



# Zusammenfassende Dokumentation

über die Einstellung eines Beratungsverfahrens nach § 35a  
Absatz 3b des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)  
Iptacopan (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie);  
Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung  
und von Auswertungen

Vom 20. März 2025

## Inhalt

<b>A.</b>	<b>Beschreibung des Verfahrensablaufs.....</b>	<b>2</b>
<b>B.</b>	<b>Beurteilung der Erforderlichkeit und Entscheidung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen.....</b>	<b>3</b>
<b>C.</b>	<b>Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen.....</b>	<b>4</b>
<b>1.</b>	<b>Konzept des IQWiG .....</b>	<b>4</b>
<b>2.</b>	<b>Dokumentation des Beteiligungsverfahrens .....</b>	<b>4</b>
<b>2.1.</b>	<b>Unterlagen des Beteiligungsverfahrens .....</b>	<b>6</b>
<b>2.2.</b>	<b>Übersicht der Beteiligungen.....</b>	<b>12</b>
<b>2.3.</b>	<b>Wortprotokoll des Fachaustausches .....</b>	<b>14</b>
<b>2.4.</b>	<b>Würdigung der Beteiligungen (schriftlich und mündlich) .....</b>	<b>33</b>
<b>D.</b>	<b>Einstellung des Beratungsverfahrens nach § 35a Absatz 3b SGB V.....</b>	<b>43</b>
<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage .....</b>	<b>43</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung .....</b>	<b>43</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung .....</b>	<b>46</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf .....</b>	<b>46</b>
<b>5.</b>	<b>Beschluss .....</b>	<b>48</b>
<b>E.</b>	<b>Anhang der Zusammenfassende Dokumentation .....</b>	<b>49</b>

## A. Beschreibung des Verfahrensablaufs

Sitzung	Datum	Thema / Beratungsgegenstand
AG AbD	7. September 2023 5. Oktober 2023 2. November 2023 5. Januar 2024 15. Juli 2024	Beratung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL), Einbindung der Bundesoberbehörde
Unterausschuss Arzneimittel	23. Juli 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	1. August 2024	Beschlussfassung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL)
/	4. November 2024	Übermittlung des Konzepts vom IQWiG an den G-BA
/	5. November 2024	Übermittlung des Konzepts vom G-BA an die sachverständigen Stellen (inkl. AWMF)
/	3. Dezember 2024	Fristende für die schriftliche Beteiligung der sachverständigen Stellen
AG AbD	20. Januar 2025	Auswertung der schriftlichen Beteiligung
Unterausschuss Arzneimittel	27. Januar 2025	Durchführung Fachaustausch
AG AbD	6. Februar 2025 17. Februar 2025 6. März 2025	Beratung über das Konzept des IQWiG sowie über die Vorgaben für die Überprüfung der Verpflichtung zur Durchführung und Vorlage von Auswertungen, Auswertung des Beteiligungsverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. März 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. März 2025	Beschlussfassung über die Einstellung des Beratungsverfahrens über die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung

## **B. Beurteilung der Erforderlichkeit und Entscheidung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen**

Die Beurteilung der Erforderlichkeit der Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V erfolgte auf der Grundlage der für die Zulassung berücksichtigten laufenden oder abgeschlossenen Studien zu Iptacopan. Weiterhin wurde die zuständige Bundesoberbehörde, das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), an der Beratung beteiligt, die Informationen liefern konnte, die relevante Hinweise auf bestehende Evidenzlücken für die Nutzenbewertung von Iptacopan enthalten haben.

Nach Abschluss der Beratungen zur Erforderlichkeit hat der Unterausschuss dem Plenum am 20. März 2025 einen Beschlussentwurf mit Tragenden Gründen zur Entscheidung vorgelegt. Der G-BA hat in seiner Sitzung am 20. März 2025 die Erforderlichkeit der Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b SGB V festgestellt und den Unterausschuss mit der Durchführung des Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung beauftragt. Das IQWiG wurde mit der Erstellung eines Konzeptes für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen beauftragt (siehe E. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation). Für den Vergleich einer Behandlung mit Iptacopan gegenüber bestehenden Therapiealternativen wurde vom G-BA eine Vergleichstherapie bestimmt (siehe E. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation) und dem IQWiG übermittelt.

## C. Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen

### 1. Konzept des IQWiG

Das IQWiG hat ein Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen erstellt (siehe E. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation). Dieses wurde dem G-BA am 4. November 2024 übermittelt.

### 2. Dokumentation des Beteiligungsverfahrens

Bei der Erstellung des Konzeptes wurden die sachverständigen Stellen gemäß § 35a Absatz 3b Sätze 7 und 8 SGB V beteiligt. Die Beteiligung erfolgte in der Weise, dass den sachverständigen Stellen schriftlich Gelegenheit gegeben wurde, sich zu den Anforderungen an eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen sowie zu dem Konzept des IQWiG (siehe E. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation) schriftlich zu äußern. Weiterhin wurde den sachverständigen Stellen nach § 35a Absatz 3b Sätze 7 und 8 SGB V die Gelegenheit gegeben, sich in Form eines Fachaustausches an den Beratungen des Unterausschusses zur Erstellung des Konzeptes an einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen zu beteiligen.

Zu diesem Zweck wurden das Konzept des IQWiG den sachverständigen Stellen zugesendet.

Folgende sachverständigen Stellen wurden angeschrieben:

Sachverständige Stellen	Straße	Ort
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)	Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3	53175 Bonn
Paul-Ehrlich-Institut (PEI)	Paul-Ehrlich-Str. 51-59	63225 Langen
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF)	Birkenstr. 67	10559 Berlin
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Novartis Pharma GmbH	Roonstraße 25	90429 Nürnberg
AA-BMF-Register (Aplastische Anämien-Bone Marrow Failure Syndrome)	Universitätsklinikum Aachen, AÖR Pauwelsstraße 30	52074 Aachen
International PNH Registry	Landsberger Straße 300	80687 München
The International PNH Interest Group (IPIG) PNH Registry	222 S. Westmonte Drive, Suite 111	Altamonte Springs, FL 32714; USA
Swedish Orphan Biovitrum AB	Fraunhoferstr. 9a	82152 Martinsried
Alexion Pharma Germany GmbH	Landsberger Straße 300	80687 München

<b>Sachverständige Stellen</b>	<b>Straße</b>	<b>Ort</b>
Roche Pharma AG	Emil-Barell-Straße 1	79639 Grenzach-Wyhlen
BioCryst Pharmaceutical	Nottingham Hall, Suite 200	Durham, NC 27703, USA
Omeros Corporation	201 Elliott Ave W	Seattle, WA, 98119 USA
Regeneron Pharmaceuticals	Pettenkoferstr. 18	80336 München
NovelMed Therapeutics	11000 Cedar Avenue	Cleveland, Ohio 44106 USA
Alnylam Pharmaceuticals	Erika-Mann-Straße 7	80636 München
Kira Pharmaceuticals (US), LLC.	245 Main Street, 12th FL	Cambridge, MA 02142 USA

## **2.1. Unterlagen des Beteiligungsverfahrens**

### **2.1.1 Schriftliche Beteiligung**



## Gemeinsamer Bundesausschuss

gemäß § 91 SGB V  
Unterausschuss  
Arzneimittel

Besuchsadresse:  
Gutenbergstraße 13  
10587 Berlin

Ansprechpartnerin:  
Abteilung Arzneimittel

Telefon:  
030 275838210

Telefax:  
030 275838205

E-Mail:  
nutzenbewertung35a@g-ba.de

Internet:  
www.g-ba.de

Unser Zeichen:

Datum:  
5. November 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

An die  
sachverständigen Stellen  
nach §35a Absatz 3b Sätze 7  
und 8 SGB V

**per E-Mail**

### **Beteiligungsverfahren an dem Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b SGB V Iptacaopan zur Behandlung der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie (PNH)**

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 1. August 2024 beschlossen, ein Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach §35a Absatz 3b Satz 1 SGB V für den Wirkstoff Iptacaopan (Fabhalta) zur Behandlung der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie (PNH) einzuleiten. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurde mit der wissenschaftlichen Ausarbeitung eines Konzeptes für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen zum Zwecke der Vorbereitung einer Beschlussfassung beauftragt.

Das Konzept enthält insbesondere Anforderungen an

1. die Art, die Dauer und den Umfang der Datenerhebung,
2. die Fragestellung (PICO-Schema), die Gegenstand der Datenerhebung und von Auswertungen sein soll, einschließlich der zu erfassenden patientenrelevanten Endpunkte,
3. die Methodik der Datenerhebung,
4. die Auswertungen durch den pharmazeutischen Unternehmer.

Für die Anforderungen an das Konzept soll berücksichtigt werden, dass aussagekräftige Ergebnisse u.a. zu folgendem für die frühe Nutzenbewertung relevanten Gesichtspunkt erzielt werden können:

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Er wird gebildet von:  
Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin- GKV Spitzenverband, Berlin-  
Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin- Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, Köln

- Daten zu patientenrelevanten Endpunkten, die eine Beurteilung des langfristigen Zusatznutzens und -schadens einer Behandlung mit Iptacopan gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die vom G-BA konkretisierte Patientenpopulation erlauben

Im Rahmen der Beteiligung der sachverständigen Stellen nach §35a Absatz 3b SGB V an dem Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung übermitteln wir Ihnen hiermit das vom IQWiG erstellte Konzept und möchten Ihnen gerne die Gelegenheit geben, sich zu den Anforderungen an eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen sowie dem Konzept des IQWiG bis zum

### **3. Dezember 2024**

schriftlich zu äußern.

Wir weisen Sie auf die Beachtung von Betriebs- und Geschäftsgeheimnissen hin. Zudem möchten wir Sie darauf aufmerksam machen, dass Ihre Äußerungen als Bestandteil der zusammenfassenden Dokumentation veröffentlicht werden können. Die zusammenfassende Dokumentation wird mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Ihre schriftlichen Äußerungen, für die es keine spezifische Vorlage gibt und die frei gestaltet werden kann, einschließlich der referenzierten Literatur, reichen Sie bitte bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V ein:

<https://extern.portal.g-ba.de/>

Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail mit der Betreffzeile „2023-AbD-007\_Iptacopan: Beteiligungsverfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung“:

[nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)

oder per Post (z. B. per CD/DVD) möglich:

**Gemeinsamer Bundesausschuss  
Unterausschuss Arzneimittel  
Gutenbergstraße 13  
10587 Berlin**

Ihre schriftliche Äußerung ist als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Dateien einzureichen.

**Hinweis: Folgende Dateibezeichnungen sind zu verwenden:**

- für das Anschreiben: **Anschreiben\_2023-AbD-007\_Iptacopan**
- für die Stellungnahme: **SN\_2023-AbD-007\_Iptacopan**
- für die Literatur: **Nummerierung\_Autor\_JJJJ**

Über die schriftliche Beteiligung hinaus ist ein Fachaustausch im Rahmen der Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel voraussichtlich am **6. Januar 2025** vorgesehen. Die Einladung zum Fachaustausch mit weitergehenden Informationen erhalten sie circa zwei Wochen vor dem Termin.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung

Berlin, den 5. November 2024

Mit freundlichen Grüßen

## 2.1.2 Fachaustausch

Mit Datum vom 4. Dezember 2024 wurden die sachverständigen Stellen zum Fachaustausch eingeladen.



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

An die  
sachverständigen Stellen  
nach §35a Absatz 3b Sätze 7 und 8  
SGB V

per E-Mail

gemäß § 91 SGB V  
Unterausschuss  
Arzneimittel

**Besuchsadresse:**  
Gutenbergstr. 13  
10587 Berlin

**Ansprechpartnerin:**  
Abteilung Arzneimittel

**Telefon:**  
030 275838210

**Telefax:**  
030 275838205

**E-Mail:**  
nutzenbewertung35a@g-ba.de

**Internet:**  
www.g-ba.de

**Unser Zeichen:**

**Datum:**  
4. Dezember 2024

### **Fachaustausch für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b SGB V Iptacopan zur Behandlung der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie (PNH)**

Sehr geehrte Damen und Herren,

nach 5. Kapitel § 57 Abs. 4 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses können die in das Verfahren eingebundenen, sachverständigen Stellen neben einer schriftlichen Beteiligung auch in Form eines Fachaustausches an den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel beteiligt werden.

Der Vorsitzende des zuständigen Unterausschusses Arzneimittel hat demnach bezüglich des

### **Beteiligungsverfahrens für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Sozialgesetzbuch V (SGB V):**

### **Iptacopan zur Behandlung von therapienaiven Erwachsenen mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie aufweisen**

einen Fachaustausch anberaumt.

Der Fachaustausch findet statt:

**am 27. Januar 2025  
um 14.30 Uhr  
beim Gemeinsamen Bundesausschuss  
als eMeeting**

Zu diesem Fachaustausch laden wir Sie hiermit herzlich ein.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Er wird gebildet von:  
Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin · GKV Spitzenverband, Berlin ·  
Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin · Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, Köln

An dem Fachaustausch können für jede sachverständige Stelle jeweils zwei Sachverständige teilnehmen. Hiervon ausgenommen ist die Novartis Pharma GmbH, pharmazeutischer Unternehmer für Iptacopan, der bei Bedarf mit bis zu 4 Sachverständigen teilnehmen kann.

Bitte teilen Sie uns bis zum 9. Januar 2025 per E-Mail (nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit, ob Sie an dem Fachaustausch teilnehmen werden und benennen Sie in dem Fall bitte auch die teilnehmenden Personen und deren E-Mail-Adressen.

Voraussetzung für die Teilnahme an dem Fachaustausch ist die Abgabe einer vollständig ausgefüllten Offenlegungserklärung. Bitte prüfen Sie deshalb, ob Sie alle Fragen beantwortet haben und unterschreiben Sie die Offenlegungserklärung mit Datumsangabe zweimalig im dafür vorgesehenen Abschnitt auf Seite 3. Die Offenlegungserklärung muss im Original zum Fachaustausch vorliegen.

Bitte beachten Sie, dass der Fachaustausch in deutscher Sprache stattfindet. Ausführungen in anderen Sprachen werden nicht protokolliert.

Die Einwahldaten erhalten Sie rechtzeitig vor der Sitzung per E-Mail.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

gez.

## 2.2. Übersicht der Beteiligungen

### 2.2.1 Übersicht des schriftlichen Beteiligungsverfahrens

Organisation	Beteiligung	Posteingang
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)	ja	12.11.2024
Novartis Pharma GmbH	ja	02.12.2024
AA-BMF-Register (Aplastische Anämien-Bone Marrow Failure Syndrome)	ja	07.11.2024
The International PNH Interest Group (IPIG) PNH Registry + DGHO	ja	03.12.2024
The International PNH Interest Group (IPIG) PNH Registry	ja	09.12.2024
Alexion Pharma Germany GmbH	ja	03.12.2024
Roche Pharma AG	ja	03.12.2024
Paul - Ehrlich - Institut (PEI)	nein	
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) DGHO mit IPIG	ja	03.12.2024
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	nein	
International PNH Registry	nein	
Swedish Orphan Biovitrum AB	nein	
BioCryst Pharmaceutical	nein	
Omeros Corporation	nein	
Regeneron Pharmaceuticals	nein	
NovelMed Therapeutics	nein	
Alnylam Pharmaceuticals	nein	06.11.2024
Kira Pharmaceuticals (US), LLC.	nein	

## 2.2.2 Übersicht der Anmeldung zum Fachaustausch

Organisation	Name
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)	/
Novartis Pharma GmbH	Hr. Wasmuth Fr. Melzer Fr. Schmidt Hr. Jeratsch
AA-BMF-Register (Aplastische Anämien-Bone Marrow Failure Syndrome)	/
The International PNH Interest Group (IPIG) PNH Registry + DGHO	Hr. Dr. Panse Hr. Prof. Dr. Schrezenmeier Fr. Dr. Höchsmann
Alexion Pharma Germany GmbH	Fr. Dr. Urnauer Fr. Bindig
Roche Pharma AG	Fr. Schmidt Fr. Dr. Luig

## 2.2.3. Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
<b>Novartis Pharma GmbH</b>						
Hr. Dr. Wasmuth	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Melzer	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Schmidt	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Jeratsch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
<b>The International PNH Interest Group (IPIG) PNH Registry + DGHO</b>						
Hr. PD Dr. Panse	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Hr. Prof. Dr. Schrezenmeier	ja	ja	ja	ja	nein	nein
Fr. Dr. Höchsmann	nein	ja	ja	nein	nein	nein
<b>Alexion Pharma Germany GmbH</b>						
Fr. Dr. Urnauer	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Bindig	ja	nein	nein	nein	nein	ja
<b>Roche Pharma AG</b>						
Fr. Schmidt	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Luig	ja	nein	nein	nein	nein	ja

# Mündliche Anhörung

Beteiligungsverfahren an der Erstellung eines Konzeptes für  
eine anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a  
Absatz 3b SGB V: Fachaustausch  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: 2023-AbD-007 - Iptacopan - Fachaustausch**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 27. Januar 2025  
von 14:30 Uhr bis 15:52 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Novartis Pharma AG:**

Herr Wasmuth

Herr Melzer

Frau Schmidt

Herr Jeratsch

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO):**

Herr PD Dr. Panse

Angemeldete Teilnehmende der **International PNH Interest Group (IPIG-Register):**

Herr Prof. Dr. Schrezenmeier

Frau Dr. Höchstmann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Roche Pharma AG:**

Frau Schmidt

Frau Dr. Luig

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Alexion Pharma GmbH:**

Frau Dr. Urnauer

Frau Bindig

Beginn der Anhörung: 14:30 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Nach mehreren Anhörungen haben wir jetzt einen Fachaustausch zur Anwendungsbegleitenden Datenerhebung von Iptacopan zur Behandlung der PNH. Wir haben entsprechend ein Beteiligungsverfahren durchgeführt. An diesem Verfahren haben sich als Sachverständige Stellen beteiligt: das BfArM, die International PNH Interest Group – IPIG –, die DGHO gemeinsam mit der Interest Group, das AA-BMF-Register und als pharmazeutische Unternehmen der hier betroffene Unternehmer Novartis Pharma, Alexion Pharma und Roche Pharma. Es wurde eine ganze Reihe von Anmerkungen, Kommentaren, Fragen und Bedenken geäußert, die wir heute vertieft diskutieren wollen. Vor diesem Hintergrund herzlichen Dank, dass Sie an diesem Fachaustausch teilnehmen.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Novartis Pharma müssten anwesend sein Herr Dr. Wasmuth, Herr Dr. Melzer, Frau Dr. Schmidt und Herr Jeratsch, für die International PNH Interest Group, das IPIG-Register Herr Professor Dr. Schrezenmeier und Frau Dr. Höchstmann – sie ist nicht anwesend –, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr PD Dr. Panse, für Roche Pharma Frau Schmidt und Frau Dr. Luig sowie für Alexion Pharma Frau Dr. Urnauer und Frau Bindig. Herr Bussilliat ist nicht dabei. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann sage ich, Novartis möge beginnen und seine Bedenken, Kritikpunkte und Fragestellungen zunächst eingangs vorstellen, dann kommen wir zu einer Frage-und-Antwort-und-Diskussionsrunde. Ich nehme an, Sie machen das, Herr Dr. Wasmuth? Sie dürfen beginnen. Bitte schön.

**Herr Wasmuth (Novartis):** Vielen Dank, Herr Professor Hecken, für die Einleitung und die Einladung zur heutigen Anhörung zum Fachaustausch zu Iptacopan. Lassen Sie mich kurz unser heutiges Team vorstellen: Links von mir ist Frau Schmidt aus der Medizin, rechts von mir Herr Melzer, er betreut Iptacopan im Rahmen der Nutzenbewertung indikationsübergreifend, und, Sie haben es gesagt, rechts am Tisch, Herr Jeratsch, der bei uns für die Statistik verantwortlich ist. Ich bin Timo Wasmuth und für die AMNOG-Dossiers bei Novartis verantwortlich.

Heute geht es um Iptacopan. Der Handelsname ist Fabhalta. Iptacopan ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit PNH. Das ist eine seltene Erkrankung. Der G-BA hat hier zwei Patientenpopulationen definiert, einmal die vorbehandelten und einmal die nicht vorbehandelten Patienten. Heute geht es nur um die nicht vorbehandelten Patienten. Zu diesen Patienten liegen Daten aus den Studien APPOINT und APPEX vor. Diese konnten in der Nutzenbewertung aber nicht herangezogen werden. Daher hat der G-BA das IQWiG beauftragt, ein Konzept für eine AbD zu entwickeln.

Das ist nicht die erste Anhörung, der erste Fachaustausch zu einer Anwendungsbegleitenden Datenerhebung. Schon mehrere wurden vorher im G-BA diskutiert. Der Rahmen für eine AbD ist aber immer der gleiche. Ich glaube, wir sind uns alle einig; denn es ist bei einer AbD wie in jeder Studie, die Patienten geben Daten preis, und die Zentren, die Ärzte, sammeln diese Daten. Am Ende vertrauen alle darauf, dass aus diesen Studien verlässliche Daten entstehen, einerseits für die Nutzenbewertung, andererseits für Therapieentscheidungen der Ärzte in der Zukunft. Daraus resultiert für uns alle der Auftrag, dem Vertrauen der Patienten und der Zentren gerecht zu werden. In dieser Verantwortung sollten wir nur Wege einschlagen, die realistischerweise zum Ziel führen. Dazu gehören auf der einen Seite die richtigen Methoden, auf der anderen Seite eine ausreichend große Patientenzahl.

Ich möchte zunächst im ersten Schritt auf die nötige und rekrutierbare Patientenzahl eingehen und im zweiten Schritt zwei unterschiedliche Wege der Datensammlung vergleichen. Zum

ersten Schritt, zur Patientenanzahl für therapienaive erwachsene Patienten mit PNH: Ich habe es am Anfang gesagt, PNH ist eine sehr seltene Erkrankung in Deutschland. Entsprechend gering ist die Zahl der Erwachsenen, die neu diagnostiziert werden, die nicht vorbehandelt sind, und über die sprechen wir heute. Um es zu veranschaulichen: Wir kommen hier auf einen Markt, in dem es schon seit 18 Jahren eine Therapie gibt, die Therapie mit den C5-Inhibitoren. Seitdem ist es den Ärzten möglich, die Lebenszeit von hämolytischen PNH-Patienten signifikant zu verbessern.

Es wäre daher geradezu naiv von uns, wenn wir glauben würden, durch Iptacopan würde sich von heute auf morgen der Behandlungsstandard ändern. Deshalb gehen wir davon aus, dass Iptacopan vorwiegend bei Patienten zum Einsatz kommen wird, die trotz der C5-Inhibition eine klinisch relevante extravasale Hämolyse haben. Wir haben jetzt ein gutes halbes Jahr Erfahrung mit dem Produkt. Das zeigt auch, von den circa 100 Iptacopan-Patienten, die wir momentan haben, sind im Grunde fast alle vorbehandelt. Es gibt eigentlich nur noch eine Handvoll von Patienten, wenn überhaupt, die therapienaiv sind. Es besteht Einigkeit mit dem IQWiG, dass hier eigentlich nur eine internationale Rekrutierung infrage kommt, um auf die nötigen Patientenzahlen zu kommen.

International ist die Situation durchaus ähnlich. Auch da gehen wir davon aus, dass die Patientenverteilung vergleichbar sein wird. Das heißt, wir werden mit Iptacopan vor allem vorbehandelte Patienten haben. Es kommt noch ein weiteres hinzu: Nicht überall ist die Situation der Erstattung so wie in Deutschland. Wir gehen davon aus, dass es in anderen Ländern sehr umfangreiche Erstattungsbeschränkungen geben wird. Aktuell ist es so, dass neben Deutschland nur in Belgien eine Erstattung bei therapienaiven Patienten vorliegt. Wenn wir all diese genannten Fakten zusammenlegen, bedeutet das nach unserer Einschätzung, dass wir von einer Rekrutierungsdauer von über 10 Jahren ausgehen müssen.

Nach den Bemerkungen zur Umsetzungsdauer möchte ich nun im zweiten Schritt kurz zwei Wege zur Datenerhebung vergleichen. Gefolgt wird prinzipiell den Überlegungen des IQWiG. Es gibt zwei Wege der Datensammlung. Das eine wäre, eine neue internationale Datenplattform aufzusetzen, eine Art Zweitregister, oder das vorhandene IPIG-Register als Datenquelle zu nutzen. Wenn wir uns das im Detail anschauen, sehen wir, dass es das firmeneigene Zweitregister – im Grunde wäre es nichts anderes als eine Dublette des IPIG-Registers – nicht schaffen wird, die ausreichende Patientenzahl für die Nutzenbewertung einzuschließen. Das heißt, wenn wir diesen Weg eines Zweitregisters gehen würden, würden wir unserer Verantwortung für die Patientinnen und Patienten und für die Ärzte nicht gerecht werden.

Wie kommen wir zu dieser Einschätzung? Wir haben für Iptacopan aktuell 29 IPIG-Zentren in europäischen und nordamerikanischen Ländern. Diese Zentren müssten davon überzeugt werden, alle Daten doppelt auszufüllen, also ihren Aufwand zu verdoppeln. Wir gehen davon aus, dass die meisten Zentren dazu nicht bereit sein würden. Auf der anderen Seite trifft das auch auf die Patienten zu. Sie müssten alle Fragebögen doppelt ausfüllen. Wenn man sich das einmal im Detail anschaut, sieht man, das sind jeweils 30 Fragen zu Symptomen und zur Lebensqualität und nochmals 13 Fragen zur Fatigue. Es ist schwer zumutbar und kaum vermittelbar, warum diese Daten ein zweites Mal erhoben werden müssen. Die meisten Patienten, so ist unsere Vermutung, werden dazu nicht bereit sein.

Das heißt, wir haben einen doppelten Verlust. Zum einen verlieren wir Zentren, die nicht bereit sind, diese Doppeldokumentation durchzuführen, und in den übrig gebliebenen Zentren werden wir voraussichtlich Patienten verlieren, die nicht bereit sind, diesen Doppelaufwand durchzuführen; denn in der PNH gibt es bereits ein bestehendes Register.

Ich möchte darauf hinweisen, dass es hier anders ist als in manch anderen Indikationen, die teilweise im G-BA diskutiert werden. Es ist ein expertengeführtes Register, das vor einigen Jahren ein firmeneigenes Register abgelöst hat. Die Umsetzung der AbD ist in diesem expertengeführten IPIG-Register aus unserer Sicht machbar, wenn auch mit großen

Anstrengungen. Es müsste gelingen, Vergleiche aus den vorliegenden und den zu erhebenden Daten abzuleiten. Um dies zu erreichen, müssten alle Beteiligten mit uns gemeinsam an einem Strang ziehen, und das ausdauernd. „Ausdauernd“ bedeutet hier, ich habe es erwähnt, bei der Rekrutierungsdauer einen Zeitraum von über zehn Jahren.

Lassen Sie mich zusammenfassen: Das Ziel der AbD ist, über die bestehenden Daten hinaus die Grundlage für eine Nutzenbewertung zu schaffen. In jedem Fall wird es sehr lange dauern, und ein firmeneigenes Register würde einen Rückschritt darstellen. Es wäre nicht in der Lage, in entsprechend absehbarer Zeit die Daten für die AbD zu generieren. Auf der anderen Seite gibt es eine Registerstruktur, das IPIG-Register. Das ist anders als in anderen Indikationen. Dieses Register könnte in die Lage versetzt werden, die notwendigen Daten zu erheben, falls alle mit großer Ausdauer an einem Strang ziehen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Wasmuth, für diese Einführung. – Ich stelle zunächst für das Protokoll fest, dass Frau Dr. Höchstmann um 14.34 Uhr eingeloggt wurde. – Das, was gerade von Herrn Wasmuth gesagt wurde: langanhaltend, zehn Jahre Perspektive, ist auch Gegenstand der Stellungnahme der DGHO, die gemeinsam mit dem IPIG-Register abgegeben worden ist, in der diverse Limitationen und Probleme definiert und beschrieben wurden, die möglicherweise den Einsatz des IPIG-Registers limitieren könnten. Deshalb an der Stelle, bevor wir in die Fragerunde gehen, die Möglichkeit an die DGHO oder das IPIG-Register, ich weiß nicht, ob Herr Panse, Herr Schrezenmeier oder Frau Höchstmann dazu etwas ausführen wollen: Welche Perspektiven sehen Sie für diese AbD? Ich zitiere aus der Stellungnahme: Es wird gesagt, auch die Stichprobengröße wird wahrscheinlich nicht erreichbar sein. Die AbD-Dauer in Deutschland ist unvorhersehbar. Es werden verschiedene Punkte bezogen auf das IPIG-Register adressiert, die Sie vielleicht noch einmal darstellen könnten. – Herr Panse, Sie haben sich bewegt. Sie bekommen als erster das Wort.

**Herr PD Dr. Panse (DGHO):** Da ich der deutsche Vertreter für das IPIG bin, kann ich dazu etwas sagen. Das andere Register, das übergangen wurde, verrete ich auch, weil das hier in Aachen ist. Im Prinzip kann ich den Ausführungen von Herrn Wasmuth zustimmen. Die Vorgaben, die hier gemacht wurden, bezogen sich auf rein hämolytische PNH-Patienten. Das heißt, wir haben innerhalb der Gruppe der PNH-Patienten eine Subgruppe, die es noch einmal zu einer geringeren Wahrscheinlichkeit macht, hier ausreichend Patientenfälle zu generieren.

Es ist in der Tat so, dass es sieben IPIG-Zentren in Deutschland gibt. Das heißt, alle Patientinnen und Patienten müssten an diesen sieben Zentren vorstellig werden, da es in der nächsten Zeit nicht so sein wird, dass es neue IPIG-Zentren in Deutschland geben wird. Es läuft als Wellen durch die europäische und die Weltlandschaft, wie diese Zentren aufgemacht werden.

Es ist so, dass diese Patienten nur therapie-naive Patienten beinhalten würden, die das IPIG Kraft seiner Statuten in verschiedene Silos aufteilt. Jeder pharmazeutische Unternehmer hat ein Silo, und diese Silos verbieten es a priori, so ist der IPIG-Vertrag geschlossen, vergleichende Daten zu erheben. Die Silodaten werden immer erst nach einigen Jahren freigegeben, sodass es selbst, wenn es so wäre, dass man eine Masse von Patientinnen und Patienten hätte, die man nur international erreichen könnte, da eingehen würde.

Ich glaube, das ist das, was Herr Wasmuth mit gemeinsamen Anstrengungen meinte. Alle pharmazeutischen Unternehmer müssten sich darauf einigen, diese Silo-Vorgaben wieder zu öffnen, nur dann wäre das möglich, sodass es wirklich nahezu nicht möglich erscheint, diese Anwendungsbeobachtung über das IPIG laufen zu lassen. Eine Parallelstruktur zu etablieren, würde den gesamten medizinischen Apparat überfordern. Das ist so, weil die Dokumentation für das IPIG-Register, das ein wissenschaftliches und kein pharmazeutisches geworden ist, beinhaltet, dass man auch SAE melden muss etc., sodass der Einschluss von Patientinnen und Patienten per se sehr aufwendig ist.

Ich wollte Herrn Schrezenmeier nicht vorgreifen, weil er sich auch gemeldet hat. Das nur als kurze Ausführung. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Panse. – Herr Professor Schrezenmeier, bitte.

**Herr Prof. Dr. Schrezenmeier (IPIG-Register):** Herr Panse hat das perfekt formuliert. Ich habe mich gemeldet, um seine Position zu unterstützen. Ich brauche das inhaltlich nicht alles zu wiederholen. Ich will kurz auf die Geschichte des IPIG-Registers verweisen: Das IPIG-Register ist im letzten Jahr nach einer etwas längeren Vorbereitungszeit neu entstanden. Die Aktivierung der ersten Registerzentren erfolgte im letzten Jahr als Konsequenz aus der Entwicklung, aus der Zulassung weiterer Komplementinhibitoren, nachdem wir lange Zeit zunächst nur Eculizumab und dann Ravulizumab, sprich: Produkte einer Firma, in der Zulassung hatten.

Letztendlich hat die internationale PNH-Gemeinschaft dieses IPIG-Register vorangetrieben, um in den Zeiten, in denen die Zulassung von Pegcetacoplan, Iptacopan, Danicopan kam – das war absehbar –, zu vermeiden, dass es firmenspezifische Register gibt, um genau diese Fragmentierung von Vorgehensweisen, diese Fragmentierung von Zentren und Informationen zu vermeiden. Wir können die Ausführungen von Herrn Wasmuth, der die zwei Wege der Datenerhebung dargestellt und sich bezüglich eines Weges skeptisch geäußert hat, der nur einen der Komplementinhibitoren in den Fokus nimmt, nur unterstützen.

Ich denke, das wird in der Praxis nicht laufen. Es ist eine Doppelerhebung und würde so eine Entwicklung, wie sie über das IPIG-Register erfolgt ist, konterkarieren. Dann würde man vielleicht in Konsequenz zu den Ausführungen sagen, das IPIG-Register soll die Daten für die Anwendungsbeobachtung liefern. Aber ich denke, das ist jetzt aus der Summe sowohl der Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers als auch der von Herrn Panse deutlich geworden. Wir haben keine flächendeckende Verteilung der Zentren in dem IPIG-Register. Dahinter stehen schlicht Ressourcenthemen, sodass es hier die erste Fragmentierung gibt, dass nicht sämtliche Patienten einer Nation in dem Einzugsgebiet eines Registerzentrums leben.

Zweitens. Herr Panse hat gesagt, die hämolytischen PNH sind die nächste Fragmentierung. Trotz der großen Fallzahl, die das Vorgängerregister, das internationale PNH-Register, erreicht hat, denke ich, hat das IPIG-Register gute Aussichten, in der Gesamtzahl von Patienten – ich betone, die Gesamtzahl der Patienten – große Zahlen zu erreichen.

Aber das Register erfasst letztendlich Patienten mit der Diagnose PNH, unabhängig von der Behandlung. Wenn man neben den anderen Fragmentierungen, die schon genannt wurden, auf die Fragmentierung Erstlinienbehandlung mit Iptacopan geht, wird das ausgehend von der bestmöglichen Erhebungsstruktur, die wir derzeit dafür weltweit haben, auch wiederum nur ein Teil sein. Es wurde schon gesagt, die klinische Praxis zeigt im Moment eine Präferenz des Einsatzes im Sinne Switch, also sprich: um Secondlinetherapie, nicht Erstlinie. In der ersten Linie steht es faktisch – der Zulassungsstatus sieht vielleicht anders aus – im Sinne der Kostenübernahme durch die jeweiligen nationalen Krankenversicherungen in vielen Ländern nicht zur Verfügung, sodass hier so viele Aber kommen, dass es mir wichtig ist zu betonen: Das IPIG ist eine Struktur, die eine gute Rekrutierungsplattform ist, aber diese Aber, die wir genannt haben, nicht aus der Welt räumen kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Schrezenmeier. – Jetzt hat sich Herr Vervölgyi von IQWiG gemeldet. Bitte schön, Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich möchte gerne auf einige Punkte eingehen, die gerade genannt worden sind. Das erste betrifft die Parallelstruktur, die Sie genannt haben, Herr Wasmuth, und auf die Herr Panse und Herr Schrezenmeier auch eingegangen sind. Darauf sind wir in unserem Konzept eingegangen. Ich glaube, dass im Konzept deutlich geworden ist, dass das aus unserer Sicht keine realistische Option war, sondern dass es die einzige Alternative ist, die bleibt, wenn das IPIG-Register nicht infrage kommt. Wir haben in unserem Konzept beschrieben, welche Schwierigkeiten damit einhergehen, nämlich die Doppelerfassung, sowohl für die

Patientinnen und Patienten als auch für die erhebenden Zentren. Dass das nicht machbar erscheint und nicht realistisch ist, sehen wir, glaube ich, alle so. Aber es ist die einzige Alternative, die bleibt, wenn es keine bestehende Datenplattform gibt, auf die man zurückgreifen muss. Das muss man auch sagen.

Vielleicht zur Verfügbarkeit von Iptacopan in verschiedenen Ländern: Herr Wasmuth, Sie haben gesagt, es wäre bisher nur in Belgien erstattungsfähig. Nach meiner Information und aus Ihrer Stellungnahme geht hervor, dass es zumindest auch in UK und den USA verfügbar ist. Vielleicht könnten Sie dazu noch einmal ausführen, weil das die Zahl gegebenenfalls erhöhen würde.

Der dritte Punkt, auf den ich eingehen möchte, ist das IPIG-Register. Sie haben alle gesagt, dass es nicht für vergleichende Analysen ausgelegt ist, dass es vertraglich verboten ist, solche Analysen zu machen, weil die Daten in verschiedenen Silos stecken. Ich habe Herrn Wasmuth anders verstanden, nämlich so, dass er alle Anstrengungen unternehmen wollen würde, dieses zu umgehen. Ich meine, Verträge lassen sich im Einvernehmen gegebenenfalls ändern. Das ist nicht verboten. Es sind zwei Schritte notwendig. Das wäre, diese Silos aufzubrechen. Das IPIG ist eine ideale Datenquelle. Das haben wir vor dem Hintergrund gesehen, welche Endpunkte erhoben werden, wie die Erhebungsfrequenz ist etc. Das IPIG hat sehr gute Voraussetzungen, für eine solche Anwendungsbegleitende Datenerhebung ohne große Anpassungen in den Betrieb zu gehen.

Ich komme zum letzten Punkt, zu den Patientenzahlen, die Sie genannt haben: Wir haben in unserem Konzept Patientenzahlen berechnet oder Schätzungen angegeben. Sie haben gesagt, dass das IPIG-Register nicht flächendeckend ist, auch in den Ländern nicht, in denen es Zentren gibt. Es gibt sicherlich Wege, das auszuweiten. Es wäre nicht nötig, dass ein Zentrum im IPIG-Register aufgenommen wird. Theoretisch kann man nur für die AbD Zentren hinzuholen, die gegebenenfalls in andere Module einspeisen, die von den anderen Zentren getrennt sind.

Ich denke, dass es Mittel und Wege gäbe, damit umzugehen. Das ist alles mit Anstrengungen verbunden. Das sehe ich durchaus ein. Dieser Einwand wird sicherlich gleich kommen, aber es ist gerade bei den neueren PNH-Medikamenten so, dass es keine vergleichenden Studien gibt. Die Frage ist: Wie geht man damit um, dass es keine vergleichende Studie gibt? Das Ziel des IPIG-Registers ist, das habe ich hier aufgeschrieben, die Versorgung zu verbessern. Wie soll man die Versorgung verbessern, wenn man keine Informationen dazu hat, welches Medikament man wann einsetzen soll? Deshalb ist das, glaube ich, ein essenzieller Beitrag dazu, dass man vergleichende Analysen macht. Die Alternative dazu wäre, eine mehrarmige RCT zu machen. Das ist aber in der AbD nicht vorgesehen, wäre vielleicht hier sicherlich sogar der beste Weg. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Vervölgyi. – Als erstes hat sich der zunächst von Ihnen angesprochene Herr Wasmuth gemeldet, dann habe ich Herrn Professor Schrezenmeier und Herrn Göbel von der PatV. Zunächst Herr Wasmuth, bitte.

**Herr Wasmuth (Novartis):** Ich gebe zu dieser Frage an Herrn Melzer weiter.

**Herr Melzer (Novartis):** Herr Vervölgyi, vielen Dank. Sie haben das völlig richtig gesagt. Als sich Herr Wasmuth auf Belgien bezog, meinte er innerhalb der EU. Außerhalb der EU sind es noch Großbritannien in Europa und in Nordamerika die USA. Die IPIG-Zentren, die er genannt hat, die aus unserer Sicht insgesamt für eine solche AbD infrage kämen, sind etwa 30 in diesen Ländern.

Sie haben auch eine Frage zu den möglichen Anstrengungen angesprochen, die wir unternehmen könnten, um eine Einigung zu erzielen und die Durchführung der AbD zu ermöglichen. Wir haben gehofft, dass wir diesen Fachaustausch heute dazu nutzen können, weil alle Stakeholder hier hoffentlich anwesend sind, dass wir gemeinsam eine Einigung erzielen, dass wir versuchen, die Durchführung der AbD im IPIG-Register möglich zu machen.

Wir haben unsererseits bereits mit Anstrengungen begonnen. Wir haben begonnen, eine systematische Recherche zu Confoundern zu machen. Wir haben begonnen, einen Entwurf für ein Studienkonzept zu erstellen. Wir sind bereit, Anstrengungen zu unternehmen.

Aber was Herr Panse und Herr Schrezenmeier zur Fragmentierung der Patienten gesagt haben, das war Ihr letzter Punkt, ist aus unserer Sicht ein großes Problem, dem man nur begegnen kann, wenn man einen wirklich langen Atem hat. Wir haben die zehn Jahre in den Raum gestellt. Das ist keine exakte Kalkulation. Aber wenn man sich vor Augen führt, dass im Verhältnis, wie wir gehört haben, die C5-Inhibitoren den weitaus größeren Stellenwert gerade bei therapienaiven Patienten haben werden, weil sie seit vielen Jahren etabliert sind, und man sich auf der Grundlage Ihres eigenen Konzepts die Fallzahlkalkulationen bei einem Verhältnis von vielleicht 1 : 5 anschaut, das perspektivisch möglich wäre, dann sind wir bei 1.700 Patienten.

Wenn wir überlegen, dass 29 oder 30 IPIG-Zentren 1.700 therapienaive Patienten neu einschließen sollen, die neu diagnostiziert werden, neu ihre Therapie beginnen, entweder mit C5 oder Iptacopan, dann wäre das über einen Zeitraum von zehn Jahren gleichbedeutend mit im Jahr sechs neuen therapienaive Patienten pro IPIG-Zentrum, die eingeschlossen werden. Aus unserer Sicht ist auch das sehr herausfordernd. Das würde voraussetzen, dass auch andere Zentren an IPIG-Zentren überweisen. Das ist, glaube ich, das, worauf Sie hingewiesen haben. Das ist, denke ich, jetzt schon so. Trotzdem ist diese Fragmentierung, die Herr Schrezenmeier angesprochen hat, genau das Problem, das wir haben. Es bleiben nicht so viele Patienten übrig.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Jetzt habe ich Herrn Professor Schrezenmeier, Frau Dr. Höchstmann, Herrn Göbel von der PatV und Frau Wenzel-Seifert von der Deutschen Krankenhausgesellschaft. – Frau Dr. Höchstmann, ich habe die Korrespondenz im Chat verfolgt. Ich kann Ihre Hand nicht sehen, weil Sie bei mir auf der nächsten Kachelseite sind. – Herr Professor Schrezenmeier.

**Herr Prof. Dr. Schrezenmeier (IPIG-Register):** Es wurde aus der IQWiG-Perspektive das IPIG angesprochen. Ich sollte kurz darauf antworten. Die Strukturen des IPIG sind so etabliert, Real-World-Auswertungen zu ermöglichen. Ihre Sichtweise freut uns, weil das vieles bestätigt, was die Intention derjenigen ist, die dieses Register vorangetrieben haben. Ich habe aber neben diesem positiven Statement zur Struktur des Registers auch die kritische Frage vernommen, warum das auf der Basis nicht möglich sein soll. Ich glaube, das müssen wir einmal präziser betrachten. Wir haben nicht gesagt, nicht möglich, sondern wie, glaube ich, in mehreren Beiträgen gesagt wurde, ist die Frage: In welchem Zeithorizont möchte man die Ergebnisse haben?

Die aktuelle Projektion gibt einen Zeithorizont von mehreren Jahren. Die Frage ist, ob das im Hinblick auf die Intention, die damit verfolgt wird, nicht zu lange ist. Das Vorgängerregister, ich denke, auch beim IPIG-Register wird es so sein, hat viele Auswertungen publiziert. Das zeigt, dass diese Zielsetzung, die PNH besser zu verstehen und die Versorgung zu verbessern, ernst gemeint ist und hier wissenschaftliche Beiträge zu diesem Ziel geliefert werden.

Aber wie jedes Register, das Real-World-Situationen auswertet, muss es die Fakten anerkennen und sich nach den verfügbaren Daten richten. Ich glaube, das war bisher der Ansatz. Aus Ihrer Sicht ist das ein Stück weit eine Vorzeichenumkehr, indem erwartet wird, dass bestimmte Daten in einer bestimmten Zeiteinheit verfügbar sind. Nur das haben wir nicht infrage gestellt, nicht die Tatsache, dass das IPIG grundsätzlich die Struktur hätte, die Antwort zu liefern, soweit alle Beteiligten sagen, dieser lange Zeithorizont wird akzeptiert.

Zu UK will ich kurz kommentieren: Vermutlich hat der pharmazeutische Unternehmer am Ende die besseren Daten, aber wir haben Kollegen in UK. Wir haben am 14. Januar mit dem Leiter eines von zwei Hauptzentren in UK Rücksprache gehalten. Das Zentrum sitzt in London. Es ist so, dass es de facto Restriktionen gibt. Die verordnenden Ärzte dort können es nicht

einfach verschreiben, sondern brauchen eine Kostenbestätigung im NHS für jeden einzelnen Patienten. Ich kann nur zitieren, dass das de facto im Moment höchst restriktiv für die Primärtherapie freigegeben wird. – Soweit konkrete Antworten dazu.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Schrezenmeier. – Frau Dr. Höchstmann, bitte.

**Frau Dr. Höchstmann (IPIG-Register):** Ich denke, der Großteil ist von den Herren bereits gesagt worden. Ich möchte darauf fokussieren: Ich war von Anfang an beteiligt, was das IPIG-Register angeht. Ich denke, das ist eine wesentliche Sache. Wir haben das mit dem Impetus begonnen, dass wir wissenschaftliche Auswertungen machen wollten, unabhängig von der Pharmaindustrie, um diese vergleichenden Auswertungen machen zu können. Ich kann Ihnen sagen, dass die Dauer, bis das Ganze realisiert werden konnte, hauptsächlich daran lag, dass man gewisse Probleme hatte, die Pharmaindustrie diesbezüglich an einen Tisch zu bekommen bzw. die Teilnahme zu garantieren, weil es eine gewisse Sorge gab, dass Daten an die Mitbewerber gehen, die man in einem gewissen Zeitraum noch nicht im Vergleich haben will, bevor ausreichend Daten vorliegen, um das Ganze mit einer vernünftigen Signifikanz zu sehen.

Das heißt, in dem Kontext wurde diese Silostruktur, die Festbindung für eine gewisse Zeit und danach die Freigabe zum Vergleich, insbesondere um zu sehen, welche Patientengruppe von welcher Therapie am meisten profitiert, vereinbart. Das heißt, dieser Vergleich ist durchaus geplant, aber nicht in so einem schnellen Zeithorizont; es sei denn, dass sich die pharmazeutischen Unternehmen untereinander auf einen anderen Zeitrahmen einigen würden. Ich denke, wir werden vonseiten des IPIG nicht einzelne pharmazeutische Unternehmer, die bei der Verkürzung dieser Silo-Zeit nicht mehr teilnehmen würden, in irgendeiner Form vermehrt drängen. Das ist der eine Punkt. Ich denke, man muss herausheben, dass dieses IPIG-Register von entscheidender Relevanz für die Patienten in der zukünftigen Versorgung ist.

Ich möchte auf Herrn Professor Schrezenmeier zurückgehen und auf die zahlreichen Untersuchungsdaten hinweisen, die wir aus dem bisherigen Register herausziehen konnten. Das ist wirklich relevant für die Frage, welche Patienten von einer Therapie profitieren. Das ist das eine. Von dieser Seite ist es für die Patienten essenziell, dass das IPIG-Register nicht verwässert wird.

Auf der anderen Seite ist es so, dass es für Patienten auch von der Lebensqualität her schwierig ist, wenn parallel ein ausführlicher Fragebogen bearbeitet werden soll und vermutlich einer davon zu kurz kommt. Wir werden bei dieser Zahl vor allem die Zeitproblematik sehen, die bereits mehrfach angesprochen wurde. Prinzipiell ist es das Ziel aller ärztlichen Kollegen, die hier sitzen, die optimale Therapie im Vergleich verschiedener therapeutischer Möglichkeiten zu verifizieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Dr. Höchstmann. – Das führt mich zu einer konkreten Frage. Es ist mehrfach gesagt worden, es ist schwierig, vertragliche Rahmenbedingungen zu ändern. Vor diesem Hintergrund stellt sich mir die Frage: Wie ist heute die zeitliche Limitation im Vertrag angelegt, die komparative Analysen unmöglich macht? Gibt es einen fixen Rahmen? Heißt es, die Einzelsilos müssen acht Jahre, neun Jahre, sechs Jahre befüllt werden und dann sind die Daten für Vergleiche zugelassen, oder muss dann noch einmal ein Signal gesetzt werden? Einfach, damit ich da eine Vorstellung habe.

Zweiter Punkt: Sind die Endpunkte, die Datenfelder, die Sie in diesem IPIG-Register haben, vertraglich festgelegt? Oder könnte es, wenn man zu einer AbD käme, relativ einfach Veränderungen im Kerndatensatz geben, dass man sagt, okay, jetzt nimmt man noch das, das und das, was für uns für die AbD von Interesse ist, bei der schon von Herrn Vervölgyi zum Ausdruck gebrachten Güte und Aussagekraft der Endpunkte? Könnte es sein, dass wir da noch irgendetwas anderes brauchen? Ginge das überhaupt oder muss man anfangen, mit den pharmazeutischen Unternehmen über Vertragskonstellationen zu diskutieren, die wiederum

mit der Limitation versehen sind, dass der eine gegenüber dem anderen möglichst wenig Datentransparenz möchte? Das kennen wir aus anderen Zusammenhängen. Einfach, damit ich es verstehe. Acht Jahre, sechs Jahre, oder ist das noch festzulegen, und was kann man mit dem Kerndatensatz machen? Wer kann dazu etwas sagen? Herr Schrezenmeier.

