-NMO-301 handelt es sich um randomisierte, Placebo-kontrollierte und multizentrische Phase 3-Studie zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit von Eculizumab zur intravenösen Infusion in Patientinnen und Patienten mit Neuromyelitis optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD). Es kann deshalb auf Studienebene von einem geringen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.
Patienten, die alle Kriterien für den Studieneinschluss erfüllten, wurden randomisiert einer Behandlung mit entweder Eculizumab oder Placebo zugewiesen. Die Randomisierung war stratifiziert nach den Faktoren Expanded Disability Status Scale (EDSS) Score bei der Randomisierung (Tag 1); und der vorherige unterstützende (d. h. zur Rückfallprävention) IST- und IST-Status der Patienten bei der Randomisierung (Tag 1).
Die Patientinnen und Patienten wurden gemäß Randomisierung und unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde.
Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 2:1 randomisiert den Behandlungsarmen zugeteilt. Die Randomisierungssequenz wurde mithilfe eines computergenerierten Randomisierungsplans erstellt. Hierfür wurde das Interactive Voice/Web Response System (IXRS) verwendet, welches jedem Probanden einen individuellen Behandlungscode sowie den Behandlungsarm (Eculizumab vs. Placebo) zuwies. Damit wurde sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde und eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet ist.
Ein interaktives Voice/Web Response System (IXRS) wurde verwendet, welches jedem Probanden einen individuellen Behandlungscode sowie den Behandlungsarm (Eculizumab vs. Placebo) zuwies. Damit wurde sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde und eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet ist.

Die doppelte Verblindung wurde durch die Verwendung identischer Arzneimittelkits und Etiketten für Eculizumab und Placebo sichergestellt. Das Placebo-Präparat hatte ein identisches Aussehen wie Eculizumab und war äußerlich nicht voneinander zu unterscheiden.
Die Prüfer erhielten nur verblindete Informationen, es sei denn, aus Sicherheitsgründen wurde eine Entblindung für notwendig erachtet.
Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen können.
A, B, C

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Zeit bis zum ersten bestätigten Schub und Schubrisikoreduktion

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Studienteilnehmenden wie auch die Prüfärzte und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation bzw. der Randomisierung verblindet.
A, B, C

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Patientinnen und Patienten wurden gemäß Randomisierung und unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde.
A, B

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.
A, B

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen können.
A, B

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie ECU-NMO-301 ist eine doppelt verblindete, randomisierte und kontrollierte Studie. Die Patientinnen und Patienten wurden gemäß Randomisierung und unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Sowohl die Studienteilnehmenden wie auch die Prüfärzte und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation bzw. der Randomisierung verblindet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten bestätigten Schub und Schubrisikoreduktion“ der Studie ECU-NMO-301 wird somit ein geringes Verzerrungspotential angenommen.
A, B, C

Endpunkt: Schubrate und Schwere von Schüben

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Studienteilnehmenden wie auch die Prüfärzte und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation bzw. der Randomisierung verblindet.
A, B, C

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Patientinnen und Patienten wurden gemäß Randomisierung und unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde.
A, B

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

A, B

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen können.
A, B

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie ECU-NMO-301 ist eine doppelt verblindete, randomisierte und kontrollierte Studie. Die Patientinnen und Patienten wurden gemäß Randomisierung und unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Sowohl die Studienteilnehmenden wie auch die Prüfärzte und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation bzw. der Randomisierung verblindet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Für den Endpunkt „Schubrate und Schwere von Schüben“ der Studie ECU-NMO-301 wird somit ein geringes Verzerrungspotential angenommen.
A, B, C

Endpunkt: Schweregrad und Fortschreiten der Behinderung

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Studienteilnehmenden wie auch die Prüfärzte und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation bzw. der Randomisierung verblindet.
A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Patientinnen und Patienten wurden gemäß Randomisierung und unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde.
A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.
A, B

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen können.
A, B

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie ECU-NMO-301 ist eine doppelt verblindete, randomisierte und kontrollierte Studie. Die Patientinnen und Patienten wurden gemäß Randomisierung und unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Sowohl die Studienteilnehmenden wie auch die Prüfärzte und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation bzw. der Randomisierung verblindet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Für den Endpunkt „Schweregrad und Fortschreiten der Behinderung“ der Studie ECU-NMO-301 wird somit ein geringes Verzerrungspotential angenommen.
A, B, C

Endpunkt: Veränderung der Gehfähigkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Studienteilnehmenden wie auch die Prüfärzte und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation bzw. der Randomisierung verblindet.
A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Patientinnen und Patienten wurden gemäß Randomisierung und unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde.
A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.
A, B

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen können.
A, B

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie ECU-NMO-301 ist eine doppelt verblindete, randomisierte und kontrollierte Studie. Die Patientinnen und Patienten wurden gemäß Randomisierung und unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Sowohl die Studienteilnehmenden wie auch die Prüfärzte und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation bzw. der Randomisierung verblindet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Für den Endpunkt „Veränderung der Gehfähigkeit“ der Studie ECU-NMO-301 wird somit ein geringes Verzerrungspotential angenommen.
A, B, C

