

Inebilizumab (Immunglobulin G4-assoziierte Erkrankung)

Addendum zum Projekt A26-26
(Dossierbewertung)

A decorative horizontal bar spanning the width of the page, composed of 18 small squares in various shades of blue and grey. A larger, solid dark blue rectangle is overlaid on the bar, containing the text 'ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)'.

ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)

Projekt: A26-97

Version: 1.0

Stand: 18.08.2026

IQWiG-Berichte – Nr. 2313

DOI: 10.60584/A26-97

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Inebilizumab (Immunglobulin G4-assoziierte Erkrankung) – Addendum zum Projekt A26-26

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

28.07.2026

Interne Projektnummer

A26-97

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A26-97>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0
Fax: +49 221 35685-1
E-Mail: info@iqwig.de
Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Inebilizumab (Immunglobulin G4-assoziierte Erkrankung); Addendum zum Projekt A26-26 (Dossierbewertung) [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A26-97>.

Schlagwörter

Inebilizumab, Immunglobulin G4-assoziierte Erkrankung, Nutzenbewertung, NCT04540497

Keywords

Inebilizumab, Immunoglobulin G4-Related Disease, Benefit Assessment, NCT04540497

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Sebastian Meller
- Philip Kranz
- Jaqueline Krüger
- Fabian Lotz
- Leonie Schürmeyer
- Claudia Selbach

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Bewertung der Studie MITIGATE.....	2
2.1.1 Studiencharakteristika.....	2
2.1.2 Ergebnisse.....	7
2.1.2.1 Dargestellte Endpunkte	7
2.1.2.2 Verzerrungspotenzial.....	12
2.1.2.3 Ergebnisse	13
2.1.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	17
2.1.3 Zusammenfassung der Ergebnisse	17
3 Literatur	18
Anhang A IgG4-RD-Schübe während der randomisierten kontrollierten Phase	20
Anhang B Begleitmedikation zur Behandlung der IgG4-RD, nach Therapieabbruch.....	22
Anhang C Ergänzende Darstellung von Ergebnissen der Morbidität	23
Anhang D Ergebnisse zu Nebenwirkungen	25

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Inebilizumab vs. Placebo	2
Tabelle 2: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Inebilizumab vs. Placebo	5
Tabelle 3: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Inebilizumab vs. Placebo	8
Tabelle 4: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Inebilizumab vs. Placebo	12
Tabelle 5: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Inebilizumab vs. Placebo	13
Tabelle 6: Ergebnisse (Morbidität, Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Inebilizumab vs. Placebo	15
Tabelle 7: Zusammenfassung der IgG4-RD-Schübe während der randomisierten kontrollierten Phase – RCT, direkter Vergleich: Inebilizumab vs. Placebo	20
Tabelle 8: Begleitmedikation zur Behandlung der IgG4-RD, nach Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Inebilizumab vs. Placebo	22
Tabelle 9: Ergebnisse (Morbidität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Inebilizumab vs. Placebo	23
Tabelle 10: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Inebilizumab vs. Placebo	24
Tabelle 11: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Inebilizumab vs. Placebo	26
Tabelle 12: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Inebilizumab vs. Placebo	27
Tabelle 13: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Inebilizumab vs. Placebo	27

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AC	Entscheidungs-gremium (adjudication committee)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IgG4-RD	Immunglobulin G4-assoziierte Erkrankung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PGA	Patient global assessment of disease activity
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 28.07.2026 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A26-26 (Inebilizumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die Auswertung der Studie MITIGATE.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Die Fragestellung der Nutzenbewertung in A26-26 [1] war die Bewertung des Zusatznutzens von Inebilizumab im Vergleich mit einer individualisierten Therapie unter Auswahl von Kortikosteroiden und Rituximab als zweckmäßige Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aktiver Immunglobulin G4-assoziiierter Erkrankung (IgG4-RD), für die eine immunsuppressive Langzeitbehandlung infrage kommt.

In seinem Dossier legte der pharmazeutische Unternehmer (pU) Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Studie (RCT) MITIGATE vor [2]. Die Studie MITIGATE ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Inebilizumab gegenüber einer individualisierten Therapie unter Auswahl von Kortikosteroiden und Rituximab nicht geeignet (siehe A26-26 [1]). Im Folgenden wird auftragsgemäß die Studie MITIGATE bewertet.

2.1 Bewertung der Studie MITIGATE

2.1.1 Studiencharakteristika

Die Charakterisierung der Studie MITIGATE und der Intervention findet sich in der Dossierbewertung A26-26 [1].

Patientencharakteristika

Tabelle 1 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der Studie MITIGATE.

Tabelle 1: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Inebilizumab vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Inebilizumab N ^a = 68	Placebo N ^a = 67
Studie MITIGATE		
Alter [Jahre], MW (SD)	58 (12)	58 (12)
Geschlecht [w / m], %	43 / 57	27 / 73
Abstammung, n (%)		
asiatisch	38 (56)	25 (37)
weiß	21 (31)	32 (48)
andere ^{b, c}	5 (7)	3 (4)
unbekannt ^{c, d}	4 (6)	7 (10)
IgG4-RD-Manifestation, n (%)		
neu diagnostiziert	31 (46)	31 (46)
rezidivierend	37 (54)	36 (54)

Tabelle 1: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Inebilizumab vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Inebilizumab N ^a = 68	Placebo N ^a = 67
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung ^c [Monate], MW (SD)	31,7 (44,8)	30,5 (36,7)
Anzahl der zu Baseline betroffenen Organe ^e , n (%)		
1	4 (6)	5 (7)
2	23 (34)	21 (31)
3	16 (24)	17 (25)
4	6 (9)	13 (19)
5	10 (15)	2 (3)
6	4 (6)	6 (9)
≥ 7 ^c	5 (7)	3 (4)
Liste der zu Baseline betroffenen Organe ^{e, f} , n (%)		
Bauchaorta	5 (7)	3 (4)
Gallengänge	13 (19)	15 (22)
extraokularer Muskel	5 (7)	5 (7)
Niere	21 (31)	19 (28)
Tränendrüsen	27 (40)	18 (27)
Leber	2 (3)	3 (4)
Lunge	10 (15)	15 (22)
Lymphknoten	26 (38)	26 (39)
Mastoidhöhle oder Mittelohr	1 (1)	2 (3)
Mesenterium (sklerosierende Mesenteritis)	1 (1)	1 (1)
Nasenhöhle	5 (7)	7 (10)
Orbitalraum (ohne Hypophyse)	5 (7)	8 (12)
Pankreas	27 (40)	24 (36)
Ohrspeicheldrüsen	17 (25)	10 (15)
Perikard	1 (1)	0 (0)
Hypophyse	1 (1)	0 (0)
Pleura	2 (3)	4 (6)
Retroperitoneum	7 (10)	7 (10)
Sinus	12 (18)	12 (18)
Haut	1 (1)	2 (3)
Unterzungendrüsen	4 (6)	3 (4)
Unterkieferspeicheldrüsen	31 (46)	20 (30)
Brustaorta	0 (0)	1 (1)
Schilddrüse	2 (3)	0 (0)
Sonstige Organe	10 (15)	13 (19)