**Herr Prof. Dr. Schrezenmeier (IPIG-Register):** Ja, ich beginne mit dem Kerndatensatz. Herr Panse kann ergänzen. Der Kerndatensatz ist festgelegt. Das ist Teil der eCRF-Struktur des Registers. Der ist vom IPIG selbst festgelegt und nicht spezifisch Gegenstand von Einzelvereinbarungen mit den Firmen, aber Gegenstand der Vereinbarungen des Registers mit den einzelnen Registerzentren. Letztendlich gibt es Registerverträge mit jedem einzelnen Zentrum. Die sind die Basis dafür, wie Aufgaben, Verantwortlichkeiten, Datenschutzaspekte geregelt sind, sonst kann ein Zentrum nicht aktiv werden. Insofern ist ein sehr volatiles, zweckbezogenes Hinzunehmen von Zentren, was vorher, zumindest hatte ich es so verstanden, in der Diskussion angeklungen ist, nicht so einfach.

Die Registerzentrumsverträge beziehen sich auf den Datensatz, das eCRF, weil das den Aufwand der Zentren dokumentiert. Aus meiner Sicht würde man ein relativ großes Fass aufmachen, wenn man das ändern würde. Wenn es eine relevante Veränderung des Datensatzes wäre, würden Zentren vielleicht einwenden, dass das jetzt nicht mehr die Arbeitsgrundlage ist, auf der wir begonnen haben, was den Aufwand usw. angeht. Das, glaube ich, ist von daher festgelegt. – Wie sehen Sie das, Herr Panse? Sie können berichten, was die vertragliche Geschichte und die Silo-Struktur angeht.

**Herr PD Dr. Panse (DGHO):** Vielen Dank, Herr Hecken, für die Nachfrage. Ich glaube, das ist essenziell. Es ist so: Unbehandelte Patientinnen und Patienten gehen in den sogenannten Core-Datensatz. Wenn die Patientinnen und Patienten behandelt werden, dann gehen sie in das Silo des jeweils vorhandenen pharmazeutischen Vertreters. Die Daten innerhalb der Silos bleiben dort für 18 Monate. Wenn ein Patient von Therapie A auf Therapie B wechselt, gibt es einen Zwischenteil, in dem keine Core-Datensätze erhoben werden. Da läuft es als Nachbeobachtung; denn, ich sage das noch einmal, es werden auch SAE erhoben. Die SAE müssen für drei bis sechs Monate zu der Primärbehandlung zugeordnet werden, da gibt es unterschiedliche Verträge, und dann kann ein Patient in ein neues Silo. Wenn die 18 Monate vorbei sind, kann man die aggregierten Reports aus den jeweiligen Silos haben, aber nicht als Komparatives.

Was auch wichtig ist, ist, dass es einen Core-Datensatz gibt und dass es innerhalb der Silos spezifische eCRF-Fragebögen gibt, die die pharmazeutischen Industrievertreter auch für sich spezifisch beantworten wollten. Ich sage einmal, Company A möchte gerne wissen, weil es eine orale Therapie ist, ob es irgendwelche oralen Interaktionen gibt, und Company B möchte wissen, was weiß ich, etwas Subkutanes. Diese Dinge sind zum Schluss nicht allgemein verfügbar, sondern das sind Dinge, die innerhalb des Silos bleiben.

Insofern hat Herr Schrezenmeier recht. Die Ausarbeitung dieser eCRF hat mehrere Jahre in Anspruch genommen, und ich weiß nicht, wie viele Sitzungen wir uns um die Ohren geschlagen haben. Diese jetzt zu verändern, ich glaube, das wäre nahezu fast ein Ding der Unmöglichkeit, egal, wie viel guten Willen Herr Wasmuth und andere Kolleginnen und Kollegen beitragen. Was Herr Vervölgyi gesagt hat, ist, die Daten, die erhoben werden, würden für eine wissenschaftlichen Vergleichbarkeit vollkommen ausreichend sein. Es gibt keine Dinge, die das IQWiG angefordert hat, die innerhalb des IPIG nicht sowieso erfasst werden; vielleicht in Nuancen.

**Herr Prof. Dr. Schrezenmeier (IPIG-Register):** Die Essentials sind ja drin.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Panse. – Jetzt habe ich noch Frau Dr. Höchstmann und Herrn Wasmuth zu diesem Komplex. Dann würde ich gerne wieder der Reihe nach vorgehen: Herr Göbel, Frau Wenzel-Seifert und Herr Vervölgyi. Dann sind wir auch

noch ein Stück weiter, Herr Vervölgyi. Ich glaube, man kann auch die Fragen von Frau Wenzel-Seifert und von Herrn Göbel in Ihre Fragen einbeziehen. Frau Höchstmann, bitte.

**Frau Dr. Höchstmann (IPIG-Register):** Ich möchte das kurz bestätigen. Die Silo-Struktur ist entsprechend erklärt worden. Wenn diese Daten frei sind, das muss man vielleicht noch einmal sagen, haben wir im Rahmen von Anfragen die Möglichkeit, wissenschaftliche Auswertungen zu machen. Ich denke, es ist so, wie von Herrn Panse gesagt, dass der Großteil der Daten, die für diese Anfragen oder für diese Fragen notwendig wären, verfügbar ist. Da ist es so, dass wir über den wissenschaftlichen Rat des Registers entsprechende Themen einbinden können; aber erst dann, wenn die Daten freigegeben sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Dr. Höchstmann. – Herr Wasmuth, bitte.

**Herr Wasmuth (Novartis):** Da wir auch Vertragspartner des IPIG sind, würden wir gerne unsern Blick auf die Sachlage vorstellen. Das macht Herr Melzer, wenn Sie erlauben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön.

**Herr Melzer (Novartis):** Herr Panse hat es vorhin gesagt. Die Daten fließen nach 18 Monaten in das Core ein. Aber aus dem Core sind erst einmal keine vergleichenden Analysen geplant. Das hat das IQWiG in seinem Konzept dargestellt. Nach unserem Verständnis der Verträge müssten, falls aus dem Core vergleichende Analysen durchgeführt werden sollten, auch wieder alle Gremien mit allen Stakeholdern des IPIG diesen Analysen zustimmen. Ohne eine gemeinsame Anstrengung aller Stakeholder und der gemeinsamen Zustimmung der anderen Firmen sehen wir hier keine Möglichkeit, das im Alleingang durchzudrücken.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich kann doch fragen: Alexion ist auch in der Anhörung vertreten. Sehen Sie das genauso, wie es Novartis gerade mit der Limitation für diese vergleichenden Analysen dargestellt hat? Ist das auch Ihre Sichtweise des Vertrages, oder sehen Sie das weniger eng?

**Frau Dr. Urnauer (Alexion):** Ich kann dem nur zustimmen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Dann haben wir das. – Jetzt habe ich Herrn Göbel, Frau Wenzel-Seifert und Herrn Vervölgyi. Herr Göbel, bitte.

**Herr Göbel:** Ich muss gestehen, ich bin über manche Regelungen etwas überrascht, die nicht mit anderen Aussagen korrelieren, die ich aus dem Forschungsbereich kenne. Aber ich beginne mit etwas Einfachem: Mir scheint, dass wir die ausgetretenen Pfade weitergehen und für die Möglichkeiten und Chancen, die sich ergeben, nicht offen sind. Wenn sowohl der pharmazeutische Unternehmer als auch die Ärzteschaft für sich reklamieren, die Interessen der Patienten bestmöglich zu vertreten, finde ich das grundsätzlich sehr löblich. Aber das reklamiere ich für mich auch, um etwas ketzerisch in diese Diskussion einzusteigen.

Erstens. Nach meiner Kenntnis ist Ravulizumab circa zwölf Jahre nach Eculizumab auf den Markt gekommen. Ich denke, wenn wir davon ausgehen, dass eine Zehnjahresfrist – lassen wir einmal im Raum stehen, was vorhin gesagt wurde –, die wir bräuchten, um eine ausreichende Zahl zusammenzutragen –– Dann sind zehn Jahre eigentlich bei einer sehr seltenen Erkrankung kein so riesiger Zeitraum. Ich will das einmal in Relation setzen. Wie lange dauert so etwas, sowohl in der Entwicklung als auch in der Zulassung von Medikamenten? – Das wäre das Erste.

Nun gehöre ich zu der Personengruppe, die als Organisations- und IT-Entwickler jahrelang in einem Register gearbeitet hat. Ich glaube, dass einige Prozesse hier überdenkenswert wären. Ich kann mir zum Beispiel durchaus vorstellen, dass der pharmazeutische Unternehmer die Daten erhebt und sie im Rahmen der AbD dem IPIG-Register zur Verfügung stellt. Ich sehe keine Problematik darin, dass die Patienten die Fragebögen mehrfach ausfüllen müssen, wenn diese denn zuerst beim pharmazeutischen Unternehmer anlanden und dieser sie dann an das IPIG-Register weitergibt, was sowieso seine Intention und Interesse ist. Das wäre zum Beispiel eine der Möglichkeiten, die ich für realistischer halte.

Ich bin auch etwas überrascht darüber, dass im IPIG meiner Kenntnis nach mit dem 54-Item-Lebensqualitätsfragebogen, den die Uni Aachen entwickelt hat, geplant oder zumindest derselbe weitergenutzt wurde. Vorhin wurde vom EORTC QLQ-30 gesprochen, wenn ich das richtig verstanden habe. Das schockiert mich, ehrlich gesagt, etwas, weil schon mehrfach diskutiert wurde, dass er nicht die Lebensqualitätssituation der PNH-Patienten adäquat abbildet, sondern dass wir einen besseren und besser genutzten haben, den wir auch dabei verwenden müssten.

Machen wir weiter: Ich gehe davon aus, dass sämtliche Möglichkeiten der Anonymisierung und Pseudonymisierung in Erwägung gezogen wurden, weil ich mir vorstellen kann, dass man die Silos insbesondere bei schweren UE aufbrechen könnte und sogar aus Patientensicht müsste, um dahin zu kommen, dass Tendenzen, die sich zeigen, möglichst zeitnah dem gesundheitlichen Wohl der Patienten entgegenkommen.

Last but not least: Im Rahmen des NCT-Projekts haben wir mit diversen pharmazeutischen Unternehmen gesprochen, die sich alle gut vorstellen können, die Daten der Forschung in anonymisierter Form auch mit den IIT matchbar zu machen, die zum Beispiel im Nationalen Zentrum für Tumorerkrankungen laufen. Warum sind wir auf der BMBF-Seite in der Forschung so viel weiter als in der Versorgungsseite, in der das BMG noch eine Rolle spielt?

Last but not all least, die Max Foundation hat nach meiner Kenntnis demnächst mit Ihnen eine Kooperation vor. Zumindest gab es im Dezember eine Veröffentlichung, dass in 53 Entwicklungsländern demnächst Iptacopan zur Verfügung gestellt wird. Das macht für die Datenbasis im besten Falle, wenn der pharmazeutische Unternehmer diese Daten generiert, einen unglaublichen Schatz an Werten, den wir generieren könnten. Mich interessiert: Machen wir das? Und wenn nein, warum nicht?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich habe als erstes Herrn Panse, dann gebe an Herrn Wasmuth weiter.

**Herr PD Dr. Panse (DGHO):** Ich möchte zu einem kleinen Punkt, den Herr Göbel zu Recht aufgebracht hat, Stellung nehmen, und zwar zum Lebensqualitätsfragebogen. Nur um das klarzustellen: Der wird im Rahmen des IPIG-Registers evaluiert. Es gibt eine spezielle Lebensqualitätssubgruppe innerhalb des IPIG-Registers, und wir treffen uns in zweiwöchentlichen Abständen. Das Protokoll ist in der Finalisierung soweit fortgeschritten, dass ich denke, dass es noch zwei Treffen gibt, und dann wird dieser Lebensqualitätsfragebogen über das IPIG in Subzentren evaluiert – nur um das klarzustellen. Das hat aber auch fünf Jahre gedauert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich gebe an den pU zurück. Herr Melzer, bitte.

**Herr Melzer (Novartis):** Ich möchte gerne zu Ihrem ersten Punkt Stellung nehmen, Herr Göbel. Sie haben gefragt, warum wir nicht die Daten erst selbst für die AbD sammeln und an das IPIG weitergeben, um eine Doppeldokumentation zu vermeiden. Ich glaube, ich habe Ihren Punkt richtig verstanden. Das wäre, wenn wir keine vergleichende Studie durchführen würden, denkbar. In dem Moment, in dem wir eine vergleichende Studie durchführen wollen, bedeutet das, dass wir die IPIG-Zentren bitten müssten, Ravulizumab- und Eculizumab-Patienten nicht mehr direkt im IPIG zu rekrutieren und dort zu dokumentieren, sondern in unser Register, das Zweitregister, in die Dublette, um anschließend, nachdem wir alle Daten abgegriffen haben, die Daten ans IPIG weiterzugeben. Wir würden das IPIG sozusagen darum bitten, mit uns gemeinsame Sache zu machen, um das Silo von Alexion zu umgehen. Das halte ich, ehrlich gesagt, vor dem Hintergrund der Vertragssituation für hochproblematisch. Deshalb ist uns nicht in den Sinn gekommen, mit diesem Vorschlag hier ins Rennen zu gehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Göbel, haben Sie noch eine Nachfrage oder einen Kommentar, sonst gebe ich an Frau Wenzel-Seifert weiter.

**Herr Göbel:** Tatsächlich ist die Fragestellung der Datenmenge, der rekrutierten Patienten mit den 53 Entwicklungsländern für mich ein Punkt, bei dem ich gerne etwas hätte. Ich habe noch nicht verstanden, warum es so ein großes Problem ist, in den Silos anonymisierter, frühzeitiger aufzubrechen. Es ist vermutlich weniger eine pU-Frage als eine Frage an die sachverständigen Experten. Wenn ich mich recht erinnere, ist auch die Firma Alexion damals von uns allen, von allen Beitragszahlern, aufgefordert worden, ein Register ins Leben zu rufen, damit sie ihre Gelder für Eculizumab erstattet bekommen. Daraus ist dieses aus meiner Sicht ziemlich tolle PNH-Register entstanden, das uns schon eine Menge hilfreiche Informationen gebracht hat. Ich sehe noch nicht ganz, warum wir immer auf dem unsäglichen Aufwand herumreiten. Das sind die beiden Punkte, die ich gerne noch erläutern hätte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer sagt etwas zu den Entwicklungsländern? Ich kann mir vorstellen, dass das nur funktioniert, wenn die Datengenerierung über den pU funktioniert, weil man ansonsten da keine Struktur hat. Ich glaube nicht, dass das IPIG-Register entsprechende Zentren hat, die Patienten einschließen. Aber das müsste vom pU oder vom Register gesagt werden und zum Aufbrechen vielleicht Herr Schrezenmeier oder Frau Höchstmann.

**Herr Prof. Dr. Schrezenmeier (IPIG-Register):** Ich kann zum Aufbrechen Stellung nehmen. Es war auf die 18 Monate verwiesen worden. Ich könnte mir vorstellen, dass Novartis für Iptacopan offen wäre, Daten vor Ablauf dieser Zeit zur Verfügung zu stellen. Allerdings ist mein Verständnis – ich glaube, wenn das ein Missverständnis wäre, müsste man es diskutieren –, dass es nicht nur darum geht, Iptacopan-Behandelte mit unbehandelten Patienten zu vergleichen – letztere wären über den Core-Datensatz verfügbar –, sondern mit anderen Komplementinhibitoren. Dann ist es einfach, diese Forderung zu stellen. Aber das betrifft andere pharmazeutische Unternehmer und deren vertragliche Regelung. Da kann sich das IPIG – das war Gegenstand der Stellungnahme, die das IPIG, gezeichnet von Jeff Szer, dem Vorsitzenden des IPIG-Registers, gesandt hat –, nicht über die bestehenden vertraglichen Regelungen hinwegsetzen.

Ich habe auch Konnotationen gehört, warum diese Vereinbarungen so geschlossen worden sind. Ich glaube, Frau Höchstmann hat darauf verwiesen, das hatte eine längere Vorbereitungsphase. Das war die Bedingung, unter der verschiedene pharmazeutische Unternehmer bereit waren, in dieses Register hineinzugehen. Klar kann man, und da komme ich zum ersten Punkt Ihrer Stellungnahme, Herr Göbel, mit der Sie eröffnet haben, entsprechend lange warten. Sie haben den Zwölfjahreshorizont zwischen der Zulassung von Eculizumab 2007 und der Zulassung von Ravulizumab 2019 angesprochen. Wenn man den Zeithorizont so lang definiert und bereit ist, so lang zu definieren, müssen wir noch anders diskutieren.

Aber mein Verständnis war, dass wir über ambitioniertere Zeiträume sprechen, und dann gehört es zur Transparenz, vonseiten des IPIG darauf hinzuweisen, dass diese theoretischen Kalkulationen, wie sie in dem Konzeptpapier waren, so aufgrund der Limitation, der Fragmentierung der Gesamtpatientenzahl, worauf wir vorher eingegangen sind, nicht geliefert werden können. Auch wenn Sie das kritisieren, glaube ich, gehört es zur Ehrlichkeit dazu, bei einem solchen Projekt nicht falsche Zahlen zur Patientenrekrutierung zur Grundlage für die Planung zu machen, und in drei Jahren sind alle enttäuscht, dass das Rekrutierungsziel nicht erreicht ist und die Ergebnisse nicht auf dem Tisch liegen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Schrezenmeier. – Herr Wasmuth, Sie haben sich gemeldet.

**Herr Wasmuth (Novartis):** Aufgrund der fortgeschrittenen Zeit möchte ich kurz, da wir angesprochen sind, zu dem Thema Iptacopan in weniger entwickelten Ländern sprechen. Wir haben für viele unserer Arzneimittel immer verschiedene Initiativen am Laufen, das zur Verfügung zu stellen. Ich sehe trotzdem drei Probleme. Das eine ist: Das ist eine ganz andere Versorgungssituation, über die wir reden. Im AMNOG reden wir oft über den deutschen

Versorgungskontext. Das zweite: Auch dann hätten wir vor allem Daten über Iptacopan. Wie es mit den anderen Arzneimitteln ist, dazu kann ich wenig sagen. Dann müsste man sie wieder mit den IPIG-Daten zusammenführen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das ist der Punkt.

**Herr Wasmuth (Novartis):** Von daher, ja, die Arzneimittel wird es voraussichtlich auch in diesen Ländern geben, aber ich sehe es nicht unbedingt als Lösung für die Zeitprobleme.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Herr Göbel, alles abgehakt?

**Herr Göbel:** Ja, meine Fragen sind soweit beantwortet. Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Wenzel-Seifert, DKG, und dann noch einmal Herr Vervölgyi.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ich möchte gerne eine klinische Frage stellen. Mich interessiert die Datengrundlage zur Fallzahlschätzung, die das IQWiG in dem Konzept, das uns vorliegt, herangezogen oder errechnet hat. Da wird im Hinblick auf die Durchbruchhämolysen von Ereignisanteilen ausgegangen, die für Iptacopan bei 5,4 Prozent liegen – das stammt aus der APPOINT-Kohorte, aus der Nutzenbewertung, die vor Kurzem gelaufen ist – und in der Vergleichstherapie ein Ereignisanteil von 20,4 Prozent. Dafür ist in der Nutzenbewertung die APPEX-Kohorte herangezogen worden. Wenn man sich die etwas genauer anschaut, muss man sagen, es ist doch eine ziemlich historische Kohorte, da eigentlich alle Patienten in dieser Kohorte mit Eculizumab behandelt wurden. Wir haben vorhin gehört, dass man sagen kann, dass doch der größte Anteil der Patienten, die neu eingestellt und behandelt werden, mit Ravulizumab behandelt wird, sodass der Anteil möglicherweise umgekehrt aussieht.

Ich erinnere mich noch gut an die Nutzenbewertung zu Ravulizumab. Damals haben auch die Durchbruchhämolysen eine große Rolle gespielt, wir haben die nicht herangezogen. Aber da sah es schon so aus, als wäre das Ravulizumab effektiver, was die Prophylaxe von Durchbruchhämolysen betrifft. Das ist nun schon eine Weile her. Ich hätte gerne gewusst: Gibt es belastbare Zahlen, die uns das Verhältnis, wie es jetzt für diese Vergleichstherapie aussieht, die wir heranziehen würden, zum größten Teil sind es wahrscheinlich mit Ravulizumab behandelte Patienten, doch etwas realistischer oder aktueller erscheinen lassen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer kann dazu etwas sagen? – Herr Schrezenmeier, bitte.

**Herr Prof. Dr. Schrezenmeier (IPIG-Register):** Genau wie es gesagt wurde, haben wir das auch in der Nutzenbewertung zu Ravulizumab besprochen. In der Tat hat Ravulizumab gegenüber Eculizumab ein optimiertes pharmakokinetisches Profil, sodass diese pharmakokinetisch bedingten Durchbruchhämolysen, also diejenigen mit zu viel freiem C5 im Plasma, darunter sehr viel seltener sind, quasi nahe Null gehen. Das ist auch von Brodsky et al. in „Haematologica“ unter Zusammenfassung der Daten aus verschiedenen Ravulizumab-Studien publiziert.

Es gibt immer noch eine geringe Rate an pharmakodynamisch bedingten Durchbrüchen, sprich: durch starke Komplementaktivierung. Aber der Unterschied ist gegeben. Es ist eine wichtige Frage, die Sie stellen, weil wir vorher von Fragmentierung gesprochen haben. Wenn wir ins Detail gehen, würde das auch noch eine Ebene der Fragmentierung hineinbringen. Was ist denn wirklich der Komparator? In Deutschland, so würde ich sagen, wird der Großteil der Primärtherapien mit C5-Inhibitor, mit Ravulizumab durchgeführt. Das ist die erste Substanz, auf die in der Regel eingestellt wird – von Sondersituationen abgesehen.

Dagegen ist ähnlich, wie wir das vorher für Iptacopan diskutiert haben, die Verfügbarkeit von Ravulizumab weltweit durchaus heterogen. Vielleicht ist es zwar formal verfügbar, formal auch zugelassen, aber bezüglich der Kostenübernahme ist das ein Thema, sodass international immer noch viele Eculizumab-Ersttherapien gemacht werden. Wenn wir von der IPIG-Ebene auf die C5-Inhibitor-Vergleichstherapien schauen, dann ist das nicht eine homogene Gruppe,

sondern das können Eculizumab, Ravulizumab und jetzt mit der Zulassung Crovalimab ein weiterer Antikörper sein. Weil das noch nicht so lange zurückliegt, ist es schwer zu überblicken, welchen Anteil das in den Behandlungen hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Schrezenmeier. – Herr Panse, haben Sie Ergänzungen?

**Herr PD Dr. Panse (DGHO):** Ich kann es vielleicht im Hinblick auf die Frage von Herrn Göbel ergänzen. Es sind 250 Sites im Rahmen des Ausrollens des IPIG-Registers contacted worden. Davon gab es 105 Pre-Selection-Visits und 102 sind ausgesucht worden. Man geht davon aus, dass man ungefähr 2.000 Patienten hat. Wenn Sie die Heterogenität der einzelnen Länder, was die Anwendung der C5-Inhibitoren angeht, wie Herr Schrezenmeier das ausgeführt hat, dazu nehmen, dann sehen Sie, dass es fast eine Unmöglichkeit sein wird, egal, wie viele Länder, die wir jetzt schon haben, wir hineinnehmen, zwischen Iptacopan und Ravulizumab tatsächlich einen Vergleich anzustellen. Deshalb war der Einwand von Frau Dr. Wenzel-Seifert essenziell, dass Eculizumab in vielen Ländern immer noch verwendet wird, weil es zum Schluss die kostengünstigere Alternative ist. Man darf nicht vergessen, dass es inzwischen auch Eculizumab-Biosimilars gibt, die von verschiedenen Ländern präferiert werden.

Damit haben wir eine Fülle von divergenten Komparatoren, die in den unterschiedlichen Ländern unterschiedlich eingesetzt werden. Das macht diesen Vergleich so exorbitant schwierig. Ich glaube, die Tatsache, dass dieses Register weltweit operiert, macht die Vertragsabschlüsse und die Diskussionen im Hinblick auf die Vertragsabschlüsse so unglaublich schwierig. Das im Hinblick auf Herrn Vervölgyi, weil die Frage war: Kann man da nicht einfach etwas ändern oder sonst irgendetwas? Ich glaube, so sehr der pharmazeutische Unternehmer aus Deutschland heraus etwas daran ändern möchte, so wenig mag das auf Gegenliebe stoßen, wenn er global möglicherweise etwas anderes sagt. Das vielleicht, um die Schwierigkeit dahin gehend zu erläutern.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Panse. – Herr Schrezenmeier, ist das eine neue Hand oder war das die alte, die oben ist?

**Herr Prof. Dr. Schrezenmeier (IPIG-Register):** Das ist die alte Hand, sorry.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Alles klar. – Dann gebe ich an Frau Wenzel-Seifert zurück. Frau Wenzel-Seifert, weitere Fragen oder Nachfragen?

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Nein, vielen Dank. Die Antwort war erschöpfend.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Vervölgyi, bitte.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Es ist, seit ich das letzte Mal an der Reihe war, einiges aufgekommen. Ich versuche, mich auf zwei Punkte zu beschränken. Das eine ist die Erhöhung der Patientenzahlen. Herr Panse und Herr Schrezenmeier, Sie haben gesagt, dass nicht alle Zentren ihre Daten in das IPIG-Register liefern, weil nicht alle Zentren zum IPIG-Register gehören. Man kann sich verschiedene Dinge vorstellen, wie man andere Zentren noch in die Datenerhebung einfließen lassen kann. Wir haben am Anfang über die mögliche Doppelerfassung sowohl für Patientinnen und Patienten als auch für die Ärztinnen und Ärzte gesprochen. Wenn man davon ausgeht, dass ein Teil der Zentren seine Daten nicht ins IPIG liefert, wäre das für diese Zentren, wenn man die außerhalb des IPIG in einer individuellen Erhebung erfassen würde, auch keine Doppelerfassung, sondern die würden wir nur einmal erfassen.

Was man dann machen würde, wäre die außerhalb des IPIG-Registers rekrutierenden und erfassenden Zentren für sich auszuwerten und metaanalytisch mit den Daten aus dem IPIG-Register zusammenzufassen, sofern das möglich ist. Das heißt, man könnte das auswerten, ohne das IPIG-Register anzufassen. Was man für diese individuelle Erhebung machen könnte, wäre dann – – Die Struktur des IPIG-Registers ist bekannt. Man weiß, welche Endpunkte erhoben werden, man kennt die Erhebungsfrequenz, man kann die Daten sogar soweit

anpassen, dass das ein homogener Datenpool ist, den man am Ende relativ einfach metaanalytisch zusammenfassen kann. Ich glaube, dass das eine Möglichkeit wäre, über die man noch einmal nachdenken müsste.

Frau Höchstmann hat von den Daten aus dem IPIG-Register gesprochen, nämlich, dass die Daten nach 18 Monaten aus den Silos in aggregierter Form freigeschaltet werden. Das wäre nicht ausreichend, weil das, was wir hier haben, ein nicht randomisierter Vergleich ist. Wir müssen für Confounder adjustieren, etc. Das heißt, es geht nicht ohne individuelle Patientendaten. Das muss man, glaube ich, festhalten. Deshalb müssen da auf jeden Fall Anstrengungen erfolgen, die sicherlich nicht einfach sind, da gebe ich Ihnen recht, Herr Panse. Aber wir haben international agierende Firmen, die sicherlich international Verträge aushandeln können, dazu sind sie sicherlich in der Lage, sodass man auf der Basis individueller Patientendaten die Daten zusammenführen kann. – Das waren die beiden Punkte, auf die ich eingehen wollte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Vervölgyi. – Ich habe jetzt dazu noch einmal Herrn Schrezenmeier und Herrn Panse.

**Herr Prof. Dr. Schrezenmeier (IPIG-Register):** Aus der Perspektive der Registerzentren haben wir ein großes Interesse daran, dass uns möglichst viele Patienten zugewiesen werden. Das ist unabhängig von dieser Diskussion heute unser stetes Bemühen. Als Registerzentren verstehen wir uns als Expertenzentren. Den Interessenkonflikt bei der Selbstbewertung räume ich gerne ein. Auch in der jetzigen Situation, Frau Höchstmann und ich sitzen in der Einrichtung in Ulm, ist es so, dass wir weit über Ulm hinaus viele Patienten haben. Aber es gibt für Patientenwege hin zu einem Zentrum Limitationen, was die Patienten bereit sind, an Wegstrecke zu machen. Das ist individuell sehr verschieden. Nicht, dass wir damit nicht schon seit vielen Jahren auch in der alten Registerstruktur Erfahrungen hätten, manche Patienten kommen 300 Kilometer weit zu uns, andere aber nicht. Das gehört zu dem Punkt – das habe ich Herrn Göbel schon geantwortet – der fairen, ehrlichen und realistischen Betrachtung der Zahlen.

Trotz dieser Bemühungen – mit dem, was Sie sagten, rennen Sie bei uns offene Türen ein – gibt es doch Limitationen. Wir sind selbst noch in einer Phase des Lernens und Beobachtens, wie sich die erste verfügbare orale Therapie in dieser Indikation auf Patientenströme auswirkt; denn in der Vergangenheit mit der Notwendigkeit, die intravenöse Gabe zu geben, war der Patientenweg in ein Zentrum erforderlich, und nicht jede Einrichtung hat Eculizumab- oder Ravulizumab-Infusionen gemacht.

Wir haben jetzt in der Situation der Selbstmedikation mit der oralen Therapie etwas andere Rahmenbedingungen. Wir sind ein Stück weit vorsichtig, ob die Patienten bereit sind, um Therapieüberwachung und Steuerung der oralen Therapie zu machen, wenn sie in der Vergangenheit 300 Kilometer gefahren sind, weiterhin 300 Kilometer zu fahren. Dabei sind wir selbst noch Lernende.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Schrezenmeier. – Herr Panse, danach Frau Schier von der DKG und Herr Schmidt vom GKV-SV, und dann würde ich an der Stelle einen Cut machen. Ich glaube nicht, dass wir noch zu weiterem bahnbrechenden Erkenntnisgewinn kommen. Herr Panse, bitte.

**Herr PD Dr. Panse (DGHO):** Ich möchte das unterstützen, was Herr Schrezenmeier gesagt hat. Das Problem in Deutschland ist, dass wir keine Zentren haben, wenn wir uns das ad absurdum führen; denn die Verordnung der jeweiligen Medikation kann in Deutschland durch jeden durchgeführt werden. Weder Herr Schrezenmeier, noch Frau Höchstmann, noch ich oder Herr Göbel, glaube ich, wissen, wie hoch der Anteil der Patientinnen und Patienten tatsächlich ist, die ihre Medikation über – ich nenne es einmal – Zentren mit einer Erfahrung von  $\geq 5$  Patienten; denn bei einer ultraseltenen Erkrankung kann man die dann vielleicht schon als Zentrum bezeichnen, verordnet bekommen und wie viel nicht. Deshalb ist das die Problematik. Wenn die Diskussion, die wir heute führen, irgendwann dazu führen würde –

jetzt sage ich vielleicht etwas Falsches –, dass wir auch in Deutschland dahin kämen, ultraseltene Erkrankungen nur noch in Zentren behandeln zu dürfen, dann, finde ich, hätten sich diese anderthalb Stunden hier gelohnt. Das wollte ich kurz abschließend sagen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wobei es erst eine Stunde und zehn Minuten sind, Herr Panse, es kommt Ihnen nur länger vor. – Frau Schier von der DKG und Herr Schmidt vom GKV-SV.

**Frau Dr. Schier:** Ich wollte noch einmal, auch wenn das mehrfach schon angeklungen ist, auf den Stellenwert im therapienaiven Bereich kommen. Können Sie dazu noch etwas sagen? Es wurde gesagt, im therapienaiven Bereich sehen Sie das Iptacopan nicht unbedingt. Das ist aber die Patientengruppe, die wir uns ansehen wollen. Können Sie dazu noch etwas sagen? Wie realistisch wäre ein Rekrutierungsverhältnis von 1 : 1 in dieser Situation?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer kann das beantworten?

**Frau Dr. Schier:** Die Frage geht zunächst an die Kliniker.

**Herr PD Dr. Panse (DGHO):** Faktisch ist es so, dass die Daten im Hinblick auf das Switch-Verhalten sehr viel belibler sind als die Naiv-Therapie-Patienten, weil das keine vergleichenden Studien waren. Die anderen waren auch keine wirklich vergleichenden Studien, aber zumindest sind eine Vortherapie und dann eine andere Therapie verglichen worden. Wir haben in Deutschland inzwischen die Möglichkeit, Patienten a priori am Anfang auf einen C5-Inhibitor – davon haben wir, wenn wir die Biosimilars nehmen, vier – oder auf einen C3-Inhibitor oder auf einen Faktor-B-Inhibitor zu setzen. Die Frage ist vollkommen gerechtfertigt: Wie wird entschieden, was die richtige Therapie ist? Diese Frage ist bis zum jetzigen Zeitpunkt nicht zu beantworten. Deshalb ist gerade an den Zentren, ich sage einmal, die Begeisterung für eine Therapieeinstellung eines naiven Patienten in so eine möglicherweise wirksamere, aber vielleicht auch auf lange Sicht mit anderen Nebenwirkungen verbundene Therapie doch mit Vorsicht zu genießen. Wir wissen von den C5-Inhibitoren genau, wie sie wirken.

Aber gerade um diese Frage zu beantworten, haben wir inzwischen so ein Shared Decision-Making Tool zu beantworten, um dahinter zu kommen, was für die Patienten die bessere Therapie ist. Die Auswahl haben Sie heute als Patientin oder Patient. Das heißt, die Gespräche mit neu diagnostizierten Patienten werden viel länger und komplexer. Die Umsetzung ist aber genauso, wie es Herr Schrezenmeier oder Herr Wasmuth vorhin dargestellt haben. Der überwiegende Anteil der Patientinnen und Patienten ist C5-erfahren und wünscht sich eine effektivere Therapie und switcht deshalb auf einen proximalen Komplementinhibitor.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön.– Ergänzend Frau Dr. Höchstmann, Sie haben sich auch dazu gemeldet.

**Frau Dr. Höchstmann (IPIG-Register):** Ich denke, gerade was die Zahlen angeht, kann man nur betonen, dass wir das Thema haben, was die Zentren in Deutschland angeht. Wie erwähnt, haben wir in England, Frankreich eine beschränkte Zahl an Zentren, die letztendlich auch entscheiden, ob die Kosten erstattet werden. Bei uns ist es so, dass das jeder niedergelassene Internist machen kann. Sie können sich vorstellen, dass jetzt, wenn wir ein orales Medikament zur Verfügung haben, die Hemmschwelle im niedergelassenen Bereich geringer ist, das Medikament zu verordnen. Von daher wird es für uns extrem schwierig, einzuschätzen, wie viele Patienten initial Real Life auf Iptacopan gesetzt werden. Ich denke, das ist etwas, was nur der Hersteller sagen kann, weil vom Verordner bestätigt werden muss, dass die Impfungen vorliegen. Aber da haben wir aus den Zentren, dadurch, dass die Zentrenlage in Deutschland nicht so deutlich ist, was die Verordnung angeht, leider diese Einschränkung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Dr. Höchstmann. – Ich schaue noch einmal in die Runde. Herr Professor Schrezenmeier, Sie haben auch die Hand oben. Ist die alt oder neu?

**Herr Prof. Dr. Schrezenmeier (IPIG-Register):** Die ist alt. Bei der Intensität der Diskussion vergesse ich das Handsenken.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Schier, Frage beantwortet oder Nachfrage?

**Frau Dr. Schier:** Ja, danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Herr Schmidt vom GKV-SV, bitte.

**Herr Schmidt:** Aus den Stellungnahmen ist deutlich geworden, dass die Daten aus dem PNH-Register sukzessive in das IPIG-Register übernommen werden. Besteht grundsätzlich die Möglichkeit, mit den in der Vergangenheit erhobenen Daten zu Ravulizumab und Eculizumab Analysen vorzunehmen? Die Frage möchte ich gerne an die IPIG-Personen, Herrn Schrezenmeier oder Herrn Panse, stellen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Herr Professor Schrezenmeier, bitte.

**Herr Prof. Dr. Schrezenmeier (IPIG-Register):** Ich kann beginnen. Die Daten werden übernommen, aber nicht in einem Automatismus, sondern das ist eine kontrollierte Transition, die der aktiven Zustimmung der betroffenen Patienten bedarf.

Zu dem zweiten Teil: Ja, das ist ein interessanter Gedanke. Aber in dem Moment, in dem die Transition erfolgt ist, würde ich sagen, unterliegen die Daten den neuen Regularien mit den Silos und den vertraglichen Regelungen des neuen Registers, die wir in dieser Stunde intensiv besprochen haben. Darüber, wie das neue Register funktioniert, werden die Patienten, die nach der Zustimmung zur Transition gefragt und gebeten werden, intensiv aufgeklärt.

Auf den ersten Blick fand ich das, als Sie das vorbrachten, einen interessanten Gedanken, aber auf den zweiten Blick glaube ich, die Tatsache, dass die Daten eine andere Historie haben, eröffnet kein Recht oder die Möglichkeit auf einen anderen Umgang. – Herr Panse, wie sehen Sie das? Sie sind auch viel mit den IPIG-Regularien beschäftigt.

**Herr PD Dr. Panse (DGHO):** Es ist genauso, wie Sie sagen, Herr Schrezenmeier. Auch wenn Herr Göbel das vorhin mit der Zeitachse infrage gestellt hat, ist es in der Tat so: Sie können einen Patienten nur bitten, die Daten übertragen zu lassen, wenn Sie ihn wieder sehen, um ihn für ein neues Register zu gewinnen. Dann ist es so, die Patientinnen und Patienten sind entweder nicht therapiert oder wenn sie therapiert sind, sind sie mit einem C5-Inhibitor der Firma Alexion therapiert. Deshalb gehen sie in die entsprechenden Silos. Insofern unterliegt das leider, wie Herr Schrezenmeier dargestellt hat, den Regularien, die wir diskutiert haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Ich schaue ich nochmal in Richtung von Herrn Schmidt.

**Herr Schmidt:** Vielen Dank, das ist beantwortet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Gibt es weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. Möchte uns die Firma Novartis nach diesen anderthalb Stunden eine abschließende Kommentierung mit auf den Weg geben?

**Herr Wasmuth (Novartis):** Sehr gerne. – Eine lange, intensive Diskussion liegt hinter uns. Ich möchte noch einmal drei Punkte zusammenfassen: Das eine: Wir haben heute über die Dauer geredet. Ich glaube, wir sind uns alle einig, die Beauftragung einer Anwendungsbegleitenden Datenerhebung würde eine längere Dauer nach sich ziehen. Es spricht nichts dagegen, aber ich glaube, das müssen alle wissen.

Wir haben von mehreren Seiten gehört, dass ein Zweitregister aus den unterschiedlichsten Gründen problematisch ist. Dieses Register wird auch nicht die erforderlichen Daten für die Nutzenbewertung liefern.

Wir haben auf der anderen Seite gehört, dass wir mit dem IPIG-Register ein qualitativ hochwertiges Register nach hohen wissenschaftlichen Standards haben. Wir haben auch gehört, dass international eine ganze Reihe von Stakeholdern beteiligt ist, verschiedene

Firmen, verschiedene Zentren. Es gibt sicherlich die eine oder andere Herausforderung. Nichtsdestotrotz, wenn sich alle gemeinsam auf den Weg machen, lässt sich eine Lösung finden.

Noch einen letzten Kommentar zu der Frage, wie leicht es ist, die Zentren auszuweiten: Ja, das ist sicherlich eine Möglichkeit, wenn die Beteiligten näher ausführen. Aber wir müssen immer auf die Datenqualität achten. Das ist mir wichtig, weil wir am Ende nichts gewonnen hätten, wenn wir viele Zentren, aber eine schlechte Datenqualität haben. Alles in allem: Wir haben hier ein Register. Wir haben hier Herausforderungen, und wenn wir es gemeinsam angehen, lässt sich bestimmt eine Lösung finden. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank auch an unsere Experten, an Professor Schrezenmeier, Frau Dr. Höchstmann und Herrn Dr. Panse. Wir werden diskutieren, wie wir die letzten eineinhalb Stunden zusammenfassen und was am Ende des Tages möglich ist oder nicht. Herzlichen Dank für die Zeit, die Sie sich für uns genommen haben. Man lernt nie aus. Ich dachte immer, der G-BA sei kompliziert. Ich bin am späteren Nachmittag ein Stück weit getröstet und sage, an anderer Stelle gibt es auch Regularien, die eine gewisse Komplexität haben. Herzlichen Dank und einen schönen Nachmittag.

Schluss der Anhörung: 15:52 Uhr

## 2.4. Würdigung der Beteiligungen (schriftlich und mündlich)

### 2.4.1 Einwände allgemein

#### Novartis:

„Bei den vorliegenden Ergebnissen aus der APPOINT- und APPEX Studie handelt es sich um einen nicht-randomisierten Vergleich von Iptacopan mit Ravulizumab und Eculizumab bei nicht vorbehandelten Patienten. Analog zur üblichen AbD-Methodik wurde auch hier ein nicht-randomisierter Vergleich mittels Propensity Score Weighting vorgenommen. [...] Allerdings lagen hier für die Zahl der Patienten mit Transfusionen Ergebnisse vor, deren große Effektgröße zugunsten von Iptacopan nicht allein durch Unsicherheiten im Kontext der methodischen Einschränkungen erklärbar ist. [...] Aus Sicht von Novartis stellt dieses Ergebnis bereits eine ausreichende Grundlage für die Ableitung eines quantifizierten Zusatznutzens für Iptacopan gegenüber Ravulizumab und Eculizumab bei nicht vorbehandelten Patienten dar.

Da bereits für den Vergleich in der APPOINT- und APPEX Studie die etablierte AbD Methodik angewendet wurde bleibt aus Sicht von Novartis unklar ob und inwieweit das Implementieren einer AbD mögliche Limitationen der APPOINT- und APPEX-Studie adressieren und reduzieren könnte. Dem gegenüber stehen hohe Aufwände auf Seiten von Patienten und Ärzten.

[...] Novartis [hat] von der EMA die Auflage erhalten, eine Post-Autorisations-Sicherheitsstudie (PASS) durchzuführen. Um diesen Anforderungen gerecht zu werden, arbeitet Novartis eng mit dem IPIG-Register zusammen. [...] Dazu ist es entscheidend, dass möglichst viele Patienten, die Iptacopan erhalten, in das IPIG-Register aufgenommen werden, um ausreichend Daten zur Erfüllung der Auflagen zu sammeln. [...] Novartis ist daran interessiert, im Rahmen des Fachaustauschs im Dialog mit den Registerbetreibern und den beteiligten pU zu evaluieren, ob und inwieweit diese Hürden ausgeräumt werden können, um das IPIG-Register zu einer tatsächlich geeigneten Datenquelle für eine AbD im IPIG-Register zu machen.

[...] Für den Fall, dass im IPIG-Register weiterhin keine vergleichenden Analysen möglich sind, wird im IQWiG-Konzept auch die Durchführung einer spezifisch für die zur Sprache stehende AbD aufzusetzenden, international angelegten Datenplattform als studienindividuelle Datenerhebung (im Folgenden kurz Zweitregister) diskutiert. [...]

Aufwand für Patienten: [...] Nach Ansicht von Novartis wäre es nur schwer vermittelbar, dass Patienten, zum Teil aus dem Ausland, einer zweiten Erhebung der weitestgehend identischen Daten einschließlich größtenteils identischer Fragebögen für eine AbD in Deutschland zustimmen sollen. Novartis hat Bedenken, dass dies zu einer verringerten Akzeptanz und Teilnahmequote im Zweitregister führen könnte und negative Effekte auf die Vollständigkeit/Qualität der eingegebenen Daten haben könnte. Durch eine ggf. entstehende, patientenschädliche Konkurrenzsituation könnte sich dieser Effekt auch negativ auf das IPIG-Register auswirken. [...]

Aufwand für Studienzentren: [...] Die Teilnahme am IPIG-Register ist für Studienzentren bereits mit einem beträchtlichen Aufwand verbunden. Es wird für die Studienzentren und das Studienpersonal schwer zu akzeptieren sein, dass eine Verdoppelung des Aufwands allein aufgrund etwaiger Limitationen des IPIG unumgänglich ist. Novartis hat Bedenken, dass ein großer Teil der IPIG-Zentren die Teilnahme an einem Zweitregister daher ablehnen würde. Es ist zudem nicht zu erwarten, dass dies durch eine Rekrutierung von bisherigen nicht-IPIG-Zentren in das Zweitregister ausgeglichen werden könnte. Zum einen sind die IPIG-Zentren sowohl in Deutschland als auch international die bedeutendsten PNH-Zentren und behandeln einen Großteil der Patienten. Zum anderen ist der vorwiegende Grund anderer behandelnder Ärzte, nicht am IPIG teilzunehmen, der mit dem Register einhergehende beträchtliche Aufwand. Dieser ist aber erwartbar im Zweitregister nicht geringer. In Deutschland könnte die Konsequenz einer Nicht-Teilnahme von IPIG-Zentren sein, dass die mit dem AbD-Beschluss

einhergehende Verordnungseinschränkung faktisch für viele Patienten in einem Verordnungsausschluss resultiert und die Versorgung deutlich einschränkt. [...]

Doppelte Honorierung: [...] Eine doppelte Honorierung des Aufwands zur Dokumentation des gleichen Patienten sowohl in IPIG als auch im Zweitregister könnte [...] aus Sicht von Novartis aus Compliance Gründen bedenklich sein. Denn dies könnte als Einflussnahme auf das Verordnungsverhalten der Ärzte gegenüber Therapiealternativen, die nicht zVT in der AbD sind, verstanden werden. Das ist insbesondere dann der Fall, wenn bei Nicht-Teilnahme am Zweitregister eine Beschränkung der Versorgungsbefugnis greift.

Verhältnismäßigkeit: Da die Forderung der Durchführung einer AbD als Zweitregister einen Eingriff in die Rechte des pharmazeutischen Unternehmers darstellt, muss diese immer auch das verfassungsrechtliche Übermaßverbot einhalten, Belastung des pU und potenzieller Ertrag müssen also in einem angemessenen Verhältnis stehen. Diese Grenze könnte mit der Forderung eines internationalen Zweitregisters aus den oben genannten Gründen überschritten werden.“

#### **IPIG-Register / DGHO / AA-BMF Register:**

„Das IPIG Register ist [...] ist ein neu aufgestelltes und geplant weltweit agierendes Register für Patient\*innen mit PNH. Die Initiierung teilnehmender Zentren (in Deutschland sieben) wird schrittweise erfolgen und durch im weiteren Verlauf vorgegebene „Initiierungswellen“ wird zunächst kein weiteres Deutsches Zentrum initiiert werden. Dadurch ist der Zugang zum IPIG Register bis dato nur über die bereits eröffneten Zentren möglich. Darüber hinaus hindern datenschutzrechtliche, vertraglich festgelegte Vorgaben (entstanden durch die Teilnahme unterschiedlicher Pharmazeutischer Unternehmen am IPIG Register mit so genannten spezifischen Datensilos) unmittelbare komparative Analysen [...]. Die Angemahnte „nicht Nachvollziehbarkeit“ des IPIG Registers [...] und die „Verhinderung der Durchführbarkeit durch die Herangehensweise des Registers“ entstehen aus der Beteiligung zahlreicher pU und sind durch strikte Vertragsgestaltungen leider nicht abänderbar. Die wissenschaftliche Unabhängigkeit des IPIG Register ist selbstverständlich dennoch gewährleistet, da die Register Komitees Zugang zu den Datenerhebungen haben und die Silodaten jeweils lediglich zeitlich begrenzt nicht zu komparativen Analysen verfügbar sind. Auch werden [...] Patient\*innen erfasst, die nicht primär an den IPIG Zentren behandelt werden, da zahlreiche Patient\*innen heimatnah behandelt werden, sich aber in regelmäßigen Abständen in den Zentren vorstellen und dabei auch erfasst werden.

[...] Eine spezifisch für die vorliegende AbD aufzusetzende, international angelegte Datenplattform [...] würde eine Doppeldokumentation erfordern. Diese Aufwand wäre für die beteiligten Zentren unverhältnismäßig [...] und für Patient\*innen nicht nachvollziehbar“

#### **IPIG-Register:**

„The IPIG Board has determined that such a study would not be feasible using the resources of the Registry. It would require comparing data from two separate data silos and requesting release of data from a competitor to Novartis, something we are unable to do under the terms of agreement of the Registry. As such, the IPIG Registry is not able to assist in providing these comparative data.“

#### **Alexion:**

„Das IPIG-Register ist methodisch nicht für vergleichende Analysen zwischen unterschiedlichen medikamentösen Behandlungen angelegt.

[...] [Bezüglich] eine[r] spezifisch für die vorliegende AbD aufzusetzende, international angelegte Datenplattform (studienindividuelle Datenerhebung) [...] stellt Alexion fest, dass [...] mögliche Herausforderungen in Bezug auf die Organisation und Koordination zu beachten sind. Zudem herrscht eine Unklarheit wie eine derartige Datenplattform strukturiert sein soll. Alexion empfiehlt, sicherzustellen, dass die Anforderungen praktisch durchsetzbar sind und in

ihrer Zweckmäßigkeit angemessen sind. Es kann zu Verzerrungen und Dopplungen in der Datenaufnahme des Register und der zusätzlichen Datenplattform kommen.“

### **Roche:**

„Das IPIG-Register ist als globales Register angelegt [...]. Dies erhöht die Umsetzbarkeit der AbD, ausreichende Daten für die vorliegende Fragestellung [...] zu erhalten. [...] [D]ie Finanzierung [ist] gesichert und die Erfassung der erforderlichen Daten in ausreichender Qualität langfristig möglich. Aus diesem Grund lehnt Roche diesen Alternativvorschlag [...], eine spezifisch für die vorliegende AbD aufzusetzende Datenplattform zu schaffen, ab.“

### **Bewertung des G-BA:**

Aus Sicht des G-BA wird die Generierung anwendungsbegleitender Daten, die die bestehende Evidenzgrundlage hinreichend und für den Zweck der Nutzenbewertung verbessern, als nicht umsetzbar erachtet. Dies ist durch folgende Aspekte begründet:

Mit dem IPIG-Register liegt grundsätzlich eine geeignete Datenquelle für die Durchführung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung vor. In dieses Register werden Patientinnen und Patienten mit jeglicher PNH-Therapie eingeschlossen, es werden u.a. patientenberichtete Endpunkte dokumentiert und durch die globale Ausrichtung ist von einer ausreichenden Rekrutierung auszugehen. Auch im Fachaustausch wurde deutlich, dass das IPIG-Register die im IQWiG-Konzept aufgeführten Daten, welche in der anwendungsbegleitenden Datenerhebung erhoben werden sollten, bereits erfasst.