Endpunkt: Sehvermögen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Studienteilnehmenden wie auch die Prüfärzte und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation bzw. der Randomisierung verblindet.
A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Patientinnen und Patienten wurden gemäß Randomisierung und unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde.
A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.
A, B

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen können.
A, B

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie ECU-NMO-301 ist eine doppelt verblindete, randomisierte und kontrollierte Studie. Die Patientinnen und Patienten wurden gemäß Randomisierung und unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Sowohl die Studienteilnehmenden wie auch die Prüfärzte und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation bzw. der Randomisierung verblindet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Für den Endpunkt „Sehvermögen“ der Studie ECU-NMO-301 wird somit ein geringes Verzerrungspotential angenommen.
A, B, C

Endpunkt: Allgemeiner Gesundheitszustand

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Studienteilnehmenden wie auch die Prüfärzte und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation bzw. der Randomisierung verblindet.
A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Patientinnen und Patienten wurden gemäß Randomisierung und unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde.
A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.
A, B

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen können.
A, B

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie ECU-NMO-301 ist eine doppelt verblindete, randomisierte und kontrollierte Studie. Die Patientinnen und Patienten wurden gemäß Randomisierung und unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Sowohl die Studienteilnehmenden wie auch die Prüfärzte und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation bzw. der Randomisierung verblindet. Es liegen keine Hinweise auf eine

ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Für den Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitsszustand“ der Studie ECU-NMO-301 wird somit ein geringes Verzerrungspotential angenommen.
A, B, C

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Studienteilnehmenden wie auch die Prüfärzte und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation bzw. der Randomisierung verblindet.
A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Patientinnen und Patienten wurden gemäß Randomisierung und unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde.
A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.
A, B

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen können.
A, B

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie ECU-NMO-301 ist eine doppelt verblindete, randomisierte und kontrollierte Studie. Die Patientinnen und Patienten wurden gemäß Randomisierung und unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Sowohl die Studienteilnehmenden wie auch die Prüfärzte und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation bzw. der Randomisierung verblindet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Für den Endpunkt „gesundheitsbezogene Lebensqualität" der Studie ECU-NMO-301 wird somit ein geringes Verzerrungspotential angenommen.
A, B, C

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Studienteilnehmenden wie auch die Prüfärzte und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation bzw. der Randomisierung verblindet.
A, B, C

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Patientinnen und Patienten wurden gemäß Randomisierung und unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde.
A, B

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.
A, B

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen können.
A, B

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie ECU-NMO-301 ist eine doppelt verblindete, randomisierte und kontrollierte Studie. Die Patientinnen und Patienten wurden gemäß Randomisierung und unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Sowohl die Studienteilnehmenden wie auch die Prüfärzte und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation bzw. der Randomisierung verblindet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Für den Endpunkt „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ der Studie ECU-NMO-301 wird somit ein geringes Verzerrungspotential angenommen.
A, B, C

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Studienteilnehmenden wie auch die Prüfärzte und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation bzw. der Randomisierung verblindet.
A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Patientinnen und Patienten wurden gemäß Randomisierung und unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde.
A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.
A, B

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen können.
A, B

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie ECU-NMO-301 ist eine doppelt verblindete, randomisierte und kontrollierte Studie. Die Patientinnen und Patienten wurden gemäß Randomisierung und unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Sowohl die Studienteilnehmer wie auch die Prüfärzte und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation bzw. der Randomisierung verblindet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Für den Endpunkt „unerwünschte Ereignisse“ der Studie ECU-NMO-301 wird somit ein geringes Verzerrungspotential angenommen.
A, B, C

Tabelle 4-147 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SAkuraSky

Studie: SAkuraSky

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle (27)	Kürzel
Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Satralizumab (ENSPRYNG®) - Roche Pharma AG - Modul 4 A (27)	A
G-BA Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Satralizumab (ENSPRYNG®) (119)	B

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

Randomisierte, doppelblinde, multizentrische, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie; parallele Gruppeneinteilung im Zuteilungsverhältnis 1:1 Satralizumab (120 mg als subkutane Injektion in Woche 0, 2 und 4 und dann alle vier Wochen) + immunsuppressive Therapie (IST) oder Placebo (subkutane Injektion in Woche 0, 2 und 4 und dann alle vier Wochen) + IST.
A

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Geeignete Patienten wurden mittels interaktiven Sprach- und Webdialogsystems im Verhältnis 1:1 anhand einer vordefinierten Randomisierungsliste in die beiden Studienarme randomisiert.
A

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Zuteilung der Patienten erfolgte durch das interaktive Sprach- und Webdialogsystem computergeneriert. Die Randomisierungsliste war weder den Studienzentren, den Studienmonitoren, den Statistikern noch dem Sponsor zugänglich.
A

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die SAkuraSky ist eine randomisierte, doppelblinde Phase III-Studie. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte, Personal für Untersuchungen, Datenanalysten und der Sponsor) waren während der doppelt verblindeten Studienphase verblindet, bis entweder die Behandlung abgeschlossen war oder ein Patient vorzeitig aus der Studie ausschied. Eine Entblindung war in medizinischen Notfällen (in denen die Kenntnis des Behandlungsarms relevant für die weitere Behandlung ist) oder bei regulatorischen Anforderungen auf Einzelfallbasis möglich.
A