Tabelle 1: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Inebilizumab vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Inebilizumab N ^a = 68	Placebo N ^a = 67
höchster bekannter IgG4-Serumspiegel (g/l) ^g , MW (SD)	6,9 (7,7)	7,4 (7,6)
ELF-Score zur Baseline ^h , MW (SD)	9,0 (0,8)	8,9 (0,9)
IgG4-RD RI-Score zur Baseline, MW (SD)	5,4 (4,0)	6,0 (4,0)
IgG4-RD-Therapien vor Start der Studie MITIGATE		
Erhaltungstherapie, n (%)	11 (16)	12 (18)
Immuntherapie (außer Kortikosteroid-Schubbehandlung), n (%)	6 (9)	11 (16)
IgG4-RD-Medikation vor Start der Studie MITIGATEⁱ		
CD20 (Cluster of differentiation 20)-Inhibitoren, n (%)	8 (12)	11 (16)
Rituximab, n (%)	8 (12)	11 (16)
Kortikosteroide, n (%)	68 (100)	67 (100)
selektive Immunsuppressiva, n (%)	2 (3)	4 (6)
Therapieabbruch, n (%) ^j	10 (15)	15 (22)
Studienabbruch, n (%) ^k	4 (6)	4 (6)
a. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant b. Patienten und Patientinnen mit folgender Abstammung: Amerikanisch-indianisch oder Ureinwohner Alaskas, Schwarz oder Afroamerikaner, Ureinwohner Hawaiis oder andere pazifische Insulaner und andere c. eigene Berechnung d. Bei 10 Patienten und Patientinnen aus Frankreich durften die Angaben zur Abstammung gemäß den örtlichen Vorschriften nicht erhoben und berichtet werden. Die Abstammung eines Patienten bzw. einer Patientin ist unbekannt. e. Werte aus dem EPAR (18 September 2025, EMA/325405/2025) entnommen [3] f. Mehrfachnennungen möglich g. Werte basieren auf 59 (Interventionsarm) und 60 (Kontrollarm) Patientinnen und Patienten. h. Werte basieren auf 54 (Interventionsarm) und 55 (Kontrollarm) Patientinnen und Patienten. i. Medikationen, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten verwendet wurden. Es ist unklar welche der Medikationen für die Erhaltungstherapie und / oder für die Schubtherapie eingesetzt wurden. j. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): UEs (7 % vs. 1 %), Erhalt von ausgeschlossener Medikation (3 % vs. 10 %). k. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): UEs (3 % vs. 0 %). ELF: Enhanced Liver Fibrosis; EPAR: European Public Assessment Report; IgG4-RD RI: Immunglobulin G4-assoziierte Erkrankung Responder Index; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich		

Die demografischen Charakteristika und krankheitsspezifischen Charakteristika sind zwischen den beiden Studienarmen der Studie MITIGATE weitgehend vergleichbar. Im Mittel waren die Patientinnen und Patienten etwa 58 Jahre alt, wobei der Anteil an Frauen im Kontrollarm mit

27 % geringer war als im Interventionsarm mit 43 %. Der Anteil an asiatisch stämmigen Patientinnen und Patienten war im Interventionsarm mit 56 % höher als im Kontrollarm (37 %). In beiden Behandlungsarmen war jeweils etwa die Hälfte der Patientinnen und Patienten neu mit IgG4-RD diagnostiziert. Bei den meisten Patientinnen und Patienten waren von dem Schub zu Baseline mehrere Organe betroffen, nur vereinzelt (~6 %) nur 1 Organ. Der Anteil und die Anzahl an von der IgG4-RD betroffenen Organe sind zwischen den Behandlungsarmen ähnlich verteilt.

Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Therapieabbruch war im Kontrollarm mit 22 % etwas höher als im Interventionsarm 15 %. Der häufigste Grund für einen Therapieabbruch war in beiden Armen der Erhalt einer in der Studie nicht erlaubten Medikation. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Studienabbruch war mit jeweils 6 % in beiden Armen gleich. Der häufigste Grund für den Studienabbruch waren in beiden Armen unerwünschte Ereignisse (UEs).

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 2 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 2: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Inebilizumab vs. Placebo

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
Studie MITIGATE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie MITIGATE als niedrig eingestuft.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt an, dass die Studienpopulation der MITIGATE sowohl die in der Literatur beschriebenen Patientenmerkmale als auch eine Einbindung westlicher Gesundheitssysteme widerspiegele. Somit könne bzgl. der Studienpopulation von einer guten Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

Die in der MITIGATE-Studie eingesetzte Induktionstherapie mit hochdosierten Kortikosteroiden entspreche dem Vorgehen, das in der deutschen Versorgungsrealität zur Anwendung käme. Gemäß Studienprotokoll erfolgte nach Gabe einer stabilen Kortikosteroid-Dosis zur Schubbehandlung eine 8-wöchige Reduktionsphase. Dies entspräche sowohl den Empfehlungen des internationalen Konsenses als auch deutschen organspezifischen Leitlinien.

Für die Erhaltungstherapie würden einheitliche Behandlungsempfehlungen mit wirksamen, sicheren und im Anwendungsgebiet zugelassenen Therapieoptionen fehlen. Die bislang eingesetzten Ansätze – niedrigdosierte Kortikosteroide, DMARD oder Rituximab – seien durch eine geringe Evidenzlage geprägt, nicht für die Indikation zugelassen und mit erheblichen Unsicherheiten hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit behaftet. Der langfristige Einsatz von Kortikosteroiden sei problematisch hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils und der Förderung von Komorbiditäten sowie als Erhaltungstherapie wenig wirksam. Unter einer Behandlung mit Rituximab träten weiterhin signifikante Rezidiv-Raten auf – das Schema und die Dosierung von Rituximab zur Behandlung der IgG4-RD seien zudem nicht etabliert. Auch aufgrund der Heterogenität des Erkrankungsbildes zeige die Versorgungspraxis Unterschiede zwischen Fachgebieten, Einrichtungen und Regionen. Zudem seien einzelne Behandlungen nicht flächendeckend verfügbar, sodass eine konsistente Umsetzung eines Therapieregimes nicht gegeben sei.