Das IPIG-Register unterliegt jedoch mehreren Limitationen in Bezug auf seine Governance-Strukturen.

Das IPIG-Register ist nicht dazu konzipiert, die aufwendig erhobenen Daten für vergleichende Analysen verfügbar zu machen. Dies ist durch die festgelegten Vertraulichkeitsvereinbarungen und die Struktur des Registers (bestehend aus Kerndatensatz und substanzspezifischen Datensilos) begründet. Verschiedene pharmazeutische Unternehmen sind Teil der aufsichtshabenden Gremien des Registers, wodurch die wissenschaftliche Unabhängigkeit zum Teil eingeschränkt ist. Jedes pharmazeutische Unternehmen hat ein 18-monatiges Exklusivitätsrecht an den Daten, die in seinem substanzspezifischen Datensilo erhoben werden. Iptacopan und die Komparatoren Eculizumab und Ravulizumab werden von verschiedenen pharmazeutischen Unternehmen vertrieben, sodass der pharmazeutische Unternehmer von Iptacopan keinen Zugriff auf die Datensilos der Komparatoren hat. Die Datensilos unterscheiden sich auch u.a. in den erhobenen Endpunkten, welche zusätzlich zum Kerndatensatz spezifisch für jeden Wirkstoff definiert und erfasst werden. Nach Ablauf der 18 Monate gehen die gesammelten Daten aus den Datensilos teilweise in den Kerndatensatz über. Vergleichende Analysen wären entsprechend der Ausführungen im Fachaustausch ausschließlich basierend auf den bereitgestellten, aggregierten Berichten der einzelnen Datensilos möglich, da auch aus dem Kerndatensatz keine vergleichenden Auswertungen durchgeführt werden können. Für die sachgerechte Durchführung und Auswertung einer anwendungsbegleitende Datenerhebung durch den pharmazeutischen Unternehmer ist die Bereitstellung ausschließlich aggregierter Daten nicht ausreichend, sondern es sind Daten auf patientenindividueller Ebene erforderlich. Dies ist aufgrund der aktuellen Registerstruktur nicht möglich.

Aufgrund dieser Registerstruktur und den strikten Vertraulichkeitsvereinbarungen wäre eine spezifisch für die anwendungsbegleitende Datenerhebung aufzusetzende Datenplattform (studienindividuelle Datenerhebung) die einzige Möglichkeit, die anwendungsbegleitende Datenerhebung (inklusive komparativer Analysen für die Nutzenbewertung) zu realisieren. Der Aufbau einer Parallelstruktur zu einem grundsätzlich gut geeigneten Register mit einer

umfassenden Endpunkterhebung wird aufgrund der Umstände des Einzelfalles vom G-BA nicht als verhältnismäßig erachtet.

In der Gesamtschau wird im vorliegenden Fall die Generierung anwendungsbegleitender Daten, die die bestehende Evidenzgrundlage hinreichend und für den Zweck der Nutzenbewertung verbessern, als nicht umsetzbar erachtet.

Daher stellt der G-BA die Beratung zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen für den Wirkstoff Iptacopan in der Behandlung von therapie-naiven Erwachsenen mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie, die eine hämolytische Anämie aufweisen, ein.

#### **2.4.2 Einwände zur Fragestellung (PICO-Schema)**

*Zum Outcome:*

##### **BfArM:**

„[Im Konzept wird ausgeführt, dass beim Outcome Durchbruchhämolyse eine Verminderung des Hb-Werts verknüpft mit einer Erhöhung des LDH-Werts als nicht patientenrelevant angesehen wird. Vielmehr ist das Auftreten der damit verbundenen Symptome relevant.] Diese Sichtweise wird von der Zulassungsbehörde nicht gänzlich geteilt.

In der APPOINT-PNH Studie wurde die folgende Definition von Durchbruchhämolyse angewandt: „Clinical breakthrough haemolysis (BTH) was defined in the protocol as meeting either of the two clinical criteria [...], in the presence of laboratory evidence of IVH (LDH level).“ [...]

- Clinical criteria:
  - Haemoglobin level (Decrease = 2 g/dL) compared to the latest assessment, or within 15 days
  - signs or symptoms (Gross haemoglobinuria, painful crisis, dysphagia [...])
- Laboratory criteria:
  - LDH level (> 1.5-times ULN and increased as compared to the last 2 assessments)

Aus Sicht der Zulassungsbehörde kann das [...] Outcome „Durchbruchhämolyse“ nicht allein durch das Vorliegen von dafür typischen Symptomen wie zum Beispiel Hämoglobinurie oder Dysphagie definiert werden. Ein Abfall des Hb-Wertes um  $\geq 2$  g/dL innerhalb von 15 Tagen wird zudem als klinisch relevant erachtet; allerdings muss eine Hb-Bestimmung nicht zwingend Bestandteil der Definition des Outcomes „Durchbruchhämolyse“ sein.

Die Definition des Outcomes „Durchbruchhämolyse“ sollte neben dem Vorliegen von für eine Durchbruchhämolyse typischen klinischen Zeichen [...] oder von klinischen Zeichen, die auf einen Hb-Abfall hindeuten (Schwäche, Müdigkeit, Luftnot) einen erhöhten LDH-Wert beinhalten. Dabei wird das [...] genannte Kriterium nicht anwendbar sein, da die Datenerhebung wahrscheinlich nicht mehrere zeitnahe Messungen von LDH umfassen wird.“

##### **IPIG-Register / DGHO / AA-BMF Register:**

„Der Endpunkt Durchbruchhämolyse [BTH] ohne Komponenten in Form von Laborparametern ist faktisch nicht operationalisierbar [...]. Die Vorständige Erfassung von BTH „Einzelsymptomen“ [...] ist weder validiert noch wurde dies bisher strukturiert durchgeführt, es existiert darüber hinaus keine eindeutig, international anerkannte Definition einer klinisch relevanten Durchbruchhämolyse [...]“

### **Alexion:**

„Aus Sicht von Alexion ist der Transfusionsbedarf zusätzlich ein entscheidender Parameter, der die Krankheitslast der Patientinnen und Patienten in der Indikation PNH widerspiegelt. Neben der Fatigue wirkt er sich negativ auf die Alltagsaktivitäten und letztendlich auf die Lebensqualität der Betroffenen aus [und] [...] wird in der aktuellen PNH Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) als zentraler Parameter, [...] erwähnt. Er ist ein ebenso aussagekräftiger Parameter wie die Transfusionsvermeidung, denn er dient zur Beurteilung, ob eine Patientin und ein Patient auf die Therapie anspricht. Dementsprechend sollte aus Sicht von Alexion der Parameter Transfusionsbedarf als Endpunkt in das PICO Schema der AbD aufgenommen werden.“

[...] Durchbruchhämolysen (BTH) sind in der PNH ein essenzieller Endpunkt, da sie schwerwiegende Komplikationen in der Therapie darstellen und je nach Schweregrad lebensbedrohlich sein können. [...] Hier kann es zu verschiedenen Symptomen kommen. Die generelle Symptomatik zeigt sich mit Fatigue, Hämoglobinurie, abdominelle Schmerzen, Kurzatmigkeit (Dyspnoe) oder Anämie. Dabei kommt einem erhöhten Thromboserisiko die größte Bedeutung zu, da dieses mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert ist und die Einleitung von Notfallmaßnahmen erfordert. [...] Es besteht eine Diskrepanz in der Definition der Durchbruchhämolyse zwischen dem IQWiG-Konzept und anderen üblichen Definitionen. [...] Durchbruchhämolysen werden klinisch standardmäßig über Laborparameter definiert [...]. Aus Sicht von Alexion muss für die Operationalisierung des Endpunkts BTH ein einheitlicher, klinisch akzeptierter Standard definiert werden, der allerdings nicht ohne Laborparameter auskommt. Die Laborparameter zeigen den Durchbruch der IVH an und sind daher ausschlaggebend für die Diagnose der Ärztin und Arzt.

Zudem sollte die Schwere der Durchbruchhämolyse erfasst werden. Die Schwere einer Durchbruchhämolyse unterscheidet sich zwischen proximalen und terminalen Komplementinhibitoren. Die proximale Blockade von C3 [...] führt zu einer größeren Erholung der PNH-Erythrozytenpopulation (Erythrozyten ohne komplementinhibierende Oberflächenproteine) als bei einer C5-Blockade [...], sodass es bei einer unvollständigen C3-Blockade zu einer massiven Hämolyse der PNH-Population kommen kann. Im Gegensatz dazu ist die PNH-Population unter einer C5-Blockade kleiner und damit die Schwere der Hämolyse geringer. Dementsprechend empfiehlt Alexion, dass ein einheitliches Verständnis der Durchbruchhämolyse eingeführt wird und weißt darauf hin, dass hierbei ein Einbezug von etablierten Laborparametern notwendig ist.“

### **Bewertung des G-BA:**

Aus Sicht des G-BA wird die Generierung anwendungsbegleitender Daten, die die bestehende Evidenzgrundlage hinreichend und für den Zweck der Nutzenbewertung verbessern, als nicht umsetzbar erachtet. Dies ist durch folgende Aspekte begründet:

Mit dem IPIG-Register liegt grundsätzlich eine geeignete Datenquelle für die Durchführung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung vor. In dieses Register werden Patientinnen und Patienten mit jeglicher PNH-Therapie eingeschlossen, es werden u.a. patientenberichtete Endpunkte dokumentiert und durch die globale Ausrichtung ist von einer ausreichenden Rekrutierung auszugehen. Auch im Fachaustausch wurde deutlich, dass das IPIG-Register die im IQWiG-Konzept aufgeführten Daten, welche in der anwendungsbegleitenden Datenerhebung erhoben werden sollten, bereits erfasst.

Das IPIG-Register unterliegt jedoch mehreren Limitationen in Bezug auf seine Governance-Strukturen.

Das IPIG-Register ist nicht dazu konzipiert, die aufwendig erhobenen Daten für vergleichende Analysen verfügbar zu machen. Dies ist durch die festgelegten Vertraulichkeitsvereinbarungen und die Struktur des Registers (bestehend aus Kerndatensatz und substanzspezifischen

Datensilos) begründet. Verschiedene pharmazeutische Unternehmen sind Teil der aufsichtshabenden Gremien des Registers, wodurch die wissenschaftliche Unabhängigkeit zum Teil eingeschränkt ist. Jedes pharmazeutische Unternehmen hat ein 18-monatiges Exklusivitätsrecht an den Daten, die in seinem substanzspezifischen Datensilo erhoben werden. Iptacopan und die Komparatoren Eculizumab und Ravulizumab werden von verschiedenen pharmazeutischen Unternehmen vertrieben, sodass der pharmazeutische Unternehmer von Iptacopan keinen Zugriff auf die Datensilos der Komparatoren hat. Die Datensilos unterscheiden sich auch u.a. in den erhobenen Endpunkten, welche zusätzlich zum Kerndatensatz spezifisch für jeden Wirkstoff definiert und erfasst werden. Nach Ablauf der 18 Monate gehen die gesammelten Daten aus den Datensilos teilweise in den Kerndatensatz über. Vergleichende Analysen wären entsprechend der Ausführungen im Fachaustausch ausschließlich basierend auf den bereitgestellten, aggregierten Berichten der einzelnen Datensilos möglich, da auch aus dem Kerndatensatz keine vergleichenden Auswertungen durchgeführt werden können. Für die sachgerechte Durchführung und Auswertung einer anwendungsbegleitende Datenerhebung durch den pharmazeutischen Unternehmer ist die Bereitstellung ausschließlich aggregierter Daten nicht ausreichend, sondern es sind Daten auf patientenindividueller Ebene erforderlich. Dies ist aufgrund der aktuellen Registerstruktur nicht möglich.

Aufgrund dieser Registerstruktur und den strikten Vertraulichkeitsvereinbarungen wäre eine spezifisch für die anwendungsbegleitende Datenerhebung aufzusetzende Datenplattform (studienindividuelle Datenerhebung) die einzige Möglichkeit, die anwendungsbegleitende Datenerhebung (inklusive komparativer Analysen für die Nutzenbewertung) zu realisieren. Der Aufbau einer Parallelstruktur zu einem grundsätzlich gut geeigneten Register mit einer umfassenden Endpunkterhebung wird aufgrund der Umstände des Einzelfalles vom G-BA nicht als verhältnismäßig erachtet.

In der Gesamtschau wird im vorliegenden Fall die Generierung anwendungsbegleitender Daten, die die bestehende Evidenzgrundlage hinreichend und für den Zweck der Nutzenbewertung verbessern, als nicht umsetzbar erachtet.

Daher stellt der G-BA die Beratung zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen für den Wirkstoff Iptacopan in der Behandlung von therapienaiven Erwachsenen mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie, die eine hämolytische Anämie aufweisen, ein.

### **2.4.3 Einwände zur Art und Methodik der Datenerhebung**

#### **IPIG-Register / DGHO / AA-BMF Register:**

„Das AA-BMF Register eignet sich [...] nicht für die anwendungsbegleitende Datenerhebung.

[...] Die Sicherstellung der Datenrichtigkeit im IPIG Register [...] ist [...] gegeben, da die Daten an den Jeweiligen Zentren [...] durch Studienzentralen erfasst und CROs auditiert werden. [...] Die Audits sind vertraglich geregelt [...].“

#### **AA-BMF-Register:**

„[E]s [handelt] sich um eine ultra-seltenen Erkrankung (Inzidenz ca. 2 Neuerkrankungen/1 Mio EW/a) die sich (meist) primär hämolytisch manifestiert und nur in einem deutlich geringeren Anteil in Kombination mit einem Knochenmarksversagenssyndrom wie z.B. einer Aplastischen Anämie (AA) als AA/PNH-Syndrom auftritt. Da unsere AABMF-Register [...] sich primär auf die Knochenmarksversagenssyndrome konzentriert, finden sich darin nur eine Minderheit Teil von Patienten mit einer PNH. [...] [S]tand 16.9.2024) [...] [sind] 336 Patienten mit AA-BMF [...] [geführt], davon sind aber nur 14 Patienten mit (rein hämolytischer) PNH und 16 Pat. mit AA/PNH overlap Syndrom, d.h. übergeordnet 30 Patienten in der von Ihnen angesprochene Indikation PNH enthalten.“

### **Alexion:**

„[Es] sind im Falle von AbD [...] die methodischen Vorgaben im Einzelfall auf ihre Realisierbarkeit zu prüfen, denn das geforderte Maß der kontrollierten Studiendurchführung im Vorbild klinischer Studien geht weit über die übliche Praxis von Versorgungsstudien hinaus. Die betrifft insbesondere die sehr hohen Anforderungen an eine Confounder-Adjustierung.“

### **Bewertung des G-BA:**

Aus Sicht des G-BA wird die Generierung anwendungsbegleitender Daten, die die bestehende Evidenzgrundlage hinreichend und für den Zweck der Nutzenbewertung verbessern, als nicht umsetzbar erachtet. Dies ist durch folgende Aspekte begründet:

Mit dem IPIG-Register liegt grundsätzlich eine geeignete Datenquelle für die Durchführung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung vor. In dieses Register werden Patientinnen und Patienten mit jeglicher PNH-Therapie eingeschlossen, es werden u.a. patientenberichtete Endpunkte dokumentiert und durch die globale Ausrichtung ist von einer ausreichenden Rekrutierung auszugehen. Auch im Fachaustausch wurde deutlich, dass das IPIG-Register die im IQWiG-Konzept aufgeführten Daten, welche in der anwendungsbegleitenden Datenerhebung erhoben werden sollten, bereits erfasst.

Das IPIG-Register unterliegt jedoch mehreren Limitationen in Bezug auf seine Governance-Strukturen.

Das IPIG-Register ist nicht dazu konzipiert, die aufwendig erhobenen Daten für vergleichende Analysen verfügbar zu machen. Dies ist durch die festgelegten Vertraulichkeitsvereinbarungen und die Struktur des Registers (bestehend aus Kerndatensatz und substanzspezifischen Datensilos) begründet. Verschiedene pharmazeutische Unternehmen sind Teil der aufsichtshabenden Gremien des Registers, wodurch die wissenschaftliche Unabhängigkeit zum Teil eingeschränkt ist. Jedes pharmazeutische Unternehmen hat ein 18-monatiges Exklusivitätsrecht an den Daten, die in seinem substanzspezifischen Datensilo erhoben werden. Iptacopan und die Komparatoren Eculizumab und Ravulizumab werden von verschiedenen pharmazeutischen Unternehmen vertrieben, sodass der pharmazeutische Unternehmer von Iptacopan keinen Zugriff auf die Datensilos der Komparatoren hat. Die Datensilos unterscheiden sich auch u.a. in den erhobenen Endpunkten, welche zusätzlich zum Kerndatensatz spezifisch für jeden Wirkstoff definiert und erfasst werden. Nach Ablauf der 18 Monate gehen die gesammelten Daten aus den Datensilos teilweise in den Kerndatensatz über. Vergleichende Analysen wären entsprechend der Ausführungen im Fachaustausch ausschließlich basierend auf den bereitgestellten, aggregierten Berichten der einzelnen Datensilos möglich, da auch aus dem Kerndatensatz keine vergleichenden Auswertungen durchgeführt werden können. Für die sachgerechte Durchführung und Auswertung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung durch den pharmazeutischen Unternehmer ist die Bereitstellung ausschließlich aggregierter Daten nicht ausreichend, sondern es sind Daten auf patientenindividueller Ebene erforderlich. Dies ist aufgrund der aktuellen Registerstruktur nicht möglich.

Aufgrund dieser Registerstruktur und den strikten Vertraulichkeitsvereinbarungen wäre eine spezifisch für die anwendungsbegleitende Datenerhebung aufzusetzende Datenplattform (studienindividuelle Datenerhebung) die einzige Möglichkeit, die anwendungsbegleitende Datenerhebung (inklusive komparativer Analysen für die Nutzenbewertung) zu realisieren. Der Aufbau einer Parallelstruktur zu einem grundsätzlich gut geeigneten Register mit einer umfassenden Endpunkterhebung wird aufgrund der Umstände des Einzelfalles vom G-BA nicht als verhältnismäßig erachtet.

In der Gesamtschau wird im vorliegenden Fall die Generierung anwendungsbegleitender Daten, die die bestehende Evidenzgrundlage hinreichend und für den Zweck der Nutzenbewertung verbessern, als nicht umsetzbar erachtet.

Daher stellt der G-BA die Beratung zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen für den Wirkstoff Iptacopan in der Behandlung von therapie-naiven Erwachsenen mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie, die eine hämolytische Anämie aufweisen, ein.

#### **2.4.4 Einwände zu Dauer und dem Umfang der Datenerhebung**

##### **Novartis:**

„Aus Sicht von Novartis ist [...] die Vorgehensweise des IQWiG zur Berechnung des notwendigen Stichprobenumfangs anhand der Durchbruchhämolysen [...] nicht ideal, wenn zugleich betont wird, dass lediglich die damit verbundenen Symptome patientenrelevant seien. [...] Eine Betrachtung der Symptome einer Durchbruchhämolysen isoliert, d.h. unberücksichtigt des LDH ändert die Annahmen der Fallzahlschätzung hinsichtlich der Ereignisanteile grundlegend. Die isolierte Erfassung dieser Ereignisse eignet sich als Endpunkt aber nicht, da PNH-Patienten schon zu Baseline fast ausnahmslos Symptome aufweisen. [...]

Verteilung der Patienten auf Iptacopan und Kontrollarm: [...] Im Gegensatz zu anderen Therapien, für die eine AbD beauftragt wurde, ist für Iptacopan in der Population der nicht vorbehandelten Patienten nicht mit einer wesentlichen Verdrängung der etablierten C5-Inhibitoren Ravulizumab und Eculizumab zu rechnen. Bisher wurde nach Wissen von Novartis in Deutschland kein nicht-vorbehandelter Patient mit Iptacopan behandelt. [...] Auch in Gesprächen mit Experten zeigt sich, dass der Stellenwert von Iptacopan vor allem bei vorbehandelten Patienten gesehen wird. Daher wäre aus Sicht von Novartis ein Verhältnis von 1:1 bereits äußerst optimistisch. Novartis schlägt daher vor, mit den Verhältnissen 1:1, 1:3, 1:5, 1:10 und 1:20 zu rechnen, um eine realistische Bandbreite an möglichen Stichprobenumfängen zu erhalten. [...]

Herleitung der Patientenzahlen auf Grundlage der Inzidenz: [...] Aus Sicht von Novartis ist [...] im Sinne des „New User Design“ für die Abschätzung der Machbarkeit der AbD wichtiger, wie viele Patienten pro Jahr neu mit PNH diagnostiziert werden und erstmalig eine Therapie beginnen. [...] Diese Frage kann bestmöglich mit einer Kalkulation auf Grundlage der Inzidenz der PNH beantwortet werden. [...] [Es] wird eine Herleitung der Inzidenz auf Grundlage der Angaben im Iptacopan-Dossier skizziert: [...] Insgesamt ergibt sich eine Spanne von 82-88 Patienten pro Jahr in Deutschland, die für eine Teilnahme an der AbD geeignet wären.

Bei der Spanne der Patienten gilt es dabei zu beachten, dass eine Inzidenz nicht zwangsläufig eine Behandlung nach sich zieht. [...]

Insgesamt bestärkt diese Berechnung die Schlussfolgerung des IQWiG, dass für die Durchführbarkeit der AbD eine internationale Rekrutierung notwendig wäre. [...]

Trimmingverluste: Dem [Trimmingverlust von ca. 25 %] stimmt Novartis zu. Aus Sicht von Novartis ist diese weitere Einschränkung der Population (bei einer Schätzung von 82-88 inzidenten Patienten auf dann 62-66 Patienten) bei der Einschätzung der Machbarkeit der AbD zu beachten.

Internationale Rekrutierung: Die Erstattungssituation ist ein maßgebliches Kriterium für die Durchführbarkeit der AbD im internationalen Raum, da eine ungleiche Erstattung von Iptacopan und dem Komparator der geforderten Positivität widerspricht. In Deutschland ist Iptacopan seit der Markteinführung grundsätzlich im gesamten Teilanwendungsgebiet verfügbar und wird auch für nicht vorbehandelte Patienten durch die Gesetzliche Krankenversicherung (GKV) erstattet. Es ist zu beachten, dass dies außerhalb von Deutschland bisher nur in den USA, UK und Belgien der Fall ist. [...] Zusammen mit dem für die Zentren bei einer Teilnahme an der AbD entstehenden Aufwand, scheint es fraglich, wie viele Patienten tatsächlich international und ohne das Instrument der Versorgungsbeschränkung auf Registerteilnehmer rekrutiert werden könnten. Dies kann eine große Hürde für die AbD

darstellen, da, um die vom IQWiG genannten benötigten Stichprobengrößen (im Szenario 1:5 z.B. bis zu 3438) zu erreichen, bei ca. 64 inzidenten Patienten pro Jahr in Deutschland voraussichtlich ein großer Teil der Patienten im Ausland rekrutiert werden müsste.“

#### **IPIG-Register / DGHO / AA-BMF Register:**

„[D]ie Stichprobengröße [wäre] nicht erreichbar, die Dauer der AbD wäre damit – so keine internationale Datenerfassung erfolgt – unvorhersehbar.“

#### **Alexion:**

„[...] Dies entspricht einer Inzidenz von 2,8 bis 7,4 Fällen pro einer Million Einwohner. Demnach ist auch diese Zahl deutlich kleiner und es ist fraglich, ob die benötigte Stichprobengröße durch die Einbindung internationaler Zentren überhaupt erreicht werden kann [...]“

#### **Roche:**

„In einer retrospektiven Analyse von Terriou et al. (2023) zum [...] Internationalen PNH-Register, welches seit 2007 [...] weltweit einschließt, [...] ergibt sich, dass über den gesamten Rekrutierungszeitraum [...] (etwa 179 Monate), pro Monat 3,29 PNH-Patienten dokumentiert wurden, die behandlungsnaiv und aufgrund einer hohen Krankheitsaktivität auch behandlungsbedürftig waren. Legt man dies zugrunde, so ergibt sich eine geschätzte Rekrutierungszeit von 102,13 Monaten bzw. 8,51 Jahren bei 336 Patienten und 1044,98 Monaten bzw. 87,08 Jahren bei 3438 Patienten.“

Ein weiterer zu berücksichtigender Faktor ist die Entwicklung der Therapielandschaft seit Aufsetzen des Registers. [...] [Es] ist davon auszugehen, dass durch die Zulassung verschiedener medikamentöser Therapien, die Rekrutierungszeit von therapienaiven Erwachsenen mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen, zusätzlich verlängert wird.

Aus Sicht von Roche ist es somit unwahrscheinlich die benötigte Fallzahl in einer adäquaten Zeit zu erreichen.“

#### **Bewertung des G-BA:**

Aus Sicht des G-BA wird die Generierung anwendungsbegleitender Daten, die die bestehende Evidenzgrundlage hinreichend und für den Zweck der Nutzenbewertung verbessern, als nicht umsetzbar erachtet. Dies ist durch folgende Aspekte begründet:

Mit dem IPIG-Register liegt grundsätzlich eine geeignete Datenquelle für die Durchführung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung vor. In dieses Register werden Patientinnen und Patienten mit jeglicher PNH-Therapie eingeschlossen, es werden u.a. patientenberichtete Endpunkte dokumentiert und durch die globale Ausrichtung ist von einer ausreichenden Rekrutierung auszugehen. Auch im Fachaustausch wurde deutlich, dass das IPIG-Register die im IQWiG-Konzept aufgeführten Daten, welche in der anwendungsbegleitenden Datenerhebung erhoben werden sollten, bereits erfasst.

Das IPIG-Register unterliegt jedoch mehreren Limitationen in Bezug auf seine Governance-Strukturen.

Das IPIG-Register ist nicht dazu konzipiert, die aufwendig erhobenen Daten für vergleichende Analysen verfügbar zu machen. Dies ist durch die festgelegten Vertraulichkeitsvereinbarungen und die Struktur des Registers (bestehend aus Kerndatensatz und substanzspezifischen Datensilos) begründet. Verschiedene pharmazeutische Unternehmen sind Teil der aufsichtshabenden Gremien des Registers, wodurch die wissenschaftliche Unabhängigkeit zum Teil eingeschränkt ist. Jedes pharmazeutische Unternehmen hat ein 18-monatiges Exklusivitätsrecht an den Daten, die in seinem substanzspezifischen Datensilo erhoben werden. Iptacopan und die Komparatoren Eculizumab und Ravulizumab werden von

verschiedenen pharmazeutischen Unternehmen vertrieben, sodass der pharmazeutische Unternehmer von Iptacopan keinen Zugriff auf die Datensilos der Komparatoren hat. Die Datensilos unterscheiden sich auch u.a. in den erhobenen Endpunkten, welche zusätzlich zum Kerndatensatz spezifisch für jeden Wirkstoff definiert und erfasst werden. Nach Ablauf der 18 Monate gehen die gesammelten Daten aus den Datensilos teilweise in den Kerndatensatz über. Vergleichende Analysen wären entsprechend der Ausführungen im Fachaustausch ausschließlich basierend auf den bereitgestellten, aggregierten Berichten der einzelnen Datensilos möglich, da auch aus dem Kerndatensatz keine vergleichenden Auswertungen durchgeführt werden können. Für die sachgerechte Durchführung und Auswertung einer anwendungsbegleitende Datenerhebung durch den pharmazeutischen Unternehmer ist die Bereitstellung ausschließlich aggregierter Daten nicht ausreichend, sondern es sind Daten auf patientenindividueller Ebene erforderlich. Dies ist aufgrund der aktuellen Registerstruktur nicht möglich.

Aufgrund dieser Registerstruktur und den strikten Vertraulichkeitsvereinbarungen wäre eine spezifisch für die anwendungsbegleitende Datenerhebung aufzusetzende Datenplattform (studienindividuelle Datenerhebung) die einzige Möglichkeit, die anwendungsbegleitende Datenerhebung (inklusive komparativer Analysen für die Nutzenbewertung) zu realisieren. Der Aufbau einer Parallelstruktur zu einem grundsätzlich gut geeigneten Register mit einer umfassenden Endpunkterhebung wird aufgrund der Umstände des Einzelfalles vom G-BA nicht als verhältnismäßig erachtet.

In der Gesamtschau wird im vorliegenden Fall die Generierung anwendungsbegleitender Daten, die die bestehende Evidenzgrundlage hinreichend und für den Zweck der Nutzenbewertung verbessern, als nicht umsetzbar erachtet.

Daher stellt der G-BA die Beratung zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen für den Wirkstoff Iptacopan in der Behandlung von therapienaiven Erwachsenen mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie, die eine hämolytische Anämie aufweisen, ein.

## **D. Einstellung des Beratungsverfahrens nach § 35a Absatz 3b SGB V**

### **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V kann der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bei den folgenden Arzneimitteln vom pharmazeutischen Unternehmer innerhalb einer angemessenen Frist die Vorlage anwendungsbegleitender Datenerhebungen und Auswertungen zum Zweck der Nutzenbewertung fordern:

1. bei Arzneimitteln, deren Inverkehrbringen nach dem Verfahren des Artikels 14 Absatz 8 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur (ABl. L 136 vom 30.4.2004, S. 1), die zuletzt durch die Verordnung 162 Verfahrensordnung Stand: 16. Dezember 2020 (EU) 2019/5 (ABl. L 4 vom 7.1.2019, S. 24) geändert worden ist, genehmigt wurde oder für die nach Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 eine Zulassung erteilt wurde, sowie
2. bei Arzneimitteln, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung Nr. 141/2000 zugelassen sind.

### **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Der Wirkstoff Iptacopan wurde am 17. Mai 2024 als ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 für die Behandlung der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie von der europäischen Kommission (EC) zugelassen.

Die erstmalige Listung in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V erfolgte am 1. Juli 2024.

Auf Basis der für die Zulassung berücksichtigten laufenden oder abgeschlossenen Studien zu Iptacopan hat der G-BA insbesondere für die nachfolgend genannten und für die frühe Nutzenbewertung relevanten Gesichtspunkte Evidenzlücken identifiziert, die die Erforderlichkeit einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V für den Wirkstoff Iptacopan begründen:

- Daten zur Beurteilung des langfristigen (Zusatz-)Nutzens und Schadens einer Behandlung mit Iptacopan für die zugelassene Teilpopulation der therapie-naiven Erwachsenen mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie aufweisen;
- Vergleichende Daten einer Behandlung mit Iptacopan gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die zugelassene Teilpopulation der therapie-naiven Erwachsenen mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen

Die Zulassung von Iptacopan basiert auf Daten der pivotalen Phase III-Studien CLNP023C12302 (APPLY-PNH) und CLNP023C12301 (APPOINT-PNH).

Bei der Studie APPLY-PNH wurden mit C5-Antikörper vorbehandelte Patientinnen und Patienten untersucht, daher gehen daraus keine Daten für die gegenständliche Teilpopulation von therapie-naiven Erwachsenen hervor.

Die Studie APPOINT-PNH sowie die unterstützend für die Zulassung herangezogenen Phase II-Studien schlossen auch therapienaive Patientinnen und Patienten ein, jedoch handelt es sich um einarmige bzw. nicht vergleichende Studien.

Im Rahmen der Studienrecherche wurden für therapienaive Erwachsene mit PNH ausschließlich nicht-vergleichende Studien identifiziert. Auf Basis dieser Datenlage ist davon auszugehen, dass keine vergleichenden Daten für eine Behandlung mit Iptacopan gegenüber bestehenden Therapiealternativen für therapienaive Erwachsene mit PNH vorliegen und dass unter Berücksichtigung der derzeitigen Studienplanungen keine Verbesserung der Evidenzlage erwartet werden kann. Daher hielt es der G-BA für erforderlich, durch Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung zu prüfen, inwieweit die Evidenzgrundlage für die Bewertung des Zusatznutzens des vorliegenden Arzneimittels durch die Erhebung von Daten aus der Versorgung verbessert werden kann.

Mit Beschluss vom 1. August 2024 hat der G-BA ein Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V zu dem Wirkstoff Iptacopan eingeleitet.

Zur Vorbereitung des Beschlusses über die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen wurde ein Konzept erstellt. Das Konzept enthält insbesondere Anforderungen an

1. die Art, die Dauer und den Umfang der Datenerhebung,
2. die Fragestellung (PICO-Schema), die Gegenstand der Datenerhebung und von Auswertungen sein soll, einschließlich der zu erfassenden patientenrelevanten Endpunkte,
3. die Methodik der Datenerhebung,
4. die Auswertungen nach § 50 Absatz 2 der Verfo durch den pharmazeutischen Unternehmer.

Der G-BA entscheidet, ob er das Konzept selbst erstellt oder hiermit das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Im vorliegenden Fall hat der G-BA das IQWiG mit der Erstellung des Konzepts beauftragt. Die sachverständigen Stellen nach § 35a Absatz 3b Sätze 7 und 8 SGB V wurden an der Konzepterstellung schriftlich beteiligt. Die Beteiligung erfolgte in der Weise, dass den sachverständigen Stellen schriftlich Gelegenheit gegeben wurde, sich zu den Anforderungen an eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen gemäß dem erstellten Konzept zu äußern. Es wurde darüber hinaus ein Fachaustausch durchgeführt.

Bei der Erstellung des Konzeptes wurden laufende und geplante Datenerhebungen berücksichtigt, insbesondere solche, die sich aus Auflagen oder sonstigen Nebenbestimmungen der Zulassungs- oder Genehmigungsbehörden ergeben.

Die von der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) beauftragte Post-Authorisation Safety Study (PASS) CLNP023C12003 dient der Untersuchung des Sicherheitsrisikos von Iptacopan in der klinischen Routine auf Basis des International PNH Interest Group (IPIG)-Registers. Diese Studie ist nicht-vergleichend angelegt. Auch bei der von der US-amerikanischen Zulassungsbehörde (FDA) beauftragten Registerstudie PMR 4553-1 zur Untersuchung der Langzeitsicherheit ist davon auszugehen, dass diese Studie nicht-vergleichend angelegt ist. Darüber hinaus wurde die laufende Studie CLNP023C1US01 identifiziert, welche mittels Gesundheits-App Daten aus klinischem Versorgungsalltag in den USA sammelt. Auch diese Studie ist nicht geeignet, um die bestehenden Evidenzlücken zu schließen, da kein Vergleich gegenüber den Komparatoren konzipiert wurde sowie wichtige patientenrelevante Endpunkte (z.B. Nebenwirkungen) nicht erhoben werden.

Somit sind die im Rahmen der Konzepterstellung identifizierten weiteren Studien zu Iptacopan für therapienaive Erwachsene nicht geeignet, um die Evidenzlücken der für die frühe Nutzenbewertung relevanten Gesichtspunkte zu schließen.

Von der oben genannten Fragestellung ausgehend hat der G-BA auf der Grundlage des Konzeptes des IQWiG sowie der Beteiligung der sachverständigen Stellen an dem Konzept über die Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen beraten.

Mit dem IPIG-Register liegt grundsätzlich eine geeignete Datenquelle für die Durchführung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung vor. In dieses Register werden Patientinnen und Patienten mit jeglicher PNH-Therapie eingeschlossen, es werden u.a. patientenberichtete Endpunkte dokumentiert und durch die globale Ausrichtung ist von einer ausreichenden Rekrutierung auszugehen. Auch im Fachaustausch wurde deutlich, dass das IPIG-Register die im IQWiG-Konzept aufgeführten Daten, welche in der anwendungsbegleitenden Datenerhebung erhoben werden sollten, bereits erfasst.

Das IPIG-Register unterliegt jedoch mehreren Limitationen in Bezug auf seine Governance-Strukturen.

Das IPIG-Register ist nicht dazu konzipiert, die aufwendig erhobenen Daten für vergleichende Analysen verfügbar zu machen. Dies ist durch die festgelegten Vertraulichkeitsvereinbarungen und die Struktur des Registers (bestehend aus Kerndatensatz und substanzspezifischen Datensilos) begründet. Verschiedene pharmazeutische Unternehmen sind Teil der aufsichtshabenden Gremien des Registers, wodurch die wissenschaftliche Unabhängigkeit zum Teil eingeschränkt ist. Jedes pharmazeutische Unternehmen hat ein 18-monatiges Exklusivitätsrecht an den Daten, die in seinem substanzspezifischen Datensilo erhoben werden. Iptacopan und die Komparatoren Eculizumab und Ravulizumab werden von verschiedenen pharmazeutischen Unternehmen vertrieben, sodass der pharmazeutische Unternehmer von Iptacopan keinen Zugriff auf die Datensilos der Komparatoren hat. Die Datensilos unterscheiden sich auch u.a. in den erhobenen Endpunkten, welche zusätzlich zum Kerndatensatz spezifisch für jeden Wirkstoff definiert und erfasst werden. Nach Ablauf der 18 Monate gehen die gesammelten Daten aus den Datensilos teilweise in den Kerndatensatz über. Vergleichende Analysen wären entsprechend der Ausführungen im Fachaustausch ausschließlich basierend auf den bereitgestellten, aggregierten Berichten der einzelnen Datensilos möglich, da auch aus dem Kerndatensatz keine vergleichenden Auswertungen durchgeführt werden können. Für die sachgerechte Durchführung und Auswertung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung durch den pharmazeutischen Unternehmer ist die Bereitstellung ausschließlich aggregierter Daten nicht ausreichend, sondern es sind Daten auf patientenindividueller Ebene erforderlich. Dies ist aufgrund der aktuellen Registerstruktur nicht möglich.

Aufgrund dieser Registerstruktur und den strikten Vertraulichkeitsvereinbarungen wäre eine spezifisch für die anwendungsbegleitende Datenerhebung aufzusetzende Datenplattform (studienindividuelle Datenerhebung) die einzige Möglichkeit, die anwendungsbegleitende Datenerhebung (inklusive komparativer Analysen für die Nutzenbewertung) zu realisieren. Der Aufbau einer Parallelstruktur zu einem grundsätzlich gut geeigneten Register mit einer umfassenden Endpunkterhebung wird aufgrund der Umstände des Einzelfalles vom G-BA nicht als verhältnismäßig erachtet.

In der Gesamtschau wird im vorliegenden Fall die Generierung anwendungsbegleitender Daten, die die bestehende Evidenzgrundlage hinreichend und für den Zweck der Nutzenbewertung verbessern, als nicht umsetzbar erachtet.

Daher stellt der G-BA die Beratung zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen für den Wirkstoff Iptacopan in der Behandlung von

therapienaiven Erwachsenen mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie, die eine hämolytische Anämie aufweisen, ein.

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL) gemäß § 35a Absatz 3b SGB V hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG Anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD)) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil. Zudem wurde zur Beurteilung der Erforderlichkeit einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V die zuständige Bundesoberbehörde, das Paul-Ehrlich-Institut, an der Beratung beteiligt.

Die Beschlussempfehlung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 23. Juli 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. August 2024 die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung beschlossen.

Der G-BA hat das IQWiG, in Verbindung mit dem Beschluss vom 1. August 2024 hinsichtlich der Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung, mit der wissenschaftlichen Ausarbeitung eines Konzeptes für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und Auswertung zum Zwecke der Vorbereitung eines Beschlusses beauftragt.

Das Konzept des IQWiG wurde dem G-BA am 4. November 2024 übermittelt. Am 5. November 2024 wurde die schriftliche Beteiligung der sachverständigen Stellen nach § 35a Absatz 3b Satz 7 und 8 SGB V eingeleitet. Die Frist zur Abgabe der schriftlichen Beteiligung war der 3. Dezember 2024.

Der Fachaustausch im Rahmen der Beteiligung der sachverständigen Stellen fand am 27. Januar 2025 statt.

Die Auswertung der eingegangenen schriftlichen Beteiligungen sowie des Fachaustausch wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 11. März 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. März 2025 über die Einstellung der Beratungen zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG AbD	7. September 2023 5. Oktober 2023 2. November 2023 5. Januar 2024 15. Juli 2024	Beratung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL), Einbindung der Bundesoberbehörde
Unterausschuss Arzneimittel	23. Juli 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	1. August 2024	Beschlussfassung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL)
AG AbD	20. Januar 2025	Information über eingegangene schriftliche Beteiligungen, Vorbereitung des Fachaustausches
Unterausschuss Arzneimittel	27. Januar 2025	Durchführung des Fachaustausches
AG AbD	6. Februar 2025 17. Februar 2025 6. März 2025	Beratung über das Konzept des IQWiG sowie über die Vorgaben für die Überprüfung der Verpflichtung zur Durchführung und Vorlage von Auswertungen, Auswertung des Beteiligungsverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. März 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. März 2025	Beschlussfassung über die Einstellung des Beratungsverfahrens über die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Berlin, den 20. März 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 5. Beschluss



**Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einstellung eines  
Beratungsverfahrens nach § 35a Absatz 3b des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V):  
Iptacopan (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie);  
Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen**

Vom 20. März 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. März 2025 Folgendes beschlossen:

- I. Das Beratungsverfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen gemäß § 35a Absatz 3b SGB V zum Wirkstoff Iptacopan für die Behandlung von  
„Therapienaiven Erwachsenen mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie, die eine hämolytische Anämie aufweisen“  
wird eingestellt.
- II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 20. März 2025 in Kraft

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 20. März 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **E. Anhang der Zusammenfassende Dokumentation**

1. Verfahrenseinleitung zur Forderung
2. Konzept des IQWiG
3. Bewertung und Evidenz zur Vergleichstherapie

# Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b des Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V):  
Iptacopan (paroxysmal nächtliche Hämoglobinurie)

Vom 1. August 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 1. August 2024 folgenden Beschluss gefasst:

- I. Es wird ein Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V für den Wirkstoff Iptacopan in der Behandlung von:

„therapienaiven Erwachsenen mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie, die eine hämolytische Anämie aufweisen“

eingeleitet.

- II. Der Unterausschuss Arzneimittel wird mit der Durchführung des Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach I. beauftragt.
- III. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wird mit der Erstellung eines Konzepts für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung nach I. beauftragt.
- IV. Dieser Beschluss tritt am Tag der Beschlussfassung des G-BA in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 1. August 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

# Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über  
die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer  
anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von  
Auswertungen nach § 35a Absatz 3b des Sozialgesetzbuch  
Fünftes Buch (SGB V):  
Iptacopan (paroxysmal nächtliche Hämoglobinurie)

Vom 1. August 2024

## Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
3.	Bürokratiekostenermittlung .....	4
4.	Verfahrensablauf .....	4

## **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 3b Satz 9 SGB V kann der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bei den folgenden Arzneimitteln vom pharmazeutischen Unternehmer innerhalb angemessener Frist die Vorlage anwendungsbegleitender Datenerhebungen und Auswertungen zum Zweck der Nutzenbewertung fordern:

1. bei Arzneimitteln, deren Inverkehrbringen nach dem Verfahren des Artikels 14 Absatz 8 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur (ABl. L 136 vom 30.4.2004, S. 1), die zuletzt durch die Verordnung (EU) 2019/5 (ABl. L 4 vom 7.1.2019, S. 24) geändert worden ist, genehmigt wurde oder für die nach Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 eine Zulassung erteilt wurde, sowie
2. bei Arzneimitteln, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung Nr. 141/2000 zugelassen sind.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Mit dem vorliegenden Beschluss leitet der G-BA ein Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Abs.3b Satz 1 SGB V zu dem Wirkstoff Iptacopan (Fabhalta®) ein.

Das Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen gliedert sich nach 5. Kapitel § 51 Nummer 1 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA in

- a) die Beurteilung der Erforderlichkeit nach § 54,
- b) den verfahrenseinleitenden Beschluss nach § 55,
- c) die Vorbereitung eines Konzepts für die Anforderungen an eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen nach § 56 unter Beteiligung sachverständiger Stellen nach § 57,
- d) die Auswertung der Beteiligung der sachverständigen Stellen nach § 57 Absatz 5,
- e) den Beschluss des Plenums über die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 58 vom pharmazeutischen Unternehmer

Die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen setzt nach 5. Kapitel § 54 Absatz 1 Satz 1 der VerfO voraus, dass die anwendungsbegleitende Datenerhebung zum Zweck der Nutzenbewertung

eines Arzneimittels als erforderlich angesehen wird. Die Beurteilung der Erforderlichkeit erfolgt auf der Grundlage von Informationen zu diesem Arzneimittel, in der Regel insbesondere aus dem Zulassungsverfahren bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA), einer Recherche in Studienregistern nach laufenden oder abgeschlossenen Studien zu der betreffenden Indikation, einem Nutzenbewertungsverfahren des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a SGB V sowie weiteren Informationen zu klinischen Studien. Des Weiteren kann das IQWiG zur Vorbereitung der Entscheidung über die Beurteilung der Erforderlichkeit einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung mit der Durchführung einer systematischen Recherche nach Indikationsregistern sowie mit der Einschätzung der Patientenzahlen im zu beratenden Anwendungsgebiet beauftragt werden.

Der Wirkstoff Iptacopan (Fabhalta®) wurde am 17. Mai 2024 als ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 für die Behandlung der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie von der europäischen Kommission (EC) zugelassen.

Das zugelassene Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation lautet: „Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie aufweisen.“ Die erstmalige Listung in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V erfolgte am 1. Juli 2024.

Die Beurteilung der Erforderlichkeit einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung erfolgte auf Grundlage der für die Zulassung berücksichtigten laufenden oder abgeschlossenen Studien zu Iptacopan.

Die Zulassung von Iptacopan basiert auf Daten der pivotalen Phase-3 Studien CLNP023C12302 (APPLY-PNH) und CLNP023C12301 (APPOINT-PNH).

Bei der Studie APPLY-PNH handelt es sich um eine randomisierte, vergleichende Phase III-Studie, in der eine Monotherapie mit Iptacopan gegenüber einem gegen den Komplementfaktor C5 gerichteten Antikörper (Eculizumab, Ravulizumab) bei Patientinnen und Patienten mit PNH verglichen wurde, die trotz vorausgegangener Behandlung mit einem C5-Antikörper eine bestehende Restanämie aufwiesen.

Bei der Studie APPOINT-PNH handelt es sich um eine offene, einarmige Phase III-Studie, in der eine Monotherapie mit Iptacopan bei nicht mit C5-Antikörpern vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit PNH untersucht wurde (therapienaive Patientinnen und Patienten).

Zwei offene, nicht vergleichende Phase-II-Studien, die sowohl vorbehandelte, als auch terapienaive Patientinnen und Patienten mit PNH untersuchten, wurden unterstützend für die Zulassung herangezogen.

Im Rahmen der Studienrecherche wurden für terapienaive Erwachsene mit PNH ausschließlich einarmige Studien identifiziert. Auf Basis dieser Datenlage ist davon auszugehen, dass zum jetzigen Zeitpunkt keine vergleichenden Daten für eine Behandlung mit Iptacopan gegenüber bestehenden Therapiealternativen für terapienaive Erwachsene mit

PNH vorliegen und dass unter Berücksichtigung der derzeitigen Studienplanungen keine Verbesserung der Evidenzlage erwartet werden kann. Daher hält der G-BA es für erforderlich, durch die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung zu prüfen, inwieweit die Evidenzgrundlage für die Bewertung des Zusatznutzens des vorliegenden Arzneimittels durch die Erhebung von Daten aus der Versorgung verbessert werden kann.

Der G-BA kann selbst ein Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung erstellen oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Erstellung eines Konzepts für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung beauftragen. Die Vorbereitung eines Konzepts soll grundsätzlich einen Zeitraum von 6 Monaten nicht überschreiten. Im vorliegenden Fall wird das IQWiG mit der Erstellung des Konzepts beauftragt.

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung gemäß § 35a Absatz 3b SGB V hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG Anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD)) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Beschlussempfehlung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 23. Juli 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. August 2024 die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung gemäß § 35a Absatz 3b SGB V beschlossen.

#### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
AG AbD	7. September 2023 5. Oktober 2023 2. November 2023	Beratung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen

	5. Januar 2024 4. Juli 2024 15. Juli 2024	
Unterausschuss Arzneimittel	23. Juli 2024	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	1. August 2024	Beschlussfassung

Berlin, den 1. August 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **Konkretisierung des Auftrags des Gemeinsamen Bundesausschusses an das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen:**

### **Wissenschaftliche Ausarbeitung eines Konzeptes für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und deren Auswertung zum Zwecke der Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3b des Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V):**

Iptacopan (paroxysmal nächtliche Hämoglobinurie)

Vom 1. August 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 91 SGB V hat in seiner Sitzung vom 1. August 2024 beschlossen, das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der wissenschaftlichen Ausarbeitung eines Konzeptes für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen zum Zwecke der Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3b SGB V zu beauftragen.

Dieser Auftrag wird im Folgenden konkretisiert.

#### **I. Auftragsgegenstand und –umfang**

Zur Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3b SGB V soll ein Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und Auswertung für den Wirkstoff Iptacopan zur Behandlung von

„therapienaiven Erwachsenen mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie, die eine hämolytische Anämie aufweisen“

erstellt werden.

Das Konzept soll insbesondere Anforderungen enthalten an

1. die Art, die Dauer und den Umfang der Datenerhebung,
2. die Fragestellung (PICO-Schema), die Gegenstand der Datenerhebung und von Auswertungen sein soll, einschließlich der zu erfassenden patientenrelevanten Endpunkte,
3. die Methodik der Datenerhebung,
4. die Auswertung nach § 50 Absatz 2 durch den pharmazeutischen Unternehmer.