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die SAkuraSky ist eine randomisierte, doppelblinde Phase III-Studie. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte, Personal für Untersuchungen, Datenanalysten und der Sponsor) waren während der doppelt verblindeten Studienphase verblindet, bis entweder die Behandlung abgeschlossen war oder ein Patient vorzeitig aus der Studie ausschied. Eine Entblindung war in medizinischen Notfällen (in denen die Kenntnis des Behandlungsarms relevant für die weitere Behandlung ist) oder bei regulatorischen Anforderungen auf Einzelfallbasis möglich.
Gemäß Studienprotokoll erfolgte eine Trennung zwischen ärztlichem untersuchenden Prüfpersonal (examining investigator), welches für die Durchführung der EDSS-/FSS-Untersuchungen im Rahmen der Schubbewertung zuständig war, und ärztlichem behandelnden Studienpersonal (treating investigator), welches für die Patientenbehandlung zuständig war: Unklar ist, ob das untersuchende Prüfpersonal auch für die Erhebung der anderen nicht-patientenberichteten Endpunkte zuständig war.

Das behandelnde Studienpersonal hatte Zugang zu Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten (einschließlich Fibrinogenspiegel) und traf Behandlungsentscheidungen auf der Grundlage des klinischen Ansprechens und der Laborergebnisse. Das untersuchende Prüfpersonal hatte nur über das EDSS-Formular sowie das Formular zur Beurteilung eines Schubes Zugang zu den EDSS-/FSSDaten (außer in Notfällen, wenn z. B. kein/e andere/r Arzt/Ärztin als der/die für die EDSS-/FSS-Bewertung im Studienzentrum anwesend war) und sollte keine Einsicht in die Krankenakte nehmen. Patientinnen und Patienten sollten über Symptome, die nicht mit der EDSS-/FSS-Bewertung im Zusammenhang standen, nicht mit dem untersuchenden Prüfpersonal sprechen, um deren Entblindung zu vermeiden. Eine Entblindung des behandelnden Studienpersonals durch Kenntnis der Fibrinogenspiegel, welcher durch Satralizumab gesenkt wird, kann nicht ausgeschlossen werden. Es kann nicht abschließend beurteilt werden, inwieweit trotz der Maßnahmen zur Trennung von untersuchendem Prüfpersonal und behandelndem Studienpersonal ein Risiko für die Entblindung des untersuchenden Prüfpersonals aufgrund von Verletzungen der GCP bestand
A, B

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, alle Analysen wurden nach einem präspezifizierten statistischen Analyseplan durchgeführt.
A, B

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

☐ **ja** ☒ **nein**

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

Der AQP4-Antikörper-Status war kein Stratifizierungsmerkmal bei der Randomisierung. Es zeigten sich bezogen auf die vorliegenden Baseline-Charakteristika leichte Unterschiede in der Verteilung bei Geschlecht und Region zwischen den Gruppen in der Studie SAkuraStar. Weitere relevante Patientencharakteristika, wie z. B. Krankheitsdauer und Komorbiditäten, liegen für beide Studien nicht vor. Angaben zur jährlichen Schubrate zu Baseline sind für die Studie SAkuraStar und zu vorangegangenen Therapien zur Schubprävention für die Studie SAkuraSky nicht verfügbar. Eine Ungleichverteilung von nicht gemessenen bzw. unbekannten Confoundern zwischen den Behandlungsgruppen bei Betrachtung der AQP4-Antikörper-positiven Subpopublation kann nicht ausgeschlossen werden.
Verstoß gegen die GCP im Zusammenhang mit dem Fibrinogenspiegel: Daten zur Fibrinogenkonzentration wurden vom früheren Sponsor bei zwei Gelegenheiten (November 2015 und Mai 2017) verwendet, um die Zuteilung zur Behandlungsgruppe für beide Studien vorherzusagen und nicht genehmigte Interimsanalysen zur Wirksamkeit durchzuführen. Hazard Ratios wurden auf der Grundlage dieser angenommenen Gruppenzuteilung berechnet. Informationen darüber wurden u. a. mit Mitgliedern des Studienpersonals geteilt. Es besteht ein zeitlicher Zusammenhang mit Protokolländerungen der Studie SAkuraStar, in denen die ursprünglich geplante Fallzahl von 70 auf 90 gesteigert und die Anzahl der Ereignisse für den primären Endpunkt von 19 auf 44 erhöht (Protokoll 6.0 vom 01.05.2016) und das Ende der Studie auf maximal 1,5 Jahre nach dem Datum der Randomisierung der letzten Person festgelegt (Protokoll 8.0 vom 14.06.2018) wurde. Es ist nicht vollständig auszuschließen, dass diese Protokolländerungen durch das Wissen über die Fibrinogenwirkung und die Schätzung der Hazard Ratios beeinflusst wurden. Das CHMP der EMA geht in seiner finalen Bewertung davon aus, dass der Aspekt des Fibrinogenspiegel-bezogenen Verstoßes gegen die GCP keinen großen Einfluss auf die Gesamtergebnisse der Studien hatte, allerdings wurden diesbezüglich divergierende Ansichten von 4 CHMP-Mitgliedern dokumentiert.
A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **unklar** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das CHMP der EMA betrachtete die Bedenken hinsichtlich der Datenintegrität unter Berücksichtigung von Informationen aus einem retrospektiven internen Review einschließlich schriftlicher und mündlicher Stellungnahmen im Wesentlichen als ausgeräumt, während 4 Mitglieder des CHMP Zweifel an der Reliabilität der Daten äußerten.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Krankheitsschübe – Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Erhebung durch ein separates ärztliches untersuchendes Prüfpersonal und Bestätigung des Schubes durch ein unabhängiges verblindetes Endpunkt-Komitee. Es ist nicht abschließend beurteilbar, ob und in welchem Ausmaß durch den Verstoß gegen die GCP Entblindungen des ärztlichen EDSS-Prüfpersonal aufgetreten sein sind.
A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Analyse basiert auf der AQP4-Antikörper-positiven Population. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist.
A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.
A