Vor diesem Hintergrund sei die MITIGATE-Studie so konzipiert worden, dass die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten keine Grunderhaltungstherapie erhielten. Gleichzeitig wäre sichergestellt, dass die Prüffärztinnen und Prüffärzte jederzeit alle medizinisch notwendigen Maßnahmen ergreifen konnten, um eine adäquate Versorgung der Gesundheit und des Wohlbefindens der Patientinnen und Patienten zu gewährleisten. Bestimmte Begleitmedikationen wären zudem explizit erlaubt, sodass eine vollumfängliche Versorgung der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer gegeben war. Darüber hinaus konnten IgG4-RD-Schübe individuell behandelt werden. Das Studiendesign trage damit sowohl der fehlenden Etablierung einer Erhaltungstherapie, der Notwendigkeit einer flexiblen Risiko-Nutzen-Abwägung als auch den Limitationen des off-label Einsatzes Rechnung, ohne die Versorgungssicherheit einzuschränken. Den Patientinnen und Patienten sei keine mögliche Therapie vorenthalten worden. Damit bilde die MITIGATE-Studie sowohl die Induktions- bzw. Schubtherapie und das Ausschleichen der Kortikosteroide als auch die hoch patientenindividuelle Erhaltungstherapie adäquat ab.

Die Studie MITIGATE sei auch bzgl. des gewählten Therapieregimes aufgrund der konsistent abgebildeten Induktions- bzw. Schubtherapie, der klar definierten Reduktionsphase der Kortikosteroide und der realitätsnahen Berücksichtigung der heterogenen Ansätze zur Erhaltungstherapie auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.1.2 Ergebnisse

2.1.2.1 Dargestellte Endpunkte

Im vorliegenden Addendum werden folgende patientenrelevante Endpunkte dargestellt:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - IgG4-RD Schübe
 - Remission
 - Organschäden
 - Symptomatik, erhoben mittels Patient global assessment of disease activity (PGA)
 - Fatigue, erhoben mittels Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - Erhoben mittels 36-item Short Form Health Survey Version 2 (SF-36v2)
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende UEs (SUEs)
 - Abbruch wegen UEs
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 3 zeigt, für welche Endpunkte in der Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 3: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Inebilizumab vs. Placebo

Studie	Endpunkte											
	Gesamtmortalität ^a	IgG4-RD Schub	Remission	Organschäden	Symptomatik (PGA)	Fatigue (FACIT-Fatigue)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)	SUEs	Schwere UEs ^b	Abbruch wegen UEs	Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs)	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs ^b)
Studie MITIGATE	ja	ja	nein ^c	nein ^d	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs. b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3. c. keine geeigneten Daten, siehe nachfolgenden Textabschnitt d. keine Daten vorgelegt. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; IgG4-RD: Immunglobulin G4-assoziierte Erkrankung; PGA: Patient global assessment of disease activity; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis												

Anmerkungen zu den Endpunkten

IgG4-RD-Schübe und Organschäden

Für den Endpunkt IgG4-RD-Schübe legt der pU Analysen zur Zeit bis zum ersten behandelten und durch ein unabhängiges, verblindetes Entscheidungsgremium (adjudication committee [AC]) bestätigten IgG4-RD-Schub vor. Dies entspricht dem primären Endpunkt der Studie MITIGATE. Darüber hinaus legt der pU prädefinierte Analysen zur jährlichen Schubrate von AC bestätigten IgG4-RD-Schüben, die behandelt wurden sowie unabhängig von einer Behandlung, vor.

Für die Definition eines IgG4-RD-Schubes wurde im Rahmen der MITIGATE Studie ein Set aus organ- / gewebspezifischen Kriterien entwickelt, die Symptome, körperliche Untersuchungen, bildgebende Verfahren sowie Labor- und pathologische Befunde umfassen. Aus den Angaben im Dossier geht hervor, dass an der Entwicklung dieser Kriterien maßgeblich sowohl klinische Experten als auch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) und die Food and Drug Administration (FDA) beteiligt waren. Aus den vom pU vorgelegten Unterlagen ist zudem ersichtlich, dass – soweit möglich – das Vorliegen von Symptomen für die Feststellung eines IgG4-RD-Schubs berücksichtigt werden sollten. Basierend auf diesem

Entwicklungsprozess wurde ein Schub in der Studie MITIGATE definiert als das Auftreten neuer oder sich verschlechternder IgG4-krankheitsspezifischer Merkmale, die die oben beschriebenen organ- / gewebspezifischen Kriterien erfüllten und für die es keine eindeutige alternative Diagnose gab. Die Identifikation, Einleitung von Diagnostik (z. B. Bildgebung) und die Behandlung möglicher Krankheitsschübe lag im Ermessen der Prüferärztin oder des Prüferarztes. Jeder Schub musste anhand der erhobenen Daten vom unabhängigen, verblindeten AC auf Basis derselben organ- / gewebspezifischen Kriterien bestätigt werden. In den primären Endpunkt gingen nur Schübe ein, die im Ermessen der Prüferärztin oder des Prüferarztes behandelt werden mussten.

Die IgG4-RD ist eine chronisch entzündliche Krankheit, die zu Fibrosierung, anschwellenden Organen und tumorartigen Knoten führen kann. Patientinnen und Patienten mit einer Beteiligung mehrerer Organe und / oder einer erheblichen Krankheitslast innerhalb eines einzelnen Organs können über lange Zeiträume hinweg symptomfrei bleiben. So können irreversible Organschäden auftreten, bevor die Patientin bzw. der Patient Symptome verspürt. Unbehandelt kann dies bis zum Organversagen führen. Die potenziellen Folgekomplikationen von unbehandelten Schüben sind davon abhängig, welche Organe betroffen sind. Schübe in den Gallengängen oder dem Pankreas können z. B. zu erheblichem Gewichtsverlust oder Diabetes führen. Schübe in z. B. den Lymphknoten oder Tränendrüsen führen dagegen teilweise zu asymptomatischen Schwellungen, potenziell ohne (schwerwiegende) Folgekomplikationen [4-7]. Das Ziel bei der IgG4-RD ist daher die frühzeitige Erkennung, Behandlung und zukünftige Vermeidung von Schüben, um potenziell schwerwiegende Folgekomplikationen – wie die beschriebenen Organschäden – zu verhindern. Aus den Leitlinien geht hervor, dass zur Behandlung von Schüben primär Kortikosteroide eingesetzt werden und Schübe gut auf Kortikosteroide ansprechen [5,8,9].