Für die Anforderungen an das Konzept soll berücksichtigt werden, dass aussagekräftige Ergebnisse u.a. zu folgendem für die frühe Nutzenbewertung relevanten Gesichtspunkt erzielt werden können:

- Daten zu patientenrelevanten Endpunkten, die eine Beurteilung des langfristigen Zusatznutzens und -schadens einer Behandlung mit Iptacopan gegenüber

bestehenden Therapiealternativen für die vom G-BA konkretisierte Patientenpopulation erlauben

Für den Vergleich einer Behandlung mit Iptacopan gegenüber bestehenden Therapiealternativen wird die vom Unterausschuss Arzneimittel konsentierete zweckmäßige Vergleichstherapie dem IQWiG mitgeteilt.

Bei der Erstellung des Konzepts sollen laufende und geplante Datenerhebungen zu dem Arzneimittel berücksichtigt werden, insbesondere solche, die sich aus Auflagen oder sonstigen Nebenbestimmungen der Zulassungs- und Genehmigungsbehörden ergeben.

In diesem Zusammenhang soll als Teil des Auftrages eine Recherche zu laufenden oder geplanten Datenerhebungen von versorgungsnahen Daten sowie zu vorhandenen Indikationsregistern durchgeführt bzw. aktualisiert werden. Zudem soll zu den so ermittelten Datenerhebungen und Indikationsregistern eine Einschätzung der Qualität der Datenerfassung und -auswertung auf Basis der verfügbaren Information vorgenommen werden.

## **II. Weitere Auftragspflichten**

Mit dem Auftrag wird das IQWiG gemäß 1. Kapitel § 20 der Verfahrensordnung des G-BA verpflichtet

- a) die jeweils gültige Verfahrensordnung zu beachten,
- b) in regelmäßigen Abständen über den Stand der Bearbeitung zu berichten,
- c) den Gremien des G-BA für Rückfragen und Erläuterungen auch während der Bearbeitung des Auftrages zur Verfügung zu stehen und
- d) die durch die Geschäftsordnung des G-BA bestimmte Vertraulichkeit der Beratungen und Beratungsunterlagen zu beachten.

## **III. Unterlagen zum Auftrag**

Mit diesem Auftrag werden dem IQWiG folgende Unterlagen zugeleitet:

- Beschluss und Tragende Gründe zur Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b SGB V und Beauftragung des IQWiG für den Wirkstoff Iptacopan vom 1. August 2024
- Studienrecherche für den Wirkstoff Iptacopan vom 29. August 2023
- Schriftliche Ausarbeitung des IQWiG über eine systematische Recherche nach Indikationsregistern im Indikationsgebiet: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (Stand: 31.08.2023)

## **IV. Abgabetermin**

Für die Übermittlung der schriftlichen Ausarbeitung des Konzepts an den G-BA ist als spätestster Zeitpunkt der 4. November 2024 vorgesehen.

# Iptacopan (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie)

Bewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 colored segments in various shades of blue and grey. The text 'ABD-KONZEPT' is centered in white on a dark blue segment.

**ABD-KONZEPT**

Projekt: A24-80

Version: 1.0

Stand: 04.11.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1879

DOI: 10.60584/A24-80

# Impressum

## Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## Thema

Iptacopan (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie) – Bewertung gemäß § 35a SGB V

## Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

## Datum des Auftrags

01.08.2024

## Interne Projektnummer

A24-80

## DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A24-80>

## 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: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Zitiervorschlag**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Iptacopan (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie); Bewertung gemäß § 35a SGB V; AbD-Konzept [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A24-80>.

### **Schlagwörter**

Iptacopan, Hämoglobinurie – Paroxysmale, Nutzenbewertung, Konzept

### **Keywords**

Iptacopan, Hemoglobinuria – Paroxysmal, Benefit Assessment, Concept

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Helmut Ostermann, LMU Klinikum, München

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zum AbD-Konzept. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung des AbD-Konzepts eingebunden. Für die Inhalte des AbD-Konzepts ist allein das IQWiG verantwortlich.

### **Beteiligung von Betroffenen**

Die Beantwortung des Fragebogens zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung erfolgte durch Ulrike Göbel.

Das IQWiG dankt der Betroffenen und dem Aplastische Anämie & PNH e.V. für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch und für ihre Unterstützung. Die Betroffene sowie der Aplastische Anämie & PNH e.V. waren nicht in die Erstellung des AbD-Konzepts eingebunden.

### **Am AbD-Konzept beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Caroline Wöhl
- Ulrike Mikulić
- Ulrike Seay
- Dorothea Sow
- Volker Vervölgyi
- Frank Weber
- Kathrin Wohlföhner

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>vi</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>vii</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>viii</b>
<b>Kurzfassung .....</b>	<b>x</b>
<b>1 Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>2 Fragestellung des Berichts .....</b>	<b>2</b>
<b>3 Projektverlauf.....</b>	<b>4</b>
<b>4 Methoden .....</b>	<b>5</b>
<b>5 Ergebnisse .....</b>	<b>7</b>
<b>5.1 Informationsbedarf für die Nutzenbewertung von Iptacopan.....</b>	<b>7</b>
<b>5.2 Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung .....</b>	<b>7</b>
<b>5.3 Verfügbare Datenquellen .....</b>	<b>10</b>
5.3.1 Informationsbeschaffung zu laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen zu Iptacopan.....	11
5.3.2 Charakterisierung der Datenerhebungen .....	12
5.3.3 Konsequenzen aus den vorliegenden Datenerhebungen .....	14
<b>5.4 Register als potenzielle Datenquelle für die anwendungsbegleitende     Datenerhebung .....</b>	<b>15</b>
5.4.1 Ergebnis der Recherche nach Indikationsregistern.....	15
5.4.2 Charakterisierung der Register.....	16
5.4.3 Beurteilung der Eignung der identifizierten Register als Datenquelle für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V .....	18
5.4.3.1 Informationsquellen zur Beurteilung der Eignung der Register.....	18
5.4.3.2 Eignungsprüfung unter Berücksichtigung national und international verwendeter Qualitätskriterien für Register .....	18
<b>5.5 Anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a Abs. 3b SGB V.....</b>	<b>22</b>
5.5.1 Art der anwendungsbegleitenden Datenerhebung .....	22
5.5.1.1 Studiendesign der anwendungsbegleitenden Datenerhebung.....	22
5.5.1.2 Datenquellen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung.....	23
5.5.2 Dauer und Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung .....	24
5.5.3 Auswertung der Daten .....	31

<b>6</b>	<b>Fazit .....</b>	<b>35</b>
<b>7</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>38</b>
<b>Anhang A</b>	<b>Dokumentation der Informationsbeschaffung (nach Indikationsregistern) ....</b>	<b>46</b>
<b>Anhang B</b>	<b>Suchstrategien .....</b>	<b>47</b>
<b>B.1</b>	<b>Bibliografische Datenbanken .....</b>	<b>47</b>
<b>B.2</b>	<b>Studienregister .....</b>	<b>48</b>
<b>Anhang C</b>	<b>Rückmeldung zum IPIG-Register .....</b>	<b>50</b>
<b>Anhang D</b>	<b>Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch das identifizierte Register .....</b>	<b>67</b>
<b>Anhang E</b>	<b>Benötigte Stichprobengrößen für verschiedene Anteile von Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Durchbruchhämolyse unter Intervention und Vergleichstherapie sowie für verschiedene Verhältnisse der Stichprobengröße von Intervention zu Vergleichstherapie .....</b>	<b>69</b>
<b>Anhang F</b>	<b>Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) .....</b>	<b>71</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung .....	xviii
Tabelle 2: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung .....	10
Tabelle 3: Identifizierte Datenerhebungen für Iptacopan .....	12
Tabelle 4: Ergebnisse der Recherche nach Indikationsregistern .....	16
Tabelle 5: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung .....	35
Tabelle 6: Dokumentation der Informationsbeschaffung.....	46
Tabelle 7: Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch das IPIG-Register .....	67
Tabelle 8: Benötigte Stichprobengrößen für verschiedene Anteile von Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Durchbruchhämolyse unter Intervention und Vergleichstherapie sowie für verschiedene Verhältnisse der Stichprobengröße von Intervention zu Vergleichstherapie .....	69

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Benötigte Stichprobengröße bei einem Verhältnis der Behandlungsgruppen von 1:1 .....	28

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AA	aplastische Anämie
AbD	anwendungsbegleitende Datenerhebung
BMF	Bone Marrow Failure
CTIS	Clinical Trials Information System
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DRKS	Deutsches Register Klinischer Studien
EMA	European Medicines Agency
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EPAR	European Public Assessment Report (europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht)
EU	European Union
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GPI	Glycosyl-Phosphatidyl-Inositol
Hb	Hämoglobin
HDA	High Disease Activity (hohe Krankheitsaktivität)
HMA-EMA/RWD-Catalogues	Heads of Medicines Agencies-European Medicines Agency Catalogues of real-world data sources and studies
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung
IPIG	International PNH Interest Group
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LDH	Laktatdehydrogenase
MAVE	Major Adverse Vascular Event (schweres unerwünschtes vaskuläres Ereignis)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
PASS	Post-authorisation Safety Study
PICO	Population, Intervention, Comparison, Outcome

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
PIG	Phosphatidyl-Inositol-Glykan
PNH	paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
PRO	Patient-Reported Outcome (patientenberichteter Endpunkt)
PSUR	Periodic Safety Update Report
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire-Core 30
RMP	Risk Management Plan
RR	relatives Risiko
SAP	Statistical Analysis Plan (statistischer Analyseplan)
SGB	Sozialgesetzbuch
UE	unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper Limit of Normal (obere Grenze des Normbereichs)

## **Kurzfassung**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 01.08.2024 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Erstellung eines Konzepts für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD) und Auswertung zum Zwecke der Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Abs. 3b SGB V zu Iptacopan beauftragt.

### ***Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung***

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Erstellung eines Konzepts für eine AbD und Auswertung für den Wirkstoff Iptacopan in der Behandlung von therapienaiven Erwachsenen mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen.

Das Konzept soll der Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Abs. 3b SGB V dienen und insbesondere Anforderungen enthalten an:

- die Art, die Dauer und den Umfang der Datenerhebung,
- die Fragestellung (Population, Intervention, Comparison, Outcome [PICO]-Schema), die Gegenstand der Datenerhebung und von Auswertungen sein soll, einschließlich der zu erfassenden patientenrelevanten Endpunkte,
- die Methodik der Datenerhebung,
- die Auswertung durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU).

Für die Anforderungen an das Konzept soll berücksichtigt werden, dass aussagekräftige Ergebnisse u. a. zu folgendem für die frühe Nutzenbewertung relevanten Gesichtspunkt erzielt werden können:

- Daten zu patientenrelevanten Endpunkten, die eine Beurteilung des langfristigen Zusatznutzens und -schadens einer Behandlung mit Iptacopan gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die vom G-BA konkretisierte Patientenpopulation erlauben

Der G-BA hat hierfür folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

- Eculizumab oder Ravulizumab

Der G-BA macht dabei folgende Hinweise:

- Die Zulassung und Dosierungsangaben der Fachinformation der Wirkstoffe sind zu berücksichtigen; Abweichungen sind gesondert zu begründen.
- Es wird vorausgesetzt, dass sowohl im Interventions- als auch im Kontrollarm unterstützende Maßnahmen entsprechend dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse durchgeführt werden.

- Es wird davon ausgegangen, dass vom vorgelegten Anwendungsgebiet nur behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten mit PNH und klinischen Symptomen einer Hämolyse umfasst sind. Patientinnen und Patienten mit begleitend auftretendem Knochenmarkversagen – auch im Rahmen einer aplastischen Anämie – werden hier nicht weiter betrachtet.
- Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird ferner davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Iptacopan nicht angezeigt ist.
- Die Fortführung einer unzureichenden Therapie stellt bei bestehenden Optimierungsmöglichkeiten nicht die zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Es wird davon ausgegangen, dass bei der Behandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab bei Bedarf mögliche Dosisanpassungen in Form einer Anpassung des Dosisintervalls ausgeschöpft werden.
- Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Diese alternativen Therapieoptionen sind für die Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig. Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten alternativen Therapieoptionen nachgewiesen werden; in der Regel kann dies im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen.

### **Methoden**

Die Erarbeitung des Konzepts für eine AbD und Auswertung für Iptacopan zum Zwecke der Nutzenbewertung wurde durch folgende Bausteine unterstützt:

- Recherche nach laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen zu Iptacopan
- Recherche nach Indikationsregistern
  - Für das Konzept zur AbD gelten folgende Einschlusskriterien für potenziell geeignete Indikationsregister:
    - Das Indikationsregister ist funktionsfähig und erfasst aktuell Daten von Patientinnen und Patienten der zu untersuchenden Patientenpopulation.
    - In dem Indikationsregister werden auch Daten von Patientinnen und Patienten aus Deutschland dokumentiert.
- Einschätzung der Eignung der laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen für die Beantwortung der Fragestellung der AbD
- Einschätzung der Eignung der Indikationsregister für die AbD
  - Beurteilung der Qualität der Indikationsregister auf Basis der Kriterien des Rapid Reports „Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V“ (A19-43)
  - Abgleich der Datenerhebung in den Indikationsregistern mit der Fragestellung der AbD

## **Ergebnisse**

### *Laufende, geplante und abgeschlossene Datenerhebungen*

Bei der Studie CLNP023C12001B handelt es sich um eine laufende 1-armige Extensionsstudie zur Langzeitnachsbeobachtung von Patientinnen und Patienten mit PNH, die zuvor im Rahmen interventioneller Studien – darunter in der Studie APPOINT-PNH – behandelt wurden. Mit Frist zu Mai 2029 soll eine Vorlage des finalen Studienberichts bei der European Medicines Agency (EMA) und der Food and Drug Administration (FDA) erfolgen.

Die EMA beauftragt die Durchführung der Unbedenklichkeitsstudie (Post-authorisation Safety Study [PASS]) CLNP023C12003. Die geplante Studie ist eine prospektive, nicht interventionelle Kohortenstudie auf Basis von Daten des International PNH Interest Group (IPIG)-Registers zur Untersuchung des Sicherheitsrisikos von Iptacopan in der klinischen Routine. Der pU soll den finalen Studienbericht bis zum 31.07.2030 vorlegen. Zum Zeitpunkt der Konzepterstellung war das Studienprotokoll zur geplanten Registerstudie noch nicht verfügbar. Aus dem Risk Management Plan (RMP) geht hervor, dass im Rahmen der PASS ausschließlich eine Analyse jener Daten erfolgen soll, die im Register von mit Iptacopan behandelten Patientinnen und Patienten erhoben werden (ohne Kontrollgruppe), da der Zugriff des pU auf Daten der mit Iptacopan behandelten Patientinnen und Patienten beschränkt sei.

Die FDA beauftragt die Durchführung der prospektiven Registerstudie PMR 4553-1 zur Untersuchung der Langzeitsicherheit von Iptacopan bei Erwachsenen mit PNH mit einem Follow-up von bis zu 5 Jahren. Der finale Bericht soll bis Juli 2030 vorliegen.

Die Studie CLNP023C1US01 ist eine prospektive, nicht interventionelle Kohortenstudie, in der seit Juli 2024 US-amerikanische Erwachsene mit PNH mittels Gesundheits-App Daten aus dem klinischen Versorgungsalltag jeweils über 6 Monate ab dem Zeitpunkt des Studieneinschlusses erfassen. Diese Studie ist für die Beantwortung der Fragestellung der AbD nicht geeignet, da sie nicht für einen Vergleich von Iptacopan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie konzipiert wurde, die Dauer der Datenerhebung von 6 Monaten pro Patientin / Patient zu kurz ist und wichtige patientenrelevante Endpunkte, wie z. B. Nebenwirkungen, nicht erhoben werden.

Die Studie CLNP023X2204 ist eine abgeschlossene, offene, 2-armige, randomisierte Studie zur Untersuchung der Sicherheit, Wirksamkeit, Verträglichkeit sowie der Pharmakokinetik von Iptacopan als Monotherapie bei Erwachsenen mit PNH und hämolytischer Anämie, die in den letzten 3 Monaten vor Studienbeginn keine Behandlung mit Komplementinhibitoren erhalten haben. Es wurden bei insgesamt 13 Patientinnen und Patienten 2 verschiedene Dosierungen von Iptacopan untersucht.

Bei der abgeschlossenen Studie APPOINT-PNH handelt es sich um eine 1-armige Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit einer 24-wöchigen Iptacopan-Monotherapie

bei 40 Patientinnen und Patienten mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufwiesen und die nicht mit einem Komplementinhibitor vorbehandelt waren. Die Patientinnen und Patienten konnten die Behandlung mit Iptacopan nach Woche 24 in einer 24-wöchigen Extensionsphase fortsetzen, wenn sie von der Behandlung profitierten.

Keine dieser Studien ist auf den Vergleich von Iptacopan mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie angelegt. Insgesamt sind die abgeschlossenen, geplanten sowie derzeit laufenden Datenerhebungen nicht geeignet, die bestehenden Evidenzlücken zu schließen.

### *Indikationsregister*

Durch die Suche wurden 3 Register identifiziert, in die Patientinnen und Patienten in der Indikation PNH eingeschlossen werden: das Register für Aplastische Anämien und Bone-Marrow-Failure Syndrome (AA-BMF-Register), das internationale PNH-Register und das IPIG-Register.

Das AA-BMF-Register existiert seit 2021 und ist als Weiterentwicklung aus dem im Jahr 2015 etablierten Aachener Telomeropathie-Register hervorgegangen. Erfasst werden Patientinnen und Patienten mit aplastischer Anämie, PNH mit begleitender aplastischer Anämie (AA/PNH-Overlap-Syndrome) und seltenen angeborenen aplastischen Syndromen. Da der Fokus des Registers vorrangig auf aplastischen Anämien liegt und mit Stand August 2024 lediglich 15 Patientinnen und Patienten mit PNH im Register eingeschlossen waren, eignet sich das AA-BMF-Register nicht als primäre Datenquelle für die Durchführung der AbD und wird daher nachfolgend nicht weiter betrachtet.

Das internationale PNH-Register wurde im Jahr 2004 durch Alexion Pharmaceuticals initiiert. Als Auflage der FDA mit Zulassung von Eculizumab wurden in das internationale Register seit dem Jahr 2007 Patientinnen und Patienten jeden Alters mit PNH-Diagnose eingeschlossen, die mit Eculizumab behandelt wurden. Erweitert wurde das Register 2019 um Patientinnen und Patienten mit Ravulizumab-Therapie. Das Ende der Laufzeit des internationalen PNH-Registers ist auf den 31.12.2024 datiert. Aufgrund dieses geplanten Endes der Laufzeit kann das Register nicht als primäre Datenquelle für die Durchführung von Studien zur Beantwortung der Fragestellung der AbD dienen und wird daher im Folgenden nicht weiter betrachtet.

Das IPIG-Register wird seit Mai 2024 von der IPIG, einem internationalen Non-Profit-Netzwerk aus klinischen Expertinnen und Experten in der Indikation PNH, betrieben. Dabei handelt es sich um eine Fortsetzung des internationalen PNH-Registers. Ziel ist die Erfassung von Daten zu allen Patientinnen und Patienten mit PNH-Diagnose, unabhängig vom Krankheitsstadium, Behandlungsstatus (vorbehandelt: ja / nein) und von der Art der Therapie. Hierfür sollen in der Versorgung Daten zu klinischen Endpunkten, patientenberichteten Endpunkten (PROs), zur Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen sowie zur Langzeitsicherheit (im Falle einer Therapie mit Komplementinhibitoren) gesammelt werden.

Es besteht eine Kooperation zwischen der IPIG und mehreren pUs, die das Register finanzieren und die Registerdaten nutzen werden, um die an die jeweilige Zulassung geknüpften Auflagen der Zulassungs- und Genehmigungsbehörden zu erfüllen. Zu diesem Zweck sind im Rahmen des IPIG-Registers 2 Säulen der Datenerhebung vorgesehen: Im „Core“-Register erfolgt die Erhebung eines Kerndatensatzes („core data set“), davon unabhängig in sogenannten substanzspezifischen Silos nach Initiierung durch einen pU bei Patientinnen und Patienten, die unter Therapie mit einem PNH-spezifischen Wirkstoff stehen, die Erhebung sowohl des Kerndatensatzes als auch zusätzlicher Variablen (z. B. bei Durchführung einer Unbedenklichkeitsstudie).

#### *Studiendesign und Datenquellen für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung*

Für die Fragestellung der AbD ist die Erhebung vergleichender Daten notwendig. Unter der Einschränkung von § 35a Abs. 3b SGB V auf indikationsbezogene Datenerhebungen kommt dafür nur eine Datenerhebung ohne Randomisierung infrage.

Da der nicht randomisierte Vergleich zweier Arzneimittel ohnehin potenziell hoch verzerrt ist, sollten zusätzliche potenziell verzerrende Faktoren vermieden werden. Dazu gehört z. B. die Verwendung unterschiedlicher Datenquellen für die Vergleichsgruppen, aber auch die Verwendung von Daten unterschiedlicher Qualität innerhalb einer Datenquelle. Das IPIG-Register wird (vorbehaltlich noch notwendiger Anpassungen) als eine für die Durchführung der AbD zu Iptacopan geeignete Datenquelle eingeschätzt. Dies begründet sich u. a. dadurch, dass im Register aufgrund der Aufnahme von Patientinnen und Patienten mit jeglicher PNH-Therapie und der internationalen Anlage davon ausgegangen werden kann, dass die für eine AbD zu Iptacopan erforderliche Anzahl an Patientinnen und Patienten erreicht wird. Die Finanzierung des Registers ist mittels Poolfinanzierung verschiedener pUs bis auf Weiteres gesichert und die Kombination eines krankheitsspezifischen Kerndatensatzes mit individuell aufsetzbaren Datenerhebungen in Form von Silos bietet zur Durchführung einer AbD gute Voraussetzungen. Da das IPIG jedoch keine vergleichenden Analysen plant, stellt eine spezifisch für die vorliegende AbD aufzusetzende, international angelegte Datenplattform (studienindividuelle Datenerhebung) gegenwärtig die einzige Möglichkeit zur Beantwortung der Fragestellung der AbD zu Iptacopan dar.

#### *Dauer und Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung*

Der Umfang der AbD ergibt sich aus den zu dokumentierenden Endpunkten (siehe PICO unten), der erwarteten Effektstärke und der empfohlenen Beobachtungsdauer.

Therapieziel einer Behandlung mit Iptacopan ist die Kontrolle der intra- und extravasalen Hämolyse und dadurch die Linderung PNH-assoziierten Beschwerden. Zur Beobachtung der Nachhaltigkeit des Therapieeffekts von Iptacopan sollten die Patientinnen und Patienten für mindestens 1 Jahr nachbeobachtet werden. Zur Annäherung an die Frage, ob eine AbD

prinzipiell sinnvoll durchführbar ist, kommen bei einer PNH, einer Erkrankung mit variabler klinischer Ausprägung, grundsätzlich verschiedene Endpunkte für eine orientierende Fallzahlschätzung in Betracht. Denkbar sind typische für Patientinnen und Patienten relevante Symptome einer Hämolyse, wie z. B. Fatigue, Dyspnoe, Dysphagie und Abdominalschmerz. Die folgende orientierende Fallzahlschätzung beruht auf Ergebnissen zum Endpunkt Durchbruchhämolyse. Zu beachten ist jedoch, dass in die Operationalisierung dieses Endpunkts, neben Symptomen, in der Regel auch nicht patientenrelevante Komponenten in Form von Laborparametern eingehen.

Ergebnisse für den Endpunkt Durchbruchhämolyse (operationalisiert durch das Auftreten von Symptomen verknüpft mit einer gleichzeitigen Erhöhung des LDH-Wertes) liegen im Dossier zur Nutzenbewertung von Iptacopan aus der Studie APPEX, einem indirekten Vergleich der „APPOINT-Kohorte“ aus der Studie APPOINT-PNH (Iptacopan) und einer retrospektiven „APPEX-Kohorte“ (Vergleichstherapie), vor.

Für Iptacopan zeigt sich in der „APPOINT-Kohorte“, dass bei 2 von 40 (5,0 %) Patientinnen und Patienten mindestens 1 Durchbruchhämolyse innerhalb von 48 Wochen aufgetreten ist. Für die „APPEX-Kohorte“ wird unter Vergleichstherapie das Auftreten von mindestens 1 Durchbruchhämolyse in einem Zeitraum von 200 Tagen bei 10 von 85 (11,8 %) Patientinnen und Patienten berichtet. Nach Extrapolation auf den für die Datenerhebung relevanten Zeitraum von 1 Jahr unter der Annahme exponentialverteilter Zeiten bis zum 1. Ereignis ergibt sich für Iptacopan ein Anteil von 5,4 % und für die Vergleichstherapie ein Anteil von 20,4 % an Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Durchbruchhämolyse (nachfolgend entspricht „Ereignisanteil“ dem Anteil der Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Durchbruchhämolyse). Da auf Basis der vorliegenden Angaben Unsicherheiten bestehen, wird im Rahmen der orientierenden Fallzahlschätzung (zu Jahr 1) der Ereignisanteil im Kontrollarm von 15 % bis 25 % in Schritten von 5 Prozentpunkten variiert und das RR von 0,20 bis 0,30 in 0,02-Schritten. Dabei ergibt sich der Ereignisanteil im Interventionsarm jeweils aus dem Anteil im Kontrollarm und dem RR.

Für die Interpretation der Effekte von Iptacopan auf das Auftreten und die Schwere von für die Patientinnen und Patienten relevanten Symptomen einer Durchbruchhämolyse ist im Rahmen einer AbD eine Operationalisierung notwendig, durch die eine vollständige Erfassung der Einzelsymptome (ohne Laborparameter) gewährleistet wird. Die nachfolgenden Annahmen für die orientierende Fallzahlschätzung beruhen somit auf einer davon abweichenden Operationalisierung. Vor dem Hintergrund des orientierenden Charakters der Fallzahlschätzung wird dies aber als vertretbar angesehen.

Eine weitere Unsicherheit ergibt sich aus dem noch unklaren Stellenwert der Therapie mit Iptacopan im vorliegenden Anwendungsgebiet. Im Rahmen der orientierenden Schätzungen der erforderlichen Fallzahl werden daher verschiedene Verhältnisse der Behandlungsgruppen

(5:1, 3:1, 1:1, 1:3, 1:5 [Intervention:Kontrolle]) betrachtet. Dabei ergeben sich bei üblichen Werten für das Signifikanzniveau ( $\alpha = 2,5 \%$ , 1-seitiger Test) und die Power (mindestens 80 %), einem Verteilungsverhältnis von 1:1 sowie einer verschobenen Nullhypothese ( $RR \geq 0,5$ ) Stichprobengrößen von 336 (Ereignisanteil unter Vergleichstherapie 25 %,  $RR = 0,20$ ) bis 1484 Patientinnen und Patienten (Ereignisanteil unter Vergleichstherapie 15 %,  $RR = 0,30$ ). Bei Verhältnissen von 5:1, 3:1, 1:3 und 1:5 ist jeweils von insgesamt höheren Stichprobengrößen (5:1-Rekrutierung: 402 bis 1890; 3:1-Rekrutierung: 340 bis 1548; 1:3-Rekrutierung: 556 bis 2408; 1:5-Rekrutierung: 798 bis 3438) auszugehen. In der deutlichen Mehrheit der betrachteten Szenarien werden insgesamt jedoch unter 2000 Patientinnen und Patienten benötigt.

Da das IPIG-Register als globales Register angelegt ist, bietet das Register die Möglichkeit einer Einbindung von Zentren außerhalb Deutschlands mit vergleichbarer Versorgungssituation. Bei Einbindung weiterer Länder ist von einer Anzahl behandlungsbedürftiger, therapiehafter Erwachsener mit PNH auszugehen, die die für Deutschland geschätzte Patientenzahl (ca. 110 bis 480 pro Jahr) deutlich übersteigt. Obschon die AbD daher unter den getroffenen Annahmen grundsätzlich realistisch durchführbar erscheint, steht der Durchführbarkeit der AbD zu Iptacopan im IPIG-Register die fehlende Möglichkeit vergleichender Analysen entgegen. Alternativ dazu sollte eine spezifisch für die vorliegende AbD aufzusetzende Datenplattform (studienindividuelle Datenerhebung) mit internationaler Anlage in Erwägung gezogen werden.

#### *Auswertung der Daten*

Im Rapid Report A19-43 sind die allgemeinen Anforderungen an die Auswertung vergleichender Studien ohne Randomisierung beschrieben. Zur Planung der Auswertung für solche Studien und damit auch für die Registerstudie für die AbD zu Iptacopan gehört ein detaillierter statistischer Analyseplan (SAP), in dem insbesondere die statistischen Methoden und Modelle, der Umgang mit fehlenden Daten und die Durchführung von Sensitivitätsanalysen beschrieben werden.

Einen zentralen Aspekt bei vergleichenden Studien ohne Randomisierung stellt die adäquate Adjustierung für Confounder dar. Für eine adäquate Kontrolle für Confounder ist es insbesondere notwendig, alle wichtigen Confounder vorab zu identifizieren, zu erheben und im Modell zu berücksichtigen. Von den im Rapid Report A19-43 beschriebenen methodischen Ansätzen erscheint die Propensity-Score-Methode im vorliegenden Fall als die am besten geeignete Methode für die Adjustierung für Confounder. Dabei sind u. a. die Aspekte Positivität, Überlappung und Balanciertheit zu beachten. Da unterschiedliche Methoden zu unterschiedlich starker Überlappung oder Balanciertheit führen können, kann und sollte im SAP die Entscheidungsstruktur für die Auswahl des Verfahrens beschrieben werden.

Für die Einbindung weiterer Register sollten das Protokoll und der SAP für die Registerstudie zur AbD den Ausgangspunkt darstellen. Die Auswertung kann für jedes Register separat erfolgen, die gemeinsame Auswertung ist als Metaanalyse der einzelnen Registerergebnisse möglich. Für die Auswertung innerhalb des jeweiligen Registers gelten die zuvor beschriebenen Grundsätze gleichermaßen. Bei der Interpretation der Ergebnisse der AbD ist die mögliche Verzerrung aufgrund des nicht randomisierten Vergleichs zu beachten. Insbesondere ist die Verwendung von Schwellenwerten für Konfidenzintervalle (Test auf verschobene Nullhypothese) unter Berücksichtigung der konkreten Datenqualität erforderlich.

**Fazit**

Das Konzept zur AbD für Iptacopan hat folgende Komponenten:

**PICO**

Tabelle 1: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

P(opulation)	therapienaive Erwachsene mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen <sup>a</sup>
I(ntervention)	Iptacopan <sup>b, c</sup>
C(omparison)	Eculizumab oder Ravulizumab <sup>b, c, d, e</sup>
O(utcome)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mortalität <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Gesamtüberleben</li> </ul> </li> <li>▪ Morbidität <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Transfusionsvermeidung</li> <li>▫ schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse (MAVE)</li> <li>▫ Fatigue, gemessen mit einem validierten Instrument</li> <li>▫ Symptome der Durchbruchhämolysenf</li> <li>▫ weitere Symptome, gemessen mit einem validierten Instrument</li> </ul> </li> <li>▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit einem validierten Instrument</li> <li>▪ Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate)</li> <li>▫ Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Gesamtrate)</li> <li>▫ spezifische unerwünschte Ereignisse (mit Angabe des jeweiligen Schweregrads) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Meningokokken-Infektionen</li> <li>- weitere Infektionen</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>
<p>a. Es wird davon ausgegangen, dass vom Anwendungsgebiet nur behandlungsbedürftige, terapienaive Patientinnen und Patienten mit PNH und klinischen Symptomen einer Hämolyse umfasst sind. Patientinnen und Patienten mit begleitend auftretendem Knochenmarkversagen – auch im Rahmen einer aplastischen Anämie – werden hier nicht weiter betrachtet. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird ferner davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Iptacopan nicht angezeigt ist.</p> <p>b. Die Zulassung und Dosierungsangaben der Fachinformation der Wirkstoffe sind zu berücksichtigen; Abweichungen sind gesondert zu begründen.</p> <p>c. Es wird vorausgesetzt, dass sowohl im Interventions- als auch im Kontrollarm unterstützende Maßnahmen entsprechend dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse durchgeführt werden.</p> <p>d. Die Fortführung einer unzureichenden Therapie stellt bei bestehenden Optimierungsmöglichkeiten nicht die zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Es wird davon ausgegangen, dass bei der Behandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab bei Bedarf mögliche Dosisanpassungen in Form einer Anpassung des Dosisintervalls ausgeschöpft werden.</p> <p>e. Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten alternativen Therapieoptionen nachgewiesen werden; in der Regel kann dies im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen.</p> <p>f. Für den Endpunkt ist eine Operationalisierung zu wählen, in die keine nicht patientenrelevanten Komponenten in Form von Laborparametern eingehen.</p> <p>AbD: anwendungsbegleitende Datenerhebung; MAVE: Major Adverse Vascular Event; PICO: Population, Intervention, Comparison, Outcome; PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie</p>	

### *Art und Methodik der Datenerhebung*

- Für die AbD wird ein nicht randomisierter Vergleich von Iptacopan mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie als vergleichende Registerstudie empfohlen.
- Das IPIG-Register stellt eine für die AbD potenziell relevante Datenquelle dar, ermöglicht jedoch keine vergleichenden Analysen. Alternativ dazu ist eine spezifisch für die vorliegende AbD aufzusetzende Datenplattform (studienindividuelle Datenerhebung) die einzige Möglichkeit zur Beantwortung der Fragestellung der AbD zu Iptacopan.
- Es kann nicht abgeschätzt werden, ob für die Vergleichstherapie „historische“ Daten in ausreichender Qualität aus dem internationalen PNH-Register zur Verfügung stehen, die für die AbD herangezogen werden könnten.

### *Dauer und Umfang der Datenerhebung*

- Dauer und Umfang werden bestimmt von der notwendigen Beobachtungszeit pro Patientin bzw. Patient und dem Rekrutierungsverlauf
  - Beobachtungszeit mindestens 1 Jahr
  - Die Schätzungen zur benötigten Stichprobengröße sind mit Unsicherheiten behaftet. Für die Durchführbarkeit der AbD wird die benötigte Patientenzahl auf 336 bis 3438 geschätzt. In der deutlichen Mehrheit der dargestellten Szenarien liegen die benötigten Stichprobengrößen bei unter 2000 Patientinnen und Patienten.
  - Da das IPIG-Register als globales Register angelegt ist, bietet es die Möglichkeit der Einbindung von Zentren außerhalb Deutschlands. Alternativ zum IPIG-Register sollte die spezifisch für die vorliegende AbD aufzusetzende Datenplattform (studienindividuelle Datenerhebung) ebenfalls international angelegt sein. In diesem Fall ist von einer Patientenzahl auszugehen, die die für Deutschland geschätzte Patientenzahl (ca. 110 bis 480 pro Jahr) deutlich übersteigt.

### *Auswertung der Datenerhebung*

- Auswertung mit adäquater, ausreichend präspezifizierter Adjustierung für Confounder
- Interpretation der Ergebnisse unter Berücksichtigung der möglichen Verzerrung aufgrund des nicht randomisierten Vergleichs; insbesondere Verwendung von Schwellenwerten für Konfidenzintervalle (Test auf verschobene Nullhypothese) unter Berücksichtigung der konkreten Datenqualität
- Vereinheitlichung des Beobachtungsstarts der vergleichenden Datenerhebung durch Etablierung entsprechender Maßnahmen, z. B. mittels Target Trial Emulation

*Registerbasierte RCT als inhaltlich sinnvolle Option*

AbDs sind gemäß derzeitiger gesetzlicher Vorgaben als Studien ohne Randomisierung durchzuführen. Daraus ergeben sich erhöhte Anforderungen an den Umfang der Datenerhebung, zum einen wegen der erforderlichen zusätzlichen Erhebung der relevanten Confounder, zum anderen wegen der höheren Fallzahl, damit unter Berücksichtigung der verschobenen Nullhypothese ein ausreichend großer Effekt gezeigt werden kann. Die Durchführung einer randomisierten Registerstudie könnte die erforderliche Fallzahl deutlich reduzieren und somit die Machbarkeit der AbD erhöhen.

## 1 Hintergrund

### **Auftrag zur Konzeptentwicklung für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Iptacopan**

Anwendungsbegleitende Datenerhebungen (AbDs) können gemäß § 35a Abs. 3b SGB V vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) für Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan Drugs) sowie für Arzneimittel mit bedingter Zulassung oder Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen beauftragt werden. Ziel einer AbD ist es, die Evidenzgrundlage für die Bewertung des Zusatznutzens zu verbessern [1]. Hierfür sind vergleichende Untersuchungen erforderlich [2]. Dementsprechend kann der G-BA zu einer indikationsbezogenen Datenerhebung ohne Randomisierung fordern (§ 35a Abs. 3b Satz 6 SGB V). Zum anderen ist im Falle der Forderung einer AbD auch für Orphan Drugs ein Dossier zum Nachweis des Zusatznutzens gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie vorzulegen (§ 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V).

Mit Beschluss vom 01.08.2024 hat der G-BA ein Verfahren zur Forderung einer AbD und von Auswertungen nach § 35a Abs. 3b Satz 6 SGB V für den Wirkstoff Iptacopan zur Behandlung therapienaiver Erwachsener mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) eingeleitet [3]. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurde in diesem Zusammenhang mit der Erstellung eines Konzepts für eine AbD und Auswertungen beauftragt.

Zu Iptacopan läuft derzeit ein Nutzenbewertungsverfahren beim G-BA [4]. Die Beschlussfassung des G-BA zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 11 i. V. m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO (Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden) erfolgt im Dezember 2024.

Das vorliegende AbD-Konzept wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Das AbD-Konzept wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

## 2 Fragestellung des Berichts

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Erstellung eines Konzepts für eine AbD und Auswertung für den Wirkstoff Iptacopan in der Behandlung von therapienaiven Erwachsenen mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen.

Das Konzept soll der Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Abs. 3b SGB V dienen und insbesondere Anforderungen enthalten an:

- die Art, die Dauer und den Umfang der Datenerhebung,
- die Fragestellung (Population, Intervention, Comparison, Outcome [PICO]-Schema), die Gegenstand der Datenerhebung und von Auswertungen sein soll, einschließlich der zu erfassenden patientenrelevanten Endpunkte,
- die Methodik der Datenerhebung und
- die Auswertung durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU).

Für die Anforderungen an das Konzept soll berücksichtigt werden, dass aussagekräftige Ergebnisse u. a. zu folgendem für die frühe Nutzenbewertung relevanten Gesichtspunkt erzielt werden können:

- Daten zu patientenrelevanten Endpunkten, die eine Beurteilung des langfristigen Zusatznutzens und -schadens einer Behandlung mit Iptacopan gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die vom G-BA konkretisierte Patientenpopulation erlauben

Der G-BA hat hierfür folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

- Eculizumab oder Ravulizumab

Der G-BA macht dabei folgende Hinweise:

- Die Zulassung und Dosierungsangaben der Fachinformation der Wirkstoffe sind zu berücksichtigen; Abweichungen sind gesondert zu begründen.
- Es wird vorausgesetzt, dass sowohl im Interventions- als auch im Kontrollarm unterstützende Maßnahmen entsprechend dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse durchgeführt werden.
- Es wird davon ausgegangen, dass vom vorgelegten Anwendungsgebiet nur behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten mit PNH und klinischen Symptomen einer Hämolyse umfasst sind. Patientinnen und Patienten mit begleitend auftretendem Knochenmarkversagen – auch im Rahmen einer aplastischen Anämie – werden hier nicht weiter betrachtet.

- Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird ferner davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Iptacopan nicht angezeigt ist.
- Die Fortführung einer unzureichenden Therapie stellt bei bestehenden Optimierungsmöglichkeiten nicht die zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Es wird davon ausgegangen, dass bei der Behandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab bei Bedarf mögliche Dosisanpassungen in Form einer Anpassung des Dosisintervalls ausgeschöpft werden.
- Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Diese alternativen Therapieoptionen sind für die Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig. Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten alternativen Therapieoptionen nachgewiesen werden; in der Regel kann dies im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen.

### **3 Projektverlauf**

Der G-BA hat am 01.08.2024 das IQWiG mit der Erstellung eines Konzepts für eine AbD und Auswertung zum Zwecke der Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Abs. 3b SGB V zu Iptacopan beauftragt.

Die Erarbeitung des AbD-Konzepts wurde auf Basis einer internen Projektskizze vorgenommen. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und mit dem Beschluss des G-BA auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

## 4 Methoden

Die Erarbeitung des Konzepts für eine AbD und Auswertung für den Wirkstoff Iptacopan zum Zwecke der Nutzenbewertung wurde durch folgende Bausteine unterstützt:

### **Fokussierte Informationsbeschaffung**

#### ***Recherche nach laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen zu Iptacopan***

In folgenden Quellen wurde nach laufenden und geplanten Datenerhebungen zu Iptacopan gesucht:

- Suche auf den Webseiten der Zulassungsbehörden European Medicines Agency (EMA) und Food and Drug Administration (FDA) und in den Heads of Medicines Agencies-European Medicines Agency Catalogues of real-world data sources and studies (HMA-EMA/RWD-Catalogues)
- Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, European Union (EU) Clinical Trials Register und Clinical Trials Information System (CTIS)

In den folgenden Quellen wurde nach abgeschlossenen Datenerhebungen zu Iptacopan gesucht:

- Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov und EU Clinical Trials Register
- HMA-EMA/RWD-Catalogues
- Website des G-BA zur Nutzenbewertung von Iptacopan nach § 35a SGB V

Darüber hinaus wurde geprüft, ob zusätzliche relevante Dokumente vorliegen, die in den Studienregistereinträgen referenziert sind. Zusätzlich erfolgte eine orientierende Websuche mit den Studiennamen.

#### ***Recherche nach Indikationsregistern***

Für die Recherche nach Indikationsregistern wurde das Rechercheergebnis des IQWiG-Auftrags I23-07 (Iptacopan [paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie]; Bewertung gemäß §35a SGB V; Recherche nach Indikationsregistern; Stand 31.08.2023) [5] herangezogen und auf Basis dessen eine Update-Recherche durchgeführt.

In folgenden Quellen wurde nach Indikationsregistern gesucht:

- bibliografische Datenbank
  - MEDLINE
- Studienregister
  - ClinicalTrials.gov
  - Deutsches Register Klinischer Studien (DRKS)

Darüber hinaus wurden weitere Informationsquellen herangezogen:

- Portale mit Angaben zu Indikationsregistern
  - Registerdatenbank der medizinischen Register in Deutschland
  - Orphanet
  - HMA-EMA/RWD-Catalogues
- gezielte Websuche

Für das Konzept zur AbD gelten folgende Einschlusskriterien für potenziell geeignete Indikationsregister:

- Das Indikationsregister ist funktionsfähig und erfasst aktuell Daten von Patientinnen und Patienten der zu untersuchenden Patientenpopulation.
- In dem Indikationsregister werden auch Daten von Patientinnen und Patienten aus Deutschland dokumentiert.

Zu den potenziell geeigneten Indikationsregistern wurden von den Registerbetreibenden weitere Informationen per Fragebogen abgefragt.

### **Informationsbewertung**

#### ***Einschätzung der Eignung der laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen für die Beantwortung der Fragestellung der AbD***

- Abgleich und Darstellung der Charakteristika der abgeschlossenen, laufenden und geplanten Datenerhebungen mit der Fragestellung der AbD; Beschreibung der Teile der Fragestellung, die von diesen Datenerhebungen adressiert werden, und der Teile, für die aus diesen Erhebungen keine Information zu erwarten ist

#### ***Einschätzung der Eignung der Indikationsregister für die AbD***

- Beurteilung der Qualität der Indikationsregister auf Basis der Kriterien des Rapid Reports „Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V“ (A19-43 [2])
- Abgleich der Datenerhebung in den Indikationsregistern mit der Fragestellung der AbD

### **Konzeptentwicklung**

Basierend auf der Eignungsprüfung der Indikationsregister und unter Berücksichtigung der abgeschlossenen, laufenden und geplanten Datenerhebungen werden Art, Dauer und Umfang sowie die Datenauswertung der AbD konzeptionell beschrieben. Dem Konzept werden die im Rapid Report A19-43 beschriebenen inhaltlichen und methodischen Anforderungen an eine versorgungsnaher Datenerhebung zugrunde gelegt.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Informationsbedarf für die Nutzenbewertung von Iptacopan

Die Zulassung von Iptacopan basiert auf Daten der Studien CLNP023C12302 (APPLY-PNH) und CLNP023C12301 (APPOINT-PNH).

Bei der Studie APPLY-PNH handelt es sich um eine randomisierte, vergleichende Phase-III-Studie, in der eine Monotherapie mit Iptacopan gegenüber einem gegen den Komplementfaktor C5 gerichteten Antikörper (Eculizumab, Ravulizumab) bei Patientinnen und Patienten mit PNH verglichen wurde, die trotz vorausgegangener Behandlung mit einem C5-Antikörper eine bestehende Restanämie aufwiesen [6]. Bei der Studie APPOINT-PNH handelt es sich um eine offene, 1-armige Phase-III-Studie, in der eine Monotherapie mit Iptacopan bei nicht mit C5-Antikörpern vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit PNH untersucht wurde (therapienaive Patientinnen und Patienten) [6]. Unterstützend wurden für die Zulassung 2 offene, 2-armige Phase-II-Studien herangezogen, in die entweder vorbehandelte oder terapienaive Erwachsene mit PNH eingeschlossen wurden. In beiden Studien erfolgte eine Anwendung von Iptacopan als Monotherapie in jeweils unterschiedlichen Dosierungen (CLNP023X2201 [7] und CLNP023X2204 [8]).

Im Rahmen einer Studienrecherche durch den G-BA wurden für terapienaive Erwachsene mit PNH keine für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeigneten Studien identifiziert. Auf Basis dieser Datenlage ist davon auszugehen, dass zum jetzigen Zeitpunkt keine vergleichenden Daten für eine Behandlung mit Iptacopan gegenüber bestehenden Therapiealternativen für terapienaive Erwachsene mit PNH vorliegen und dass unter Berücksichtigung der derzeitigen Studienplanungen keine Verbesserung der Evidenzlage erwartet werden kann [9].

### 5.2 Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Aus dem bestehenden Informationsbedarf ergibt sich folgende Fragestellung, die mit der AbD adressiert werden soll:

- Beurteilung des langfristigen Zusatznutzens und -schadens einer Behandlung mit Iptacopan gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die vom G-BA konkretisierte Patientenpopulation

Iptacopan ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen.

Bei der vorliegenden Indikation handelt es sich um eine seltene, erworbene Erkrankung hämatopoetischer Stammzellen des Knochenmarks mit variabler klinischer Ausprägung [10-12]. Die PNH wird durch somatische Mutationen im Phosphatidyl-Inositol-Glykan(PIG)-A-Gen

in einer oder mehreren multipotenten hämatopoetischen Stammzelle(n) verursacht, die eine fehlende oder verminderte Synthese von Glycosyl-Phosphatidyl-Inositol(GPI)-Ankern und Expression GPI-verankerter Proteine zur Folge hat. Zu diesen Proteinen zählen insbesondere die beiden Proteine CD55 und CD59, die hemmend in die Kaskade der Komplementaktivierung eingreifen. Charakteristisch für die Erkrankung infolge des Mangels dieser Transmembranös-verankerten Proteine auf einem signifikanten Anteil peripherer Blutzellen sind eine hämolytische Anämie (durch komplementvermittelte Lyse von GPI-defizienten Erythrozyten) und Thrombophilie. Die PNH-Diagnose wird durch einen durchflusszytometrischen Nachweis GPI-defizienter Zellen im peripheren Blut (PNH-Klonzellen) gestellt [11,12].

In Abhängigkeit von der klinischen Manifestation wird die PNH in 3 Gruppen unterteilt [13]:

- **Klassische PNH:** klinischer und laborchemischer Nachweis einer ausgeprägten intravasalen Hämolyse, Anzahl von Leukozyten und Thrombozyten ist (annähernd) normal, Anteil PNH-Klonzellen > 50 %
- **PNH im Rahmen anderer Knochenmarkerkrankungen:** leichte intravasale Hämolyse oft mit geringen Abweichungen in Hämolyseparametern, Anteil PNH-Klonzellen meist < 50 %, begleitendes Knochenmarkversagen (z. B. im Rahmen einer aplastischen Anämie)
- **Subklinische PNH:** keine klinischen oder laborchemischen Zeichen einer Hämolyse, Anteil PNH-Klonzellen < 10 %, häufiger bei aplastischer Anämie beobachtbar

Eine isolierte PNH wird als „klassische PNH“ bezeichnet. Klassische Manifestation der PNH ist eine Hämoglobinurie, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose jedoch nur bei weniger als 1 Drittel der Patientinnen und Patienten nachweisbar ist. Patientinnen und Patienten zeigen Anämie-typische Symptome, wie z. B. Fatigue und Belastungsdyspnoe. Ferner gehören überwiegend venöse Thrombosen sowohl in typischen als auch atypischen Lokalisationen (z. B. in der Leber) zum Krankheitsbild [11]. Ohne spezifische Therapiemaßnahme sind etwa 40 % bis 67 % aller PNH-assoziierten Todesfälle auf thromboembolische Komplikationen zurückzuführen [14]. Daneben treten auch chronische Nierenerkrankungen häufig im Krankheitsverlauf einer PNH auf. Bei ca. 2 Drittel aller Patientinnen und Patienten mit PNH zeigt sich bereits zu Beginn einer PNH-spezifischen Behandlung eine Nierenfunktionseinschränkung, bei 21 % ist diese in einem fortgeschrittenem Stadium [15].