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde durch einen verblindeten Endpunkterheber erhoben. Die Analyse basiert auf der AQP4-Antikörper-positiven Population. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte
gemäß Randomisierung, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial daher auf Endpunktebene als niedrig eingestuft

Endpunkt: Krankheitsschübe – Anteil Patienten ohne Protokoll-definierten Schub

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Erhebung durch ein separates ärztliches untersuchendes Prüfpersonal und Bestätigung des Schubes durch ein unabhängiges verblindetes Endpunkt-Komitee. Es ist nicht abschließend beurteilbar, ob und in welchem Ausmaß durch den Verstoß gegen die GCP Entblindungen des ärztlichen EDSS-Prüfpersonal aufgetreten sein sind.
A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Analyse basiert auf der AQP4-Antikörper-positiven Population. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist.
A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.
A

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde durch einen verblindeten Endpunkterheber erhoben. Die Analyse basiert auf der AQP4-Antikörper-positiven Population. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte
gemäß Randomisierung, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Es gab keinerlei Hinweise auf

eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial daher auf Endpunktebene als niedrig eingestuft

Endpunkt: Krankheitsschübe – Jährliche Schubrate (Protokoll-definierte Schübe)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Erhebung durch ein separates ärztliches untersuchendes Prüfpersonal und Bestätigung des Schubes durch ein unabhängiges verblindetes Endpunkt-Komitee. Es ist nicht abschließend beurteilbar, ob und in welchem Ausmaß durch den Verstoß gegen die GCP Entblindungen des ärztlichen EDSS-Prüfpersonal aufgetreten sein sind.
A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Analyse basiert auf der AQP4-Antikörper-positiven Population. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist.
A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.
A

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde durch einen verblindeten Endpunkterheber erhoben. Die Analyse basiert auf der AQP4-Antikörper-positiven Population. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte
gemäß Randomisierung, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial daher auf Endpunktebene als niedrig eingestuft

Tabelle 4-148 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SAkuraStar

Studie: SAkuraStar

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle (27)	Kürzel
Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Satralizumab (ENSPRYNG®) - Roche Pharma AG - Modul 4 A (27)	A
G-BA Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Satralizumab (ENSPRYNG®) (119)	B

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

Randomisierte, doppelblinde, multizentrische, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie; parallele Gruppeneinteilung im Zuteilungsverhältnis 2:1 Satralizumab (120 mg als subkutane Injektion in Woche 0, 2 und 4 und dann alle vier Wochen) oder Placebo (subkutane Injektion in Woche 0, 2 und 4 und dann alle vier Wochen).
A, B, C

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Geeignete Patienten wurden mittels interaktiven Sprach- und Webdialogsystems im Verhältnis 1:1 anhand einer vordefinierten Randomisierungsliste in die beiden Studienarme randomisiert.
A

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Zuteilung der Patienten erfolgte durch das interaktive Sprach- und Webdialogsystem computergeneriert. Die Randomisierungsliste war weder den Studienzentren, den Studienmonitoren, den Statistikern noch dem Sponsor zugänglich.
A

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die SAkuraSky ist eine randomisierte, doppelblinde Phase III-Studie. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte, Personal für Untersuchungen, Datenanalysten und der Sponsor) waren während der doppelt verblindeten Studienphase verblindet, bis entweder die Behandlung abgeschlossen war oder ein Patient vorzeitig aus der Studie ausschied. Eine Entblindung war in medizinischen Notfällen (in denen die Kenntnis des Behandlungsarms relevant für die weitere Behandlung ist) oder bei regulatorischen Anforderungen auf Einzelfallbasis möglich.
A