In der Studie MITIGATE fand bis zur 52. Woche ca. alle vier Wochen eine Visite statt, bei der unter anderem der der IgG-RD Responder Index (IgG-RD RI) und verschiedene Laborparameter wie IgG4, IgE, Komplementkomponenten C3 und C4 sowie weitere Parameter erhoben wurden. Bei allen Patientinnen und Patienten wurde zur Screeningvisite (Visite 1) eine Bildgebung von Brustkorb, Bauch und Becken durchgeführt (es sei denn, eine geeignete Bildgebung lag bereits vor). Über weitere bildgebende Untersuchungen entschied die Prüferärztin oder der Prüferarzt im eigenen Ermessen. Die Untersuchungsintervalle in der Studie MITIGATE sind zwar kürzer (laut Leitlinien ca. alle 3 bis 6 Monate), die Maßnahmen entsprechen aber im Wesentlichen den Leitlinienempfehlungen zur Messung der Krankheitsaktivität, unabhängig vom Vorliegen von Symptomen [5,8-11]. Die Behandlung eines Schubes konnte von der behandelnden Prüferärztin oder dem Prüferarzt in beiden Behandlungsarmen frei gewählt werden. Jedoch musste je nach verwendeter Medikation oder dem Überschreiten einer Dosis von 40 mg/Tag Kortikosteroiden die Studientherapie abgebrochen werden (siehe auch A26-26 [1] und weiter unten). Die Patientin oder der Patient

verblieb jedoch auch nach Studientherapieabbruch weiterhin in der Studie und nahm an allen Visiten und Untersuchungen teil.

Der Endpunkt IgG4-RD-Schübe wird im vorliegenden Addendum dargestellt. Sowohl das relative Risiko, dass innerhalb des Beobachtungszeitraums von 52 Wochen mindestens ein Schub auftritt, als auch die jährliche Schubrate sind bei dieser in Schüben verlaufenden Erkrankung sinnvolle Operationalisierung und werden für das vorliegende Addendum dargestellt. Unabhängig davon zeigen sich in den Ergebnissen aller Analysen und weiteren Operationalisierungen des Endpunkts IgG4-RD-Schübe vergleichbare Ergebnisse. Ob und in welchem Ausmaß eine Reduktion von Schüben durch Inebilizumab im Vergleich zu einer Behandlung von aufgetretenen Schüben mit Kortikosteroiden im Kontrollarm zu einer Verbesserung des langfristigen Krankheitsverlaufs – insbesondere der Vermeidung von Organschäden – führt, ist jedoch unklar. Daten zu Organschäden liegen nicht vor.

Remission

Der pU legt für die Nutzenbewertung insgesamt 3 Auswertungen zu dem kombinierten Endpunkt schubfreie und kortikosteroidfreie oder behandlungsfreie Komplettremission zu Woche 52 vor. In den Endpunkt gehen folgende Komponenten ein:

- kein durch das AC bestätigter Schub während der 52-wöchigen Behandlungsphase
- keine Kortikosteroid-Behandlung oder keine Behandlung zur Schub- oder Krankheitskontrolle mit Ausnahme der erforderlichen 8-wöchigen Kortikosteroid-Dosis zu Studienbeginn
- keine Krankheitsaktivität zu Woche 52, definiert als IgG4-RD Responder Index (IgG4-RD RI) = 0 oder gemäß der Einschätzung der Prüferin / des Prüfers, dass auf Grundlage von körperlichen-, pathologischen Befunden, Laborergebnissen oder anderen Hinweisen keine Krankheitsaktivität vorliegt

Der IgG4-RD RI ist ein standardisiertes medizinisches Bewertungsinstrument zur Messung der Krankheitsaktivität und des Therapieansprechens bei IgG4-RD [12,13]. Für 24 spezifische Organe sowie 1 Kriterium, das weitere Lokalisationen zusammenfasst und 1 Kriterium für konstitutionelle Symptome, werden von der Prüferin oder dem Prüfer Punkte von 0 (Normal or resolved) bis 3 (Worsened or new disease manifestation despite treatment) vergeben. Zudem wird erfasst ob Symptome vorlagen, eine unverzügliche Behandlung notwendig war oder ein Organschaden vorliegt. Aus den einzelnen Punkten wird ein Gesamtscore errechnet. In der Literatur werden bereits Werte < 3 als Remission beschrieben [9,14,15]. Zur Beurteilung der Krankheitsaktivität gemäß der Einschätzung der Prüferin / des Prüfers auf Grundlage von körperlichen, pathologischen Befunden, Laborergebnissen oder anderen Hinweisen waren keine weiteren Vorgaben festgelegt. Patientinnen und Patienten

waren gemäß der Endpunkt-Operationalisierung nur dann Responder, wenn alle 3 Endpunktkomponenten erfüllt waren.

Die Anforderungen an das Erreichen einer Remission mit einem IgG4-RD RI-Wert von 0 sind sehr hoch. Welche Ergebnisse / Kriterien (Laborbefunde, Bilgebungen, Symptome) zu der jeweiligen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Prüffärztin oder den Prüfarzt geführt haben ist nicht ersichtlich. Es ist daher unklar, ob die vorliegende Operationalisierung geeignet ist, alle Patientinnen und Patienten in Remission zu identifizieren. Der kombinierte Endpunkt sowie die Änderung des IgG4-RD RI zu Woche 52 sind in Anhang C dargestellt.

Steroidfreiheit / Gesamtdosis

Die Betrachtung von Steroidfreiheit in Kombination mit dem Erreichen einer Remission kann relevant sein, da insbesondere in Studien, bei denen Kortikosteroide zur Erhaltung einer Remission als Dauertherapie eingesetzt werden, eine Remission durch eine hohe Steroiddosis herbeigeführt werden kann. In der Studie MITIGATE war eine Dauertherapie mit Steroiden zur Prophylaxe von Schüben untersagt, eine Therapie erfolgte ausschließlich zur Schubbehandlung. Ungeachtet der ungeeigneten Remissionsendpunkte (siehe oben) liegen auch zur Steroidfreiheit zu Woche 52 keine Daten vor, sondern nur zur kumulativen Gesamtdosis (in mg Prednisolonäquivalent) nach 52 Wochen (siehe Anhang C). Es ist zudem anzumerken, dass in der Studie MITIGATE Kortikosteroide in beiden Behandlungsarmen auch als Prämedikation verabreicht wurden (3×100 mg Methylprednisolon). Für den Kontrollarm bedeutet dies, dass die Patientinnen und Patienten insgesamt 300 mg Methylprednisolon erhalten haben, die sie im Versorgungsalltag nicht erhalten würden. Auf Basis der vorliegenden Daten ist davon auszugehen, dass bei 25 der insgesamt 40 Patientinnen und Patienten, die im Kontrollarm einen AC bestätigten IgG4-RD Schub hatten, eine Dosis von maximal 40 mg/Tag Prednisolonäquivalent zur Behandlung dieses Schubes mit anschließendem 8-wöchigen Tapering-Schema ausreichend war. 15 Patientinnen und Patienten brachen die Therapie ab und konnten zur Behandlung der IgG4-RD weitere Therapien erhalten (siehe Anhang B).