Bei der Mehrheit der Patientinnen und Patienten mit PNH und begleitender Funktionsstörung des Knochenmarks (z. B. bei aplastischer Anämie) finden sich keine Zeichen einer intravasalen Hämolyse (subklinische PNH-Klone) oder lediglich eine leicht gesteigerte intravasale Hämolyse (Anteil PNH-Klonzellen < 50 %). In diesen Fällen ist das begleitende Knochenmarkversagen, nicht die PNH, das dominierende Krankheitsbild der Patientinnen und Patienten und das Vorliegen der Hämolyse primär ein Zufallsbefund [13,16,17]. Dies liegt darin begründet, dass

das Auftreten und die Schwere klinischer Symptome mit der Klongröße korreliert [11,16]. Laut Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) zur Indikation PNH entwickeln 10 % bis 20 % der Patientinnen und Patienten mit aplastischer Anämie im Verlauf ihrer Erkrankung jedoch eine manifeste hämolytische PNH [11]. Hierbei entspricht die klinische Präsentation der Patientinnen und Patienten aufgrund einer Zunahme der PNH-Klongröße der einer „klassischen PNH“; die behandlungsbedürftige PNH steht dann im Vordergrund [11,13,16].

Die Indikation zur Einleitung einer Therapie mit Komplementinhibitoren ergibt sich durch eine klinisch relevante Hämolyse mit Beurteilung des klinischen Gesamtbildes und wird nicht allein anhand eines Nachweises von PNH-Klonzellen im peripheren Blut gestellt [11,16]. Zusätzlich zur gezielten medikamentösen Inhibition der (proximalen / terminalen) Komplementkaskade sollen unterstützende Maßnahmen durchgeführt werden (z. B. Substitution von Erythrozytenkonzentraten, Folsäure, Vitamin B<sub>12</sub> und Eisen, prophylaktische Antikoagulation sowie frühzeitige antibiotische Therapie bakterieller Infektionen) [11].

Aus der Konkretisierung des Auftrages des G-BA [18], der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und den zuvor beschriebenen klinischen Aspekten der Erkrankung ergibt sich das in der folgenden Tabelle beschriebene PICO-Schema.

Tabelle 2: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

P(opulation)	therapienaive Erwachsene mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen <sup>a</sup>
I(ntervention)	Iptacopan <sup>b, c</sup>
C(omparison)	Eculizumab oder Ravulizumab <sup>b, c, d, e</sup>
O(utcome)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mortalität <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Gesamtüberleben</li> </ul> </li> <li>▪ Morbidität <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Transfusionsvermeidung</li> <li>▫ schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse (MAVE)</li> <li>▫ Fatigue, gemessen mit einem validierten Instrument</li> <li>▫ Symptome der Durchbruchhämolysen<sup>f</sup></li> <li>▫ weitere Symptome, gemessen mit einem validierten Instrument</li> </ul> </li> <li>▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit einem validierten Instrument</li> <li>▪ Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate)</li> <li>▫ Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Gesamtrate)</li> <li>▫ spezifische unerwünschte Ereignisse (mit Angabe des jeweiligen Schweregrads) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Meningokokken-Infektionen</li> <li>- weitere Infektionen</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>
<p>a. Es wird davon ausgegangen, dass vom Anwendungsgebiet nur behandlungsbedürftige, terapienaive Patientinnen und Patienten mit PNH und klinischen Symptomen einer Hämolyse umfasst sind. Patientinnen und Patienten mit begleitend auftretendem Knochenmarkversagen – auch im Rahmen einer aplastischen Anämie – werden hier nicht weiter betrachtet. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird ferner davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Iptacopan nicht angezeigt ist.</p> <p>b. Die Zulassung und Dosierungsangaben der Fachinformation der Wirkstoffe sind zu berücksichtigen; Abweichungen sind gesondert zu begründen.</p> <p>c. Es wird vorausgesetzt, dass sowohl im Interventions- als auch im Kontrollarm unterstützende Maßnahmen entsprechend dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse durchgeführt werden.</p> <p>d. Die Fortführung einer unzureichenden Therapie stellt bei bestehenden Optimierungsmöglichkeiten nicht die zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Es wird davon ausgegangen, dass bei der Behandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab bei Bedarf mögliche Dosisanpassungen in Form einer Anpassung des Dosisintervalls ausgeschöpft werden.</p> <p>e. Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten alternativen Therapieoptionen nachgewiesen werden; in der Regel kann dies im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen.</p> <p>f. Für den Endpunkt ist eine Operationalisierung zu wählen, in die keine nicht patientenrelevanten Komponenten in Form von Laborparametern eingehen (zur Erläuterung siehe Abschnitt 5.5.2).</p> <p>AbD: anwendungsbegleitende Datenerhebung; MAVE: Major Adverse Vascular Event; PICO: Population, Intervention, Comparison, Outcome; PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie</p>	

Die in Tabelle 2 dargestellten Endpunkte sind im Rahmen der AbD jeweils in einer geeigneten und patientenrelevanten Operationalisierung zu erheben.

### 5.3 Verfügbare Datenquellen

Ob die Durchführung einer AbD sinnvoll ist, ist unter anderem davon abhängig, welche der bestehenden Informationslücken zur Quantifizierung des Zusatznutzens ggf. durch bereits

abgeschlossene sowie laufende oder geplante Datenerhebungen geschlossen werden können. Bei der Planung einer AbD ist zudem relevant, ob diese Datenerhebung durch Änderung oder Erweiterung einer laufenden oder geplanten Datenerhebung erfolgen kann. Dabei sind gemäß § 35a SGB V insbesondere die Datenerhebungen von Bedeutung, die sich aus Vorgaben der Zulassungs- und Genehmigungsbehörden ergeben. Darüber hinaus ist relevant, ob für die AbD bereits geeignete Indikationsregister für die Datenerhebung zur Verfügung stehen, denn dies kann die Zeit bis zum Beginn der AbD deutlich verkürzen.

Im Folgenden wird daher zunächst das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen beschrieben und analysiert (Abschnitte 5.3.1 bis 5.3.3). Im Anschluss werden Indikationsregister beschrieben und deren Eignung für die AbD beurteilt (Abschnitt 5.4).

### **5.3.1 Informationsbeschaffung zu laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen zu Iptacopan**

Laufende und geplante Datenerhebungen aus Vorgaben der Zulassungs- und Genehmigungsbehörden wurden auf den Webseiten der EMA und der FDA recherchiert (Recherche am 19.08.2024). Für die EMA wurden der European Public Assessment Report (EPAR) [10] und der Risk Management Plan (RMP) [19] von Iptacopan berücksichtigt. Die Auflagen der FDA wurden aus dem Approval Letter von Iptacopan [20], den Angaben zu Postmarket Requirements and Commitments [21] und dem Integrated Review [22] extrahiert.

Zur Identifizierung von sowohl laufenden und geplanten als auch abgeschlossenen Datenerhebungen erfolgte eine Suche in Studienregistern (letzte Suche am 16.08.2024, Suchstrategien in Anhang B.2).

Abgeschlossene Datenerhebungen wurden zudem auf der Webseite des G-BA recherchiert (Recherche am 01.10.2024).

Zusätzliche relevante Dokumente wurden über die Sichtung der Studienregistereinträge und über eine orientierende Websuche mit den Studiennamen recherchiert.

Durch die verschiedenen Rechenschritte wurden insgesamt 6 Datenerhebungen im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Identifizierte Datenerhebungen für Iptacopan

Studie	Verfügbare Dokumente			
	Zulassungs- unterlagen der EMA / FDA	Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern	G-BA-Unterlagen	Publikation und sonstige Dokumente
<b>Laufende und geplante Datenerhebungen</b>				
CLNP023C12001B	ja [10,19-22]	ja [23-25] / nein	nein	nein
CLNP023C12003 (geplant)	ja [10,19]	nein	nein	nein
PMR 4553-1 (geplant)	ja [20-22]	nein	nein	nein
CLNP023C1US01	nein	ja [26] / nein	nein	nein
<b>Abgeschlossene Datenerhebungen</b>				
CLNP023X2204	ja [10,19,22]	ja / ja [8]	nein	ja [27]
APPOINT-PNH (CLNP023C12301)	ja [10,19-22]	ja / ja [28,29]	ja [4]	ja [6,30-32]
EMA: European Medicines Agency; FDA: Food and Drug Administration; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss				

### 5.3.2 Charakterisierung der Datenerhebungen

#### Laufende und geplante Datenerhebungen zu Iptacopan aus den Vorgaben der Zulassungs- und Genehmigungsbehörden

##### **CLNP023C12001B**

Die 1-armige Extensionsstudie CLNP023C12001B dient der Langzeitnachbeobachtung (mit 60-Monats-Follow-up) von Patientinnen und Patienten mit PNH, die im Rahmen interventioneller Studien (darunter APPOINT-PNH [siehe unten]) behandelt wurden und von einer Fortführung der Iptacopan-Monotherapie nach ärztlichem Ermessen profitieren können. Das Studienende wird für August 2028 erwartet. Mit Frist zu Mai 2029 soll bei der EMA und FDA eine Vorlage des finalen Studienberichts erfolgen. Primärer Endpunkt sind unerwünschte Ereignisse (UEs), sekundäre Endpunkte umfassen die Transfusionsvermeidung (in Verbindung mit anhaltendem Hämoglobin[Hb]-Spiegel von  $\geq 12$  g/dl), Durchbruchhämolyse sowie schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse (Major Adverse Vascular Events [MAVE]).

Da die Extensionsstudie nicht vergleichend angelegt ist, ist sie für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet.

##### **CLNP023C12003**

Die EMA beauftragt die Durchführung der Unbedenklichkeitsstudie (Post-authorisation Safety Study [PASS]) CLNP023C12003. Die geplante Studie ist eine prospektive, nicht interventionelle Kohortenstudie auf Basis von Daten des International PNH Interest Group (IPIG)-Registers zur Untersuchung des Sicherheitsrisikos von Iptacopan in der klinischen Routine. Zusätzlich dient diese Registerstudie der Bereitstellung weiterer Daten zur Anwendung in der Schwangerschaft

und zur Langzeitsicherheit sowie der Bewertung der Wirksamkeit der im Falle einer Therapie mit Iptacopan erforderlichen Maßnahmen zum Infektionsschutz. Neben der Vorlage von jährlich aktualisierten Berichten über die Unbedenklichkeit von Iptacopan (Periodic Safety Update Report [PSUR]) soll der pU den finalen Studienbericht bis zum 31.07.2030 vorlegen.

Zum Zeitpunkt der Konzepterstellung war das Studienprotokoll zur geplanten Registerstudie noch nicht verfügbar. Aus dem RMP geht hervor, dass im Rahmen der PASS ausschließlich eine Analyse jener Daten erfolgen soll, die im Register von mit Iptacopan behandelten Patientinnen und Patienten erhoben werden (ohne Kontrollgruppe), da der Zugriff des pU auf die Daten der mit Iptacopan behandelten Patientinnen und Patienten beschränkt sei. Da die geplante Studie demnach nicht vergleichend angelegt ist, ist sie nicht für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

### ***PMR 4553-1: Studie zur Untersuchung der Langzeitsicherheit***

Die FDA beauftragt die Durchführung einer prospektiven Registerstudie zur Untersuchung der Langzeitsicherheit von Iptacopan bei Erwachsenen mit PNH mit einem Follow-up von bis zu 5 Jahren. Dabei soll der pU jährlich aktualisierte PSUR (2005 bis 2028), gefolgt von einem finalen Bericht mit Frist zu Juli 2030, vorlegen. Im Rahmen dieses Ergebnisberichts soll eine Sammlung aller Sicherheitsdaten, inklusive Daten zur Dosierung, zum Impfstatus (gegen Meningokokken, Pneumokokken, Haemophilus influenzae), zu schwerwiegenden Infektionen mit bekapselten Bakterien sowie zu Begleitmedikationen, eingereicht werden.

Zum Zeitpunkt der Konzepterstellung war das Studienprotokoll zur geplanten Registerstudie noch nicht öffentlich zugänglich. Da sich die Angaben in den Auflagen der FDA allein auf Iptacopan beziehen, ist davon auszugehen, dass diese Studie nicht vergleichend angelegt und daher nicht für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet ist.

### **Laufende Datenerhebung zu Iptacopan aus der Recherche in Studienregistern**

#### ***CLNP023C1US01***

Die Studie CLNP023C1US01 ist eine prospektive, nicht interventionelle Kohortenstudie, in der seit Juli 2024 US-amerikanische Erwachsene mit PNH mittels Gesundheits-App Daten aus dem klinischen Versorgungsalltag jeweils über 6 Monate ab dem Zeitpunkt des Studieneinschlusses erfassen. Für einen Einschluss müssen keine klinischen Symptome einer Hämolyse vorliegen und die Entscheidung über die Einleitung PNH-spezifischer Therapien im Studienverlauf (z. B. mit Eculizumab, Ravulizumab oder Iptacopan) liegt im ärztlichen Ermessen.

Ziel der Studie ist es, die gesamte Bandbreite von Behandlungsmustern, der Symptomlast und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patientinnen und Patienten mit der Indikation PNH abzubilden. Das Studienende wird für Mai 2025 erwartet.

Diese Studie ist für die Beantwortung der Fragestellung der AbD nicht geeignet. Dies liegt darin begründet, dass die nicht interventionelle Studie nicht für einen Vergleich von Iptacopan mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie konzipiert wurde. Darüber hinaus ist die 6-monatige Dauer der Datenerhebung pro Patientin / Patient zu kurz und wichtige patientenrelevante Endpunkte, wie z. B. Nebenwirkungen, werden nicht erhoben.

### **Abgeschlossene Datenerhebungen zu Iptacopan**

#### ***CLNP023X2204***

Bei der Studie CLNP023X2204 handelt es sich um eine offene, 2-armige, randomisierte Studie zur Untersuchung der Sicherheit, Wirksamkeit, Verträglichkeit sowie der Pharmakokinetik von Iptacopan als Monotherapie bei Erwachsenen mit PNH und hämolytischer Anämie, die in den letzten 3 Monaten vor Studienbeginn keine Behandlung mit Komplementinhibitoren erhalten haben. Es wurden 2 verschiedene Dosierungen von Iptacopan bei insgesamt 13 Patientinnen und Patienten untersucht. Primärer Endpunkt der Studie ist der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verminderung des Laktatdehydrogenase(LDH)-Spiegels um > 60 % im Vergleich zu Studienbeginn oder mit einem LDH-Spiegel < 1,5 x Upper-Limit-of-Normal (ULN) zu einem beliebigen Zeitpunkt bis einschließlich Woche 12.

Dadurch, dass Iptacopan in beiden Studienarmen gegeben wurde, ist die Studie nicht für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

#### ***APPOINT-PNH***

Bei der Studie APPOINT-PNH handelt es sich um eine 1-armige Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit einer 24-wöchigen Monotherapie mit Iptacopan bei Erwachsenen mit PNH und hämolytischer Anämie (LDH-Spiegel > 1,5 x ULN, Hb-Spiegel < 10 g/dl), die nicht mit einem Komplementinhibitor vorbehandelt waren (N = 40). Die Patientinnen und Patienten konnten die Behandlung mit Iptacopan nach Woche 24 in einer 24-wöchigen Extensionsphase fortsetzen, wenn sie von der Behandlung profitierten. Primärer Endpunkt der Studie ist der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Anstieg des Hb-Werts um  $\geq 2$  g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung. Sekundäre Endpunkte sind u. a. Transfusionsvermeidung, Durchbruchhämolysen, Veränderung im Functional Assessment of Chronic Illness Therapy(FACIT)-Fatigue-Score und MAVEs.

Da diese Studie nicht vergleichend angelegt ist, ist sie für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet.

### **5.3.3 Konsequenzen aus den vorliegenden Datenerhebungen**

Zusammenfassend wurden 4 laufende oder geplante und 2 abgeschlossene Datenerhebungen zu Iptacopan identifiziert. Alle 6 Studien sind nicht vergleichend oder nicht auf den Vergleich

mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie angelegt, sodass sie für die AbD keine geeignete Datenquelle sind.

Insgesamt sind weder die abgeschlossenen noch die derzeit laufenden und geplanten Studien geeignet, die bestehenden Evidenzlücken zu schließen.

#### **5.4 Register als potenzielle Datenquelle für die anwendungsbegleitende Datenerhebung**

Die im Rapid Report A19-43 des IQWiG dargestellte Analyse der Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V hat ergeben, dass neben der studienindividuellen Datenerhebung insbesondere Register eine geeignete Datenquelle für eine AbD darstellen können [2]. Voraussetzung hierfür ist, dass das jeweilige Register die notwendigen Daten in ausreichender Qualität zur Verfügung stellen kann. Dies umfasst neben der Datenerhebung u. a. die Planung, Auswertung und Publikation der Ergebnisse der zugehörigen Registerstudie. Eine Registerstudie in einem geeigneten Register stellt eine strukturierte Umsetzung der AbD dar.

Nachfolgend wird zunächst das Ergebnis der Suche nach potenziell geeigneten Registern für die AbD beschrieben (Abschnitt 5.4.1). Die so identifizierten Register werden in Abschnitt 5.4.2 charakterisiert. Die Prüfung der identifizierten Register hinsichtlich ihrer Eignung für eine AbD zu Iptacopan zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3b SGB V ist in Abschnitt 5.4.3 beschrieben.

##### **5.4.1 Ergebnis der Recherche nach Indikationsregistern**

Wie in Kapitel 4 beschrieben, wurde für die Recherche nach Indikationsregistern das Rechercheergebnis des IQWiG-Auftrags I23-07 (Iptacopan [paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie]; Bewertung gemäß § 35a SGB V; Recherche nach Indikationsregistern; Stand 31.08.2023) [5] herangezogen und auf Basis dessen eine Update-Recherche durchgeführt. Die so identifizierten Indikationsregister (letzte Recherche am 12.08.2024) wurden dahin gehend geprüft, ob sie gemäß Einschlusskriterien eine potenzielle Datenquelle für die AbD darstellen. Die Dokumentation der Informationsbeschaffung findet sich in Anhang A und Anhang B.

Durch die Suche wurden 3 Register identifiziert, in die Patientinnen und Patienten in der Indikation PNH eingeschlossen werden (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Ergebnisse der Recherche nach Indikationsregistern<sup>a</sup>

	Verfügbare Dokumente <sup>b</sup>		
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Eintrag in Studienregister	Sonstige Dokumente
<b>Identifizierte Indikationsregister</b>			
AA-BMF-Register	nein	nein	ja [33-36]
Internationales PNH-Register	ja [37,38]	ja [39]	ja [40-42]
IPIG-Register	nein	ja [43]	nein
a. nach Anwendung der oben genannten Einschlusskriterien b. um Dokumente ergänzt, die von den Registerbetreibenden im Rahmen der Recherche nach Indikationsregistern (I23-07 [5]) zur Verfügung gestellt wurden  AA-BMF: Aplastische Anämien-Bone Marrow-Failure Syndrome, PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, IPIG: International PNH Interest Group			

## 5.4.2 Charakterisierung der Register

### Register für Aplastische Anämien und Bone-Marrow-Failure Syndrome

Das Register für Aplastische Anämien und Bone-Marrow-Failure Syndrome (AA-BMF-Register) existiert seit 2021 und ist als Weiterentwicklung aus dem im Jahr 2015 etablierten Aachener Telomeropathie-Register hervorgegangen. Eingeschlossen werden Patientinnen und Patienten jeden Alters mit aplastischer Anämie, PNH mit begleitender aplastischer Anämie (AA/PNH-Overlap-Syndrome) sowie mit seltenen angeborenen aplastischen Syndromen (z. B. Telomeropathien). Ziel ist die Erfassung von klinischen Daten im Langzeitverlauf zu Diagnostik, Therapieabfolgen, Therapieansprechen und Therapiefolgen. Als langfristiges Ziel ist die Entwicklung neuer Behandlungsstrategien und die Verbesserung der Versorgung der Betroffenen genannt [35,36].

Finanziert wird das AA-BMF-Register durch Eigen- und Drittmittel der Uniklinik RWTH Aachen [36]. Da die Registerbetreibenden zurückmelden, dass der Fokus des Registers vorrangig auf aplastischen Anämien liegt und mit Stand August 2024 lediglich 15 Patientinnen und Patienten mit PNH im Register eingeschlossen waren, eignet sich das AA-BMF-Register nicht als primäre Datenquelle für die Durchführung der AbD und wird daher nachfolgend nicht weiter betrachtet.

### Internationales PNH-Register

Das internationale PNH-Register wurde im Jahr 2004 durch Alexion Pharmaceuticals initiiert. [42]. Als Auflage der FDA mit Zulassung von Eculizumab [44] wurden in das internationale Register seit 2007 Patientinnen und Patienten jeden Alters mit PNH-Diagnose (Nachweis PNH-Klonggröße  $\geq 1\%$ ) eingeschlossen, die mit Eculizumab behandelt wurden. Erweitert wurde das Register 2019 um Patientinnen und Patienten mit Ravulizumab-Therapie [42]. Das Ende der Laufzeit des internationalen PNH-Registers ist auf den 31.12.2024 datiert.

Finanziert und betrieben durch Alexion Pharmaceuticals waren Ziele des internationalen PNH-Registers die Überwachung der Langzeitsicherheit von Eculizumab und Ravulizumab sowie die Sammlung von Daten u. a. zu PNH-Progression, Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität (über die patientenberichteten Endpunkte [PROs] FACIT-Fatigue und European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 [EORTC QLQ-C30]) und Nebenwirkungen [42]. Gemäß Registerprotokoll erfolgte die Erfassung dieser Endpunkte zu festen Erhebungszeitpunkten (Zeitpunkt des Einschlusses, anschließend alle 6 Monate und, sofern zutreffend, bei Widerruf der Einwilligung sowie 8-Wochen- und 16-Wochen-Follow-up nach Therapieabbruch).

Mit Stand Herbst 2022 nahmen Zentren aus 17 Ländern, an denen Patientinnen und Patienten mit PNH behandelt wurden, aktiv am Register teil, und Daten von über 5700 Patientinnen und Patienten waren dokumentiert [5]. Etwa 2 Drittel der registrierten Patientinnen und Patienten stammten aus Europa [38].

In Anbetracht des geplanten Endes der Laufzeit des internationalen PNH-Registers kann das Register nicht als primäre Datenquelle für die Durchführung von Studien zur Beantwortung der Fragestellung der AbD dienen und wird daher im Folgenden nicht weiter betrachtet.

### **International PNH Interest Group-Register**

Das IPIG-Register wird seit Mai 2024 von der IPIG, einem internationalen Non-Profit-Netzwerk aus klinischen Expertinnen und Experten in der Indikation PNH, betrieben. Dabei handelt es sich um eine Fortsetzung des internationalen PNH-Registers (siehe oben) [39,43]. Es ist das Ziel, Daten zu allen Patientinnen und Patienten mit PNH-Diagnose, unabhängig vom jeweiligen Krankheitsstadium, Behandlungsstatus (vorbehandelt: ja / nein) und von der Art der Therapie, zu erfassen. Zu diesem Zweck sollen in der Versorgung Daten zu klinischen Endpunkten, PROs, zur Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen sowie zur Langzeitsicherheit (im Falle einer Therapie mit Komplementinhibitoren) gesammelt werden. Die Erhebung von Patientendaten findet bei Aufnahme in das Register und im weiteren Verlauf alle 6 Monate statt.

Patientinnen und Patienten mit Teilnahme an einer interventionellen klinischen Studie in der Indikation PNH werden nicht in das Register aufgenommen. Bei jenen, die nach der Aufnahme in das Register an einer interventionellen Studie teilnehmen, wird die Datenerhebung im IPIG-Register über den jeweiligen Zeitraum der Studienteilnahme pausiert [43].

Es besteht eine Kooperation zwischen der IPIG und mehreren pUs, die das Register finanzieren und die Registerdaten nutzen werden, um die an die jeweilige Zulassung geknüpften Auflagen der Zulassungs- und Genehmigungsbehörden zu erfüllen. Dabei sieht das IPIG-Register gemäß Registereintrag 2 Säulen der Datenerhebung vor: Im „Core“-Register wird ein zuvor definierter Kerndatensatz („core data set“) erfasst. Davon unabhängig werden in sogenannten substanzspezifischen Silos nach Initiierung durch einen pU bei Patientinnen und Patienten, die unter

Therapie mit einem PNH-spezifischen Wirkstoff stehen, sowohl der Kerndatensatz als auch zusätzliche, spezifische Variablen erhoben (z. B. bei Durchführung einer Unbedenklichkeitsstudie) [43].

### **5.4.3 Beurteilung der Eignung der identifizierten Register als Datenquelle für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V**

#### **5.4.3.1 Informationsquellen zur Beurteilung der Eignung der Register**

##### **Kontaktaufnahme und Videomeeting mit Registerbetreibenden**

Für die Beurteilung des IPIG-Registers hinsichtlich dessen Eignung als Datenquelle für eine AbD wurden zunächst die öffentlich verfügbaren Informationen gesichtet. Daraufhin fand mit einer Kontaktperson des Registers aus Deutschland ein Videomeeting statt, in dem über erste Punkte, darunter z. B. über den aktuellen Stand des Aufbaus des Registers, gesprochen wurde.

Im Anschluss an das Videomeeting wurde die Kontaktperson des IPIG-Registers durch Übersendung eines Fragebogens um weiterführende Informationen gebeten. Diese übermittelte den Fragebogen zur Beantwortung an das zuständige Register-Committee.

Der Fragebogen bestand aus insgesamt 3 Teilen. Abgefragt wurden Angaben zu allgemeinen Dateninhalten und Prozessen, zur Qualitätssicherung und spezifische Punkte zur Bearbeitung der vorliegenden Fragestellung.

Der Fragebogen wurde lediglich in Teilen beantwortet und ist in Anhang C aufgeführt. Da das Registerprotokoll aus Gründen der Vertraulichkeit nicht zur Verfügung gestellt wurde, konnte für die Eignungsprüfung des IPIG-Registers (siehe Abschnitt 5.4.3.2), neben dem Fragebogen, ausschließlich ein Studienregistereintrag herangezogen werden.

##### **5.4.3.2 Eignungsprüfung unter Berücksichtigung national und international verwendeter Qualitätskriterien für Register**

Gemäß Rapid Report A19-43 des IQWiG lassen sich national und international weitgehend übereinstimmende Qualitätskriterien für Register ableiten [2]. Diese Qualitätskriterien wurden der Eignungsprüfung des potenziell geeigneten IPIG-Registers zugrunde gelegt. Zudem wurde geprüft, ob der im Register erhobene Datenbestand in Umfang, Inhalt und Qualität ausreichend für die geplante AbD zu Iptacopan ist. Aufgrund des nicht zur Verfügung gestellten Registerprotokolls konnte die Prüfung der Qualitätskriterien lediglich eingeschränkt erfolgen. Dies betrifft beispielsweise erhobene Endpunkte und deren Operationalisierung.

In Anhang D ist für das IPIG-Register eine Einschätzung zur Erfüllung der Qualitätskriterien dargestellt.

## **International PNH Interest Group-Register**

Aufgrund der internationalen Anlage des IPIG-Registers ist davon auszugehen, dass die für die Durchführung einer AbD zu Iptacopan erforderliche Anzahl behandlungsbedürftiger, therapie-naiver Patientinnen und Patienten in einem realistischen Zeitraum eingeschlossen werden kann. Die Finanzierung ist für mindestens 5 Jahre in Form einer Poolfinanzierung durch mehrere pUs gesichert.

Das IPIG-Register steht unter Aufsicht eines Register-Committees, das sowohl aus klinischen Expertinnen und Experten als auch aus Patientenvertreterinnen und -vertretern besteht. Das „Core“-Register, in dem die Erhebung des definierten Kerndatensatzes erfolgt, unterliegt der Aufsicht des Register-Committees sowie eines Stakeholder-Committees, das neben klinischen Expertinnen und Experten und Patientenvertretungen jeweils 1 Mitglied der das Register finanzierenden pUs umfasst. Da das Registerprotokoll seitens der Registerbetreibenden als vertraulich eingestuft wird und nicht zur Verfügung gestellt wurde, können Inhalt und Umfang des Kerndatensatzes nicht eingeschätzt werden. Parallel zur Datenerhebung im „Core“-Register besteht für pUs die Möglichkeit, in sogenannten Silos Daten für die Beantwortung eigener, substanzspezifischer Fragestellungen zu erheben (umfasst den Kerndatensatz und spezifische, separat für das Silo definierte Variablen). Dabei existiert für jedes der substanzspezifischen Silos ein eigenes Joint-Committee, bestehend aus Mitgliedern der IPIG und aus Mitgliedern des jeweiligen pU, das die Datenerfassung im Silo beaufsichtigt. Die in einem Silo erfassten Daten werden ausschließlich jenem pU zur Verfügung gestellt, der das jeweilige Silo aufgesetzt hat.

Gemäß Angabe der Registerbetreibenden werden die Daten aus dem „Core“-Register lediglich aggregiert in Form von Jahresberichten zur Verfügung gestellt. Dabei fließen die im Rahmen eines Silos erhobenen Kerndaten von Patientinnen und Patienten lediglich zeitlich verzögert in die Analysen ein, da dem jeweiligen pU ein 18-monatiges Exklusivitätsrecht an diesen Daten eingeräumt wird.

Die Überführung der Daten aus dem internationalen PNH-Register in das IPIG-Register erfolgt nach entsprechender Einwilligung der Patientinnen und Patienten zur Teilnahme an dem IPIG-Register. Wann das internationale PNH-Register vollständig in das IPIG-Register überführt sein wird, bleibt unklar. Seit Juli 2024 können in deutschen Zentren, die sich am Register beteiligen, neue Patientinnen und Patienten mit PNH in das IPIG-Register aufgenommen werden. Seit September / Oktober 2024 werden u. a. Daten zu PNH-spezifischen Therapien (Komplement-inhibitoren), vorherigen Therapien im Krankheitsverlauf, Gründe für einen Behandlungswechsel, Begleitbehandlungen (z. B. Bluttransfusionen) und PROs (FACIT-Fatigue, EORTC QLQ-C30, EQ-5D) dokumentiert. Die Datenerhebung erfolgt ab Einwilligung der Patientinnen und Patienten bis zum Widerruf oder bis zum Ende der Laufzeit des Registers. Gemäß Aussage der Registerbetreibenden findet die Erhebung im Versorgungsverlauf ca. alle 6 Monate statt. Da

nationalen und internationalen Empfehlungen folgend Verlaufskontrollen im Abstand von 6 bis 12 Monaten, unter laufender Komplement-blockierender Therapie in 3- bis 6-monatlichen Abständen durchgeführt werden sollten [11,45-47], erscheinen die Erhebungszeitpunkte (gekoppelt an in der klinischen Routine reguläre Monitoring-Visiten) ausreichend. Schulungen der Zentren in der Datenerhebung und -erfassung werden nach Initiierung durch ein Auftragsforschungsinstitut (Contract Research Organization) durchgeführt.

Gemäß Angaben der Registerbetreibenden ist die Abgrenzung der für die AbD relevanten Patientengruppe (siehe PICO, Tabelle 2) möglich.

### ***Keine Durchführung vergleichender Analysen geplant***

Für die AbD und die anschließende Nutzenbewertung von Iptacopan sind vergleichende Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich. Aus der Beantwortung des Fragebogens sowie einer schriftlichen Mitteilung per E-Mail durch die Registerbetreibenden geht jedoch hervor, dass nicht geplant ist, die im IPIG-Register erhobenen Daten (umfasst die Daten im „Core“-Register und in den jeweiligen Silos) für vergleichende Analysen verschiedener Therapien heranzuziehen oder zur Verfügung zu stellen. Als Grund hierfür werden Vertraulichkeitsvereinbarungen mit den pUs angeführt. Dieses Vorgehen des Registers ist nicht nachvollziehbar und deutlich kritisch hervorzuheben. Aufgrund der Erhebung von Daten zu verschiedenen PNH-spezifischen Therapien und der internationalen Anlage des IPIG-Registers stellt das Register grundsätzlich eine ideale Datenquelle für vergleichende Analysen und damit auch für die AbD dar. Die Durchführung vergleichender Analysen wird durch die Herangehensweise des Registers allerdings verhindert. Dies ist auch vor dem Hintergrund der Zulassung auf Basis von nicht vergleichenden Studien von Iptacopan gegenüber bestehenden Therapiealternativen nicht nachvollziehbar.

Neben der nicht geplanten Durchführung von vergleichenden Analysen besteht als weitere Limitation, dass die das IPIG-Register finanzierenden pUs in den relevanten aufsichtshabenden Gremien des Registers einen deutlichen Einfluss auf Art und Umfang der geplanten / laufenden Datenerhebungen nehmen. Gemäß den Angaben der Registerbetreibenden ist anzunehmen, dass das Register-Committee keine Datenerhebungen unabhängig von der Mitbestimmung und der Mitgestaltung der pUs planen und durchführen kann. Zudem hält der pU, wie in Abschnitt 5.4.2 beschrieben, ein Exklusivitätsrecht an den im jeweiligen Silo erhobenen Daten. Vor diesem Hintergrund erscheint die wissenschaftliche Unabhängigkeit des IPIG-Registers zum derzeitigen Zeitpunkt mindestens eingeschränkt zu sein.

Insofern im Register jedoch zukünftig die Durchführung vergleichender Analysen ermöglicht werden sollte, geht aus den bereitgestellten Informationen hervor, dass für die Nutzung des Registers als primäre Datenquelle für eine AbD zu Iptacopan Anpassungen erforderlich wären. Diese werden nachfolgend beschrieben.

### ***Patientenpopulation***

Das IPIG-Register ist international angelegt und wird dadurch die für Deutschland geschätzte Anzahl von Patientinnen und Patienten mit PNH deutlich übersteigen (siehe Abschnitt 5.5.2, Patientenzahlen). Im Rahmen der Beantwortung des Fragebogens machen die Registerbetreibenden keine Angabe dazu, wie viele Patientinnen und Patienten jährlich erwartet werden, die in die Fragestellung der AbD fallen. Zudem ist zum Zeitpunkt der Konzepterstellung unklar, in wie vielen Zentren und in welchen Ländern Daten im Register dokumentiert werden. Bezogen auf die aus Deutschland dokumentierten Patientinnen und Patienten gehen die Registerbetreibenden davon aus, dass die Stichprobe repräsentativ ist. Da es sich bei den am Register teilnehmenden Zentren ausschließlich um die großen, spezialisierten Zentren handelt, werden jedoch Patientinnen und Patienten, die ggf. außerhalb dieser Zentren behandelt werden, nicht im Register erfasst. Inwiefern die globale Stichprobe unter Einbindung von Zentren außerhalb Deutschlands repräsentativ für die interessierende Patientenpopulation sein wird, ist unklar. Gemäß Rückmeldung der Registerbetreibenden existiert für das Register weder ein Verfahren zur Vermeidung von ungewollter Selektion beim Patienteneinschluss noch zur Vermeidung von Doppel- oder Mehrfachregistrierungen. Es muss über geeignete Maßnahmen sichergestellt werden, dass die Stichprobe repräsentativ für die interessierende Patientenpopulation ist.

### ***Erhebung patientenberichteter Endpunkte (Symptome und gesundheitsbezogene Lebensqualität)***

Im Register werden Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit den Instrumenten FACIT-Fatigue, EORTC QLQ-C30 und EQ-5D erfasst. Der FACIT-Fatigue wurde bereits im Zuge einer vorangegangenen Dossierbewertung im Indikationsgebiet berücksichtigt [48]. Die visuelle Analogskala des EQ-5D wird ebenfalls regelhaft herangezogen. Eine Unsicherheit besteht darin, ob der krebspezifische Fragebogen EORTC QLQ-C30 die Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen und Patienten in der vorliegenden Indikation abbildet [48]. Dies wäre vom pU im Rahmen der Studienplanung darzulegen.

Mit dem QOL-AA-PNH wurde ein krankheitsspezifisches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patientinnen und Patienten mit aplastischer Anämie und PNH unter Einbindung von Patientinnen und Patienten entwickelt [49,50]. Dieses ist derzeit allerdings noch nicht abschließend validiert. Für den Fall, dass die Validierung des Fragebogens in naher Zukunft abgeschlossen werden kann, ist ggf. eine Erweiterung des IPIG-Registers um diesen zu prüfen.

### ***Erhebung unerwünschter Ereignisse***

Aus den von den Registerbetreibenden im Fragebogen übermittelten Informationen geht aufgrund von Vertraulichkeitsvereinbarungen nicht hervor, in welchem Umfang UEs erhoben

werden. Die strukturierte und verpflichtende Erhebung von UEs mithilfe von Standardterminologien, idealerweise kodiert mit dem System des Medizinischen Wörterbuchs für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) ist für die notwendige Abwägung von Nutzen und Schaden von Iptacopan gegenüber der Vergleichstherapie erforderlich. Für die AbD zu Iptacopan muss daher eine standardisierte Erhebung von UEs zu festen Erhebungszeitpunkten sichergestellt sein.

### ***Erhebung von Confoundern***

Die Registerbetreibenden benennen folgende, im Register erhobene, potenzielle Confounder: Alter, Geschlecht, Krankheitsdauer (Datum der Diagnose), Vorliegen einer hohen Krankheitsaktivität (High Disease Activity [HDA], einschließlich Symptome) sowie Komorbiditäten (z. B. Knochenmarkerkrankung). Diese Confounder wurden jedoch nicht systematisch identifiziert.

Für die Durchführung eines nicht randomisierten Vergleichs ist es erforderlich, alle wichtigen Confounder (inklusive wichtiger Wechselwirkungen) vorab zu identifizieren und im Modell in angemessener Form zu berücksichtigen. Daher ist eine vollständige Erhebung der relevanten Confounder in der geplanten Registerstudie zu gewährleisten (siehe Abschnitt 5.5.3).

### ***Sicherstellung der Richtigkeit der Daten***

Im Register wird laut Auskunft der Registerbetreibenden zur Sicherstellung der Richtigkeit der Daten (neben internen und externen Audits) eine Source Data Verification durch eine Contract Research Organization durchgeführt. Konkrete Angaben dazu, in welchem Umfang diese erfolgt, liegen jedoch nicht vor. Eine Source Data Verification wäre anhand einer Stichprobe von z. B. 10 % der Datensätze sinnvoll [2]. Interne und externe Audits finden, sofern notwendig, statt. Dabei ist unklar, anhand welcher Kriterien über die Erforderlichkeit von (internen und externen) Audits entschieden wird. Diese sollten im Register regelhaft durchgeführt werden. Zusätzlich sollten diese kontinuierlichen Maßnahmen für die AbD mindestens um IT-gestützte Prüfungen und ein Query-System (systematische Klärung von Auffälligkeiten) ergänzt werden [2].

## **5.5 Anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a Abs. 3b SGB V**

### **5.5.1 Art der anwendungsbegleitenden Datenerhebung**

#### **5.5.1.1 Studiendesign der anwendungsbegleitenden Datenerhebung**

Für die Fragestellung der AbD ist die Erhebung vergleichender Daten notwendig. Der Nutzen und Schaden von Iptacopan soll mit dem von Eculizumab bzw. Ravulizumab verglichen werden. Unter der Einschränkung von § 35a Abs. 3b SGB V auf indikationsbezogene Datenerhebungen kommt dafür nur eine Datenerhebung ohne Randomisierung infrage [2].

Da der nicht randomisierte Vergleich zweier Arzneimittel ohnehin potenziell hoch verzerrt ist, sollten zusätzliche potenziell verzerrende Faktoren vermieden werden. Dazu gehört z. B. die

Verwendung unterschiedlicher Datenquellen für die Vergleichsgruppen, aber auch die Verwendung von Daten unterschiedlicher Qualität innerhalb einer Datenquelle. Letzteres könnte sich z. B. ergeben, wenn für die Vergleichsgruppe auf (unzureichende) retrospektive Daten zurückgegriffen wird, während für den Wirkstoff Iptacopan qualitativ hochwertige prospektive Daten herangezogen werden.

### **5.5.1.2 Datenquellen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung**

#### **Primäre Datenquelle für die anwendungsbegleitende Datenerhebung**

Derzeit stellt das IPIG-Register die einzige potenziell geeignete primäre Datenquelle für die Durchführung der AbD zu Iptacopan dar. Dem steht jedoch entgegen, dass, wie in Abschnitt 5.4.3.2 beschrieben, nicht geplant ist, vergleichende Analysen durchzuführen. Diese sind für die Evidenzgenerierung im vorliegenden Anwendungsgebiet jedoch von zentraler Bedeutung.

Da im IPIG-Register Patientinnen und Patienten mit jeglicher PNH-Therapie eingeschlossen werden und das Register international angelegt ist, kann davon ausgegangen werden, dass die für eine AbD zu Iptacopan erforderliche Anzahl an Patientinnen und Patienten erreicht wird (siehe Abschnitt 5.5.2, Patientenzahlen). Die Finanzierung des Registers ist mittels Poolfinanzierung verschiedener pUs bis auf Weiteres gesichert und die Kombination eines krankheitsspezifischen Kerndatensatzes mit individuell aufsetzbaren Datenerhebungen in Form von Silos bietet zur Durchführung einer AbD gute Voraussetzungen. Zusammenfassend wird das IPIG-Register auf Basis der vorliegenden Informationen und vorbehaltlich der notwendigen Anpassungen als eine für die AbD geeignete Datenquelle eingeschätzt.

Bei der PNH handelt es sich um eine seltene Erkrankung, für die vergleichende Daten einer Behandlung mit Iptacopan gegenüber Therapiealternativen fehlen. Auf Basis der vorliegenden Informationen ist anzunehmen, dass die für eine AbD erforderlichen Daten im IPIG-Register in ausreichender Qualität erhoben werden. Vor diesem Hintergrund ist nicht nachvollziehbar, dass diese Daten aufgrund von Vertraulichkeitsvereinbarungen nicht herangezogen werden dürfen, um die bestehende Evidenzlücke zu schließen.

Sofern die Einschränkung des IPIG-Registers auf nicht vergleichende Analysen bestehen bleibt, stellt eine spezifisch für die vorliegende AbD aufzusetzende, international angelegte Datenplattform (studienindividuelle Datenerhebung) gegenwärtig die einzige Möglichkeit zur Beantwortung der Fragestellung der AbD zu Iptacopan dar. Zu berücksichtigen ist dabei, dass eine studienindividuelle Datenerhebung für alle am IPIG-Register teilnehmenden Zentren mit der Notwendigkeit einer Doppeldokumentation und zusätzlichen Aufwänden einhergeht.

#### **Einbindung weiterer Register**

Die anwendungsbegleitende Datenerhebung kann durch die Einbindung weiterer (internationaler) Register unterstützt werden.

Voraussetzung hierfür ist, dass die im jeweiligen Register erhobenen Daten von Umfang und Qualität den Anforderungen an die AbD entsprechen und eine Auswertung gemäß den Anforderungen an die AbD durchgeführt und für die Nutzenbewertung bereitgestellt werden kann. Eine weitere Voraussetzung ist, dass die Versorgung in dem Land, in dem die Daten erhoben werden, der Versorgung in Deutschland ausreichend ähnlich ist bzw. die aus diesem Register gewonnenen Erkenntnisse auf die Situation in Deutschland übertragbar sind.

### ***Datenerhebung und Datenauswertung***

Ausgangspunkt für die Datenerhebung und Datenauswertung sollten auch für Register, die als zusätzliche Datenquellen herangezogen werden, das finalisierte Protokoll und der finalisierte statistische Analyseplan (SAP) für die Registerstudie zum Zwecke der AbD sein.

Dies umfasst insbesondere:

- die im Register erhobenen Daten (Basisdaten, Endpunkte, Confounder) einschließlich der Erhebungszeitpunkte,
- die allgemeinen und spezifischen Qualitätskriterien für Register einschließlich Schulung, Plausibilisierung und Queries zur Erreichung einer hohen Datenqualität,
- etwaige Einschlusskriterien für die rekrutierenden Zentren sowie
- die Möglichkeit einer zeitnahen und den Vorgaben des SAP folgenden Auswertung der Daten.

Um die Einbindung weiterer Register zu erleichtern, kann auf die Übermittlung von Individualdaten aus diesen Registern verzichtet werden. Stattdessen können die Auswertungen aus unterschiedlichen Registern metaanalytisch zusammengefasst werden [51]. Die Auswertung sollte für das jeweilige Register anhand des SAP zur Registerstudie für die AbD durchgeführt werden. Die Auswertung soll die Fragestellung der AbD (Vergleich von Iptacopan mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie) adressieren. Die alleinige Bereitstellung von Verlaufsdaten zu einzelnen Therapieoptionen (z. B. nur zu Iptacopan) ist nicht sinnvoll.

Zur Unterstützung des Prozesses der Datenharmonisierung sowohl bei der Datenerhebung als auch bei der Datenauswertung erscheint es sinnvoll, die in Fortier 2017 beschriebenen Maelstrom Guidelines für die Harmonisierung retrospektiver Daten analog für prospektive Daten anzuwenden [52].

### **5.5.2 Dauer und Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung**

Das IPIG-Register stellt eine für die vorliegende AbD potenziell relevante Datenquelle dar, ermöglicht derzeit allerdings keinen Vergleich von Iptacopan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Im Folgenden werden allgemeine Aspekte beschrieben, die bei Planung einer AbD für Iptacopan im IPIG-Register, insofern die Durchführbarkeit von vergleichenden

Analysen ermöglicht wird, oder in einer spezifisch für die AbD aufzusetzenden, international angelegten Datenplattform beachtet werden sollten.

### **Dauer der anwendungsbegleitenden Datenerhebung**

Die Dauer der AbD umfasst 2 Aspekte. Zum einen geht es um die Dauer der Beobachtung der einzelnen Patientinnen und Patienten, die sicherstellen soll, dass relevante Merkmale in der vorliegenden Indikation und Anwendungssituation beurteilt werden können. Dies umfasst z. B. die Symptome und gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen und Patienten während und nach der jeweiligen Therapie. Zum anderen geht es um die generelle Dauer der Datenerhebung in der Patientenpopulation, die notwendig ist, um genügend Patientinnen und Patienten bzw. Ereignisse (also die notwendige Fallzahl bzw. Ereigniszahl) einzuschließen bzw. zu beobachten und so aussagekräftige Daten für eine Quantifizierung des Zusatznutzens zu sammeln.

Die Anforderung an die patientenbezogene Beobachtungsdauer hängt von der jeweiligen Fragestellung ab, die mit der AbD beantwortet werden soll. Die Frage, ob durch die Gabe von Iptacopan eine Reduktion PNH-spezifischer Symptome gegenüber den Therapiealternativen erreicht werden kann, kann z. B. mit einer kürzeren individuellen Beobachtungsdauer beantwortet werden als die, ob sich die Nachhaltigkeit dieses Effekts zwischen den Therapiealternativen unterscheidet.

In der vorliegenden Fragestellung handelt es sich um eine seltene, erworbene Erkrankung hämatopoetischer Stammzellen des Knochenmarks. Die Therapie besteht bei hämolytischer, symptomatischer PNH in der Verabreichung von (proximalen und terminalen) Komplement-inhibitoren. Therapieziel einer Behandlung mit Iptacopan ist die Kontrolle der intra- und extravasalen Hämolyse und dadurch die Linderung von PNH-assoziierten Beschwerden. Zur Beobachtung der Nachhaltigkeit des Therapieeffekts von Iptacopan sollten die Patientinnen und Patienten für mindestens 1 Jahr nachbeobachtet werden.

### **Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung**

Aus einer nicht randomisierten Studie kann aufgrund potenziell unbekannter Confounder aus den in der Studie beobachteten Effekten erst ab einer bestimmten Effektstärke eine Aussage zum Nutzen oder Schaden einer Intervention abgeleitet werden. Eine (positive oder negative) Aussage zum Nutzen oder Schaden ergibt sich dann, wenn das Konfidenzintervall für den beobachteten Effekt ober- bzw. unterhalb einer zu definierenden Schwelle liegt (Test auf verschobene Nullhypothese). Da für die AbD die Erfüllung umfangreicher Qualitätsanforderungen Voraussetzung für die Betrachtung der Effekte ist, sollte dieser Schwellenwert deutlich unterhalb des Wertes für den „dramatischen Effekt“ (relatives Risiko [RR] von 5 bis 10 [53]) liegen, z. B. in einem Bereich von 2 bis 5 für das RR (bzw. 0,2 bis 0,5 z. B. bei mortalitätssenkenden Interventionen). Die konkrete Schwelle ergibt sich durch die Qualität

der Daten im Einzelfall, u. a. durch das Wissen über relevante Confounder. Je nach Datenlage ist eine solche Schwelle auch endpunktspezifisch, z. B. aufgrund fehlender Verblindung der Therapien oder unterschiedlicher Verzerrungsrichtung für positive bzw. negative Effekte, anzuwenden.

### ***Annahmen für die Schätzungen zum Umfang der AbD***

Zur Annäherung an die Frage, ob eine AbD prinzipiell sinnvoll durchführbar ist, kommen bei einer PNH, einer Erkrankung mit variabler klinischer Ausprägung, grundsätzlich verschiedene Endpunkte für eine orientierende Fallzahlschätzung in Betracht. Denkbar sind typische für Patientinnen und Patienten relevante Symptome einer Hämolyse, wie z. B. Fatigue, Dyspnoe, Dysphagie und Abdominalschmerz [38]. Die folgende orientierende Fallzahlschätzung beruht auf Ergebnissen zum Endpunkt Durchbruchhämolyse. Zu beachten ist jedoch, dass in die Operationalisierung dieses Endpunkts, neben Symptomen, in der Regel auch nicht patientenrelevante Komponenten in Form von Laborparametern eingehen [30,54].