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die SAkuraSky ist eine randomisierte, doppelblinde Phase III-Studie. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte, Personal für Untersuchungen, Datenanalysten und der Sponsor) waren während der doppelt verblindeten Studienphase verblindet, bis entweder die Behandlung abgeschlossen war oder ein Patient vorzeitig aus der Studie ausschied. Eine Entblindung war in medizinischen Notfällen (in denen die Kenntnis des Behandlungsarms relevant für die weitere Behandlung ist) oder bei regulatorischen Anforderungen auf Einzelfallbasis möglich.
Gemäß Studienprotokoll erfolgte eine Trennung zwischen ärztlichem untersuchenden Prüfpersonal (examining investigator), welches für die Durchführung der EDSS-/FSS-Untersuchungen im Rahmen der Schubbewertung zuständig war, und ärztlichem behandelnden Studienpersonal (treating investigator), welches für die Patientenbehandlung zuständig war: Unklar ist, ob das untersuchende Prüfpersonal auch für die Erhebung der anderen nicht-patientenberichteten Endpunkte zuständig war. Das behandelnde Studienpersonal hatte Zugang zu Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten (einschließlich Fibrinogenspiegel) und traf Behandlungsentscheidungen auf der Grundlage des klinischen Ansprechens und der Laborergebnisse. Das untersuchende Prüfpersonal hatte nur über das EDSS-Formular sowie das Formular zur Beurteilung eines Schubes Zugang zu den EDSS-/FSSDaten (außer in Notfällen, wenn z. B. kein/e andere/r Arzt/Ärztin als der/die für die EDSS-/FSS-Bewertung

im Studienzentrum anwesend war) und sollte keine Einsicht in die Krankenakte nehmen. Patientinnen und Patienten sollten über Symptome, die nicht mit der EDSS-/FSS-Bewertung im Zusammenhang standen, nicht mit dem untersuchenden Prüfpersonal sprechen, um deren Entblindung zu vermeiden. Eine Entblindung des behandelnden Studienpersonals durch Kenntnis der Fibrinogenspiegel, welcher durch Satralizumab gesenkt wird, kann nicht ausgeschlossen werden. Es kann nicht abschließend beurteilt werden, inwieweit trotz der Maßnahmen zur Trennung von untersuchendem Prüfpersonal und behandelndem Studienpersonal ein Risiko für die Entblindung des untersuchenden Prüfpersonals aufgrund von Verletzungen der GCP bestand
A, B

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, alle Analysen wurden nach einem präspezifizierten statistischen Analyseplan durchgeführt.
A, B

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

☐ **ja** ☒ **nein**

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

Der AQP4-Antikörper-Status war kein Stratifizierungsmerkmal bei der Randomisierung. Es zeigten sich bezogen auf die vorliegenden Baseline-Charakteristika leichte Unterschiede in der Verteilung bei Geschlecht und Region zwischen den Gruppen in der Studie SAkuraStar. Weitere relevante Patientencharakteristika, wie z. B. Krankheitsdauer und Komorbiditäten, liegen für beide Studien nicht vor. Angaben zur jährlichen Schubrate zu Baseline sind für die Studie SAkuraStar und zu vorangegangenen Therapien zur Schubprävention für die Studie SAkuraSky nicht verfügbar. Eine Ungleichverteilung von nicht gemessenen bzw. unbekannten Confoundern zwischen den Behandlungsgruppen bei Betrachtung der AQP4-Antikörper-positiven Subpopublation kann nicht ausgeschlossen werden.
Verstoß gegen die GCP im Zusammenhang mit dem Fibrinogenspiegel: Daten zur Fibrinogenkonzentration wurden vom früheren Sponsor bei zwei Gelegenheiten (November 2015 und Mai 2017) verwendet, um die Zuteilung zur Behandlungsgruppe für beide Studien vorherzusagen und nicht genehmigte Interimsanalysen zur Wirksamkeit durchzuführen. Hazard Ratios wurden auf der Grundlage dieser angenommenen Gruppenzuteilung berechnet. Informationen darüber wurden u. a. mit Mitgliedern des Studienpersonals geteilt. Es besteht ein zeitlicher Zusammenhang mit Protokolländerungen der Studie SAkuraStar, in denen die ursprünglich geplante Fallzahl von 70 auf 90 gesteigert und die Anzahl der Ereignisse für den primären Endpunkt von 19 auf 44 erhöht (Protokoll 6.0 vom 01.05.2016) und das Ende der Studie auf maximal 1,5 Jahre nach dem Datum der Randomisierung der letzten Person festgelegt (Protokoll 8.0 vom 14.06.2018) wurde. Es ist nicht vollständig auszuschließen, dass diese Protokolländerungen durch das Wissen über die Fibrinogenwirkung und die Schätzung der Hazard Ratios beeinflusst wurden. Das CHMP der EMA geht in seiner finalen Bewertung davon aus, dass der Aspekt des Fibrinogenspiegel-bezogenen Verstoßes gegen die GCP keinen großen Einfluss auf die Gesamtergebnisse der Studien hatte, allerdings wurden diesbezüglich divergierende Ansichten von 4 CHMP-Mitgliedern dokumentiert.
A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **unklar** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das CHMP der EMA betrachtete die Bedenken hinsichtlich der Datenintegrität unter Berücksichtigung von Informationen aus einem retrospektiven internen Review einschließlich schriftlicher und mündlicher Stellungnahmen im Wesentlichen als ausgeräumt, während 4 Mitglieder des CHMP Zweifel an der Reliabilität der Daten äußerten.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Krankheitsschübe – Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes

5. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Erhebung durch ein separates ärztliches untersuchendes Prüfpersonal und Bestätigung des Schubes durch ein unabhängiges verblindetes Endpunkt-Komitee. Es ist nicht abschließend beurteilbar, ob und in welchem Ausmaß durch den Verstoß gegen die GCP Entblindungen des ärztlichen EDSS-Prüfpersonal aufgetreten sein sind.
A, B

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Analyse basiert auf der AQP4-Antikörper-positiven Population. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist.
A

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.
A

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde durch einen verblindeten Endpunkterheber erhoben. Die Analyse basiert auf der AQP4-Antikörper-positiven Population. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte
gemäß Randomisierung, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial daher auf Endpunktebene als niedrig eingestuft

Endpunkt: Krankheitsschübe – Anteil Patienten ohne Protokoll-definierten Schub

5. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Erhebung durch ein separates ärztliches untersuchendes Prüfpersonal und Bestätigung des Schubes durch ein unabhängiges verblindetes Endpunkt-Komitee. Es ist nicht abschließend beurteilbar, ob und in welchem Ausmaß durch den Verstoß gegen die GCP Entblindungen des ärztlichen EDSS-Prüfpersonal aufgetreten sein sind.
A, B

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Analyse basiert auf der AQP4-Antikörper-positiven Population. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist.
A

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.
A

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde durch einen verblindeten Endpunkterheber erhoben. Die Analyse basiert auf der AQP4-Antikörper-positiven Population. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte
gemäß Randomisierung, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial daher auf Endpunktebene als niedrig eingestuft

Endpunkt: Krankheitsschübe – Jährliche Schubrate (Protokoll-definierte Schübe)

5. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Erhebung durch ein separates ärztliches untersuchendes Prüfpersonal und Bestätigung des Schubes durch ein unabhängiges verblindetes Endpunkt-Komitee. Es ist nicht abschließend beurteilbar, ob und in welchem Ausmaß durch den Verstoß gegen die GCP Entblindungen des ärztlichen EDSS-Prüfpersonal aufgetreten sein sind.
A, B

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Analyse basiert auf der AQP4-Antikörper-positiven Population. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist.
A

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.
A

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde durch einen verblindeten Endpunkterheber erhoben. Die Analyse basiert auf der AQP4-Antikörper-positiven Population. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte
gemäß Randomisierung, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial daher auf Endpunktebene als niedrig eingestuft

Tabelle 4-149 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie N-MOmentum

Studie: N-MOmentum

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Inebilizumab (UPLIZNA®) - Horizon Therapeutics - Modul 4A (28)	A

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

Die Studie CD-IA-MEDI-551-1155 (Studie 1155) ist eine multizentrische, multinationale, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie mit einer offenen Verlängerungsphase, um die Wirksamkeit und Sicherheit von IV Inebilizumab bei erwachsenen Patienten mit AQP4-IgG seropositiver oder seronegativer NMOSD zu untersuchen. Nach einer Screening-Phase von bis zu 28 Tagen wurden die in Frage kommenden Patienten randomisiert und im Verhältnis 3:1 dosiert (IV Inebilizumab 300 mg an Tag 1 und an Tag 15 oder entsprechendes Placebo).
A

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 3:1 mit einem permutierten Block-Randomisierungsschema randomisiert, zu entweder Inebilizumab oder Placebo innerhalb jeweils des beim Screening bestimmten AQP4-IgG Stratums (seropositiv versus seronegativ). Die Patienten wurden außerdem innerhalb jedes AQP4-Stratums nach Japan und nicht-Japan stratifiziert.

Ein interaktives Sprachdialogsystem (IVRS)/interaktives Web-Response-System (IWRS) wies die Patienten nach dem Zufallsprinzip einer Behandlungsgruppe zu und vergab verblindete IP-Kit-Nummern.
A

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Ein interaktives Sprachdialogsystem (IVRS)/interaktives Web-Response-System (IWRS) wies die
Patienten nach dem Zufallsprinzip einer Behandlungsgruppe zu und vergab verblindete IP-Kit-Nummern.

Das Prüfpräparat wurde in projektspezifischen Kits mit je 3 Durchstechflaschen an die Prüfstelle geliefert. Jedes Kit hatte eine eindeutige Nummer, die auf allen Etiketten innerhalb des Kits (d. h. auf dem äußeren Kartonetikett und dem Etikett jeder Durchstechflasche im Karton) aufgedruckt war.

Die Durchstechflaschen mit Inebilizumab und Placebo waren identisch beschriftet und äußerlich nicht voneinander zu unterscheiden.
A

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Patienten, Prüfer und Mitarbeiter des Sponsors waren hinsichtlich der Behandlungszuweisung verblindet.
Die Verfahren zur Verblindung des Prüfpräparats wurden während des gesamten RCP sowie am 15. Tag des OLP befolgt, um sicherzustellen, dass die RCP-Behandlungszuweisungen auch nach Eintritt der Patienten in das OLP verblindet blieben. Weder die Patienten noch die Prüfer wurden über die Zuordnung zur Behandlung entblindet bis zum Abschluss der primären Analyse und Sperrung der Datenbank.