Ob und inwiefern der gezeigte Unterschied zwischen den Studienarmen (siehe Anhang C) eine relevante Vermeidung steroidassoziiierter Langzeitkomplikationen für die mit Inebilizumab behandelten Patientinnen und Patienten im Vergleich mit den mit Placebo behandelten Patienten bedeutet, ist unklar. In diesem Kontext ist zu berücksichtigen, dass derzeit unklar ist, wie lange Inebilizumab verabreicht werden kann und ob die dauerhafte Immunsuppression (B-Zell-Depletion) potenzielle Spätfolgen bedingt.

Symptomatik (PGA und FACIT-Fatigue) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)

Der PGA besteht aus einer einzigen Frage, mittels der die Patientin oder Patient ihr / sein Krankheitsempfinden aufgrund von IgG4-RD auf einer 10 cm langen visuellen Analogskala von

0 (sehr gut) bis 100 (sehr schlecht) angeben sollte. Der pU legt in seinem Dossier für die Endpunkte der Symptomatik (PGA und FACIT-Fatigue) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36v2) Responderanalysen zur Verbesserung zu Woche 52 vor. Zusätzlich legt der pU stetige Auswertungen zur Veränderung gegenüber Studienbeginn vor. Bei der vorliegenden schubförmig verlaufenden progredienten Erkrankung ist die alleinige Betrachtung der Verbesserung zu Woche 52 nicht sachgerecht. Daher werden die stetigen Auswertungen im Addendum dargestellt. Zudem zeigen sich keine relevanten Unterschiede zwischen den jeweiligen Ergebnissen.

2.1.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 4 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 4: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Inebilizumab vs. Placebo

Studie	Studienebene	Endpunkte											
		Gesamtmortalität ^a	IgG4-RD Schub	Remission	Organschäden	Symptomatik (PGA)	Fatigue (FACIT-Fatigue)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)	SUEs	Schwere UEs ^b	Abbruch wegen UEs	Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs)	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs ^b)
Studie MITIGATE	N	N	N	— ^c	— ^d	N	N	N	N	N	N	N	N

a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs.
b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 .
c. keine geeigneten Daten, siehe Abschnitt 2.1.2.1
d. keine Daten vorgelegt

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; IgG4-RD: Immunglobulin G4-assoziierte Erkrankung; N: niedrig; PGA: Patient global assessment of disease activity; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Das Verzerrungspotenzial wird für alle Endpunkte als niedrig eingestuft.

2.1.2.3 Ergebnisse

Tabelle 5 und Tabelle 6 und fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Inebilizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aktiver IgG4-RD, für die eine immunsuppressive Langzeitbehandlung infrage kommt, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs und Abbrüchen wegen UEs sind in Anhang D dargestellt.

Tabelle 5: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Inebilizumab vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie	Inebilizumab		Placebo		Inebilizumab vs. Placebo
Endpunktkategorie	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Endpunkt					
Zeitpunkt					
Studie MITIGATE					
Mortalität (Woche 52)					
Gesamtmortalität ^a (09.04.2024)	68	0 (0)	67	0 (0)	n. b. [n. b.; n. b.]; n. b.
Morbidität (Woche 52)					
behandelter und durch ein AC bestätigter IgG4-RD-Schub ^b	68	7 (10,3)	67	40 (59,7)	0,17 [0,08; 0,36]; < 0,001 ^c
	N / n_E	Schubrate [95 %-KI]^d	N / n_E	Schubrate [95 %-KI]^d	Ratenverhältnis [95 %-KI]; p-Wert
jährliche Schubrate	68 / 7 ^e	0,10 [0,05; 0,21]	67 / 49 ^e	0,71 [0,53; 0,94]	0,14 [0,06; 0,31]; < 0,001
Organschäden				Keine Daten vorgelegt	

Tabelle 5: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Inebilizumab vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt	Inebilizumab		Placebo		Inebilizumab vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Nebenwirkungen (Woche 52)					
UEs (ergänzend dargestellt)	68	66 (97,1)	67	66 (98,5)	–
SUEs	68	12 (17,6)	67	6 (9,0)	1,97 [0,82; 4,84]; 0,148 ^f
schwere UEs ^g	68	12 (17,6)	67	8 (11,9)	1,48 [0,66; 3,33]; 0,529 ^f
Abbruch wegen UEs	68	6 (8,8)	67	3 (4,5)	1,97 [0,56; 6,99]; 0,338 ^f
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUE)	68	4 (5,9)	67	0 (0,0)	8,87 [0,88; 92,01]; 0,046 ^{f, h}
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs ^g)	68	4 (5,9)	67	0 (0,0)	8,87 [0,88; 92,01]; 0,046 ^{f, h}
a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs. b. Datum des Schubbeginns definiert als frühestes Datum der Symptome / Befunde c. eigene Berechnung von Effekt, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [16]) d. Schubrate berechnet aus der 52 wöchigen Behandlungsphase und hochgerechnet auf ein Jahr. KI (pro Behandlungsarm) sowie Ratenverhältnis mit KI und p-Wert (Gruppenvergleich): Negativbinomialmodell, adjustiert bezüglich des Stratifizierungsfaktors IgG4-RD-Manifestation und mit der logarithmierten Behandlungsdauer als Offset-Variable. e. Werte aus dem EPAR (18 September 2025, EMA/325405/2025) entnommen [3] f. Effekt und 95 %-KI basieren auf Score Methode, p-Wert eigene Berechnung unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [16]). Im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm wurde bei der Berechnung von Effekt und KI der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet. g. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 h. Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden AC: Entscheidungsgremium; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EPAR: European Public Assessment Report; IgG4-RD: Immunglobulin G4-assoziierte Erkrankung; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n_E: Anzahl Ereignisse (mehrere Ereignisse pro Patientin oder Patient möglich); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

Tabelle 6: Ergebnisse (Morbidität, Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Inebilizumab vs. Placebo