Ergebnisse für den Endpunkt Durchbruchhämolyse liegen im Dossier zur Nutzenbewertung von Iptacopan aus der Studie APPEX, einem indirekten Vergleich der „APPOINT-Kohorte“ aus Studie APPOINT-PNH (Iptacopan) und einer retrospektiven „APPEX-Kohorte“, einer externen Kontrolle für die Studie APPOINT-PNH (Vergleichstherapie [Ravulizumab: N = 1; Eculizumab: N = 84]), vor [30]. Gemäß den Angaben in Modul 4 B des Dossiers ist der Endpunkt Durchbruchhämolyse operationalisiert als:

- LDH-Wert  $> 1,5 \times$  ULN sowie Erhöhung des LDH-Werts im Vergleich zu den letzten 2 Messungen und
- Vorliegen von einem weiteren Kriterium:
  - massive Hämoglobinurie, Schmerzkrisen, Dysphagie oder andere klinische Anzeichen oder Symptome in Verbindung mit der PNH oder
  - Absinken des Hb-Werts um  $\geq 2$  g/dl gegenüber der letzten Messung oder innerhalb der letzten 15 Tage.

Eine Verminderung des Hb-Werts um  $\geq 2$  g/dl gegenüber der letzten Messung oder innerhalb von 15 Tagen verknüpft mit einer gleichzeitigen Erhöhung des LDH-Werts wird als nicht patientenrelevant angesehen. Für die Patientinnen und Patienten ist nicht die Verminderung des Hb-Werts in Kombination mit einem erhöhten LDH-Wert spürbar, sondern vielmehr das Auftreten der damit verbundenen Symptome. Zudem sind die mit Durchbruchhämolyse assoziierten Symptome zwar patientenrelevant, die vorliegende Operationalisierung dieses Endpunkts verknüpft die Erhebung dieser Symptome jedoch mit einer gleichzeitigen Erhöhung des LDH-Werts. Dadurch ist nicht sichergestellt, dass tatsächlich alle Symptome, die im

Rahmen einer Durchbruchhämolyse auftreten können, entkoppelt vom LDH-Wert vollständig erfasst werden (siehe auch Dossierbewertung zu Ravulizumab [48]).

Für die Interpretation der Effekte von Iptacopan auf das Auftreten und die Schwere von für die Patientinnen und Patienten relevanten Symptomen einer Durchbruchhämolyse ist im Rahmen einer AbD eine Operationalisierung notwendig, durch die eine vollständige Erfassung der Einzelsymptome (ohne Laborparameter) gewährleistet wird. Die nachfolgenden Annahmen für die Fallzahlschätzung beruhen somit auf einer davon abweichenden Operationalisierung. Vor dem Hintergrund des orientierenden Charakters der Fallzahlschätzung wird dies aber als vertretbar angesehen.

Für Iptacopan zeigt sich in der „APPOINT-Kohorte“, dass bei 2 von 40 (5,0 %) Patientinnen und Patienten mindestens 1 Durchbruchhämolyse innerhalb von 48 Wochen aufgetreten ist. Für die „APPEX-Kohorte“ wird unter Vergleichstherapie das Auftreten von mindestens 1 Durchbruchhämolyse in einem Zeitraum von 200 Tagen bei 10 von 85 (11,8 %) Patientinnen und Patienten berichtet. Nach Extrapolation auf den für die Datenerhebung relevanten Zeitraum von 1 Jahr unter der Annahme exponentialverteilter Zeiten bis zum 1. Ereignis ergibt sich für Iptacopan ein Anteil von 5,4 % und für die Vergleichstherapie ein Anteil von 20,4 % an Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Durchbruchhämolyse (nachfolgend entspricht „Ereignisanteil“ dem Anteil der Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Durchbruchhämolyse). Da auf Basis der vorliegenden Angaben Unsicherheiten bestehen, wird im Rahmen der orientierenden Fallzahlschätzung (zu Jahr 1) der Ereignisanteil im Kontrollarm von 15 % bis 25 % in Schritten von 5 Prozentpunkten variiert und das RR von 0,20 bis 0,30 in 0,02-Schritten. Dabei ergibt sich der Ereignisanteil im Interventionsarm jeweils aus dem Anteil im Kontrollarm und dem RR.

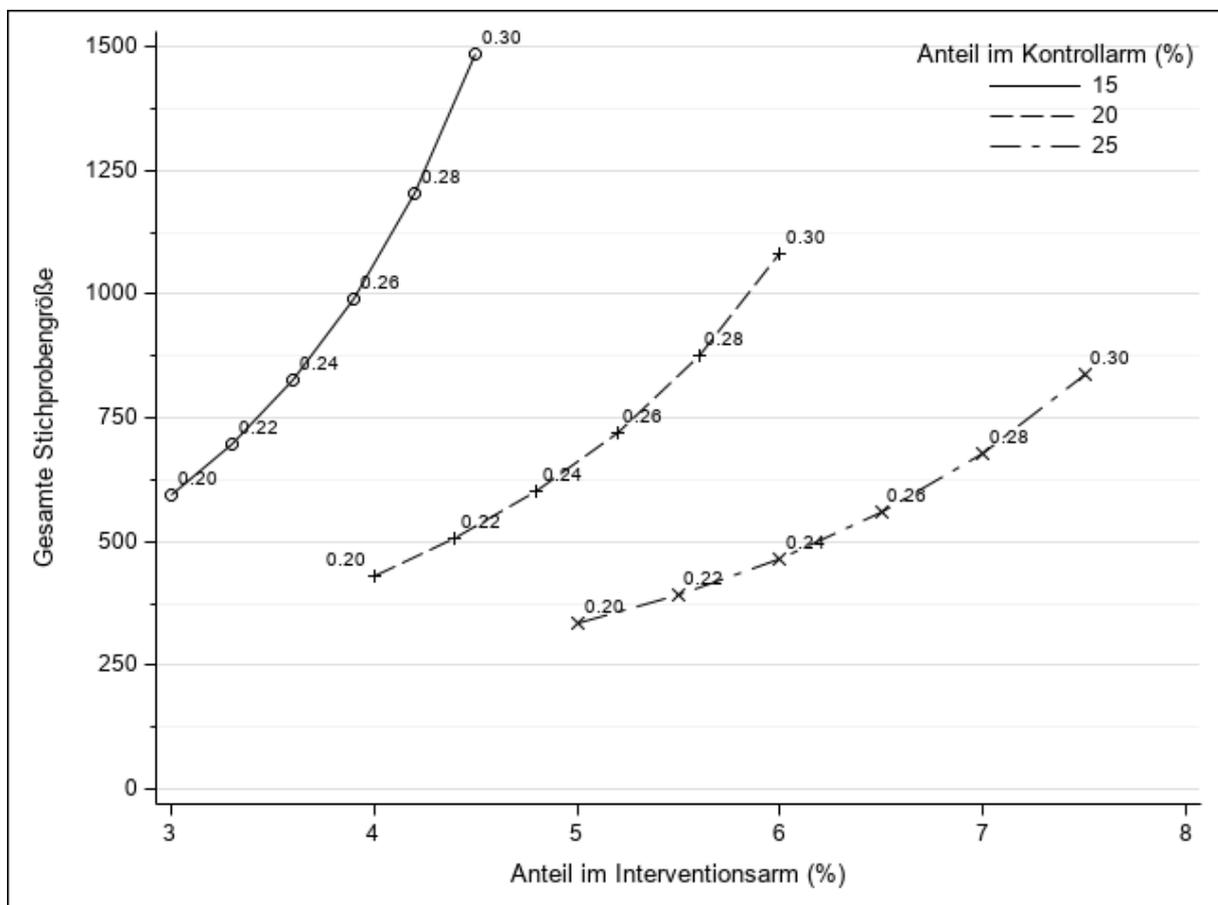
Eine weitere Unsicherheit ergibt sich aus dem noch unklaren Stellenwert der Therapie mit Iptacopan im vorliegenden Anwendungsgebiet. Da Iptacopan oral eingenommen wird, Eculizumab und Ravulizumab jedoch als intravenöse Infusionen verabreicht werden, ist denkbar, dass sich die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit PNH in Richtung einer Therapie mit Iptacopan verschiebt. Darüber hinaus besteht sowohl im IPIG-Register als auch in einer spezifisch für die AbD aufzusetzenden Datenplattform die Möglichkeit, Daten international zu erheben. Dabei ist zum Zeitpunkt der Konzepterstellung unklar, in welchen Ländern die für die vorliegende AbD interessierenden Therapien (Iptacopan bzw. Vergleichstherapie [Eculizumab, Ravulizumab]) jeweils verfügbar sind und erstattet werden. Aus vorgenannten Gründen werden im Rahmen der orientierenden Schätzungen der erforderlichen Fallzahl verschiedene Verhältnisse der Behandlungsgruppen (5:1, 3:1, 1:1, 1:3 und 1:5 [Intervention:Kontrolle]) betrachtet.

### Schätzungen zum Umfang der AbD

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Schätzungen für die oben genannten verschiedenen Szenarien bei einer 1:1-Verteilung zwischen der Intervention und der Vergleichstherapie beschrieben. Die Ergebnisse für alle untersuchten Szenarien sind in Anhang E dargestellt.

Angenommen werden übliche Werte für das Signifikanzniveau ( $\alpha = 2,5 \%$ , 1-seitiger Test) und die Power (mindestens 80 %) sowie eine verschobene Nullhypothese ( $RR \geq 0,5$ ). Zusätzlich wird eine Beobachtungsdauer von 12 Monaten angenommen. Die Planungen zum Umfang der AbD wurden mittels SAS (9.4, Prozedur POWER mit Statement TWOSAMPLEFREQ) für den Score-Test nach Farrington und Manning [55] durchgeführt.

Die folgende Abbildung 1 zeigt die benötigten Stichprobengrößen bei einer 1:1-Verteilung (Intervention:Kontrolle).



Anteil der Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Durchbruchhämolyse unter Vergleichstherapie von 15 % bis 25 % in Schritten von 5 Prozentpunkten; Signifikanzniveau  $\alpha = 2,5 \%$ ; 1-seitiger Test; Power mindestens 80 %; verschobene Nullhypothese  $RR \geq 0,5$ ; Zahlen an den Datenpunkten benennen das jeweilige RR

Abbildung 1: Benötigte Stichprobengröße bei einem Verhältnis der Behandlungsgruppen von 1:1

Die benötigten Stichprobengrößen liegen bei einer 1:1-Rekrutierung (Intervention:Kontrolle) zwischen 336 (Ereignisanteil unter Vergleichstherapie 25 %, RR = 0,20) und 1484 Patientinnen und Patienten (Ereignisanteil unter Vergleichstherapie 15 %, RR = 0,30). Im Vergleich zur 1:1-Rekrutierung ergeben sich für die Verhältnisse 5:1, 3:1, 1:3 und 1:5 (Intervention:Kontrolle) jeweils höhere Stichprobengrößen (5:1-Rekrutierung: 402 bis 1890, 3:1-Rekrutierung: 340 bis 1548, 1:3-Rekrutierung: 556 bis 2408; 1:5-Rekrutierung: 798 bis 3438 [siehe Anhang E]). Insgesamt werden in der deutlichen Mehrheit der dargestellten Szenarien unter 2000 Patientinnen und Patienten benötigt.

### **Patientenzahlen**

Das IPIG-Register bietet durch die internationale Anlage die Möglichkeit, sowohl deutsche Zentren als auch Zentren außerhalb Deutschlands für die Rekrutierung einer ausreichenden Patientenzahl einzubinden. Voraussetzung ist jedoch die Möglichkeit vergleichender Analysen im IPIG-Register (siehe Abschnitt 5.4.3.2). Nachfolgend wird auf die Schätzung der Patientenzahlen in Deutschland, gefolgt von einer Einschätzung zur Patientenzahl bei Einbindung von Zentren außerhalb Deutschlands, eingegangen.

Zur Beurteilung der Durchführbarkeit einer AbD für Iptacopan und zum Zwecke der Prüfung der Realisierbarkeit und Angemessenheit einer Datenerhebung wurde das IQWiG mit einer Einschätzung der Patientenzahlen in Deutschland beauftragt (G23-26 [56]). Das geplante Anwendungsgebiet umfasste zum Zeitpunkt der Auftragskonkretisierung therapienaive Erwachsene mit PNH. Zusätzlich fand in der Berechnung das Kriterium der Behandlungsbedürftigkeit Berücksichtigung. Als Ergebnis wurde – ausgehend von einem generell konservativen Vorgehen aufgrund der eingeschränkten epidemiologischen Datenlage und der daraus resultierenden hohen Unsicherheit – eine Anzahl von 85 bis 144 Patientinnen und Patienten in Deutschland pro Jahr geschätzt. Für die detaillierte Beschreibung der einzelnen Berechnungsschritte und Patientenzahlen wird auf den Bericht G23-26 [56] verwiesen.

Inzwischen ist Iptacopan gemäß Fachinformation zugelassen als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen [57]. Für das Nutzenbewertungsverfahren von Iptacopan (Orphan Drug) berechnet der pU bezogen auf die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) eine Zielpopulation von jährlich 1216 bis 1245 Patientinnen und Patienten (G24-16 [58]). Diese Spanne umfasst Komplementinhibitor-vorbehandelte und -naive Patientinnen und Patienten. Eingeschränkt auf die Population therapienaiver Erwachsener bestimmt er eine Spanne von jährlich 404 bis 433 Patientinnen und Patienten in der GKV. Des Weiteren wurde mit Bezug auf therapienaive Erwachsene mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen, im Nutzenbewertungsverfahren von Pegcetacoplan (G24-13 [59]) durch den pU jährlich eine Anzahl von 100 bis 426 Patientinnen und Patienten in der GKV hergeleitet.

Die Schätzungen aus den 2 Nutzenbewertungsverfahren, die sich auf die Patientenpopulation der Fragestellung des vorliegenden Berichts beziehen, beruhen auf 2 unterschiedlichen GKV-Routinedatenanalysen des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung (InGef) [58,59]. Für die Untergrenze der Schätzung zu Pegcetacoplan wurde zur Operationalisierung der Patientinnen und Patienten mit hämolytischer Anämie auf eine Auswahl von Diagnosecodes gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM) zurückgegriffen. Für die Ermittlung der entsprechenden Obergrenze der Schätzung sowie der Spanne zu Iptacopan basiert die Annäherung an die Anzahl der Betroffenen mit hämolytischer Anämie (unter den therapienaiven PNH-Patientinnen und -Patienten) hingegen im Wesentlichen auf einer Analyse des internationalen PNH-Registers von Höchsmann et al. [60] und dem darin untersuchten Vorliegen einer HDA<sup>1</sup>.

Beide Schätzungen der Patientenzahl weisen Unsicherheiten auf [58,59]. Im Vergleich scheint allerdings die Spanne aus dem Verfahren von Pegcetacoplan der vorliegenden Unsicherheit aus den verschiedenen Vorgehensweisen zur Annäherung an die Patientinnen und Patienten mit hämolytischer Anämie besser Rechnung zu tragen, während die Angabe aus dem Verfahren von Iptacopan eher im oberen Bereich liegt.

Zusammengefasst wird – ausgehend von der Schätzung zu Pegcetacoplan – im vorliegenden Anwendungsgebiet von einer Spanne von ca. 100 bis 426 Patientinnen und Patienten in der GKV pro Jahr ausgegangen. Auf dieser Grundlage ergibt sich unter der Annahme eines Anteils gesetzlich Versicherter in Höhe von ca. 88 % [61] eine Spanne von ca. 110 bis 480 Patientinnen und Patienten in Deutschland pro Jahr.

Je nach Szenario ist für die Durchführung der AbD eine deutliche Erhöhung der Patientenzahl notwendig, um eine ausreichende Rekrutierung zu gewährleisten. Da das IPIG-Register als globales Register angelegt ist, bietet das Register die Möglichkeit einer Einbindung von Zentren außerhalb Deutschlands mit einer vergleichbaren Versorgungssituation. Bei Einbindung von Zentren außerhalb Deutschlands ist von einer Anzahl behandlungsbedürftiger, therapienaiver Erwachsener mit PNH auszugehen, die die für Deutschland geschätzte Patientenzahl deutlich übersteigt. Obschon die AbD daher unter den getroffenen Annahmen grundsätzlich realistisch durchführbar erscheint, steht der Durchführbarkeit der AbD zu Iptacopan im IPIG-Register die fehlende Möglichkeit vergleichender Analysen entgegen (siehe Abschnitt 5.4.3.2). Alternativ dazu sollte eine spezifisch für die vorliegende AbD aufzusetzende

---

<sup>1</sup>Eine HDA der PNH war definiert als Nachweis einer Hämolyse (LDH-Spiegel  $\geq 1,5 \times \text{ULN}$ ) sowie als Vorliegen von 1 oder mehreren der folgenden PNH-bezogenen, klinischen Symptome: MAVE (einschließlich thrombotischer Ereignisse), Anämie (Hb-Wert  $< 100 \text{ g/l}$ ) oder durch eine Ärztin bzw. einen Arzt bestätigte Bauchschmerzen, Dyspnoe, Dysphagie, erektile Dysfunktion, Fatigue und / oder Hämoglobinurie in der Vorgeschichte [60].

Datenplattform (studienindividuelle Datenerhebung) mit internationaler Anlage in Erwägung gezogen werden.

Auf Basis der zum Zeitpunkt der Konzepterstellung vorliegenden Informationen bleibt unklar, wie viele Patientinnen und Patienten im IPIG-Register jährlich in die Fragestellung der AbD fallen werden und wann die Überführung des internationalen PNH-Registers in das IPIG-Register vollständig abgeschlossen sein wird. Letzteres kann eine zeitliche Verzögerung des Beginns der AbD zur Folge haben, die nicht nur im Register, sondern auch im Falle einer Durchführung der AbD in einer hierfür spezifisch aufgesetzten Datenplattform zum Tragen käme. Aus vorgenannten Gründen kann die Rekrutierungszeit derzeit nicht abgeschätzt werden.

### **5.5.3 Auswertung der Daten**

Im Rapid Report A19-43 (Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V) sind die allgemeinen Anforderungen an die Auswertung vergleichender Studien ohne Randomisierung beschrieben [2].

#### **Erstellung eines statistischen Analyseplans**

Die Planung der Auswertung für solche Studien und damit auch für die Registerstudie für die AbD zu Iptacopan soll der Planung der Auswertung von vergleichenden Studien mit Randomisierung entsprechen [62]. Dazu gehört ein detaillierter SAP, in dem insbesondere vorab festgelegt wird,

- welche statistischen Methoden und Modelle zur Anwendung kommen,
- welche Verfahren und Kriterien bei der Modellauswahl und -anpassung verwendet werden,
- in welchem Umfang und aus welchen Gründen fehlende Daten zu erwarten sind,
- welche Maßnahmen zur Vermeidung fehlender Daten getroffen werden,
- welche Auswertungsstrategien zum Umgang mit fehlenden Daten gewählt werden,
- wie mit unplausiblen Daten und Ausreißern umgegangen wird und
- mit welchen Sensitivitätsanalysen die Robustheit der Ergebnisse überprüft wird.

#### **Allgemeine Anforderungen an die Adjustierung für Confounder**

Einen zentralen Aspekt bei vergleichenden Studien ohne Randomisierung stellt die adäquate Adjustierung für Confounder dar, um interpretierbare Schätzungen des interessierenden Effekts zu erhalten. Für eine adäquate Kontrolle für Confounder ist es, unabhängig von der verwendeten Methodik, insbesondere notwendig [63-65],

- vorab alle wichtigen Confounder (inklusive wichtiger Wechselwirkungen) zu identifizieren und in angemessener Form im Modell zu berücksichtigen,
- diese wichtigen Confounder in der Registerstudie vollständig zu erheben,
- die Registerstudie mit einem ausreichenden Stichprobenumfang zu planen, um auch alle wichtigen Confounder modellmäßig verarbeiten zu können,
- das kausale Modell exakt zu beschreiben, z. B. mithilfe kausaler Grafiken,
- die Annahmen des kausalen Modells darzustellen und
- fundiert, z. B. anhand wissenschaftlicher Literatur, zu begründen, warum diese Annahmen im konkreten Anwendungsfall zu rechtfertigen sind.

Falls einer oder mehrere dieser wichtigen Confounder im Datenbestand nicht enthalten sind, sollten diese ergänzt werden, da sonst die Auswertungsergebnisse potenziell nicht für eine Nutzenbewertung geeignet sind.

Die für die Fragestellung der AbD relevanten Confounder sollten vorab im Zuge der Erstellung des Protokolls und des SAP der Registerstudie mittels Literaturrecherche und Einbindung von Expertinnen und Experten identifiziert werden [2,66]. Ein entsprechendes Vorgehen ist in Pufulete 2022 beschrieben [66]. Die sich daraus für die potenziell geeigneten Indikationsregister ergebenden Konsequenzen sind in Abschnitt 5.4.3.2 beschrieben.

Der minimal benötigte Stichprobenumfang hängt, wie oben angegeben, auch von der Zahl der Confounder ab, für die im Modell adjustiert werden soll. Als Anhaltspunkt sind in der Literatur für Regressionsanalysen bei stetigen Daten mindestens 10 Personen pro Confounder erforderlich [67], bei binären Daten und Überlebenszeitanalysen mindestens 10 Ereignisse pro Confounder [68]. Auf Basis des in Abschnitt 5.5.2 beschriebenen Umfangs der Datenerhebung ist zu erwarten, dass Fallzahl und Ereigniszahl für eine angemessene Confounderadjustierung ausreichend groß sein werden.

### **Methodisches Vorgehen bei der Adjustierung für Confounder**

Von den im Rapid Report A19-43 beschriebenen methodischen Ansätzen erscheint die Propensity-Score-Methode aufgrund der in A19-43 beschriebenen Eigenschaften im vorliegenden Fall die am besten geeignete Methode für die Adjustierung für Confounder zu sein. Dabei sind unter anderem die Aspekte Positivität, Überlappung und Balanciertheit zu beachten [2].

- Für die Positivität müssen die Einschlusskriterien der Registerstudie für alle Patientinnen und Patienten sowohl die Anwendungsvoraussetzungen für Iptacopan als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie umfassen. Dies ist die Mindestanforderung dafür, dass

beide Therapieoptionen zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung eine potenzielle Therapieoption darstellen.

- Wie stark die Überlappung und die Balanciertheit der Gruppen nach Anwendung der Propensity-Score-Methode sind, hängt zunächst von dem gewählten Modell zur Bildung des Propensity Scores ab. Sie kann aber auch durch „Trimmen“ (Ausschluss von Patientinnen und Patienten in sich nicht überlappenden Bereichen des Propensity Scores) und die Methodik zur Adjustierung beeinflusst werden. Die sich ausreichend überlappende und ausreichend balancierte Patientenpopulation ist letztlich diejenige Population, für die die geschätzten Effekte unter Anwendung des Propensity Scores gelten. Daher ist diese Population genau zu beschreiben und es ist zu untersuchen, ob diese die für die ursprüngliche Fragestellung gewählte Population ausreichend abbildet.
- Welche Methode im vorliegenden Anwendungsfall die am besten geeignete ist, lässt sich vermutlich erst anhand der konkreten Datensituation entscheiden, da unterschiedliche Methoden zu unterschiedlich starker Überlappung oder Balanciertheit führen können [69]. Allerdings kann und sollte im SAP die Entscheidungsstruktur für die Auswahl des Verfahrens beschrieben werden. Dazu gehören z. B. das notwendige Mindestmaß der Überlappung und der Balanciertheit. Darüber hinaus sollten Sensitivitätsanalysen mit unterschiedlichen Propensity-Score-Methoden durchgeführt werden, sofern diese ebenfalls das notwendige Mindestmaß der Überlappung und Balanciertheit erfüllen.
- Es besteht die Möglichkeit, dass kein Propensity-Score-Verfahren gefunden werden kann, mit dem eine ausreichende Überlappung und eine ausreichende Balanciertheit der zu vergleichenden Gruppen erreicht werden können. In einem solchen Fall ist der Versuch einer Effektschätzung mithilfe von Propensity Scores – oder auch anderen Regressionsmodellen – nicht sinnvoll. Die Fragestellung muss dann überdacht werden. Dabei muss ggf. festgestellt werden, dass der Datensatz für die geplante Analyse (d. h. im vorliegenden Fall die [Teil-]Fragestellung der AbD) nicht geeignet ist [70].

### **Berücksichtigung „historischer“ Daten zu Eculizumab und Ravulizumab**

Wie in Abschnitt 5.4.2 beschrieben ist geplant, die Daten des internationalen PNH-Registers in das IPIG-Register zu überführen. Da der Datensatz des internationalen PNH-Registers nicht öffentlich zugänglich ist, besteht die Unsicherheit, ob im internationalen PNH-Register alle für die AbD notwendigen Daten (z. B. patientenindividuelle Daten zu relevanten Confoundern) in ausreichender Qualität erhoben wurden und diese im IPIG-Register verfügbar sein werden. Daher kann nicht sicher abgeschätzt werden, ob im Rahmen einer AbD im IPIG-Register (vorbehaltlich der Durchführbarkeit von vergleichenden Analysen) für die zweckmäßige Vergleichstherapie auf „historische“ Daten zurückgegriffen werden kann.

### **Zusammenführung der Ergebnisse aus verschiedenen Registern**

Wie in Abschnitt 5.5.1.2 beschrieben, sollten das Protokoll und der SAP für die Registerstudie zur AbD den Ausgangspunkt für die Einbindung weiterer Register darstellen. Die Auswertung kann für jedes Register separat erfolgen, die gemeinsame Auswertung ist als Metaanalyse der einzelnen Registerergebnisse möglich.

Für die Auswertung innerhalb des jeweiligen Registers gelten die in diesem Abschnitt beschriebenen Grundsätze gleichermaßen.

## 6 Fazit

Das Konzept zur AbD für Iptacopan hat folgende Komponenten:

### PICO

Tabelle 5: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

P(opulation)	therapienaive Erwachsene mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen <sup>a</sup>
I(ntervention)	Iptacopan <sup>b, c</sup>
C(omparison)	Eculizumab oder Ravulizumab <sup>b, c, d, e</sup>
O(utcome)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mortalität <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Gesamtüberleben</li> </ul> </li> <li>▪ Morbidität <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Transfusionsvermeidung</li> <li>▫ schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse (MAVE)</li> <li>▫ Fatigue, gemessen mit einem validierten Instrument</li> <li>▫ Symptome der Durchbruchhämolysen<sup>f</sup></li> <li>▫ weitere Symptome, gemessen mit einem validierten Instrument</li> </ul> </li> <li>▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit einem validierten Instrument</li> <li>▪ Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate)</li> <li>▫ Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Gesamtrate)</li> <li>▫ spezifische unerwünschte Ereignisse (mit Angabe des jeweiligen Schweregrads) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Meningokokken-Infektionen</li> <li>- weitere Infektionen</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>
<p>a. Es wird davon ausgegangen, dass vom Anwendungsgebiet nur behandlungsbedürftige, terapienaive Patientinnen und Patienten mit PNH und klinischen Symptomen einer Hämolyse umfasst sind. Patientinnen und Patienten mit begleitend auftretendem Knochenmarkversagen – auch im Rahmen einer aplastischen Anämie – werden hier nicht weiter betrachtet. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird ferner davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Iptacopan nicht angezeigt ist.</p> <p>b. Die Zulassung und Dosierungsangaben der Fachinformation der Wirkstoffe sind zu berücksichtigen; Abweichungen sind gesondert zu begründen.</p> <p>c. Es wird vorausgesetzt, dass sowohl im Interventions- als auch im Kontrollarm unterstützende Maßnahmen entsprechend dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse durchgeführt werden.</p> <p>d. Die Fortführung einer unzureichenden Therapie stellt bei bestehenden Optimierungsmöglichkeiten nicht die zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Es wird davon ausgegangen, dass bei der Behandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab bei Bedarf mögliche Dosisanpassungen in Form einer Anpassung des Dosisintervalls ausgeschöpft werden.</p> <p>e. Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten alternativen Therapieoptionen nachgewiesen werden; in der Regel kann dies im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen.</p> <p>f. Für den Endpunkt ist eine Operationalisierung zu wählen, in die keine nicht patientenrelevanten Komponenten in Form von Laborparametern eingehen (zur Erläuterung siehe Abschnitt 5.5.2).</p> <p>AbD: anwendungsbegleitende Datenerhebung; MAVE: Major Adverse Vascular Event; PICO: Population, Intervention, Comparison, Outcome; PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie</p>	

### **Art und Methodik der Datenerhebung**

- Für die AbD wird ein nicht randomisierter Vergleich von Iptacopan mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie als vergleichende Registerstudie empfohlen.
- Das IPIG-Register stellt eine für die AbD potenziell relevante Datenquelle dar, ermöglicht derzeit jedoch keine vergleichenden Analysen. Alternativ dazu ist eine spezifisch für die vorliegende AbD aufzusetzende Datenplattform (studienindividuelle Datenerhebung) die einzige Möglichkeit zur Beantwortung der Fragestellung der AbD zu Iptacopan.
- Es kann nicht abgeschätzt werden, ob für die Vergleichstherapie „historische“ Daten in ausreichender Qualität aus dem internationalen PNH-Register zur Verfügung stehen, die für die AbD herangezogen werden könnten.

### **Dauer und Umfang der Datenerhebung**

- Dauer und Umfang werden bestimmt von der notwendigen Beobachtungszeit pro Patientin bzw. Patient und dem Rekrutierungsverlauf
  - Beobachtungszeit mindestens 1 Jahr
  - Die Schätzungen zur benötigten Stichprobengröße sind mit Unsicherheiten behaftet. Für die Durchführbarkeit der AbD wird die benötigte Patientenzahl auf 336 bis 3438 geschätzt. In der deutlichen Mehrheit der dargestellten Szenarien liegen die benötigten Stichprobengrößen bei unter 2000 Patientinnen und Patienten.
  - Da das IPIG-Register als globales Register angelegt ist, bietet es die Möglichkeit der Einbindung von Zentren außerhalb Deutschlands. Alternativ zum IPIG-Register sollte die spezifisch für die vorliegende AbD aufzusetzende Datenplattform (studienindividuelle Datenerhebung) ebenfalls international angelegt sein. In diesem Fall ist von einer Patientenzahl auszugehen, die die für Deutschland geschätzte Patientenzahl (ca. 110 bis 480 pro Jahr) deutlich übersteigt.

### **Auswertung der Datenerhebung**

- Auswertung mit adäquater, ausreichend präspezifizierter Adjustierung für Confounder
- Interpretation der Ergebnisse unter Berücksichtigung der möglichen Verzerrung aufgrund des nicht randomisierten Vergleichs; insbesondere Verwendung von Schwellenwerten für Konfidenzintervalle (Test auf verschobene Nullhypothese) unter Berücksichtigung der konkreten Datenqualität
- Vereinheitlichung des Beobachtungsstarts der vergleichenden Datenerhebung durch Etablierung entsprechender Maßnahmen, z. B. mittels Target Trial Emulation

**Registerbasierte RCT als inhaltlich sinnvolle Option**

AbDs sind gemäß derzeitiger gesetzlicher Vorgaben als Studien ohne Randomisierung durchzuführen [71]. Daraus ergeben sich erhöhte Anforderungen an den Umfang der Datenerhebung, zum einen wegen der erforderlichen zusätzlichen Erhebung der relevanten Confounder, zum anderen wegen der höheren Fallzahl, damit unter Berücksichtigung der verschobenen Nullhypothese ein ausreichend großer Effekt gezeigt werden kann. Die Durchführung einer randomisierten Registerstudie könnte die erforderliche Fallzahl deutlich reduzieren und somit die Machbarkeit der AbD erhöhen.

## 7 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V; Rapid Report [online]. 2020 [Zugriff: 29.10.2024]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a19-43\\_versorgungsnaher-daten-zum-zwecke-der-nutzenbewertung\\_rapid-report\\_v1-1.pdf](https://www.iqwig.de/download/a19-43_versorgungsnaher-daten-zum-zwecke-der-nutzenbewertung_rapid-report_v1-1.pdf).
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V); Iptacopan (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie) [online]. 2024 [Zugriff: 26.08.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6757/2024-08-01\\_AM-RL-XII\\_Einleitung-AbD\\_Iptacopan\\_2023-AbD-007.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6757/2024-08-01_AM-RL-XII_Einleitung-AbD_Iptacopan_2023-AbD-007.pdf).
4. 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. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO; Wirkstoff: Iptacopan [online]. 2024 [Zugriff: 01.10.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1095/>.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Iptacopan (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie); Bewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 16.08.2024]. URL: <https://doi.org/10.60584/I23-07>.
6. de Latour RP, Röth A, Kulasekararaj AG et al. Oral iptacopan monotherapy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2024; 390(11): 994-1108. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2308695>.
7. Novartis Pharmaceuticals. Study of Safety, Efficacy, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of LNP023 in in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) [online]. 2024 [Zugriff: 14.08.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03439839>.
8. Novartis Pharmaceuticals. Efficacy, Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study, Assessing Multiple LNP023 Doses in Adult Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria [online]. 2024 [Zugriff: 14.08.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03896152>.

9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V); Iptacopan (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie) [online]. 2024 [Zugriff: 26.08.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10706/2024-08-01\\_AM-RL-XII\\_Einleitung-AbD\\_Iptacopan\\_2023-AbD-007\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10706/2024-08-01_AM-RL-XII_Einleitung-AbD_Iptacopan_2023-AbD-007_TrG.pdf).
10. European Medicines Agency. Fabhalta; International non-proprietary name: iptacopan; Assessment report [online]. 2024 [Zugriff: 26.08.2024]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/fabhalta-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/fabhalta-public-assessment-report_en.pdf).
11. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) [online]. 2024 [Zugriff: 25.09.2024]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/paroxysmale-naechtlische-haemoglobinurie-pnh/@@guideline/html/index.html>.
12. Schrezenmeier H, Bettelheim P, Panse J et al. Empfehlungen zur Diagnostik der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie; deutsch-österreichischer Konsensus. J Lab Med 2011; 35(6): 315-327. <https://doi.org/10.1515/JLM.2011.060>.
13. Parker CJ. Update on the diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2016; 2016(1): 208-216. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2016.1.208>.
14. Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 2013; 121(25): 4985-4996. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-09-311381>.
15. Hillmen P, Elebute M, Kelly RJ et al. Long-term effect of the complement inhibitor eculizumab on kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Am J Hematol 2010; 85(8): 553-559. <https://doi.org/10.1002/ajh.21757>.
16. Babushok DV. When does a PNH clone have clinical significance? Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2021; 2021(1): 143-152. <https://doi.org/10.1182/hematology.2021000245>.
17. Kulasekararaj A, Cavenagh J, Dokal I et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia; A British Society for Haematology Guideline. Br J Haematol 2024; 204(3): 784-804. <https://doi.org/10.1111/bjh.19236>.

18. Gemeinsamer Bundesausschuss. Konkretisierung des Auftrags des Gemeinsamen Bundesausschusses an das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Wissenschaftliche Ausarbeitung eines Konzeptes für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und deren Auswertung zum Zwecke der Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3b des Sozialgesetzbuches Fünftes Buch (SGB V); Iptacopan (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie) [online]. 2024 [Zugriff: 26.08.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10707/2024-08-01\\_AM-RL-XII\\_Einleitung-AbD\\_Iptacopan\\_2023-AbD-007\\_Konkretisierung.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10707/2024-08-01_AM-RL-XII_Einleitung-AbD_Iptacopan_2023-AbD-007_Konkretisierung.pdf).
19. European Medicines Agency. Iptacopan; European Union Safety Risk Management Plan [online]. 2024 [Zugriff: 26.08.2024]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp/fabhalta-epar-risk-management-plan\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp/fabhalta-epar-risk-management-plan_en.pdf).
20. Center for Drug Evaluation and Research. Approval Package for: Application Number 218276Orig1s000 [online]. 2023 [Zugriff: 26.08.2024]. URL: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2023/218276Orig1s000Approv.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2023/218276Orig1s000Approv.pdf).
21. Food and Drug Administration. Postmarket Requirements and Commitments; Product: Fabhalta (iptacopan) [online]. [Zugriff: 26.08.2024]. URL: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/pmc/index.cfm>.
22. Center for Drug Evaluation and Research. Integrated Review; Application Number 218276Orig1s000 [online]. 2022 [Zugriff: 26.08.2024]. URL: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2023/218276Orig1s000IntegratedR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2023/218276Orig1s000IntegratedR.pdf).
23. Novartis Pharma. An open label, multicenter roll-over extension program (REP) to characterize the long-term safety and tolerability of iptacopan (LNP023) in patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) who have completed PNH Phase 2 and Phase 3 studies with iptacopan [online]. 2024 [Zugriff: 20.08.2024]. URL: <https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-509843-28-00?lang=en>.
24. Novartis Pharma. An open label, multicenter roll-over extension program (REP) to characterize the long-term safety and tolerability of iptacopan (LNP023) in patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) who have completed PNH Phase 2 and Phase 3 studies with iptacopan [online]. [Zugriff: 14.08.2024]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2020-004385-19](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004385-19).
25. Novartis Pharmaceuticals. Long-term Safety and Tolerability of Iptacopan in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria [online]. 2024 [Zugriff: 14.08.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04747613>.

26. Novartis Pharmaceuticals. Home Reported Outcomes in PNH [online]. 2024 [Zugriff: 14.08.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06411626>.
27. Jang JH, Wong LLL, Ko BS et al. 12-month analysis of a phase 2 study of iptacopan (LNP023) monotherapy for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; 63rd ASH Annual Meeting Abstracts. Blood 2021; 128(Supplement 1): 2173-2175.
28. Novartis Pharma. A multicenter, single-arm, open-label trial to evaluate efficacy and safety of oral, twice daily iptacopan in adult PNH patients who are naive to complement inhibitor therapy [online]. [Zugriff: 14.08.2024]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2020-003172-41](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003172-41).
29. Novartis Pharmaceuticals. Study of Efficacy and Safety of Twice Daily Oral Iptacopan (LNP023) in Adult PNH Patients Who Are Naive to Complement Inhibitor Therapy (APPOINT-PNH) [online]. 2024 [Zugriff: 14.08.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04820530>.
30. Novartis Pharma. Iptacopan (Fabhalta); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2024 [Zugriff: 01.10.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1095/#dossier>.
31. National Institute für Health and Care Excellence. Iptacopan for treating paroxysmal nocturnal haemoglobinuria; Technology appraisal guidance; TA1000 [online]. 2024 [Zugriff: 04.09.2024]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta1000/resources/iptacopan-for-treating-paroxysmal-nocturnal-haemoglobinuria-pdf-2973528206577349>.
32. National Institute für Health and Care Excellence. Single Technology Appraisal; Iptacopan for treating paroxysmal nocturnal haemoglobinuria [ID6176]; Committee Papers [online]. 2024 [Zugriff: 04.09.2024]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta1000/evidence/committee-papers-pdf-13495767661>.
33. Zentrale Registrierung von Patientendaten und Biomaterialbank bei Aplastischen Anämien und Bone Marrow Failure Syndromen; AA-BMF-Register; Kurzprotokoll [online]. 2023 [Zugriff: 29.10.2024]. URL: [https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/uct\\_trial/pdf/uct\\_de/kurzprotokoll.pdf?oid=:1:&id=2118](https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/uct_trial/pdf/uct_de/kurzprotokoll.pdf?oid=:1:&id=2118).
34. Beier F. Registerarbeit - Alles anders als öde [online]. 2021 [Zugriff: 28.10.2024]. URL: [https://www.uniklinik-um.de/fileadmin/default/Zentren/Seltene-Erkrankungen/Presse/2021\\_aapnh\\_patiententag/2021\\_03\\_06\\_aapnh\\_vortrag\\_beier\\_registerarbeit\\_alles\\_andere\\_als\\_oede.pdf](https://www.uniklinik-um.de/fileadmin/default/Zentren/Seltene-Erkrankungen/Presse/2021_aapnh_patiententag/2021_03_06_aapnh_vortrag_beier_registerarbeit_alles_andere_als_oede.pdf).

35. Uniklinik RWTH Aachen. Aplastische Anämie, Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie und Bone Marrow Failure Syndromes („Knochenmarkversagen-Syndrome“, BMFS) [online]. [Zugriff: 29.10.2024]. URL: <https://www.ukaachen.de/kliniken-institute/klinik-fuer-haematologie-onkologie-haemostaseologie-und-stammzelltransplantation-med-klinik-iv/forschung/zentrum-fuer-telomererkrankungen-telomeropathien/>.
36. Uniklinik RWTH Aachen. Projektplan; Zentrale Registrierung von Patientendaten und Biomaterialbank bei Aplastischen Anämien und Bone Marrow Failure Syndromen (AA-BMF-Register); CTC-A Nr. 19-085; Version 05 [unveröffentlicht]. 2021.
37. Schrezenmeier H, Muus P, Socié G et al. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *Haematologica* 2014; 99(5): 922-929. <https://doi.org/10.3324/haematol.2013.093161>.
38. Schrezenmeier H, Röth A, Araten DJ et al. Baseline clinical characteristics and disease burden in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH); updated analysis from the International PNH Registry. *Ann Hematol* 2020; 99(7): 1505-1514. <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04052-z>.
39. Alexion Pharmaceuticals. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Registry [online]. 2022 [Zugriff: 29.10.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01374360?term=NCT01374360&rank=1>.
40. Paul-Ehrlich-Institut. Nicht-interventionelle Studie (Anwendungsbeobachtung) NIS-Nr.: 33 [online]. [Zugriff: 28.10.2024]. URL: <https://www.pei.de/SharedDocs/awb/nis-0001-0100/0033.html>.
41. PNH Registry Executive Committee. PNH Registry [online]. 2022 [Zugriff: 08.08.2023]. URL: <https://pnhregistry.com>.
42. Alexion Pharmaceuticals. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) registry; Protocol Number: M07-001; Amendment 7 [online]. 2019 [Zugriff: 09.10.2024]. URL: <https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/awb/nis-0001-0100/0033-beoplan.pdf?blob=publicationFile&v=2>.
43. International PNH Interest Group. The International PNH Interest Group PNH Registry [online]. 2024 [Zugriff: 14.08.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06524726>.
44. Department of Health and Human Services. BLA125166; Approval [online]. 2007 [Zugriff: 26.08.2024]. URL: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/applletter/2007/125166s0000\\_LTR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2007/125166s0000_LTR.pdf).
45. Bodó I, Amine I, Boban A et al. Complement Inhibition in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH); A Systematic Review and Expert Opinion. *Adv Ther* 2023; 40(6): 2752-2772. <https://doi.org/10.1007/s12325-023-02510-4>.

46. Devos T, Meers S, Boeckx N et al. Diagnosis and management of PNH; Review and recommendations from a Belgian expert panel. *Eur J Haematol* 2018; 101(6): 737-749. <https://doi.org/10.1111/ejh.13166>.
47. Cançado RD, da Silva Araújo A, Freire Sandes A et al. Consensus statement for diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Hematol Transfus Cell Ther* 2021; 43(3): 341-348. <https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.06.006>.
48. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ravulizumab (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2019 [Zugriff: 23.09.2024]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a19-59\\_ravulizumab\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a19-59_ravulizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
49. Niedeggen C, Singer S, Groth M et al. Design and development of a disease-specific quality of life tool for patients with aplastic anaemia and/or paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (QLQ-AA/PNH); a report on phase III. *Ann Hematol* 2019; 98(7): 1547-1559.
50. Groth M, Singer S, Niedeggen C et al. Development of a disease-specific quality of life questionnaire for patients with aplastic anemia and/or paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (QLQ-AA/PNH); report on phases I and II. *Ann Hematol* 2017; 96(2): 171-181. <https://doi.org/10.1007/s00277-016-2867-8>.
51. Scotti L, Rea F, Corrao G. One-stage and two-stage meta-analysis of individual participant data led to consistent summarized evidence: lessons learned from combining multiple databases. *J Clin Epidemiol* 2018; 95: 19-27. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2017.11.020>.
52. Fortier I, Raina P, Van den Heuvel ER et al. Maelstrom Research guidelines for rigorous retrospective data harmonization. *Int J Epidemiol* 2017; 46(1): 103-105. <https://doi.org/10.1093/ije/dyw075>.
53. Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M, McCulloch P. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ* 2007; 334(7589): 349-351. <https://doi.org/10.1136/bmj.39070.527986.68>.
54. Alexion Pharma Germany. Ravulizumab (Ultomiris); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2019 [Zugriff: 23.10.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/476/#dossier>.
55. Farrington CP, Manning G. Test statistics and sample size formulae for comparative binomial trials with null hypothesis of non-zero risk difference or non-unity relative risk. *Stat Med* 1990; 9(12): 1447-1454. <https://doi.org/10.1002/sim.4780091208>.

56. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Iptacopan (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie); Bewertung gemäß § 35a SGB V; Einschätzung der Patientenzahlen [online]. 2024 [Zugriff: 23.09.2024]. URL: [https://doi.org/10.60584/G23-26\\_V1.1](https://doi.org/10.60584/G23-26_V1.1).
57. Novartis Pharma. Fabhalta 200 mg Hartkapseln [online]. 2024 [Zugriff: 24.09.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
58. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Iptacopan (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie); Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 01.10.2024]. URL: <https://doi.org/10.60584/G24-16>.
59. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pegcetacoplan (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, nicht vorbehandelt); Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 23.09.2024]. URL: [https://www.iqwig.de/download/g24-13\\_pegcetacoplan\\_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/g24-13_pegcetacoplan_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf).
60. Höchsmann B, de Fontbrune FS, Lee JW et al. Effect of eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with or without high disease activity: Real-world findings from the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. Eur J Haematol 2022; 109(3): 197-204. <https://doi.org/10.1111/ejh.13773>.
61. GKV-Spitzenverband. Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung; September 2024 [online]. 2024 [Zugriff: 25.09.2024]. URL: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/grafiken/gkv\\_kennzahlen/kennzahlen\\_gkv\\_2024\\_q2/20240909\\_GKV\\_Kennzahlen\\_Booklet\\_Q2-2024\\_300dpi\\_barrierefrei.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/grafiken/gkv_kennzahlen/kennzahlen_gkv_2024_q2/20240909_GKV_Kennzahlen_Booklet_Q2-2024_300dpi_barrierefrei.pdf).
62. Rubin DB. The design versus the analysis of observational studies for causal effects: parallels with the design of randomized trials. Stat Med 2007; 26(1): 20-36. <https://doi.org/10.1002/sim.2739>.
63. Berger ML, Mamdani M, Atkins D, Johnson ML. Good research practices for comparative effectiveness research: defining, reporting and interpreting nonrandomized studies of treatment effects using secondary data sources: the ISPOR Good Research Practices for Retrospective Database Analysis Task Force Report—Part I. Value Health 2009; 12(8): 1044-1052. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2009.00600.x>.
64. Cox E, Martin BC, Van Staa T et al. Good research practices for comparative effectiveness research: approaches to mitigate bias and confounding in the design of nonrandomized studies of treatment effects using secondary data sources: the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research Good Research Practices for Retrospective Database Analysis Task Force Report—Part II. Value Health 2009; 12(8): 1053-1061. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2009.00601.x>.

65. Johnson ML, Crown W, Martin BC et al. Good research practices for comparative effectiveness research: analytic methods to improve causal inference from nonrandomized studies of treatment effects using secondary data sources: the ISPOR Good Research Practices for Retrospective Database Analysis Task Force Report—Part III. *Value Health* 2009; 12(8): 1062-1073. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2009.00602.x>.
66. Pufulete M, Mahadevan K, Johnson TW et al. Confounders and co-interventions identified in non-randomized studies of interventions. *J Clin Epidemiol* 2022; 148: 115-123. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2022.03.018>.
67. Harrell FE Jr. *Regression Modeling Strategies; with Applications to Linear Models, Logistic and Ordinal Regression, and Survival Analysis*. New York: Springer; 2001.
68. Peduzzi P, Concato J, Kemper E et al. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol* 1996; 49(12): 1373-1379. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(96\)00236-3](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(96)00236-3).
69. Desai RJ, Franklin JM. Alternative approaches for confounding adjustment in observational studies using weighting based on the propensity score: a primer for practitioners. *BMJ* 2019; 367: l5657. <https://doi.org/10.1136/bmj.l5657>.
70. 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. <https://doi.org/10.1080/00273171.2011.568786>.
71. SGB V Handbuch: Sozialgesetzbuch V; Krankenversicherung. Altötting: KKF-Verlag; 2020.
72. Wong SS, 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.