Ein Behandlungscode sollte nur in medizinischen Notfällen gebrochen werden, wenn die angemessene
Behandlung des Patienten die Kenntnis der Behandlungsrandomisierung erforderte.
A

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten, Prüfer und Mitarbeiter des Sponsors waren hinsichtlich der Behandlungszuweisung verblindet.
Die Verfahren zur Verblindung des Prüfpräparats wurden während des gesamten RCP sowie am 15. Tag des OLP befolgt, um sicherzustellen, dass die RCP-Behandlungszuweisungen auch nach Eintritt der Patienten in das OLP verblindet blieben. Weder die Patienten noch die Prüfer wurden über die Zuordnung zur Behandlung entblindet, bis zum Abschluss der primären Analyse und Sperrung der Datenbank.

Ein Behandlungscode sollte nur in medizinischen Notfällen gebrochen werden, wenn die angemessene
Behandlung des Patienten die Kenntnis der Behandlungsrandomisierung erforderte.
A

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Das Studienpersonal, das für die Auswertung der wichtigsten Wirksamkeitsendpunkte (EDSS, ophthalmologische Daten und MRT) verantwortlich war, war nicht anderweitig an der Betreuung der Patienten beteiligt. Dies geschah, um das Risiko zu verringern, dass das Wissen über andere Studiendaten (z. B. Nebenwirkungen) ihre Bewertungen beeinflussen könnte. Die EDSS- und Ophthalmologie-Bewerter führten ihre Bewertungen auch ohne Zugang zu vorherigen Bewertungsergebnissen durch, um das Potenzial für Verzerrungen weiter zu reduzieren.

Für diese Studie war eine Zwischenanalyse vorgesehen. Für die Zwischenanalyse wurde nur das IDMC entblindet. Das IDMC empfahl den Stopp der Rekrutierung. Dies basierte auf der Einschätzung, dass
die Wirksamkeit nachgewiesen war und es keine Rechtfertigung gab, die Studie fortzusetzen und die Patienten in der Placebo-Gruppe dem Risiko auszusetzen, einen Schub zu entwickeln.
A

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, welche zu einer Verzerrung führen könnten.

Für diese Studie war eine Zwischenanalyse vorgesehen. Für die Zwischenanalyse wurde nur das IDMC entblindet. Das IDMC empfahl den Stopp der Rekrutierung. Dies basierte auf der Einschätzung, dass die Wirksamkeit nachgewiesen war und es keine Rechtfertigung gab, die Studie fortzusetzen und die Patienten in der Placebo-Gruppe dem Risiko auszusetzen, einen Schub zu entwickeln.
A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie CD-IA-MEDI-551-1155 (Studie 1155) ist eine multizentrische, multinationale, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie mit einer offenen Verlängerungsphase. Die Randomisierung erfolgte mit einem interaktiven Sprach- und Webdialogsystem, wodurch eine adäquate und verblindete Durchführung gewährleistet wurde. Es liegen keine Anhaltspunkte vor, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial betreffende Aspekte hinweisen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.
A

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Zeit bis zu einem AC-bestätigten Schub

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten, Prüfer und Mitarbeiter des Sponsors waren hinsichtlich der Behandlungszuweisung verblindet.
Wenn ein neues NMOSD-Symptom auftrat, oder eine Verschlechterung eines Symptoms vorlag, erfolgte ein Schubbeurteilungsbesuch, bei welchem eine Einschätzung durch den verblindeten Prüfarzt erfolgte. Anschließend wurden die Symptome zur Schub-Bestätigung einem verblindeten unabhängigen AC zur Verfügung gestellt.

Das Studienpersonal, das für die Auswertung der wichtigsten Wirksamkeitsendpunkte (EDSS, ophthalmologische Daten und MRT) verantwortlich war, war nicht anderweitig an der Betreuung der Patienten beteiligt. Dies geschah, um das Risiko zu verringern, dass das Wissen über andere Studiendaten (z. B. Nebenwirkungen) ihre Bewertungen beeinflussen könnte. Die EDSS- und Ophthalmologie-Bewerter führten ihre Bewertungen auch ohne Zugang zu vorherigen Bewertungsergebnissen durch, um das Potenzial für Verzerrungen weiter zu reduzieren.
A

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die dargestellten Ergebnisse basieren auf der AQP4-IgG-seropositiven NMOSD-Subpopulation, welche relevant für die Zulassung von Inebilizumab ist. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen erfolgte verblindet und gemäß Randomisierung. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.
A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Bestimmung eines Schubs durch das AC erfolgte unabhängig und verblindet aufgrund der zur Verfügung gestellten Daten. Das AC bestand aus drei NMOSD-Experten (zwei Neurologen und ein Neuroophthalmologe), welche die Daten überprüften, um einheitliche Endpunktbewertungen für die gesamte Studie zu erhalten. Das unabhängige AC arbeitete unter Aufsicht des IDMC (Independent Data Monitoring Committee, Unabhängiges Komitee zur Datenüberwachung) und war verblindet für die Behandlungszuweisungen, für potenziell behandlungsunabhängige Informationen (z. B. B-Zellzahlen, AQP4-IgG-Titer nach der Randomisierung), sowie für jede Entscheidung des Prüfarztes bezüglich der Diagnose des Ereignisses oder seiner Behandlung.