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Inebilizumab			Placebo			Inebilizumab vs. Placebo
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Veränderung zu Woche 52 MW (SE) ^b	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Veränderung zu Woche 52 MW (SE) ^b	MWD [95 %-KI]; p-Wert ^b
Studie MITIGATE							
Morbidität							
PGA ^c	68	71,1 (21,56)	1,77 (2,33)	67	69,7 (21,78)	-1,37 (2,34)	3,14 [-3,38; 9,67]; 0,342
FACIT-Fatigue ^d	68	12,1 (7,02)	-0,78 (0,72)	67	13,7 (8,73)	-0,54 (0,74)	-0,24 [-2,29; 1,81]; 0,816
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
SF-36v2 ^e – PCS	68	51,3 (7,93)	-0,55 (0,87)	67	51,2 (7,35)	-2,75 (0,88)	2,21 [-0,25; 4,66]; 0,077
SF-36v2 ^e – MCS	68	48,2 (9,22)	0,05 (0,97)	67	49,0 (10,07)	-0,36 (0,99)	0,41 [-2,32; 3,15]; 0,766
a. Anzahl der Patientinnen und Patienten die berücksichtigt wurden unklar, da keine Angabe zur Anzahl an Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Wert nach Baseline vorliegen. b. Wenn nicht anders angegeben, MW und SE (pro Behandlungsgruppe) sowie MWD, KI und p-Wert (Gruppenvergleich): MMRM mit festen Faktoren Baselinewert, Behandlung, Zeit, Behandlung über die Zeit und IgG4-RD-Manifestation; Patientinnen und Patienten als zufälliger Effekt; unstrukturierte Kovarianzmatrix. c. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik (Wertebereich der Skala: 0 bis 100). d. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik (Wertebereich der Skala: 0 bis 52). e. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität (Wertebereich der Skala: 7,3 bis 70,1 für PCS und 5,8 bis 69,9 für MCS; ermittelt anhand der Normstichprobe von 2009 [17]). FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; IgG4-RD: Immunglobulin G4-assoziierte Erkrankung; KI: Konfidenzintervall; MCS: mental component summary; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PCS: Physical Component Summary; PGA: Patient global assessment of disease activity; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2							

Mortalität

In der Studie MITIGATE traten keine Todesfälle im Studienverlauf auf.

Morbidität

IgG4-RD Schübe

Für den Endpunkt IgG4-RD Schübe zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Inebilizumab.

Bei den in der Studie MITIGATE aufgetretenen Schüben, die in den primären Endpunkt eingegangen sind, waren bei ca. 60 % der betroffenen Patientinnen und Patienten mindestens 2 Organe von dem jeweiligen Schub betroffen. Relativ häufig waren Pankreas oder Gallengänge betroffen, aber auch Lymphknoten und Tränendrüsen (siehe Anhang A). Bei der Größe des Effekts in dem Endpunkt IgG4-RD-Schübe ist jedoch davon auszugehen, dass ein Effekt auch bei der (alleinigen) Betrachtung von Schüben von Organen mit erhöhtem Risiko auf schwerwiegende Folgekomplikationen erhalten bliebe. Analysen getrennt nach den am häufigsten betroffenen Organen (Gallengänge, Niere, Tränendrüsen, Lymphknoten, Pankreas, Ohrspeicheldrüsen, Unterkieferspeicheldrüse) zeigen zudem, dass sich für jedes dieser Organe ein deutlicher Effekt zugunsten von Inebilizumab zeigt [3].

Wie zuvor beschrieben ist jedoch unklar ob und in welchem Ausmaß die beobachteten Effekte zur Vermeidung von Schüben durch Inebilizumab im Vergleich zu der Behandlung von aufgetretenen Schüben mit Kortikosteroiden im Kontrollarm zu einer Verbesserung des langfristigen Krankheitsverlaufs oder der Vermeidung von Organschäden führen.

Remission

Für den Endpunkt Remission liegen keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt 2.1.2.1).

Symptomatik (PGA)

Für den Endpunkt Symptomatik erhoben mittels dem PGA zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Fatigue (FACIT-Fatigue)

Für den Endpunkt Fatigue erhoben mittels des FACIT-Fatigue zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben über den SF-36v2 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Spezifische UEs

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUEs) und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs)

Für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUEs) und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Inebilizumab.

2.1.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Auswertung sind folgende Subgruppenmerkmale relevant:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Krankheitsschwere IgG4-RD-Manifestation (neu diagnostiziert vs. rezidivierend)

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Aus den vorliegenden Subgruppenergebnissen zeigen sich unter Anwendung der zuvor beschriebenen Methodik keine Effektmodifikationen.

2.1.3 Zusammenfassung der Ergebnisse

Auf Basis der Studie MITIGATE zeigen sich für erwachsene Patientinnen und Patienten mit IgG4-RD, für die eine immunsuppressive Langzeitbehandlung infrage kommt, folgende Vor- und Nachteile auf Endpunktebene:

- Vorteil von Inebilizumab gegenüber Placebo für den Endpunkt IgG4-RD Schübe
- Nachteile von Inebilizumab gegenüber Placebo für die Endpunkte Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUEs) und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs)

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Inebilizumab (Immunglobulin G4-assoziierte Erkrankung); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2026 [Zugriff: 16.06.2026]. URL: <https://doi.org/10.60584/A26-26>.
2. Amgen. Inebilizumab (Uplizna); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2026 [Zugriff: 05.08.2026]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1291/>.
3. European Medicines Agency. Uplizna; Assessment report [online]. 2025 [Zugriff: 05.08.2026]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/uplizna-h-c-005818-ii-0012-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
4. Zhang W, Stone JH. Management of IgG4-related disease. Lancet Rheumatol 2019; 1(1): e55-e65. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(19\)30017-7](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(19)30017-7).
5. Wallace ZS, Katz G, Hernandez-Barco YG et al. Current and future advances in practice: IgG4-related disease. Rheumatol Adv Pract 2024; 8(2): rkae020. <https://doi.org/10.1093/rap/rkae020>.
6. Lanzillotta M, Mancuso G, Della-Torre E. Advances in the diagnosis and management of IgG4 related disease. BMJ 2020; 369: m1067. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1067>.
7. Angarola E, Pasqua A, Matias Castro H et al. Clinical characteristics, disease course, and chronic organ damage in a real-world cohort of IgG4-related disease: Insights from an Interdisciplinary Unit. Med Clin (Barc) 2026; 166(2): 107317. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2025.107317>.
8. Schleinitz N, Audia S, Cohen F et al. French protocol for diagnosis and management (guidelines) of IgG4-related disease. Rev Med Interne 2026; 47(7): 362-383. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2026.05.013>.
9. Lohr JM, Beuers U, Vujasinovic M et al. European Guideline on IgG4-related digestive disease - UEG and SGF evidence-based recommendations. United European Gastroenterol J 2020; 8(6): 637-666. <https://doi.org/10.1177/2050640620934911>.
10. Chapman MH, Thorburn D, Hirschfield GM et al. British Society of Gastroenterology and UK-PSC guidelines for the diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. Gut 2019; 68(8): 1356-1378. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-317993>.