**Anhang A Dokumentation der Informationsbeschaffung (nach Indikationsregistern)**

Tabelle 6: Dokumentation der Informationsbeschaffung

Quelle	Suchdatum	Vorgehen
<b>Übersichten von Registern</b>		
Verzeichnis der medizinischen Register in Deutschland <a href="https://registersuche.bqs.de">https://registersuche.bqs.de</a>	12.08.2024	Suchbegriffe: Hämoglobinurie, PNH, Aplastische Anämie
Orphanet <a href="https://www.orpha.net/">https://www.orpha.net/</a>	12.08.2024	Suche unter Forschungsergebnisse und Register / Biobank: Suchbegriffe: Hämoglobinurie, Aplastische Anämie
HMA-EMA/RWD-Catalogues <a href="https://catalogues.ema.europa.eu/">https://catalogues.ema.europa.eu/</a>	12.08.2024	Suchbegriffe: hemoglobinuria, haemoglobinuria, pnh
<b>Ausgewählte Websites</b>		
Google <a href="https://www.google.de/">https://www.google.de/</a>	12.08.2024	Suchstrategien: (hemoglobinuria OR haemoglobinuria OR pnh OR aplastic anemia OR aplastic anaemia) AND registry; (Hämoglobinurie OR PNH OR aplastische Anämie) AND register
Lichterzellen e. V. <a href="https://www.lichterzellen.de/">https://www.lichterzellen.de/</a>	12.08.2024	Browsen der Website
Aplastische Anämie & PNH e. V. <a href="https://aa-pnh.org/">https://aa-pnh.org/</a>	12.08.2024	Browsen der Website
International PNH Interest Group <a href="https://www.pnhinterestgroup.org/">https://www.pnhinterestgroup.org/</a>	12.08.2024	Browsen der Website
PNH Global Alliance <a href="https://pnhglobalalliance.org/">https://pnhglobalalliance.org/</a>	12.08.2024	Browsen der Website
<b>Bibliografische Datenbanken</b>		
MEDLINE	08.08.2024	Suchstrategie siehe Anhang B.1
<b>Studienregister</b>		
ClinicalTrials.gov	12.08.2024	Suchstrategie siehe Anhang B.2
DRKS	12.08.2024	Suchstrategie siehe Anhang B.2
DRKS: Deutsches Register Klinischer Studien; HMA-EMA/RWD-Catalogues: Heads of Medicines Agencies-European Medicines Agency Catalogues of real-world data sources and studies; PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie		

## Anhang B Suchstrategien

### B.1 Bibliografische Datenbanken

#### Suche nach Indikationsregistern

##### **MEDLINE**

*Suchoberfläche: Ovid*

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to August 07, 2024

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [72] – High specificity strategy (adaptiert)

#	Searches
1	Hemoglobinuria, Paroxysmal/
2	Anemia, Aplastic/
3	(paroxysmal adj2 h?emoglobinuria).ti,ab.
4	aplastic an?emia.ti,ab.
5	or/1-4
6	*Registries/
7	(registry or registries).ti,ab.
8	or/6-7
9	and/5,8
10	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/
11	hi.fs. or case report.mp.
12	or/10-11
13	((Surveillance, Epidemiology and End Results) or SEER).ti,ab.
14	9 not (12 or 13)
15	Cochrane database of systematic reviews.jn.
16	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
17	meta analysis.pt.
18	or/15-17
19	9 and 18
20	14 or 19

## B.2 Studienregister

### Suche nach Indikationsregistern

#### 1. *ClinicalTrials.gov*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
Hemoglobinuria [Condition/disease] / Study type: Observational studies

#### 2. *Deutsches Register Klinischer Studien*

Anbieter: *Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte*

- URL: <https://drks.de/search/de>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
D59.5 [Untersuchte Krankheit/Gesundheitsprobleme]
Hämoglobinurie [Suchbegriff]

### Suche nach Studien zu Iptacopan

#### 1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
iptacopan OR LNP-023

#### 2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
iptacopan* OR LNP-023 OR LNP023 OR (LNP 023)

### **3. Clinical Trials Information System**

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en>
- Eingabeoberfläche: Basic Search (Contain any of these terms:)

Suchstrategie
iptacopan, LNP-023, LNP023, (LNP 023)

## **Anhang C Rückmeldung zum IPIG-Register**

Im Folgenden ist der von den Registerbetreibenden ausgefüllte Fragebogen zum IPIG-Register dargestellt.

## Questionnaire for patient registries

### Background

The German Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG<sup>1</sup>) has been commissioned by the supreme decision-making body in the health care system, the Federal Joint Committee (G-BA<sup>2</sup>), to develop a concept for routine practice data collection<sup>3</sup> for iptacopan. The target patient population includes treatment-naïve adult patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH) who have haemolytic anaemia. The present therapeutic indication is assumed to include only patients requiring therapy who have PNH and clinical symptoms of haemolysis.

For simplified presentation, we refer to this population as the "patient population of interest" in the following text.

Your answers to the following questions are intended to provide an initial assessment of the suitability of your patient registry, now or in the future, as a primary data source for routine practice data collection for iptacopan.

Please note that the completed questionnaire will be presented in the appendix of our report to the G-BA and thus published. An example can be found in the published concept for routine practice data collection for Brexucabtagene autoleucl (therapeutic indication: mantle cell lymphoma) in the (German-language) summary ("Zusammenfassende Dokumentation") of the G-BA decision under <https://www.g-ba.de/beschluesse/5540/>.

### Option to simplify the response process

If your answers are based on existing documents (e.g. registry protocol, data plan, coding manual, publications), we ask you to provide us with these documents or a link to them and simply refer to them in the response field with an abbreviation for the document and a reference to the section/page number. Our report to the G-BA may include information extracted from unpublished documents provided by you, but not the documents themselves or parts of them.

Please tick the boxes in the questionnaire below and also insert your answers directly into this WORD document. Please do not hesitate to add explanations if you feel this is useful.

---

<sup>1</sup> Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

<sup>2</sup> Gemeinsamer Bundesausschuss.

<sup>3</sup> According to §35a (3b) of the German Social Code Book (Sozialgesetzbuch, SGB) V.

## Part 1: Registry content and data collection times

1. Will it be possible to clearly delineate the following subgroups of the patient population of interest in the IPIG-Registry?

a) treatment-naïve adult patients with PNH, who have clinical symptoms of haemolysis and require a therapy at the time of their inclusion in the registry?

no                       yes

If "no", what information is missing, and is it planned to add this information (if applicable, from when)?

b) treatment-naïve adult patients with initially asymptomatic PNH, who develop clinical symptoms of haemolysis and require a therapy after being included in the registry?

no                       yes

If "no", what information is missing, and is it planned to add this information (if applicable, from when)?

2. Will treatments with iptacopan be documented in the IPIG-Registry for the patient population of interest?

no                       yes, planned from (month/year) Sep/Oct 2024

3. Will alternative treatments to iptacopan be documented in the IPIG-Registry for the patient population of interest?

no                       yes, planned from (month/year) \_\_\_\_\_

Yes, but only available to IPIG, not available to pharmaceutical companies

4. Will treatments the patient population of interest has already received in the course of treatment for PNH be documented?

no                       yes, planned from (month/year) Sep/Oct 2024

If "yes", please briefly describe what is documented (e.g. active ingredient, start of treatment, dose):

IPIG will have information on all PNH treatments (anti-complement therapies) in the registry including name, dose, frequency, start and stop dates. Pharmaceutical companies will only have access to the name of the latest previous PNH treatment and its date of last administration.

5. Will concomitant treatments be documented for the patient population of interest (e.g. red blood cell transfusions)?

no             yes, planned from (month/year) Sep/Oct 2024

6. Will reasons for the chosen treatment and any changes in treatment be listed (e.g. symptoms of anaemia, side effects of previous treatment, clinical breakthrough haemolysis)?

no             yes, planned from (month/year) Sep/Oct 2024

For patients changing anti-complement therapy only – detail on the clinical reason for the change will be available to IPIG but will not be available to pharmaceutical companies. The reason for a treatment-naïve patient commencing treatment would not be documented.

7. Will treatments for concomitant diseases also be documented for the patient population of interest?

no             yes, planned from (month/year) \_\_\_\_\_

8. Will molecular genetic findings be documented for the patient population of interest?

no             yes, planned from (month/year) \_\_\_\_\_

If "yes", please briefly describe what will be documented:

9. Will laboratory data be documented for the patient population of interest?

no             yes, planned from (month/year) Sep/Oct 2024

If "yes", please briefly describe what will be documented:

Haematological parameters, (Hb, WCC, platelets etc), LDH, liver and kidney function tests, urinalysis, DAT

10. Will pathology findings be documented for the patient population of interest?

no             yes, planned from (month/year) \_\_\_\_\_

11. Will imaging findings be documented for the patient population of interest?

no             yes, planned from (month/year) \_\_\_\_\_

If “yes”, please briefly describe what will be documented:

12. Will PRO (Patient Reported Outcomes) data on symptoms also be collected for the patient population of interest?

no             yes, planned from (month/year) Sep/Oct 2024

If “yes”, please briefly explain the planned procedure with the corresponding names of the scales / instruments that you want to use for this purpose:

Optional for patients to complete the following:

- FACIT-Fatigue
- EORTC QLQ-C30
- EQ-5D

13. Will PRO data on health-related quality of life also be collected for the patient population of interest?

no             yes, planned from (month/year) Sep/Oct 2024

If “yes”, please briefly explain the planned procedure with the corresponding names of the scales / instruments that you want to use for this purpose.

As above

14. Will adverse events be recorded systematically?

no             yes             in part

If “yes” or “in part”, please briefly describe what will be documented:

PNH-disease specific events such as infections, major adverse vascular events (MAVE), and breakthrough haemolysis

Other safety or iptacopan-specific events will be captured but cannot be detailed due to confidentiality agreements

Reference to document/source, if applicable:

Confidential protocol for registry and iptacopan protocol appendix

15. Will adverse events be recorded using standard MedDRA terminology?

- no                       yes

16. Will data on clinical examinations be documented for the patient population of interest?

- no                       yes, planned from (month/year) \_\_\_\_\_

If "yes", please briefly describe what will be documented:

17. Will the initial diagnosis and the date of this diagnosis be recorded in the registry data set?

- no                       yes                       in part (please provide a short description):

Reference to document/source, if applicable:

18. Will exact dates be used in the registry data set for patient care, disease and events, including initiation and adjustment of treatments?

- no  
 in part  
 yes:  
     exact dates on the patient (e.g. birth, death, pregnancy)  
     exact dates on the disease (diagnosis, clinically relevant events)  
     exact dates on important examinations  
     exact dates on treatments (e.g. start/stop dates for medication, dosage and dose adjustments)

If "yes" or "in part", please briefly describe what exactly will be documented in each case:

Events, treatment dates etc. - Where possible full dates are collected, depending on availability of data at sites. Minimum of month and year required by database for most events.

Concomitant medications – month and year only for start/stop dates

Date of birth – no exact date allowed, only year of birth collected

19. Will the IPIG-Registry contain detailed information on further medication (active ingredient, dose, dose change, incl. dates)?

- no                       yes                       in part

If "yes" or "in part", please briefly describe what will be documented:

Certain categories of concomitant medications are collected:

- Anticoagulation therapy
- Antibiotic prophylaxis
- Growth factors
- Immunosuppression
- Thrombopoietin receptor agonists
- Iron chelation therapy

In addition, name of the medication within the above groups, start date/stop date (mm/yyyy)

Reference to document/source, if applicable:

Confidential registry CRFs

20. Will comorbidities of the registered patients be recorded?

- no                       yes

If "yes", please briefly describe in which form the comorbidities will be documented (e.g. no restriction / restricted to specific comorbidities, use of ICD-10 coding, etc.):

Malignancies (haematological and non-haematological)

Bone marrow pathology

Record of bone marrow transplant

Autoimmune disease

Presence of the following medical conditions:

- Diabetes
- Hypertension
- Ischaemic heart disease
- Asthma
- Bronchitis/COPD

21. What data will be collected to document the course of disease in the patient population of interest (e.g. diagnostic findings, symptoms, progression, other events, PRO/QoL data)?

Major adverse vascular events (MAVE)

Impaired renal and hepatic function

Evidence of pulmonary hypertension

High disease activity (PNH)

Breakthrough haemolysis events

Red cell transfusions  
Bone marrow pathologies  
Infection  
Vaccinations  
PRO data  
Pregnancy (outcomes, maternal and foetal complications)  
PNH symptoms  
Lab results and PNH flow cytometry results (please see explanation of lab results in answer to Q9)

Reference to document/source, if applicable:

Confidential registry CRFs

22. What will be the time points or reasons for data collection in the IPIG-Registry with regard to the patient population of interest?

Approximately every 6 months. Data collected during course of standard of care

Reference to document/source, if applicable:

23. Do you expect the data collection time points for mortality, morbidity, quality of life and side effects to be consistent?

no             yes

If "no", please briefly describe the differences:

24. Over which period will data be collected in the IPIG-Registry for the patient population of interest?

From consent into the registry and until consent withdrawal or study closure

25. What data will be collected in the IPIG-Registry as potential confounders (e.g. duration of disease, indicators of disease severity, age, comorbidity) in order to be able to address the impact of bias in analyses, e.g. of treatment comparisons?

Duration of disease can be calculated from diagnosis date

High disease activity (increased intravascular haemolysis (LDH  $\geq 1.5 \times \text{ULN}$ ) and the presence of related clinical symptom(s): fatigue, haemoglobinuria, abdominal pain, shortness of breath (dyspnoea), anaemia (haemoglobin  $< 100\text{g/L}$ ), MAVE (including thrombosis), dysphagia, or erectile dysfunction)

Age

Selected comorbidities (as above)

Gender

26. Were the confounders identified systematically? (e.g. according to the approach by Pufulete et al. <sup>4</sup>)?

no                       yes

Briefly describe the procedure for identifying confounders:

---

<sup>4</sup> Pufulete M, Mahadevan K, Johnson T et al. Confounders and co-interventions identified in non-randomized studies of interventions. *J Clin Epidemiol* 2022; 148: 115-123. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2022.03.018>

## Part 2: Registry processes and quality assurance

27. Who will enter data in the IPIG-Registry (multiple answers possible)?

- patients / relatives
- doctors / therapists
- documentalists

Give a briefly explanation in case of combined data entry:

Patients enter their PRO data

Doctors/staff assisting at participating hospitals enter the rest of the registry data

28. Does a detailed description exist for the IPIG-Registry in terms of a registry protocol?

- no             yes             yes, attached / publicly available at the following URL:

---

The registry protocol is confidential. A summary of the registry can be found at ClinicalTrials.gov, ID NCT06524726. There are two parts to the registry – the ‘core’ registry with a defined data set for all patients, and product-specific ‘silos’ initiated by pharmaceutical partners of the registry to collect specific additional information on their marketed products. Each silo collects the core data and additional company-specific data, and each silo protocol is confidential to the supporting company.

The core registry data can only be analysed in aggregate and there are restrictions on the availability of core data on patients from a silo (18 months of exclusivity to the company initiating the silo before inclusion in the core aggregate analysis). There is also a legal agreement restricting publication by IPIG of registry data on patients treated with anti-complement therapies until 2026.

Each silo holder will receive a copy of their silo data (individual patient-level data) for their own independent use and they will be responsible for all required post-marketing reporting.

29. Are there exact definitions and operationalisations for the exposures, clinical events, endpoints and confounders for which you will collect data?

- no             yes

Reference to document/source, if applicable:

30. Does the IPIG-Registry have an up-to-date data plan, coding manual and SOP?

- no                       yes, data plan                       yes, coding manual  
 yes, SOP

attached / publicly available at the following URL:

---

31. Is there a consented disease-specific core data set in the IPIG-Registry?

- no                       yes

Please see explanation of the registry above. Each silo includes the core dataset as well as additional company-defined data fields.

32. Is training on data collection and recording provided for the IPIG-Registry?

- no                       yes

If "yes", please briefly describe the procedure:

Each site is trained on registry procedures when it is initiated by the CRO

33. Are there clearly defined inclusion and exclusion criteria for the inclusion of patients with PNH in the IPIG-Registry?

- no                       yes

If "yes", please briefly describe the criteria, referring to a document/source, if applicable:

Relating to the IPIG PNH registry:

- Patients must have a diagnosis of PNH confirmed by flow cytometry
- Patients/appropriate representative must consent to the registry
- Patients must not be participating in an interventional clinical trial for PNH

As well as additional silo criteria not defined here for confidentiality reasons

34. Have you implemented measures to check and ensure the accuracy of the data and to inform about error rates?

- no, but planned from (month/year) \_\_\_\_\_  
 in part  
 yes

- Source data verification
- Registry monitoring through external audits
- Registry monitoring through internal audits

If "yes", "in part" or "planned", please briefly describe the (planned) procedure (reference to document/source, if applicable):

CRO to monitor data through agreed monitoring plan  
Audits to be conducted if necessary

35. Will all data transactions and their attributability be systematically documented (audit trail)?

no             yes             in part

If "yes" or "in part", please briefly describe the associated process, with reference to documents, if applicable:

EDC has full recorded audit trail

36. Will the IPIG-Registry have a quality management system (with regular collection of quality indicators, if applicable)?

yes             no

37. Will changes in processes and definitions be systematically documented (documentation trail)?

no             yes             in part

If "yes" or "in part", please briefly describe the associated process, with reference to documents, if applicable:

CRO manages all aspects of study management and processes are documented

38. How is the scientific independence of the IPIG-Registry maintained?

The IPIG PNH Registry as a whole is overseen by a group of expert clinicians from IPIG and patient advocates, the 'Registry Committee'. The silos are driven primarily by the needs of the individual pharmaceutical company initiating each silo – the registry committee approves the protocol for each silo and IPIG is involved in the oversight of the silo data. The company will receive a copy of their silo data for their own independent use and is responsible for all required post-marketing reporting. Any involvement of IPIG members and patients is voluntary and no committee member receives payment for their participation.

Reference to document/source, if applicable:

39. Enrollment status:

- a) When is the International PNH Registry expected to be completely merged into the IPIG-Registry?

The current Alexion registry data will be transferred to IPIG on the basis of patient consent during enrolment to the IPIG PNH Registry. There will be no individual access to this data by pharmaceutical companies; the data will be analysed in aggregate with the rest of the core registry data for the registry annual reports.

- b) When is the IPIG-Registry expected to be ready to enroll new patients with PNH?

From July 2024 in Germany

40. Is the funding of the IPIG-Registry secured in the medium term (4–6 years)?

- no       yes       unclear

The registry is funded for a minimum of 5 years

41. Is there a steering committee for the IPIG-Registry?

- no       yes

Please see above regarding the Registry Committee. There is also a Stakeholder Committee comprised of IPIG academics/clinicians, patient advocates and a member of each pharmaceutical company funding the registry. These committees have oversight of the core registry.

Each silo has a joint committee of IPIG and specific-company members to oversee the data in each silo.

42. Will it be possible for third parties (e.g. drug manufacturers of drugs used in the therapeutic indication) to conduct comparative studies in the IPIG-Registry?

- no       yes       under the following preconditions:

If "yes", in what form can third parties (e.g. drug manufacturers) be provided with data from the IPIG-Registry?

- in the form of individual data sets  
 in the form of analyses of current data  
 there is no option to provide registry data to third parties  
 other option (please provide a short description):

43. Once the IPIG-Registry is actively collecting data, can you estimate how long it will take to provide a) analyses of current data or b) anonymized individual data sets be made available for analysis by third parties?

a) Within about \_\_\_\_\_ months

b) Within about \_\_\_\_\_ months

N/A no access by third parties and aggregated reports will not be shared with third parties

44. Does the IPIG-Registry have the technical and organizational flexibility to allow data set extensions, e.g. through additional data collection dates and/or the use of additional data collection instruments for specific analysis purposes, within a shorter period of time?

no       yes       yes, under certain preconditions (please provide a short description):

and with the following deadline: \_\_\_\_\_ months

45. Will record linkage be supported in the IPIG-Registry (i.e. linking to other data sources)?

no       yes       yes, under certain preconditions:

If "yes":

a) For which data fields is record linkage usable / necessary?

b) Are there projects in the pipeline requiring record linkage?

no       yes

Reference to document/source, if applicable:

If "yes":

What type of linking is planned?

46. How do you rate the expected completeness of the data for the patient population of interest in terms of losses-to-follow-up or drop-outs?

very good     sufficient     insufficient

Please provide a short explanation for your classification:

47. How do you rate the expected completeness of the individual data sets that are generated for the patient population of interest at each data collection time?

very good  sufficient  insufficient

Please provide a short explanation for your classification:

48. How do you rate the expected accuracy of the data collected for the patient population of interest?

very good  sufficient  insufficient

eCRF data based on clinical data of interest and based on clinical experience of managing PNH patients

Please provide a short explanation for your classification:

49. How do you plan to ensure consistency over time of the data collected in the IPIG-Registry for the patient population of interest?

Briefly describe the planned procedure(s):

Standard data set with monitoring visits and audits

50. Do you have an effective procedure to avoid selection bias to ensure that the patients included are representative of the patient population of interest?

no  yes, we apply the following procedure:

Reference to document/source, if applicable:

51. Do you have an effective procedure to avoid double/multiple registration of patients in the IPIG-Registry?

no  yes, we apply the following procedure:

Reliance on clinicians and patients ensuring they are only entered once

Reference to document/source, if applicable:

52. Do you have filter options for the data sets in the IPIG-Registry, e.g. by participating centres?

- no             yes

If "yes", please briefly describe the filter options:

The patient unique code will include a code specific to the centre participating

53. Are any (comparative) registry studies planned in the IPIG-Registry to investigate intervention effects?

- no  
 yes, not randomized  
 yes, randomized (registry-based RCT)

If "yes", please list the related studies (incl. study ID and reference to study protocols / statistical analysis plans, if published):

54. Do you plan to establish a procedure to standardize the start of observation of the different treatment arms when conducting comparative studies, e.g. by means of target trial emulation<sup>5</sup>?

- no             yes

If "yes", please briefly describe the specific procedure:

---

<sup>5</sup> Hernan MA, Robins JM. Using big data to emulate a target trial when a randomized trial is not available. Am J Epidemiol 2016; 183(8): 758-764.

### Teil 3: Registered patients

55. Number of expected patients:

Unable to provide answers on the following

- a) How many treatment-naïve adult patients with PNH, who have clinical symptoms of haemolysis and require a therapy, are expected to be enrolled annually?
- b) How many treatment-naïve adult patients with initially asymptomatic PNH, who develop clinical symptoms of haemolysis and require a therapy after being included in the registry, are expected annually?
- c) How many of those patients from a) and b) are expected to be treated with iptacopan as first-line therapy?
- d) How many of those patients from a) and b) are expected to be treated with Eculizumab or Ravulizumab as first-line therapy?

56. Will the date of the respective treatment decision be documented?

- no       yes

Not in the registry

57. How would you rate the expected completeness of the patient population of interest in the IPIG-Registry?

- very good     sufficient     insufficient

Please provide a short explanation for your classification:

Scientific registry for a rare disease and clinicians will likely be motivated to enter good data

58. To your knowledge, will the data in the IPIG-Registry be representative of the patient population of interest?

- no       yes      unclear

Please provide a short explanation for your classification:

The data collected from patients in Germany will be from the major centres for PNH in Germany. However, there is no central care centre for PNH patients there might be an overrepresentation and potential bias at smaller centres.

## Anhang D Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch das identifizierte Register

In der nachfolgenden Tabelle ist dargestellt, inwieweit das identifizierte IPIG-Register auf Basis der vorliegenden Informationen national und international verwendete Qualitätskriterien erfüllt. Die Liste der Qualitätskriterien ist dem Rapid Report A19-43 [2] entnommen (Tabelle 7 aus A19-43 exklusive der Kriterien 35 bis 45, die sich auf spezifische Registerstudien beziehen).

Tabelle 7: Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch das IPIG-Register (mehreseitige Tabelle)

Nr.	Qualitätskriterium	IPIG-Register
	<b>Systematik</b>	
1	Detaillierte Registerbeschreibung (Protokoll)	unklar
	<b>Standardisierung</b>	
2	Exakte Definition / Operationalisierung von Expositionen, klinischen Ereignissen, Endpunkten und Confoundern	unklar
3	Aktueller Datenplan / Kodierhandbuch	unklar
4	Verwendung von Standard-Klassifikationen (z. B. ICD-10) und -Terminologien (z. B. MedDRA)	unklar
5	Verwendung von validierten Standard-Erhebungsinstrumenten (Fragebogen, Skalen, Tests)	ja
6	Schulungen zur Datenerhebung und -erfassung	ja
7	Umsetzung eines konsentierten krankheitsspezifischen Kerndatensatzes („core data set“)	ja
8	Verwendung exakter Datumsangaben zum Patienten (z. B. Geburt, Tod, Schwangerschaft)	ja
9	Verwendung exakter Datumsangaben zur Erkrankung (z. B. definitive Diagnose, klinisch relevante Ereignisse)	ja
10	Verwendung exakter Datumsangaben zu wichtigen Untersuchungen	ja
11	Verwendung exakter Datumsangaben zu Behandlungen / Interventionen (z. B. bei Arzneimitteln Start- / Stop-Datum, Dosis, Dosisänderungen)	ja
	<b>Erreichung des Rekrutierungsziels / Stichprobengewinnung</b>	
12	Klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien für Registerpatienten	ja
13	Vollständigkeit der Registerpatienten (Vollerhebung oder repräsentative Stichprobe)	unklar
14	Strategien zur Vermeidung ungewollter Selektionen beim Patienteneinschluss, um Repräsentativität zu erreichen	nein
	<b>Validität der Datenerhebung</b>	
15	Vollständigkeit der Daten je Erhebungszeitpunkt	unklar

Tabelle 7: Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch das IPIG-Register (mehrseitige Tabelle)

Nr.	Qualitätskriterium	IPIG-Register
16	Vollständigkeit der Erhebungszeitpunkte (loss-to-follow-up, drop-outs)	unklar
17	Richtigkeit der Daten (accuracy)	unklar
18	Datenkonsistenz über die Zeit	unklar
19	Source data verification (z. B. für 10 % zufällig ausgewählter Patienten je Erhebungszentrum)	ja
20	Registermonitoring durch interne audits	ja
21	Registermonitoring durch externe audits	ja
22	QM-System (ggfs. mit regelmäßiger Erhebung von Qualitätsindikatoren)	ja
23	SOPs zur Datenerhebung	unklar
	<b>Übergeordnete Qualitätskriterien</b>	
24	Transparenz eines Registers (u. a. Finanzierung, Entscheidungswege, Interessenkonflikte)	teilweise
25	Wissenschaftliche Unabhängigkeit	unklar
26	Sichere Finanzierung (für geplanten Erhebungszeitraum)	ja
27	Steering committee, Leitungsgremium	ja
28	Aktualität der Registerdokumente (z. B. Protokoll, Datenplan, SAP, Einwilligungserklärung etc.)	unklar
29	Wahrung von Patientenrechten und Datenschutz, Berücksichtigung ethischer Aspekte	unklar
30	Timeliness (Aktualität / schnelle Verfügbarkeit / Pünktlichkeit der benötigten Ergebnisse)	nein
31	Flexibilität und Anpassungsfähigkeit (z. B. zur Einbettung von Studien, für weitere Datenerhebung, bei veränderter Versorgungssituation)	nein
32	Documentation trail – Dokumentation aller Prozess- und Definitionsänderungen im Register	ja
33	Audit trail – Dokumentation und Attribuierbarkeit aller Datentransaktionen	ja
34	Verknüpfbarkeit mit anderen Datenquellen	nein
	<b>Weitere mögliche Kriterien aus regulatorischer Sicht</b>	
46	Erhebung und Handling von UEs gemäß regulatorischer Anforderungen	unklar
ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; IPIG: International PNH Interest Group; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; QM: Qualitätsmanagement; SAP: statistischer Analyseplan; SOP: Standard Operating Procedure; UE: unerwünschtes Ereignis		

**Anhang E Benötigte Stichprobengrößen für verschiedene Anteile von Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Durchbruchhämolyse unter Intervention und Vergleichstherapie sowie für verschiedene Verhältnisse der Stichprobengröße von Intervention zu Vergleichstherapie**

Tabelle 8: Benötigte Stichprobengrößen für verschiedene Anteile von Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Durchbruchhämolyse unter Intervention und Vergleichstherapie sowie für verschiedene Verhältnisse der Stichprobengröße von Intervention zu Vergleichstherapie; Signifikanzniveau  $\alpha = 2,5 \%$ ; 1-seitiger Test; Power mindestens 80 %; verschobene Nullhypothese  $RR \geq 0,5$  (mehrseitige Tabelle)

Anteil unter Intervention (%)	Relatives Risiko	Verhältnis von Intervention zur Vergleichstherapie														
		5:1			3:1			1:1			1:3			1:5		
		Stichprobengröße														
		Gesamt	I	K	Gesamt	I	K	Gesamt	I	K	Gesamt	I	K	Gesamt	I	K
<b>Anteil unter der Vergleichstherapie: 15 %</b>																
3,0	0,20	720	600	120	600	450	150	594	297	297	972	243	729	1392	232	1160
3,3	0,22	852	710	142	708	531	177	696	348	348	1140	285	855	1632	272	1360
3,6	0,24	1026	855	171	848	636	212	826	413	413	1348	337	1011	1932	322	1610
3,9	0,26	1236	1030	206	1020	765	255	990	495	495	1612	403	1209	2310	385	1925
4,2	0,28	1518	1265	253	1248	936	312	1202	601	601	1956	489	1467	2796	466	2330
4,5	0,30	1890	1575	315	1548	1161	387	1484	742	742	2408	602	1806	3438	573	2865
<b>Anteil unter der Vergleichstherapie: 20 %</b>																
4,0	0,20	522	435	87	436	327	109	432	216	216	712	178	534	1020	170	850
4,4	0,22	618	515	103	516	387	129	508	254	254	832	208	624	1194	199	995
4,8	0,24	744	620	124	616	462	154	602	301	301	984	246	738	1410	235	1175
5,2	0,26	894	745	149	740	555	185	720	360	360	1180	295	885	1686	281	1405
5,6	0,28	1098	915	183	904	678	226	874	437	437	1428	357	1071	2046	341	1705
6,0	0,30	1368	1140	228	1120	840	280	1080	540	540	1756	439	1317	2514	419	2095

Tabelle 8: Benötigte Stichprobengrößen für verschiedene Anteile von Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Durchbruchhämolyse unter Intervention und Vergleichstherapie sowie für verschiedene Verhältnisse der Stichprobengröße von Intervention zu Vergleichstherapie; Signifikanzniveau  $\alpha = 2,5 \%$ ; 1-seitiger Test; Power mindestens 80 %; verschobene Nullhypothese  $RR \geq 0,5$  (mehrsseitige Tabelle)

Anteil unter Intervention (%)	Relatives Risiko	Verhältnis von Intervention zur Vergleichstherapie														
		5:1			3:1			1:1			1:3			1:5		
		Stichprobengröße														
		Gesamt	I	K	Gesamt	I	K	Gesamt	I	K	Gesamt	I	K	Gesamt	I	K
<b>Anteil unter der Vergleichstherapie: 25 %</b>																
5,0	0,20	402	335	67	340	255	85	336	168	168	556	139	417	798	133	665
5,5	0,22	480	400	80	400	300	100	394	197	197	648	162	486	930	155	775
6,0	0,24	570	475	95	476	357	119	466	233	233	768	192	576	1098	183	915
6,5	0,26	690	575	115	572	429	143	560	280	280	916	229	687	1314	219	1095
7,0	0,28	846	705	141	696	522	174	678	339	339	1112	278	834	1590	265	1325
7,5	0,30	1050	875	175	864	648	216	836	418	418	1368	342	1026	1956	326	1630

I: Intervention; K: Kontrolle; RR: relatives Risiko

## Anhang F Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Dieses AbD-Konzept wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Ostermann, Helmut	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 5:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

**Kriterien zur Bestimmung der Vergleichstherapie**

**und**

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der  
Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**und**

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-  
medizinischen Fachgesellschaften und der  
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft  
(AkdÄ) zur Bestimmung der Vergleichstherapie nach § 35a  
SGB V**

**Vorgang: 2023-B-234 Iptacopan**

Stand: November 2023

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Iptacocopan  
[Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie (PNH)]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	nicht angezeigt
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	<b>Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:</b> – Pegcetacoplan: Beschluss vom 15. September 2022 – Ravulizumab: Beschlüsse vom 6. Februar 2020 und 18. März 2022
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Iptacopan N.N. N.N.	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: Iptacopan ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), - die eine Hämolyse mit einem oder mehreren klinischen Symptomen haben, oder - die nach einer Behandlung mit einem Komplementinhibitor anämisch sind.
Komplement-Inhibitoren	
Anti-C5-Antikörper	
Eculizumab L04AA25 Soliris	Soliris wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen mit - Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie (PNH)  Der klinische Nutzen ist bei Patienten mit Hämolyse, zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität, nachgewiesen, unabhängig von der Transfusionshistorie.
Ravulizumab L04AA43 Ultomiris	Ultomiris wird angewendet zur Behandlung erwachsener und pädiatrischer Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit PNH: - bei Patienten mit Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität, - bei Patienten, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden.
C3-Inhibitoren	
Pegcetacoplan L04AA54 Aspaveli	Aspaveli wird angewendet für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die nach Behandlung mit einem C5-Inhibitor für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

### **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

#### **Vorgang: 2023-B-234 (Iptacopan)**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 9. Oktober 2023

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	6
3.3 Leitlinien.....	13
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	14
Referenzen .....	16

## Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
PNH	paroxysmal nocturnal hemoglobinuria
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

## 1 Indikation

Behandlung erwachsener Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH),

- die eine Hämolyse mit einem oder mehreren klinischen Symptomen haben, oder
- die nach einer Behandlung mit einem Komplementinhibitor anämisch sind

*Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.*

## 2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *paroxysmaler Hämoglobinurie* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 11.08.2023 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 45 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 3 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Cochrane Reviews**

keine

## 3.2 Systematische Reviews

---

Zhou S et al., 2021 [3].

Efficacy and safety of eculizumab for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a systematic review and meta-analysis

### Fragestellung

We conducted a literature review to present updated insights into eculizumab therapy. Furthermore, we analyzed the efficacy and safety outcomes of all interventional studies and discussed the results in detail.

### Methodik

#### Population:

- patients diagnosed with PNH, using Eculizumab (children and adults).

#### Intervention:

- Eculizumab (Dosierung und Applikationsform siehe Ergebnisse)

#### Komparator:

- Keine Angaben

#### Endpunkte:

- The efficacy outcomes included changes in LDH levels, Hb levels, and transfusion rates at 12, 26 weeks, 12, 15, and > 15 months.
- However, only the last follow-up assessment was considered for safety outcomes, including the rate of SAE and all the frequent TEAEs reported.

#### Recherche/Suchzeitraum:

- Literature searches for all publication years up to February 2020 in PubMed, EMBASE, The Cochrane Library, and ClinicalTrials.gov.

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Quality assessment was performed by investigators using the modified Methodological Index for Nonrandomized Studies for comparative and noncomparative studies and the Cochrane Collaboration's tool for assessing the risk of bias. Assessment was conducted by 2 independent reviewers. When opinions differed, divergence was resolved by discussion with a third reviewer.

### Ergebnisse

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 6 primary and related extension studies.
- Davon 1 RCT (Hillmen 2006; placebokontrolliert), restliche Studien unkontrolliert
- Relationships between the primary studies and their extension studies are shown in Figure 2.
- N=235 patients

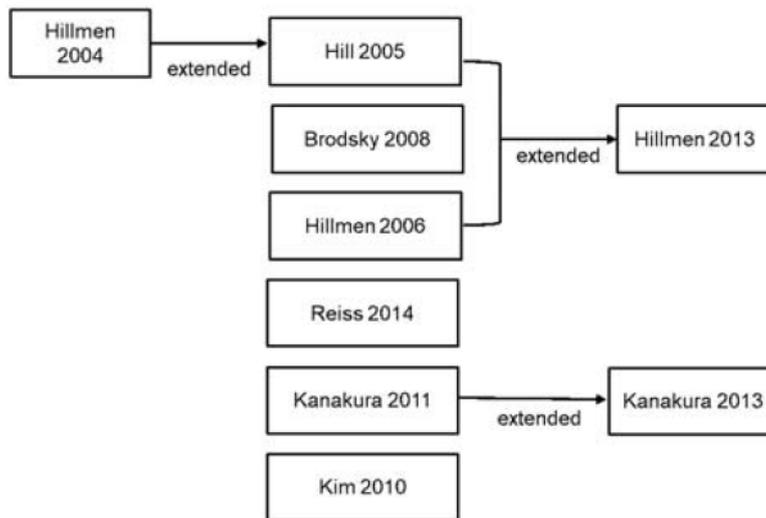


FIGURE 2. The relationship of the included studies.

#### Charakteristika der Population:

- **Alter der Studienteilnehmer:** One study (Quelle 19, Reiss et al 2014) enrolled patients ranging in age from 2 to 17 years, while others enrolled patients older than 18 years of age.
- **Arzneimittelgabe:** All the patients included in these studies received an infusion of eculizumab (600 mg) every week for 4 weeks, followed 1 week later by a 900-mg dose, and then a 900-mg dose every other week until the end of the study (the extended studies began with 900 mg every other week). One study (19) enrolled patients ranging in age from 2 to 17 years with no inclusion criteria regarding transfusions, while others enrolled patients older than 18 years of age with at least 1 transfusion in the previous 2 years. The duration of the studies varied from 12 weeks to more than 36 months.

TABLE 1. Characteristics of the Studies Included in the Meta-Analysis

References	No. Patients (Male/Female)	Age, Mean $\pm$ SD or Median (Range) (y)	Duration of PNH, Mean $\pm$ SD or Median (Range) (y)	No. Patients With History of Aplastic Anemia	LDH, Mean $\pm$ SD (IU/L)	Duration of Study
Hillmen et al <sup>15</sup>	11 (6/5)	48 (21-67)	8.6 (1.7-37.4)	8	3100.7 $\pm$ 1984.7	12 wk
Hill et al <sup>16</sup>	11 (6/5)	48 (21-67)	8.6 (1.7-37.4)	8	3100.7 $\pm$ 1984.7	64 wk
Hillmen et al <sup>*11</sup>	43 (20/23)	41 (20-85)	4.3 (0.9-29.8)	6	2199.7 $\pm$ 1034.1	26 wk
Brodsky et al <sup>17</sup>	97 (48/49)	41 (18-78)	4.9 (0.1-31.4)	NA	2201 $\pm$ 1034	52 wk
Hillmen et al <sup>18</sup>	195 (89/106)	41.3 $\pm$ 14.37	6.8 (1-40.3)	56	2293.3 $\pm$ 1178.3	> 36 mo
Reiss et al <sup>19</sup>	7 (3/4)	15.01 $\pm$ 2.28	NA	3	1020 $\pm$ 967	12 wk
Kanakura et al <sup>20</sup>	29 (14/15)	47.0 $\pm$ 12.39	NA	13	1845.1 $\pm$ 621.1	12 wk
Kanakura et al <sup>21</sup>	27 (13/14)	48.3 $\pm$ 12.35	10.6 $\pm$ 6.37	10	1827.6 $\pm$ 638.65	> 66 wk
Kim et al <sup>22</sup>	6 (3/3)	39.5 (24-61)	11 (6-25)	2	1688.1 $\pm$ 713.6	24 wk

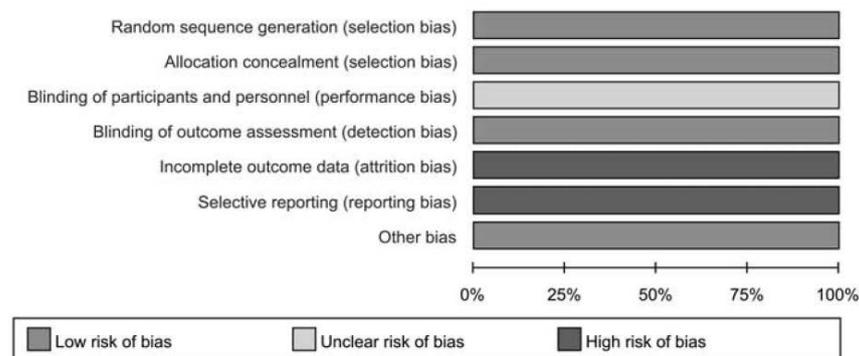
\*Study is a randomized controlled trial, the other unmarked studies are noncontrolled, prospective trails.

LDH indicates lactate dehydrogenase; NA, the result was unknown; PNH, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; SD, standard deviation.

**TABLE 2.** MINORS Scores of Included Studies

References	Noncomparative/ Comparative	MINORS Score
Hillmen et al <sup>15</sup>	Noncomparative	11
Hill et al <sup>16</sup>	Noncomparative	11
Brodsky et al <sup>17</sup>	Noncomparative	9
Hillmen et al <sup>18</sup>	Noncomparative	11
Reiss et al <sup>19</sup>	Noncomparative	10
Kanakura et al <sup>20</sup>	Noncomparative	12
Kanakura et al <sup>21</sup>	Noncomparative	11
Kim et al <sup>22</sup>	Noncomparative	8

MINORS indicates Methodological Index for Nonrandomized Studies.



**FIGURE 3.** Risk of bias graph: review authors' judgements about each risk of bias item presented as percentages across all included randomized controlled trials.

**Studienergebnisse** (hier nur Anzahl Transfusionen dargestellt, Laborwerte nicht patientenrelevant):

- **Efficacy Evaluation**

Three outcomes of efficacy were assessed in this metaanalysis: changes in LDH levels, Hb levels, and transfusion rates from baseline. The outcomes were stratified according to the treatment duration of the original study—12, 26 weeks, 12, 15, and >15 months to detect more details and avoid high heterogeneity.

- The **transfusion rates** decreased significantly in all subgroups, while only 1 study each was analyzed at 26 weeks and > 15 months (details are shown in Fig. 6 and Table 5).

- **Safety Evaluation**

- Among the 235 patients, 4 died during treatment with eculizumab. The rate of SAE was evaluated (Effect size (ES): 0.32; 95% CI: 0.18 to 0.49; P= 0.00) (Fig. 7). The collected data for common TEAEs are displayed in Table 6. A high rate of infection was observed.<sup>18</sup>

**Ergebnisdarstellungen zur Veränderung der Anzahl Transfusionen zw. Baseline und angegebenem Messzeitpunkt:**

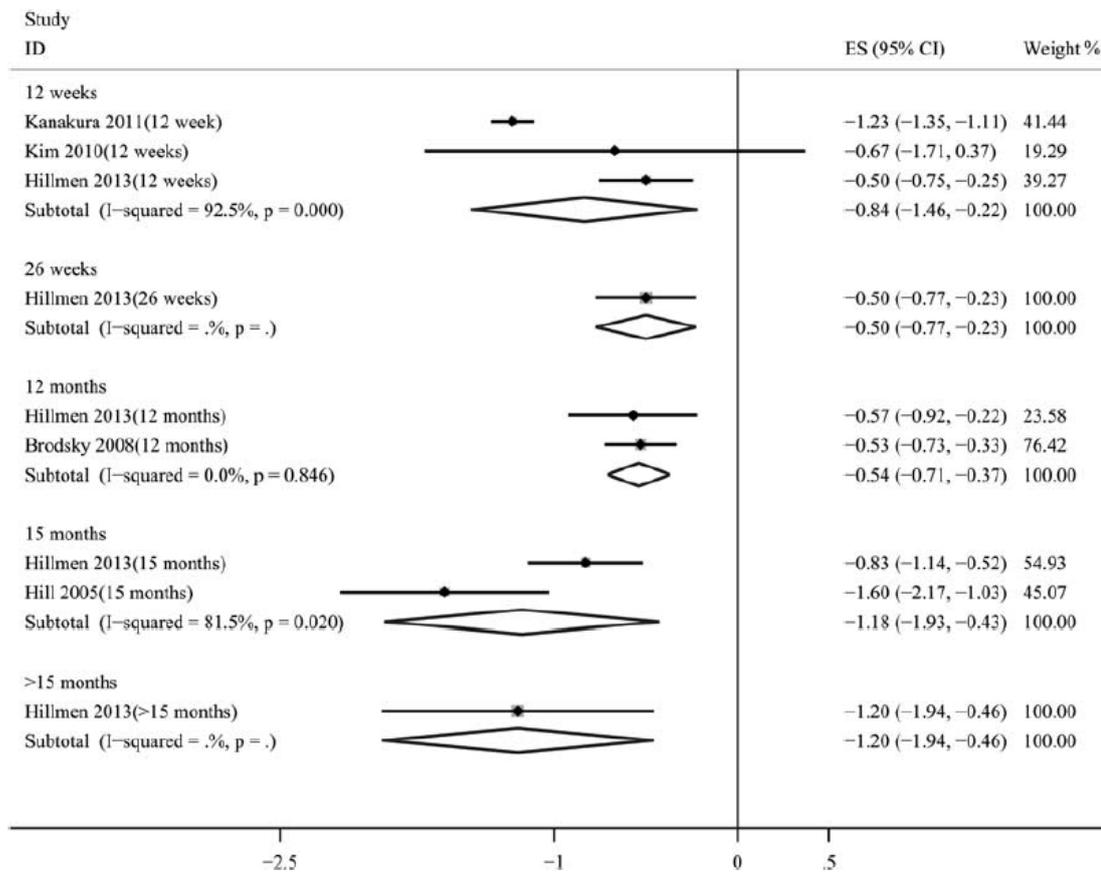


FIGURE 6. Forest plot of transfusion rates from baseline. CI indicates confidence interval; ES, estimated effect size.

TABLE 5. Meta-Analysis Results of Transfusion Rate Changes From Baseline

Subgroup by Treatment Duration	ES (uPl/m)	95% CI	Significance	Heterogeneity	
			P	I <sup>2</sup> (%)	P
12 wk	-0.84	-1.46, -0.22	0.008*	92.5	0.000
26 wk	-0.50	-0.77, -0.23	0.000*	NA	NA
12 mo	-0.54	-0.71, -0.37	0.002*	0	0.846
15 mo	-1.18	-1.93, -0.43	0.000*	81.5	0.020
> 15 mo	-1.20	-1.94, -0.46	0.002*	NA	NA

CI indicates confidence intervals; ES, estimated effect size; NA, not available.  
\*P < 0.05.

## Ergebnisdarstellungen zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen:

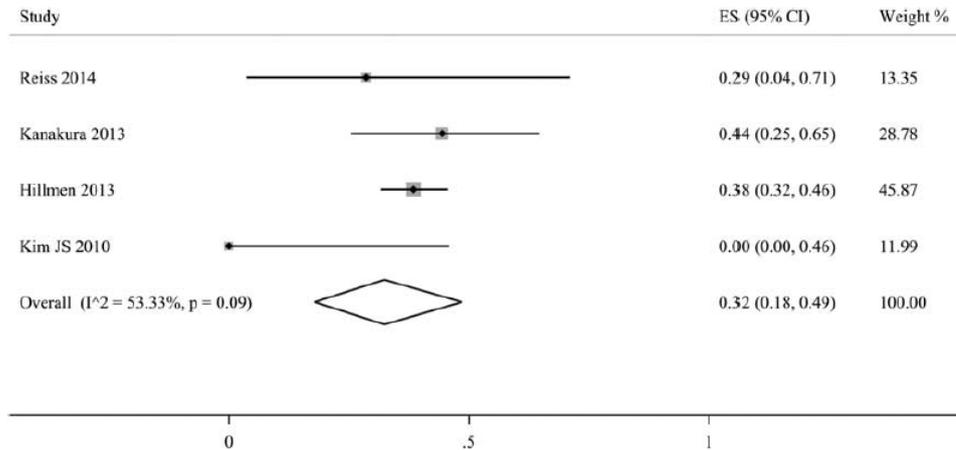


FIGURE 7. Forest plot of serious adverse events. CI indicates confidence interval; ES, estimated effect size.

**TABLE 6. Meta-Analysis Results of Adverse Events**

Adverse Events	Included Studies (n)	ES	95% CI	P	I <sup>2</sup> (%)
Nasopharyngitis	2 <sup>18,21</sup>	0.53	0.47, 0.60	NA	0
Headache	4 <sup>18,19,21,22</sup>	0.47	0.25, 0.69	0.01*	74.16
Upper respiratory tract infection	3 <sup>18,19,21</sup>	0.37	0.27, 0.46	0.30	17.91
Nausea	2 <sup>18,19</sup>	0.31	0.24, 0.38	NA	0
Fatigue	3 <sup>18,19,22</sup>	0.31	0.01, 0.74	0*	85.00
Diarrhea	3 <sup>18,19,21</sup>	0.24	0.10, 0.41	0.07	63.38
Cough	2 <sup>18,19</sup>	0.18	0.13, 0.25	NA	0
Pyrexia	3 <sup>18,19,21</sup>	0.16	0.07, 0.27	0.19	40.38
Abdominal pain	3 <sup>18,19,22</sup>	0.18	0.00, 0.69	0*	98.18
Pain in extremity	2 <sup>18,19</sup>	0.18	0.12, 0.24	NA	0
Contusion	3 <sup>18,19,21</sup>	0.13	0.08, 0.18	0.90	0

CI indicates confidence intervals; ES, estimated effect size; NA, not available.

\* $P < 0.05$ .

## Anmerkung/Fazit der Autoren

### Conclusion

Considering the efficacy of eculizumab, it is a good choice for treating patients with PNH. This drug is effective at decreasing LDH levels and transfusion rates while increasing Hb levels. However, further studies are needed to explore the overall safety of eculizumab.