Die MRT-Berichte und MRT-Bilder des Patienten wurden einem AC-Mitglied nur zur Verfügung gestellt, wenn ein Kriterium erfüllt war, welches mit dem Vorhandensein von neuen MRT-Läsionen in Zusammenhang stand. Das entsprach dem Vorgehen, wie bei dem Prüfarzt vor Ort, welcher nur auf Anfrage auf diese Daten zugreifen konnte. Nach einer Diskussion mit dem AC wurde jedoch die Möglichkeit eingeräumt, dass das AC MRT-Daten anfordern konnte, wenn außergewöhnliche Umstände vorlagen. Dies könnte der Fall sein, wenn 2 der 3 AC-Mitglieder unabhängig voneinander die MRT-Daten unter außergewöhnlichen Umständen anfordern würden; in diesem Fall würden die Daten allen 3 AC-Mitgliedern zur Verfügung gestellt werden. Bei den außergewöhnlichen Umständen handelte es sich im Allgemeinen um Situationen, in denen der Patient eines der Kriterien für einen nicht MRT-pflichtigen Schub erfüllte, aber inkonsistente oder widersprüchliche Aspekte der Ergebnisse das Mitglied dazu veranlassten, in Frage zu stellen, ob es sich um einen echten Entzündungsanfall handelte.
A

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, welche zu einer Verzerrung führen könnten.
A

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Bestimmung eines Schubs erfolgte durch ein verblindetes und unabhängiges AC, welches aus drei erfahrenen Neurologen bestand. Diese erhielten ausschließlich die Daten der Patienten und beurteilten mit Hilfe von diesen, ob ein Schub vorlag.
Es liegen keine Anhaltspunkte vor, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial betreffende Aspekte hinweisen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial bei dem Endpunkt „Zeit bis zu einem AC-bestätigten Schub“ als niedrig eingestuft.
A

Endpunkt: Jährliche Schubrate

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten, Prüfer und Mitarbeiter des Sponsors waren hinsichtlich der Behandlungszuweisung verblindet.
Wenn ein neues NMOSD-Symptom auftrat, oder eine Verschlechterung eines Symptoms vorlag, erfolgte ein Schubbeurteilungsbesuch, bei welchem eine Einschätzung durch den verblindeten Prüfarzt erfolgte. Anschließend wurden die Symptome zur Schub-Bestätigung einem verblindeten unabhängigen AC zur Verfügung gestellt.
Die jährliche Schubrate basiert auf den Schüben, welche durch das verblindete und unabhängige AC bestimmt wurden.
A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die dargestellten Ergebnisse basieren auf der AQP4-IgG-seropositiven NMOSD-Subpopulation, welche relevant für die Zulassung von Inebilizumab ist. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen erfolgte verblindet und gemäß Randomisierung. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.
A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Grundlage der jährlichen Schubrate waren die vom unabhängigen und verblindeten AC bestätigten NMOSD-Schübe. Die post-hoc Analyse der jährlichen Schubrate, basierend auf den Schüben während der RCP, wurde auf Grundlage der adäquat erhobenen Schübe in der Studie durchgeführt. Dabei waren Patienten, Prüfärzte, das Studienpersonal und das AC bezüglich der Behandlungszuweisung verblindet.
A

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, welche zu einer Verzerrung führen könnten.
A

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Bestimmung eines Schubs erfolgte durch ein verblindetes und unabhängiges AC, welches aus drei erfahrenen Neurologen bestand. Diese erhielten ausschließlich die Daten der Patienten und beurteilten mit Hilfe von diesen, ob ein Schub vorlag.
Die jährliche Schubrate basiert auf den in der RCP erhobenen Daten zu den AC-bestätigten NMOSD-Schüben, die ein niedriges Verzerrungspotenzial aufweisen.
Es liegen keine Anhaltspunkte vor, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial betreffende Aspekte hinweisen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial bei dem Endpunkt „Jährliche Schubrate“ als niedrig eingestuft.
A

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

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

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

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

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

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

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

---

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

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

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

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

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

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

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

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Subgruppenanalysen

In diesem Anhang 4-G werden zusätzlich zu den in Abschnitt 4.3.2.2.3.9 präsentierten Subgruppen mit einem Interaktions-p-Wert von < 0,05 alle Subgruppenanalysen unabhängig von ihrem Interaktions-p-Wert präsentiert, bei denen in den resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten vorhanden waren bzw. sofern bei binären Endpunkten in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.

Die Subgruppenanalysen wurden für den mittels Propensity Scores adjustierten indirekten Vergleich der Studien ALXN1210-NMO-307 (Ravulizumab) und ECU-NMO-301 (Eculizumab) im FAS bzw. im Safety Set durchgeführt und in einem separaten Dokument dargestellt, das mit diesem Nutzendossier eingereicht wurde.