11. Orozco-Galvez O, Fernandez-Codina A, Lanzillotta M et al. Development of an algorithm for IgG4-related disease management. *Autoimmun Rev* 2023; 22(3): 103273. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2023.103273>.
12. Wallace ZS, Khosroshahi A, Carruthers MD et al. An International Multispecialty Validation Study of the IgG4-Related Disease Responder Index. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2018; 70(11): 1671-1678. <https://doi.org/10.1002/acr.23543>.
13. Carruthers MN, Stone JH, Deshpande V et al. Development of an IgG4-RD Responder Index. *Int J Rheumatol* 2012; 2012: 259408. <https://doi.org/10.1155/2012/259408>.
14. Yunyun F, Yu C, Panpan Z et al. Efficacy of Cyclophosphamide treatment for immunoglobulin G4-related disease with addition of glucocorticoids. *Sci Rep* 2017; 7(1): 6195. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06520-5>.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss. Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V und Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V [online]. 2024 [Zugriff: 06.08.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9447/2026-03-16_Informationen-zVT_Inebilizumab_D-1306.pdf.
16. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574. [https://doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
17. Maruish ME. User's manual for the SF-36v2 Health Survey (3rd ed.). Lincoln: QualityMetric; 2011.

Anhang A IgG4-RD-Schübe während der randomisierten kontrollierten Phase

Tabelle 7: Zusammenfassung der IgG4-RD-Schübe während der randomisierten kontrollierten Phase – RCT, direkter Vergleich: Inebilizumab vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Inebilizumab N ^a = 68	Placebo N ^a = 67
Studie MITIGATE		
IgG4-RD-Schübe durch Prüfarzt diagnostiziert	12	73
doppelt gezählte Schübe ^b	0	8
einzelne IgG4-RD-Schübe, vom Prüfarzt diagnostiziert	12	65
behandelt	7	55
behandelte und durch AC bestätigte IgG4-RD-Schübe	7	49
erster behandelter IgG4-RD-Schub (primärer EP)	7	40
behandelte und durch AC nicht bestätigte IgG4-RD-Schübe	0	6
unbehandelt	5	10
unbehandelte und durch AC bestätigte IgG4-RD-Schübe	4	3
unbehandelte und durch AC nicht bestätigte IgG4-RD-Schübe	1	7
IgG4-RD-Schübe, die in den primären Endpunkt eingegangen sind^c	N = 5^d	N = 40
betroffene Organe, n (%)		
1	2 (40)	16 (40)
2	2 (40)	14 (35)
3	1 (20)	4 (10)
4	0 (0)	3 (8)
5	0 (0)	3 (8)
Liste der betroffenen Organe, n (%)		
Aorta und große Blutgefäße	0 (0)	2 (5)
Gallengänge (IgG4-RD-assoziierte sklerosierende Cholangitis)	1 (20)	12 (30)
Niere	0 (0)	5 (13)
Tränendrüsen	1 (20)	9 (23)
Lunge, einschließlich Pleura und Parenchym	0 (0)	6 (15)
Lymphknoten	0 (0)	10 (25)
Orbita	3 (60)	6 (15)
Pankreas und Hauptgallengang	1 (20)	11 (28)
Speicheldrüsen	2 (40)	11 (28)
Haut	0 (0)	2 (5)
sonstige Sklerosen / Tumorbildungen	1 (20)	9 (23)

Tabelle 7: Zusammenfassung der IgG4-RD-Schübe während der randomisierten kontrollierten Phase – RCT, direkter Vergleich: Inebilizumab vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Inebilizumab N ^a = 68	Placebo N ^a = 67
a. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant. b. Schübe, die nach Einschätzung des AC dasselbe Ereignis darstellen wie ein früherer Schub c. Werte aus dem EPAR (18 September 2025, EMA/325405/2025) entnommen [3] d. Für 2 der Schübe, die in den primären EP eingegangen sind hat die Prüfvärztin / der Prüfarzt keine Angaben gemacht, welche Organe betroffen waren. AC: Entscheidungsgremium; EP: Endpunkt; EPAR: European Public Assessment Report; IgG4-RD: Immunglobulin G4-assoziierte Erkrankung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Anhang B Begleitmedikation zur Behandlung der IgG4-RD, nach Therapieabbruch

Tabelle 8: Begleitmedikation zur Behandlung der IgG4-RD, nach Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Inebilizumab vs. Placebo

Studie Wirkstoffklasse ^a Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Inebilizumab N = 15	Placebo N = 10
Studie MITIGATE		
Gesamt	15 (100)	10 (100)
Alpha-Adrenorezeptorantagonisten	0 (0)	1 (10,0)
Tamsulosin Hydrochlorid	0 (0)	1 (10,0)
Anilide	0 (0)	1 (10,0)
Paracetamol	0 (0)	1 (10,0)
Anticholinergika	0 (0)	1 (10,0)
Atropinsulfat	0 (0)	1 (10,0)
CD20 Inhibitoren	4 (26,7)	1 (10,0)
Rituximab	4 (26,7)	1 (10,0)
Corticosteroide, rein	0 (0)	1 (10,0)
Prednisolon-Natriumphosphat	0 (0)	1 (10,0)
Kortikosteroide	15 (100)	10 (100)
Meprednison	1 (6,7)	0 (0)
Methylprednisolon	4 (26,7)	0 (0)
Prednisolon	2 (13,3)	3 (30,0)
Prednison	9 (60,0)	6 (60,0)
Prednisonacetat	2 (13,3)	1 (10,0)
andere Immunsuppressiva	1 (6,7)	1 (10,0)
Azathioprin	1 (6,7)	1 (10,0)
selective Immunsuppressiva	3 (20,0)	0 (0)
Mycophenolat-Mofetil	2 (13,3)	0 (0)
Mycophenolat-Natrium	1 (6,7)	0 (0)
Sympathomimetika, exkl. Glaukommittel	0 (0)	1 (10,0)
Phenylephrin	0 (0)	1 (10,0)
Testosteron-5-alpha-Reduktasehemmer	0 (0)	1 (10,0)
Finasterid	0 (0)	1 (10,0)
a. ATC-Code Klassifikation		
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; CD20: Clusters of Differentiation 20; IgG4-RD: Immunglobulin G4-assoziierte Erkrankung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Anhang C Ergänzende Darstellung von Ergebnissen der Morbidität

Tabelle 9: Ergebnisse (Morbidität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Inebilizumab vs. Placebo

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt	Inebilizumab		Placebo		Inebilizumab vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Studie MITIGATE					
Komplettremission, schubfrei und behandlungsfrei ^a	68	39 (57,4)	67	15 (22,4)	2,56 [1,57; 4,18]; < 0,001 ^a
Komplettremission, schubfrei und behandlungsfrei ^a , mit IgG4-RD RI-Score = 0	68	29 (42,6)	67	8 (11,9)	3,61 [1,79; 7,28]; < 0,001 ^b
Komplettremission, schubfrei und kortikosteroidfrei ^a	68	40 (58,8)	67	15 (22,4)	2,63 [1,61; 4,28]; < 0,001 ^b
a. Definiert als das Fehlen einer erkennbaren Krankheitsaktivität zu Woche 52, keinem durch ein AC bestätigten Schub während der 52-wöchigen Behandlungsphase und keine (Kortikosteroid)-Behandlung zur Schub- oder Krankheitskontrolle mit Ausnahme der erforderlichen 8-wöchigen Reduktion der Kortikosteroid-Dosis zu Studienbeginn. Das Fehlen einer erkennbaren Krankheitsaktivität entsprach dabei entweder einem IgG4-RD RI-Score = 0 oder der Feststellung der Prüffärztin oder des Prüfarztes. b. Effekt, KI und p-Wert basieren auf einem log-binomial Regressionsmodell, adjustiert nach Behandlungsgruppe und IgG4-RD-Manifestation. AC: Entscheidungsgremium; IgG4-RD: Immunglobulin G4-assoziierte Erkrankung; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RI: Responder Index; RR: relatives Risiko					

Tabelle 10: Ergebnisse (Morbidity, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Inebilizumab vs. Placebo

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Inebilizumab			Placebo			Inebilizumab vs. Placebo
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Veränderun- g zu Woche 52 MW (SE) ^b	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Veränderung zu Woche 52 MW (SE) ^b	MWD [95 %-KI]; p-Wert ^b
Studie MITIGATE							
Behandlung mit Kortikosteroiden bei IgG4-RD-Schüben oder zur Erhaltung (Gesamtdosierung) ^c	68	n. z.	132,03 (151,66) ^d	67	n. z.	1396,18 (152,70) ^d	-1264,16 [-1689,16; -839,15]; < 0,001
Jegliche Behandlung mit Kortikosteroiden (Gesamtdosierung) ^e	68	n. z.	1416,38 (203,22) ^d	67	n. z.	2495,95 (204,61) ^d	-1079,57 [-1649,07; -510,07]; < 0,001
IgG4-RD Responder Index Score ^f	66	5,4 (4,0)	-3,6 (4,0) ^g	64	5,9 (4,0)	-3,1 (4,3) ^g	-0,5 [-1,9; 0,9]; 0,494 ^h
a. Anzahl der Patientinnen und Patienten die berücksichtigt wurden unklar, da keine Angaben zu Anzahlen an Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Wert nach Baseline vorliegen. b. Wenn nicht anders angegeben, MW und SE (pro Behandlungsgruppe) sowie MWD, KI und p-Wert (Gruppenvergleich): MMRM mit festen Faktoren Baselinewert, Behandlung, Zeit, Behandlung über die Zeit und IgG4-RD-Manifestation; Patientinnen und Patienten als zufälliger Effekt; unstrukturierte Kovarianzmatrix. c. Gesamtdosierung war definiert als die kumulative Gesamtdosis (in mg) der Kortikosteroide (Prednison oder Äquivalent), welche bei IgG4-RD-Schüben oder zur Erhaltung aus Sicht der Prüffärztin oder des Prüfarztes innerhalb der 52-wöchigen Behandlungsphase erforderlich war. Die Verwendung von Kortikosteroiden zu einem anderen Zweck als der Kontrolle von IgG4-RD wurde nicht in diese Analyse einbezogen. Die 8-wöchige Kortikosteroid-Reduktionsphase zu Studienbeginn gemäß Studienprotokoll wurde von der Analyse ausgeschlossen. Nicht-systemische Kortikosteroid-Behandlungen konnten aus methodischen Gründen nicht in der Analyse abgebildet werden. d. MW und SE (pro Behandlungsgruppe) sowie MWD, KI und p-Wert (Gruppenvergleich): ANOVA-Modell, adjustiert nach Behandlungsgruppe und IgG4-RD-Manifestation. e. Gesamtdosierung war definiert als die kumulative Gesamtdosis (in mg) der Kortikosteroide (Prednison oder Äquivalent), welche innerhalb der 52-wöchigen Behandlungsphase angewendet wurde. Die Verwendung von Kortikosteroiden zu einem anderen Zweck als der Kontrolle von IgG4-RD oder der im Studienprotokoll spezifizierten 8-wöchigen Reduktionsphase der Kortikosteroide wurde in diese Analyse einbezogen. Nicht-systemische Kortikosteroid-Behandlungen konnten aus methodischen Gründen nicht in der Analyse abgebildet werden. Prednison oder Äquivalent in mg. f. Werte aus dem EPAR (18 September 2025, EMA/325405/2025) entnommen [3] g. SD statt SE h. Eigene Berechnung, basierend auf MD und SD aus Angaben zu Änderungen im Studienverlauf im EPAR [3] EPAR: European Public Assessment Report; IgG4-RD: Immunglobulin G4-assoziierte Erkrankung; KI: Konfidenzintervall; MD: mittlere Differenz; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. z.: nicht zutreffend; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler							

Anhang D Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs und SUEs Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtrate SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 11: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Inebilizumab vs. Placebo

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Inebilizumab N = 68	Placebo N = 67
MITIGATE		
Gesamtrate UEs	66 (97,1)	66 (98,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	16 (23,5)	14 (20,9)
Lymphopenie	11 (16,2)	6 (9,0)
Augenerkrankungen	8 (11,8)	14 (20,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	20 (29,4)	28 (41,8)
Abdominalschmerz	4 (5,9)	7 (10,4)
Diarrhoe	3 (4,4)	9 (13,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	20 (29,4)	22 (32,8)
Asthenie	2 (2,9)	8 (11,9)
Leber- und Gallenerkrankungen	3 (4,4)	7 (10,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	51 (75,0)	36 (53,7)
COVID-19	16 (23,5)	13 (19,4)
Infektion der oberen Atemwege	4 (5,9)	8 (11,9)
Harnwegsinfektion	8 (11,8)	4 (6,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	10 (14,7)	11 (16,4)
Untersuchungen	18 (26,5)	11 (16,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	9 (13,2)	17 (25,4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	27 (39,7)	25 (37,3)
Arthralgie	4 (5,9)	7 (10,4)
Erkrankungen des Nervensystems	17 (25)	13 (19,4)
Kopfschmerz	6 (8,8)	7 (10,4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	5 (7,4)	12 (17,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	11 (16,2)	19 (28,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	19 (27,9)	25 (37,3)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind.		
b. MedDRA-Version 26.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen		
COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 12: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Inebilizumab vs. Placebo

Studie SOC ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Inebilizumab N = 68	Placebo N = 67
MITIGATE		
Gesamtrate SUEs	12 (17,6)	6 (9,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4 (5,9)	0 (0)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind. b. MedDRA-Version 26.1; SOC-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittellizenzierung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 13: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Inebilizumab vs. Placebo

Studie SOC ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Inebilizumab N = 68	Placebo N = 67
MITIGATE		
Gesamtrate schwere UEs	12 (17,6)	8 (11,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	4 (5,9)	0 (0)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind. b. MedDRA-Version 26.1; SOC-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittellizenzierung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		