### *Kommentare zum Review*

- Es geht aus dem SR nicht hervor, ob die untersuchten Patientinnen und Patienten vorbehandelt sind. Die untersuchte Patientenpopulation ist möglicherweise größer als die von der Indikation umfasste Population.
- Hohe Heterogenität gemessen an  $I^2$ , Ursachen der Heterogenität nicht untersucht, keine Differenzierung nach Studiendesign
- Keine Ausführungen zur Operationalisierung der Endpunkte in den berücksichtigten Studien; es ist unklar, ob Operationalisierungen hinreichend ähnlich sind
- Es wurden nur unkontrollierte Studien sowie eine placebo-kontrollierte Studie identifiziert und eingeschlossen

---

**Syed S et al., 2023 [2].**

Treatment of eculizumab refractory paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A systematic review about current treatment options and future direction

**Fragestellung**

The aim of this study was to conduct a systematic review on the available treatment modalities for the management of eculizumab refractory PNH

**Methodik**

Population:

- Pat. mit eculizumab refractory PNH

Intervention:

- Keine Angaben

Komparator:

- Keine Angaben

Endpunkte:

- Change in lactate dehydrogenase (LDH) levels, breakthrough hemolysis (BTH) rate, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue (FACIT-F) score, transfusion avoidance rate, stabilized hemoglobin rate, bilirubin levels, total reticulocyte counts, and adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- April 2022, PubMed, Scopus

Qualitätsbewertung der Studien:

- Methodological Index for Non-Randomized Studies (MINORS)

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 4, davon 1 RCT zu Pegcetacoplan (N=80) und 3 Dosis-Findungs- bzw. proof-of-concept-Studien (hier nicht dargestellt)

Charakteristika der Population/Studien:

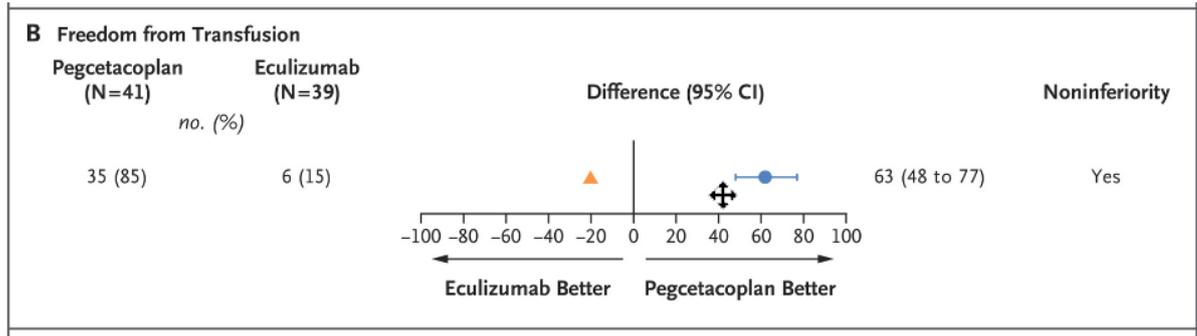
- erwachsene Pat., 61% Frauen, alle Pat. mit Eculizumab behandelt, Hb-Wert <10.5 zu Baseline

Qualität der Studien:

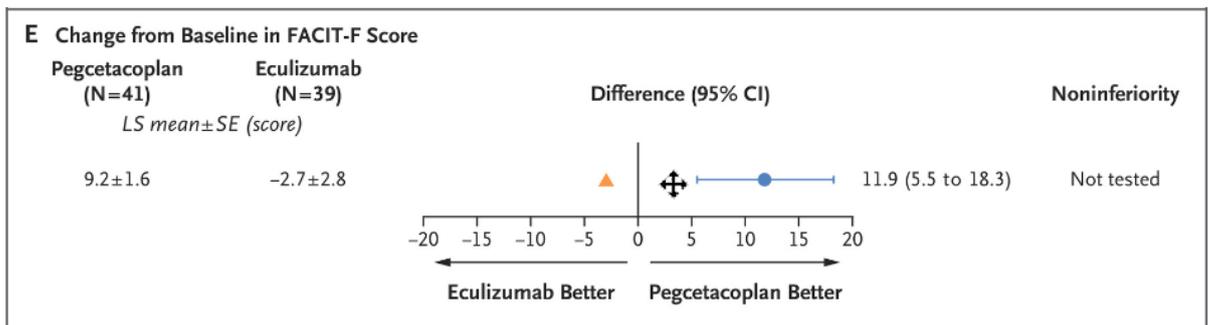
- 1\*low, 2\*intermediate, 1\*high risk of bias
  - RCT als low bias eingestuft

Studienergebnisse:

- Transfusionsfreiheit (nach 16 Wochen)



- FACIT-F-Score (nach 16 Wochen)
  - adjusted mean difference of 11.9 points (95% CI, 5.49 to 18.25)



- Sicherheit:
  - most common adverse events in the pegcetacoplan and eculizumab groups were
    - injection-site reactions (37% vs. 3%),
    - diarrhea (22% vs. 3%),
    - breakthrough hemolysis (10% vs. 23%),
    - headache (7% vs. 23%),
    - fatigue (5% vs. 15%).

### Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, based on the findings of our systematic review, we recommend an individualized treatment plan based on the mechanism of eculizumab refractoriness and the mechanism of PNH breakthrough. However, our findings are limited due to fact that a limited number of studies are published on this topic.

### Kommentare zum Review

SR mit ähnlicher Fragestellung: Shah, S. et al. 2022 [1]

### **3.3 Leitlinien**

Keine

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 08 of 12, August 2023)  
am 09.08.2023

#	Suchfrage
1	[mh "hemoglobinuria, paroxysmal"]
2	(haemoglobinuria OR hemoglobinuria OR haemoglobulinuria OR hemoglobulinuria):ti,ab,kw
3	(PNH):ti,ab,kw
4	(marchiafava* OR struebing OR strubing OR strübing):ti,ab,kw
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	#5 with Cochrane Library publication date from Aug 2018 to Aug 2023

### Systematic Reviews in PubMed am 09.08.2023

verwendete Suchfilter:

*Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.*

#	Suchfrage
1	hemoglobinuria, paroxysmal[mh]
2	haemoglobinuria[tiab] OR hemoglobinuria[tiab] OR haemoglobulinuria[tiab] OR hemoglobulinuria[tiab]
3	PNH[tiab]
4	marchiafava*[tiab] OR struebing*[tiab] OR strubing*[tiab] OR strübing[tiab]
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	(#5) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab]))) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab]))) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR

#	Suchfrage
	medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
7	((#6) AND ("2018/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

### Leitlinien in PubMed am 09.08.2023

verwendete Suchfilter:

*Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.*

#	Suchfrage
1	hemoglobinuria, paroxysmal[mh]
2	haemoglobinuria[tiab] OR hemoglobinuria[tiab] OR haemoglobulinuria[tiab] OR hemoglobulinuria[tiab]
3	PNH[tiab]
4	marchiafava*[tiab] OR struebing*[tiab] OR strubing*[tiab] OR strübing[tiab]
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
7	((#6) AND ("2018/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[Mesh] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

### Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 11.08.2023

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

## Referenzen

1. **Shah S, Chamlagain R, Musalman ZH, Raj Adhikari Y, Chhetri S, Paudel S, et al.** Pegcetacoplan in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a systematic review on efficacy and safety. *Res Pract Thromb Haemost* 2022;6(5):e12781.
2. **Syed S, Khan R, Khurram F, Khan FH, Safi D, Safi SUD.** Treatment of eculizumab refractory paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a systematic review about current treatment options and future direction. *SAGE Open Med* 2023;11:20503121231181267.
3. **Zhou S, Dong X, Chen C, Ma L, Wu Y, Zhou Y, et al.** Efficacy and safety of eculizumab for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Hematol Oncol* 2021;43(6):203-210.

- 
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>

## Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2023-B-234

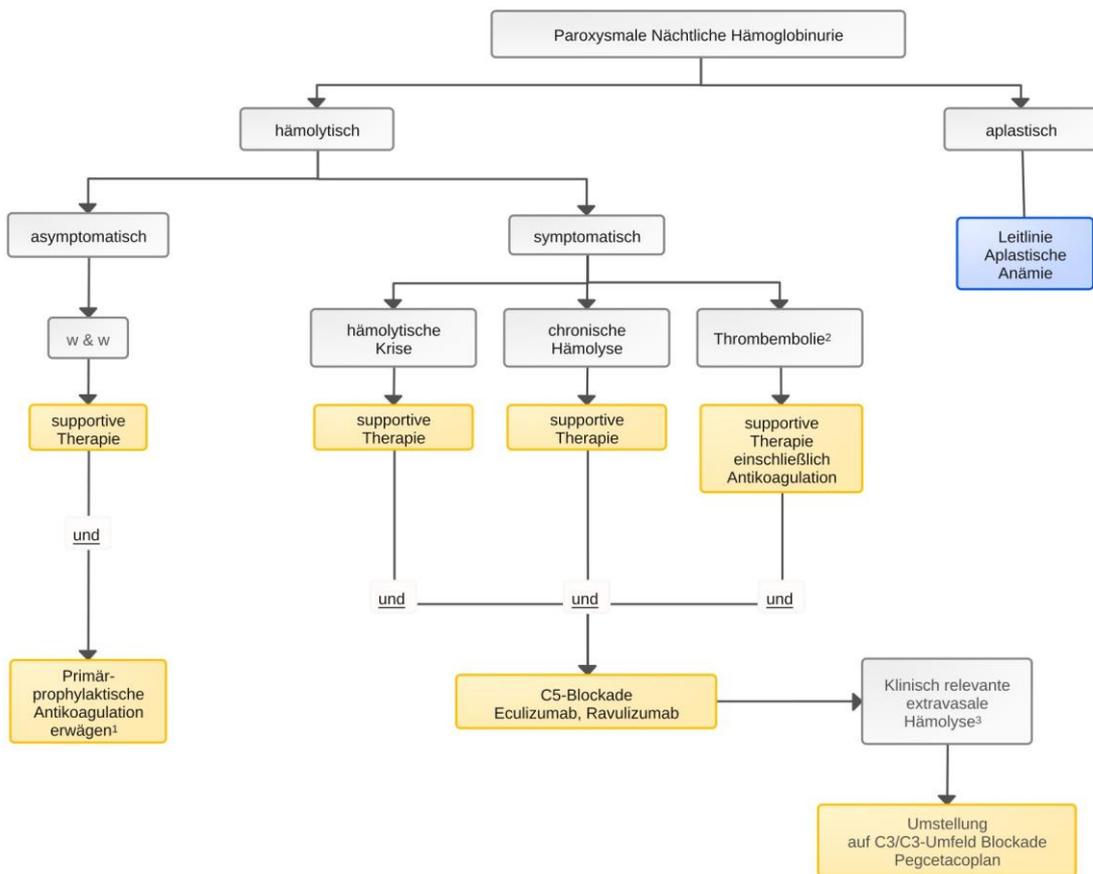
Verfasser	
Institution	DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
Sachverständige	
Datum	5. November 2023

Indikation
Behandlung von erwachsenen Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), - die eine Hämolyse mit einem oder mehreren klinischen Symptomen haben, oder - die nach einer Behandlung mit einem Komplementinhibitor anämisch sind
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
Zusammenfassung
<u>Indikation 1: Hämolyse mit einem oder mehreren klinischen Symptomen</u> Standard in der Betreuung von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) und hoher Krankheitsaktivität ist die Therapie mit einem C5-Komplement-Inhibitor (Eculizumab oder Ravulizumab). Bei einer aplastischen Anämie auf der Basis einer PNH besteht die Indikation zur allogenen Stammzelltransplantation.
<u>Indikation 2: Anämie nach Behandlung mit einem Komplementinhibitor</u> Bei unzureichendem Ansprechen oder Auftreten einer klinisch signifikanten extravasalen Hämolyse ist ein Therapiewechsel auf einen proximalen Komplement-Inhibitor (aktuell Pegcetacoplan) indiziert.
Stand des Wissens
<u>Indikation 1: Hämolyse mit einem oder mehreren klinischen Symptomen</u> Die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) ist eine seltene, erworbene hämatologische Erkrankung mit variabler klinischer Ausprägung. Charakteristisch sind eine intravasale Hämolyse, eine Thrombophilie mit der Neigung zu Thrombosen in typischer und atypischer Lokalisation sowie eine Zytopenie, die in ihrer Ausprägungsform von einer milden, subklinischen Zytopenie bis hin zu einer schweren Panzytopenie (sogenanntes aplastische Anämie/PNH-Syndrom) reichen kann. Ursache der PNH ist eine erworbene somatische Mutation im PIG-A-Gen auf der Ebene der pluripotenten hämatopoetischen Stammzelle des Knochenmarks.

Die Therapie erfolgt symptomorientiert. Im Vergleich zu historischen Kontrollen ist die Überlebenszeit der symptomatischen PNH-Pat. unter Komplementinhibition heute deutlich verbessert bzw. normalisiert. Ein Therapiealgorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt:

**Abbildung 1: Therapie der PNH [1]**

**Algorithmus für die Therapie bei Paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie**



Legende:

<sup>1</sup> Antikoagulation siehe Abschnitt 6.2.1.2

<sup>2</sup> Venöse Thrombembolien bzw. Z. n. stattgehabter venöser Thromboembolie oder erhöhtes Risiko (siehe Abschnitt 4.1.2)

<sup>3</sup> Als klinisch relevante extravasale Hämolyse gilt die symptomatische Anämie mit oder ohne Transfusionsbedarf für mindestens drei Monate unter Therapie mit C5-Inhibitoren bei gleichzeitig bestehender signifikanter Retikulozytose und Hämolysezeichen (siehe auch Abschnitt 6.2.3.4).

Die folgenden Empfehlungen beziehen sich im Wesentlichen auf die Therapie der hämolytischen PNH. Bzgl. der Behandlung der aplastischen Anämie mit PNH-Klon verweisen wir auf andere Leitlinien.

Basis der Therapie von PNH-Pat. ist die optimale supportive Therapie. Der alleinige Nachweis eines PNH-Klons ergibt noch keine Indikation zur Einleitung einer gezielten, systemischen Therapie. Relevant für eine Komplementinhibition ist die klinisch relevante Hämolyse, die sich typischerweise bei ausgedehnteren PNH-Klongrößen findet [2]. Dabei ist zu betonen, dass eine relevante Hämolyse nicht an einem fixen Parameter festzumachen ist, sondern das gesamte Bild aus klinischen und Laborparametern berücksichtigt werden sollte.

Standard ist die zielgerichtete Therapiestrategie mit Inhibition des terminalen Komplementsystems. Die humanisierten monoklonalen Antikörper Eculizumab bzw. Ravulizumab binden den Komplementfaktor C5, verhindern dessen Spaltung in die Fragmente C5a und C5b und blockieren damit die nachfolgende Bildung des terminalen Komplementkomplexes C5b-9 [3-5]. Bei Ravulizumab handelt es sich um eine molekulare Modifikation von Eculizumab [6, 7].

Im Rahmen der Therapie mit Eculizumab erfolgt die Gabe von 600 mg Eculizumab wöchentlich für 4 Wochen, gefolgt von 900 mg alle 2 Wochen über ca. 30 Minuten mit einer 60-minütigen Nachbeobachtung.

Die Therapie mit Ravulizumab erfolgt neu mit einer gewichtsabhängigen Dosierung. Nach der Aufsättigung wird eine Erhaltungstherapie eingeleitet, die dann alle 8 Wochen wiederholt werden muss. Die Rate und Dauer der Infusion wird entsprechend Fachinformation je nach Antikörpermenge angepasst.

Die Therapie mit Eculizumab bzw. Ravulizumab wird langfristig durchgeführt. Kritisch ist die Überwachung des Therapieerfolgs und die regelmäßige Verlaufskontrolle mit dem besonderen Augenmerk auf eine klinisch und laborchemisch relevante, persistierende Hämolyse und das Auftreten von Durchbruchhämolysen [8].

#### Indikation 2: Anämie nach Behandlung mit einem Komplementinhibitor

Unter der Blockade mit C5-Inhibitoren kommt es bei einem Anteil über 60% der Pat. zu einer fortbestehenden Anämie und relevanter Fatigue. Etwa ein Drittel der Pat. bedürfen unter laufender Therapie weiterhin Transfusionen [1, 9]. Bei einigen dieser Pat. liegt eine begleitende Knochenmarkinsuffizienz vor, so dass nicht ausreichend Erythrozyten gebildet werden. Je ausgeprägter eine solche Markinsuffizienz ist, desto geringer sind auch die grundsätzlichen Aussichten, die Anämie durch Komplement-Blockade zu verbessern.

Bei vielen dieser Pat. mit fortbestehender Anämie liegt jedoch als Grundlage eine signifikante extravasale Hämolyse vor. Weil die frühen Komponenten der Komplement-Kaskade durch die C5-Inhibitoren nicht geblockt werden, finden sich Produkte von C3 als C3d und C3c auf der Oberfläche der defekten Erythrozyten. Damit kann die Opsonisierung und Beseitigung dieser Zellen durch Makrophagen erfolgen, die die dazu gehörigen Komplement-Rezeptoren exprimieren und vor allem in der Leber (Kupffer-Zellen) lokalisiert sind. Im Gegensatz zur intravasalen Hämolyse findet dieser Prozess weitgehend außerhalb der Gefäßsysteme statt. Weitere Merkmale der extravasalen Hämolyse sind erhöhte Retikulozytenzahlen sowie ein LDH-Wert, der den 1,5-fachen oberen Normwert nicht wesentlich übersteigt.

Zugelassen in dieser Situation ist Pegcetacoplan, ein direkter Inhibitor von C3 und C3b, welches zusammen mit dem Fragment Bb und Properdin die C5-Konvertase aus dem alternativen Komplement-Weg bildet. Basis der Zulassung von Pegcetacoplan war die internationale, offene, randomisierte Phase-III-Studie PEGASUS bei Pat. mit persistierender Anämie und Retikulozytose unter Therapie mit Eculizumab [10]. Eingeschlossen wurden 80 Pat. Pegcetacoplan führte im Vergleich gegenüber einer Fortsetzung der Eculizumab-Therapie zur Senkung der Transfusionsfrequenz von 82,9% auf 15,9%, zur Steigerung des Hämoglobingehaltes, zur signifikanten

Reduktion der Retikulozytose (die als Ausdruck der suboptimal kontrollierten (primär extravasalen) Hämolyse gewertet werden kann) und zur Verbesserung der Fatigue sowie der Lebensqualität.

Vor Einleitung der Therapie mit Pegcetacoplan muss der Impfstatus der Pat. geprüft bzw. ergänzt werden.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Ja, die verschiedenen Optionen in Abhängigkeit vom Ausmaß der Anämie und weiterer Symptomatik sind oben dargestellt.

#### Referenzliste:

1. Schubert J et al.: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, Onkopedia, Juni 2023. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/paroxysmale-naechtliche-haemoglobinurie-pnh/@@guideline/html/index.html>
2. Babushok DV: When does a PNH clone have clinical significance? Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2021; 143-152, 2021. [DOI:10.1182/hematology.2021000245](https://doi.org/10.1182/hematology.2021000245)
3. Hillmen P, Young NS, Schubert J, et al.: The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med 355:1233-1243, 2006. [DOI:10.1056/NEJMoa061648](https://doi.org/10.1056/NEJMoa061648)
4. Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, et al.: Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 111:1840-1847, 2008. [DOI:10.1182/blood-2007-06-094136](https://doi.org/10.1182/blood-2007-06-094136)
5. Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, et al.: Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. Blood 117:6786-6792, 2011. [PMID:21460245](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21460245/)
6. Kulasekararaj AG, Hill A, Rottinghaus ST, et al.: Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study. Blood 133:540-549, 2019. [DOI:10.1182/blood-2018-09-876805](https://doi.org/10.1182/blood-2018-09-876805)
7. Lee JW, Sicre de Fontbrune F, Wong Lee Lee L, et al.: Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. Blood 133:530-539, 2019. [DOI:10.1182/blood-2018-09-876136](https://doi.org/10.1182/blood-2018-09-876136)
8. Röth A, Hock C, Konik A, Christoph S, Dührsen U: Chronic treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients with eculizumab: safety, efficacy, and unexpected laboratory phenomena. Int J Hematol 93:704-14, 2011. [DOI:10.1007/s12185-011-0867-y](https://doi.org/10.1007/s12185-011-0867-y)
9. Versmold K, Alashkar F, Raiser C et al.: Long-term outcomes of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with eculizumab in a real-world setting. Eur J Haematol 111:84-95, 2023. DOI: 10.1111/ejh.13970.
10. Hillmen P, Szer J, Weitz I, et al.: Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. N Engl J Med 384:1028-1037, 2021. [DOI:10.1056/NEJMoa2029073](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2029073)

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

### **Studienrecherche zum Auftrag: 2023-AbD-007 (Iptacopan)**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 29. August 2023

## **Inhaltsverzeichnis**

Tabellen- & Abbildungsverzeichnis .....	3
Abkürzungsverzeichnis .....	4
1 Sachverhalt .....	5
2 Informationsbeschaffung .....	5
3 Ergebnisse.....	5
4 Zusammenfassung.....	26
Referenzen .....	27
Studienregisterrecherchen.....	29

## **Tabellen- & Abbildungsverzeichnis**

Tabelle 1:	Studien aus der Studienregistersuche.....	6
Tabelle 2:	Ergebnisse der relevanten Studien.....	23

## Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse event
ARC	Absolute reticulocyte count
BTH	Rates of clinical breakthrough hemolysis
CTIS	Clinical Trial Information System
DRKS	Deutsches Register Klinischer Studien
ECU	Eculizumab
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EVH	Extravascular Hemolysis
FACIT-F	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue
Hb	Hemoglobin
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IVH	Intravascular Hemolysis
ISRCTN	International Standard Randomised Controlled Trial Number Registry
LDH	Serum lactate dehydrogenase
MAVEs	Major Adverse Vascular Events
PNH	Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria
RBCs	Red blood cells
SoC	Standard of Care
ULN	Upper limit normal
WHO	World Health Organization

## 1 Sachverhalt

Zur Beurteilung der Erforderlichkeit einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (VerfO Kapitel 5, 4. Abschnitt), wurde eine Recherche nach klinischen Studien zum Wirkstoff **Iptacopan (LNP023)** durchgeführt.

Das relevante Anwendungsgebiet für die Recherche bezieht sich auf die Behandlung von erwachsenen Patienten mit hämolytischer paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie.

## 2 Informationsbeschaffung

Für die Informationsbeschaffung wurden Recherchen in Studienregistern zu oben genanntem Sachverhalt durchgeführt. Die Suche nach Primärstudien erfolgte in folgenden Studienregistern: The Cochrane Library (Cochrane Central Register of Controlled Trials), U.S. National Institutes of Health (Clinicaltrials.gov), WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), International Standard Randomised Controlled Trial Number Registry (ISRCTN registry), EU Clinical Trials Register (EU-CTR; Archiv), Clinical trials in the European Union (CTIS) und Deutsches Register Klinischer Studien (DRKS). Der Suchzeitraum wurde nicht eingeschränkt, jedoch wurden nur Studieneinträge ab Phase 2 berücksichtigt. Die Recherche wurde am 16.08.2023 abgeschlossen. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die detaillierte Dokumentation ist unter Studienregisterrecherche aufgeführt.

Die Recherche ergab 35 Primärstudien und zugehörige Publikationen. Die identifizierten Studieneinträge aus der Studienregisterrecherche einschließlich der zugehörigen Publikationen wurden hinsichtlich Population und Intervention auf Relevanz geprüft. Es werden insgesamt 9 Studien und zugehörige Publikationen als relevant bewertet. Eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Primärstudien ist im Kapitel Ergebnisse tabellarisch aufbereitet.

## 3 Ergebnisse

Die Ergebnisse aus den Registerrecherchen sind in Tabelle 1 und Tabelle 2 dargestellt. Tabelle 1 beinhaltet Informationen zu den identifizierten Studieneinträgen. Die Darstellung erfolgt in Anlehnung an das PICO(S)-Schema und umfasst die folgenden Aspekte:

- Design der Studie,
- Population,
- Intervention / ggf. Kontrolle(n), Dosierung,
- Endpunkte (primäre, weitere Endpunkte),
- Relevante Angaben zum Studienablauf (z.B. Status der Rekrutierung; Studienbeginn, geplanter Studienabschluss; geplante Zwischenanalyse)

In Tabelle 2 sind Ergebnisse aus den entsprechenden Publikationen der relevanten Studien dargestellt.

Tabelle 1: Studien aus der Studienregistersuche

Studie/Status	Studiendesign/ Dauer/Ort	Population (N) (relevante Ein- und Ausschlusskriterien)	Interventionen (N)/ Dosierung	Endpunkte (primär; weitere Endpunkte)	geplante Datenauswertung/ Studienbeginn/ Abschluss der Studie	Publikation (ja/nein)
<p><b>NCT03896152</b> <b>[1,2]</b> <i>[CLNP023X2204]</i></p> <p>A Multi-center, Randomized, Open-label, Efficacy, Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study, Assessing Multiple LNP023 Doses in Adult Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria and Active Hemolysis</p>	<p><u>Studiendesign:</u> Phase 2-Studie Multicenter, Randomized, Open-label, Efficacy, Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study</p> <p><u>Beobachtungsdauer:</u> 2 Jahre</p> <p><u>Ort:</u> Korea, Malaysia, Singapur, Taiwan</p>	<p>N = 13</p> <p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adult patients aged <math>\geq 18</math> years with a diagnosis of active PNH</li> <li>• Documented clone size of <math>\geq 10\%</math> by red blood cells (RBCs) and/or granulocytes</li> <li>• LDH levels <math>\geq 1.53</math> upper limit normal (ULN) for <math>\geq 3</math> measurements over a maximum of 8 weeks before treatment initiation</li> <li>• Hb level <math>&lt; 105</math> g/L at baseline</li> <li>• Vaccination against Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae, and Haemophilus influenzae</li> </ul>	<p><u>Intervention:</u> Single-agent iptacopan twice daily at a dose of either 25 mg for 4 weeks followed by 100 mg for up to 2 years (cohort 1)  or 50 mg iptacopan for 4 weeks followed by 200 mg for up to 2 years (cohort 2).</p> <p><u>Kontrolle:</u> <i>Keine Kontrollgruppe</i></p>	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Percentage of patients with reduction of Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) associated hemolysis (60% reduction in LDH levels or LDH below ULN by week 12 of treatment)</li> </ul> <p><u>Weitere Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Assess the effect of iptacopan treatment on other markers of intra- and extravascular hemolysis</li> <li>• Safety and tolerability by</li> </ul>	<p><u>Studienbeginn:</u> 05.04.2019</p> <p><u>Planmäßig letzte Datenerhebung für den primären Endpunkt:</u> 07.04.2020</p> <p><u>Studienende:</u> 09.02.2022</p>	<p>Ja</p> <p><i>Jang et al. 2022</i></p>

Studie/Status	Studiendesign/ Dauer/Ort	Population (N) (relevante Ein- und Ausschlusskriterien)	Interventionen (N)/ Dosierung	Endpunkte (primär; weitere Endpunkte)	geplante Datenauswertung/ Studienbeginn/ Abschluss der Studie	Publikation (ja/nein)
<p>[Letztes Update: 07.April 2022; Status: Abgeschlossen]</p>		<p>≥ 4 weeks before initiating treatment with iptacopan</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prophylactic antibiotic treatment was mandatory for patients who started iptacopan treatment &lt; 4 weeks after vaccination</li> </ul> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Treatment with eculizumab or any other complement inhibitor &lt; 3 months before treatment initiation</li> <li>• Known or suspected hereditary or acquired complement deficiency</li> <li>• History of currently active primary or secondary immunodeficiency</li> <li>• History of splenectomy</li> <li>• History of BM/HSC or solid organ transplants</li> </ul>		<p>monitoring adverse events (AEs), blood chemistry, hematology, urinalysis, electrocardiogram evaluation, physical examination, and vital signs</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Plasma concentrations of iptacopan</li> <li>• Assessment of the relationship of iptacopan dose/exposure levels with levels of blood</li> <li>• Relationship between iptacopan exposure and biomarker variables</li> </ul>		

Studie/Status	Studiendesign/ Dauer/Ort	Population (N) (relevante Ein- und Ausschlusskriterien)	Interventionen (N)/ Dosierung	Endpunkte (primär; weitere Endpunkte)	geplante Datenauswertung/ Studienbeginn/ Abschluss der Studie	Publikation (ja/nein)
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• History of recurrent meningitis or meningococcal infections despite vaccination</li> <li>• Any evidence of malignant disease within the previous 5 years</li> <li>• Laboratory evidence of BM failure</li> <li>• Systemic corticosteroids (unless on a stable dose for <math>\geq 4</math> weeks before randomization)</li> <li>• Severe concurrent comorbidities such as severe kidney disease, advanced cardiac disease, severe pulmonary arterial hypertension, or unstable thrombotic event</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Effect of iptacopan on PNH-associated transfusion parameters</li> </ul>		

Studie/Status	Studiendesign/ Dauer/Ort	Population (N) (relevante Ein- und Ausschlusskriterien)	Interventionen (N)/ Dosierung	Endpunkte (primär; weitere Endpunkte)	geplante Datenauswertung/ Studienbeginn/ Abschluss der Studie	Publikation (ja/nein)
<p><b>APPLY-PNH study</b> <b>NCT04558918</b> <b>[6,8]</b> [CLNP023C12302; EudraCT Number: 2019-004665-40]</p> <p>A Randomized, Multicenter, Active- comparator Controlled, Open- label Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Oral, Twice Daily LNP023 in Adult Patients With PNH and Residual Anemia, Despite Treatment With an Intravenous Anti-C5 Antibody.</p>	<p><u>Studiendesign:</u> Phase 3-Studie Randomized, Active- Comparator- Controlled, Open- Label, Multicenter, Phase III Apply-PNH Study</p> <p>Beobachtungsdauer: 24 Wochen</p> <p><u>Ort:</u> Brazil, Canada, Japan, Korea, Taiwan, United States, France, Germany, Hungary, Italy, Netherlands, Spain, United Kingdom, Czechia</p>	<p>N = 97 (Randomisierung 8:5)</p> <p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Confirmed diagnosis of PNH (red blood cells and white blood cells clone size <math>\geq 10\%</math>) and residual anemia</li> <li>Receiving a stable regimen of eculizumab/ravulizumab (SoC) in the 6 months preceding randomization</li> <li>Red blood cell transfusions in the preceding 6 months</li> </ul> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ECU dosing interval <math>\leq 11</math> days</li> <li>Known or suspected hereditary complement deficiency</li> <li>Hematopoietic stem cell transplantation</li> </ul>	<p><u>Intervention:</u> Cohort 1: Iptacopan monotherapy 200mg orally b.i.d. (switch from prior treatment)</p> <p><u>Kontrolle:</u> Cohort 2: Soliris 300mg/30ml Eculizumab i.v. 10 mg  Ultomiris 300mg/30ml; Ravulizumab i.v. 10 mg</p>	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Proportion of participants achieving a sustained increase in hemoglobin levels from baseline of <math>\geq 2</math> g/dL in the absence of red blood cell transfusions</li> <li>Proportion of participants achieving sustained hemoglobin levels <math>\geq 12</math> g/dL in the absence of red blood cell transfusions</li> </ul> <p><u>Weitere Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Proportion of participants who</li> </ul>	<p><u>Studienbeginn:</u> 25.01.2021</p> <p><u>Planmäßig letzte Datenerhebung für den primären Endpunkt:</u> 26.09.2022</p> <p><u>Studienende:</u> 06.03.2023</p>	<p>Ja</p> <p><i>Peffault et al. 2022</i></p>

Studie/Status	Studiendesign/ Dauer/Ort	Population (N) (relevante Ein- und Ausschlusskriterien)	Interventionen (N)/ Dosierung	Endpunkte (primär; weitere Endpunkte)	geplante Datenauswertung/ Studienbeginn/ Abschluss der Studie	Publikation (ja/nein)
<p>[Letztes Update: 14.April 2023; Status: Abgeschlossen]</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Laboratory evidence of bone marrow failure</li> <li>• Active, systemic infection <math>\leq</math> 14 days preceding study drug treatment</li> <li>• History of recurrent invasive infections caused by encapsulated microorganisms</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>remain free from transfusions</li> <li>• Change from baseline in hemoglobin (g/dL)</li> <li>• Change from baseline in FACIT-Fatigue scores</li> <li>• Change from baseline in reticulocyte counts</li> <li>• Percent change from baseline in LDH levels</li> <li>• Rate of breakthrough hemolysis</li> <li>• Rates of Major Adverse Vascular Events</li> </ul>		

Studie/Status	Studiendesign/ Dauer/Ort	Population (N) (relevante Ein- und Ausschlusskriterien)	Interventionen (N)/ Dosierung	Endpunkte (primär; weitere Endpunkte)	geplante Datenauswertung/ Studienbeginn/ Abschluss der Studie	Publikation (ja/nein)
<p><b>NCT04747613 [3]</b> [CLNP023C12001 B] An Open Label, Multicenter Roll-over Extension Program (REP) to Characterize the Long-term Safety and Tolerability of Iptacopan (LNP023) in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Who Have Completed PNH Phase 2 and Phase 3 Studies With Iptacopan</p> <p>[Status: Rekrutierung; Letztes Update: 14.08.2023]</p>	<p><u>Studiendesign:</u> Phase 3-Studie Open-label, single arm, multicenter, roll-over extension study</p> <p><u>Beobachtungsdauer:</u> 60 Monate</p> <p><u>Ort:</u> Brasilien, China, Tschechien, Frankreich, Deutschland, Italien, Japan, Korea, Litauen, Malaysia, Niederlande, Singapur, Spanien, Taiwan, Großbritannien, United States</p>	<p>N = 250 (estimated)</p> <p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• participants ≥ 18 years of age</li> <li>• diagnosis of PNH</li> <li>• completed the treatment extension period (without tapering down) of Phase II iptacopan studies (CLNP023X2204, CLNP023X2201), Period 4 of LFG316X2201 or Phase III (CLNP023C12302 and CLNP023C12301) clinical studies at the time point of enrolment</li> <li>• Prior vaccinations against Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae infections</li> <li>• Per investigator's clinical judgement benefit from continued treatment with</li> </ul>	<p><u>Intervention:</u> Iptacopan (LNP023) taken orally b.i.d. Dosage supplied: 200 mg Dosage</p> <p><u>Kontrolle:</u> Keine Kontrollgruppe</p>	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Long-term safety, tolerability and efficacy of iptacopan</li> <li>• Proportion of participants with adverse events</li> <li>• Safety evaluations including but not limited to adverse events/serious adverse events, safety</li> <li>• laboratory parameters, vital signs, etc.</li> </ul> <p><u>Weitere Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Proportion of participants achieving sustained hemoglobin levels ≥ 12 g/dL in the absence of red</li> </ul>	<p><u>Studienbeginn:</u> 27.07.2021</p> <p><u>Planmäßig letzte Datenerhebung für den primären Endpunkt:</u> 29.05.2026</p> <p><u>(Geplantes) Studienende:</u> 26.06.2026</p>	<p>Nein</p>

Studie/Status	Studiendesign/ Dauer/Ort	Population (N) (relevante Ein- und Ausschlusskriterien)	Interventionen (N)/ Dosierung	Endpunkte (primär; weitere Endpunkte)	geplante Datenauswertung/ Studienbeginn/ Abschluss der Studie	Publikation (ja/nein)
		<p>iptacopan and has been clinically stable on iptacopan monotherapy for at least 3 months</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Any comorbidity or medical condition (including but not limited to any active systemic bacterial, viral or fungal infection or malignancy) that could put the subject at increased risk or potentially confound study data</li> <li>• History of recurrent invasive infections caused by encapsulated organisms, such as Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae or Haemophilus influenzae</li> <li>• History of hematopoietic stem cell transplantation</li> </ul>		<p>blood cell transfusions</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Proportion of participants who remain free from transfusions</li> <li>• Rate of breakthrough hemolysis</li> <li>• Proportion of participants with Major Adverse Vascular Events (MAVEs)</li> </ul>		

Studie/Status	Studiendesign/ Dauer/Ort	Population (N) (relevante Ein- und Ausschlusskriterien)	Interventionen (N)/ Dosierung	Endpunkte (primär; weitere Endpunkte)	geplante Datenauswertung/ Studienbeginn/ Abschluss der Studie	Publikation (ja/nein)
<p><b>NCT03439839</b> <b>[7,9]</b> [CLNP023X2201; EudraCT: 2017- 000888-33]</p> <p>An Open Label, Single Arm, Multiple Dose Study to Assess Efficacy, Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynami cs of LNP023 When Administered in Addition to Standard of Care (SoC) in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) With Signs of Active Hemolysis</p>	<p><u>Studiendesign:</u> Phase 2-Studie</p> <p>An Open Label, Single Arm, Multiple Dose Study</p> <p><u>Beobachtungsdauer:</u> 13 Wochen bzw. 1261 Tage (3 Jahre)</p> <p><u>Ort:</u> Frankreich, Deutschland, Italien</p>	<p>N = 16 (nicht randomisiert)</p> <p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>patients between of 18-80 (inclusive) at baseline with a diagnosis of PNH based on documented clone size of <math>\geq 10\%</math> by RBCs and/or granulocytes</li> <li>Signs of active haemolysis during standard-of-care anti-C5 treatment</li> <li>For Cohort 1 only: <ul style="list-style-type: none"> <li>LDH values <math>\geq 1.5x</math> upper limit of the normal range for at least 3 pre-SoC dosing measurements taken in relation to 3 different SoC dosing dates over a maximum of 10 weeks prior to Day 1</li> <li>All other screening pre-SoC LDH values have to be <math>&gt; 1x</math> upper limit of normal range</li> </ul> </li> </ul>	<p><u>Intervention:</u></p> <p>Interventions-Arm 1: 10 patients receiving LNP023 high dose daily over up to approximately 3 years</p> <p>Interventions-Arm 2: 5 patients receiving LNP023 low dose daily over up to approximately 3 years</p> <p>At 13 weeks, patients could opt into a long-term study extension (3 years), allowing for modifications of standard treatment</p> <p><u>Kontrolle:</u> Keine Kontrollgruppe</p>	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Reduction of chronic hemolysis (Beobachtungszeitraum: 13 Wochen)</li> </ul> <p><u>Weitere Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Level of C3 deposition on red blood cells</li> <li>Profile of Pharmacokinetics: Maximum plasma concentration</li> <li>Measurement of bilirubin</li> <li>Incidence of blood transfusion (Beobachtungszeitraum: 1261 Tage)</li> </ul>	<p><u>Studienbeginn:</u> 09.04.2018</p> <p>Planmäßig letzte <u>Datenerhebung für den primären Endpunkt:</u> 22.04.2020</p> <p><u>Studienende:</u> 28.02.2022</p>	<p><i>Für den Beobachtung szeitraum von 13 Wochen:</i></p> <p><i>Risitano et al. 2021</i></p> <p><i>Für den Beobachtung szeitraum von 3 Jahren: keine Ergebnisse</i></p>

Studie/Status	Studiendesign/ Dauer/Ort	Population (N) (relevante Ein- und Ausschlusskriterien)	Interventionen (N)/ Dosierung	Endpunkte (primär; weitere Endpunkte)	geplante Datenauswertung/ Studienbeginn/ Abschluss der Studie	Publikation (ja/nein)
<p><i>[Status: Abgeschlossen, Letztes Update 14.Juli 2022]</i></p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• For Cohort 2:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- LDH values <math>\geq 1.25</math>x upper limit of the normal range for at least 3 pre-SoC dosing measurements taken in relation to 3 different SoC dosing dates over a maximum of 10 weeks prior to Day 1</li> <li>- All other screening pre-SoC LDH values have to be <math>&gt; 1</math>x upper limit of normal range</li> <li>- Hemoglobin level <math>&lt; 10.5</math> g/dL at Baseline</li> </ul> </li> <li>• PNH patients on stable regimen of SoC for at least 3 months prior to first treatment with LNPO23</li> <li>• Previous vaccination against Neisseria</li> </ul>				

Studie/Status	Studiendesign/ Dauer/Ort	Population (N) (relevante Ein- und Ausschlusskriterien)	Interventionen (N)/ Dosierung	Endpunkte (primär; weitere Endpunkte)	geplante Datenauswertung/ Studienbeginn/ Abschluss der Studie	Publikation (ja/nein)
		<p>meningitidis types A, C, Y and W-135</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Previous vaccination for the prevention of S. pneumoniae and H. influenzae</li> <li>• Able to communicate well to understand and comply with the requirements of the study</li> </ul> <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Participation in any other investigational drug trial or use of other investigational drugs at the time of enrolment</li> <li>• Known or suspected hereditary complement deficiency at screening</li> <li>• History of hematopoietic stem cell transplantation</li> <li>• Patients with laboratory evidence of bone marrow failure</li> </ul>				

Studie/Status	Studiendesign/ Dauer/Ort	Population (N) (relevante Ein- und Ausschlusskriterien)	Interventionen (N)/ Dosierung	Endpunkte (primär; weitere Endpunkte)	geplante Datenauswertung/ Studienbeginn/ Abschluss der Studie	Publikation (ja/nein)
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• A positive HIV, Hepatitis B or Hepatitis C test result at screening</li> <li>• Presence or suspicion of active infection within 2 weeks prior to first dose of LNP023, or history of severe recurrent bacterial infections</li> <li>• History of recurrent meningitis, history of meningococcal infections despite vaccination</li> <li>• Patients on the immunosuppressive agents less than 8 weeks prior to first treatment with LNP023 unless on a stable regimen for at least 3 months prior to first LNP023 dose</li> <li>• Systemic corticosteroids administered at the dose of <math>\geq 10</math> mg per day prednisone equivalent within less than 4 weeks</li> </ul>				

Studie/Status	Studiendesign/ Dauer/Ort	Population (N) (relevante Ein- und Ausschlusskriterien)	Interventionen (N)/ Dosierung	Endpunkte (primär; weitere Endpunkte)	geplante Datenauswertung/ Studienbeginn/ Abschluss der Studie	Publikation (ja/nein)
		<p>prior to first treatment with LNP023</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Severe concurrent co-morbidities</li> <li>• Any medical condition deemed likely to interfere with the patient's participation</li> <li>• Female patients who are pregnant or breastfeeding</li> <li>• Women of child-bearing potential, defined as all women physiologically capable of becoming pregnant</li> </ul>				
<p><b>APPOINT-PNH</b> <b>NCT04820530</b> <b>[5]</b> [CLNP023C12301; EudraCT: 2020-003172-41]</p> <p>A Multicenter, Single-arm, Open-</p>	<p><u>Studiendesign:</u> Phase 3-Studie</p> <p>A Multicenter, Single-arm, Open-label Trial</p> <p><u>Beobachtungsdauer:</u> 24 Wochen (168d)</p>	<p>N = 40</p> <p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• participants <math>\geq 18</math> years of age with a diagnosis of PNH</li> <li>• Mean hemoglobin level <math>&lt; 10</math> g/dL</li> <li>• LDH <math>&gt; 1.5</math> x Upper Limit of Normal</li> </ul>	<p><u>Intervention:</u></p> <p>Participants will receive LNP023 at a dose of 200 mg orally b.i.d.</p> <p><u>Kontrolle:</u></p> <p>Keine Kontrollgruppe</p>	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Efficacy and Safety of Oral, Twice Daily Iptacopan</li> <li>• Proportion of participants achieving a sustained increase in</li> </ul>	<p><u>Studienbeginn:</u> 19.07.2021</p> <p><u>Planmäßig letzte Datenerhebung für den primären Endpunkt:</u> 02.11.2022</p> <p><u>Studienende:</u> 18.04.2023</p>	Nein

Studie/Status	Studiendesign/ Dauer/Ort	Population (N) (relevante Ein- und Ausschlusskriterien)	Interventionen (N)/ Dosierung	Endpunkte (primär; weitere Endpunkte)	geplante Datenauswertung/ Studienbeginn/ Abschluss der Studie	Publikation (ja/nein)
<p>label Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Oral, Twice Daily Iptacopan in Adult PNH Patients Who Are Naive to Complement Inhibitor Therapy</p> <p><i>[Status: Abgeschlossen; Letztes Update: 11.05.2023]</i></p>	<p><u>Ort:</u> China, Frankreich, Deutschland, Italien, Korea, Malaysia, Singapur, Großbritannien</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vaccination against <i>Neisseria meningitidis</i> infection</li> <li>• Vaccination against <i>Streptococcus pneumoniae</i> and <i>Haemophilus influenzae</i> infections</li> </ul> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prior treatment with a complement inhibitor, including anti-C5 antibody</li> <li>• Known or suspected hereditary complement deficiency</li> <li>• History of hematopoietic stem cell transplantation</li> <li>• Patients with laboratory evidence of bone marrow failure</li> <li>• Active systemic bacterial, viral or fungal infection</li> </ul>		<p>hemoglobin levels of <math>\geq 2</math> g/dL in the absence of red blood cell transfusion</p> <p><u>Weitere Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Proportion of participants achieving sustained hemoglobin levels <math>\geq 12</math> g/dL in the absence of red blood cell transfusions</li> <li>• Transfusion avoidance</li> <li>• Change from baseline in hemoglobin</li> <li>• Percent change from baseline in LDH</li> </ul>		

Studie/Status	Studiendesign/ Dauer/Ort	Population (N) (relevante Ein- und Ausschlusskriterien)	Interventionen (N)/ Dosierung	Endpunkte (primär; weitere Endpunkte)	geplante Datenauswertung/ Studienbeginn/ Abschluss der Studie	Publikation (ja/nein)
		<p>within 14 days prior to study drug administration</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>History of recurrent invasive infections caused by encapsulated organisms</li> <li>Major concurrent comorbidities</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Rate of breakthrough hemolysis</li> <li>Change from baseline in reticulocyte counts</li> <li>Change in fatigue score, using the FACIT-Fatigue questionnaire</li> <li>Rates of Major Adverse Vascular Events</li> </ul>		
<p><b>APPULSE</b> <b>NCT05630001 [4]</b> <i>[CLNP023C12303 1; EU CT: 2022-502148-10-00]</i></p> <p>A Multicenter, Single Arm, Open-label Trial to Evaluate Efficacy and Safety of</p>	<p><u>Studiendesign:</u> Phase 3-Studie</p> <p>Multicenter, single-arm, open label trial</p> <p><u>Beobachtungsdauer:</u> 24 Wochen</p> <p><u>Ort:</u> Korea, Türkei, United States</p>	<p>N = 50</p> <p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>participants ≥ 18 years of age</li> <li>Diagnosis of PNH</li> <li>Stable regimen (dose and intervals) of anti-C5 antibody treatment (either eculizumab or</li> </ul>	<p><u>Intervention:</u> Iptacopan</p> <p>Treatment with iptacopan at a dose of 200 mg b.i.d. will start on the first day and continue for 24 weeks</p> <p><u>Kontrolle:</u> Keine Kontrollgruppe</p>	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Demonstration of the non-inferiority of iptacopan</li> <li>Safety of iptacopan</li> <li>Efficacy of iptacopan after 24 weeks of treatment in PNH</li> </ul>	<p><u>Studienbeginn:</u> 24.04.2023</p> <p><u>Planmäßig letzte Datenerhebung für den primären Endpunkt:</u> 08.01.2025</p> <p><u>(Geplantes) Studienende:</u> 09.01.2025</p>	<p><i>Nein</i></p>

Studie/Status	Studiendesign/ Dauer/Ort	Population (N) (relevante Ein- und Ausschlusskriterien)	Interventionen (N)/ Dosierung	Endpunkte (primär; weitere Endpunkte)	geplante Datenauswertung/ Studienbeginn/ Abschluss der Studie	Publikation (ja/nein)
<p>Oral, Twice Daily Iptacopan in Adult PNH Patients Who Have Hb<math>\geq</math>10 g/dL in Response to Anti-C5 Antibody and Switch to Iptacopan</p> <p><i>[Status: Rekrutierung; Letztes Update: 01.08.2023]</i></p>		<p>ravulizumab) for at least 6 months prior to screening</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mean hemoglobin level <math>\geq</math>10 g/dL</li> <li>• Vaccination against Neisseria meningitidis and S. pneumoniae infection</li> <li>• Vaccination against Haemophilus influenzae infections</li> <li>• Ability to communicate well</li> </ul> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Participation in any other investigational drug trial or use of other investigational drugs at the time of enrolment</li> <li>• Patients requiring red blood cell transfusion in the 6 months prior to screening or during screening</li> </ul>		<p>patients who switch to iptacopan from prior SoC</p> <p><u>Weitere Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Superiority of iptacopan</li> <li>• Percentage of hematological responders to iptacopan treatment</li> <li>• Effect of iptacopan on markers of Extravascular Hemolysis</li> <li>• Effect of iptacopan on markers of EVH and IVH</li> <li>• Change in treatment satisfaction score</li> </ul>		

Studie/Status	Studiendesign/ Dauer/Ort	Population (N) (relevante Ein- und Ausschlusskriterien)	Interventionen (N)/ Dosierung	Endpunkte (primär; weitere Endpunkte)	geplante Datenauswertung/ Studienbeginn/ Abschluss der Studie	Publikation (ja/nein)
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• History of stem cell transplantation or solid organ transplantation</li> <li>• Active systemic bacterial, viral or fungal infection within 14 days prior to study drug administration</li> <li>• Presence of fever <math>\geq 38.0</math> °C (100.4 °F) within 7 days prior to study drug administration</li> <li>• Human immunodeficiency virus (HIV) infection</li> <li>• History of recurrent invasive infections caused by encapsulated organisms</li> <li>• Unstable medical condition</li> <li>• History of cancer of any part of the body within the past 5 years</li> <li>• Ongoing drug or alcohol abuse that could interfere</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>using TSQM-9 questionnaire</li> <li>• Change in fatigue score using FACIT-F questionnaire</li> <li>• Rate of Breakthrough hemolysis</li> <li>• Rate of Major Adverse Vascular Events</li> </ul>		

Studie/Status	Studiendesign/ Dauer/Ort	Population (N) (relevante Ein- und Ausschlusskriterien)	Interventionen (N)/ Dosierung	Endpunkte (primär; weitere Endpunkte)	geplante Datenauswertung/ Studienbeginn/ Abschluss der Studie	Publikation (ja/nein)
		<p>with patient's participation in the trial</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Any medical condition deemed likely to interfere with the patient's participation in the study</li> <li>• Female patients who are pregnant or breastfeeding, or intending to conceive during the course of the study</li> </ul>				

Tabelle 2: Ergebnisse der relevanten Studien

Publikation <sup>1)</sup>	Ergebnis <sup>2)</sup>
<p><b>Jang et al., 2022 [1]</b> Iptacopan monotherapy in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a 2-cohort open-label proof-of-concept study</p> <p><i>NCT03896152;</i> <i>CLNP023X2204</i></p> <p>Phase 2-Studie</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Of 13 PNH patients enrolled, all 12 evaluable for efficacy achieved the primary endpoint of reduction in serum lactate dehydrogenase (LDH) levels by <math>\geq 60\%</math> by week 12 compared with baseline</li> <li>• Mean LDH levels dropped rapidly and durably, namely by 77% and 85% at week 2 and by 86% and 86% at week 12 in cohorts 1 and 2</li> <li>• Most patients achieved a clinically meaningful improvement in hemoglobin (Hb) levels</li> <li>• All but 1 patient remained transfusion-free up to week 12</li> <li>• Other markers of hemolysis, including bilirubin, reticulocytes, and haptoglobin, showed consistent improvements</li> <li>• No thromboembolic events were reported</li> <li>• Iptacopan was well tolerated, with no severe or serious adverse events reported until the data cutoff</li> <li>• Iptacopan was overall well-tolerated and safe. Of 13 patients, up until the data cutoff, 9 (69.2%) experienced <math>\geq 1</math> AE, with the majority of AEs being of mild intensity</li> <li>• No deaths and no severe or serious AEs were reported (The most common AEs were headache, abdominal discomfort, an increase in blood alkaline phosphatase, cough, oropharyngeal pain, pyrexia, and upper respiratory tract infection)</li> <li>• In addition to the previously reported beneficial effect of iptacopan add-on therapy to eculizumab, this study showed that iptacopan monotherapy in treatment-naïve PNH patients resulted in normalization of hemolytic markers and rapid transfusion-free improvement of Hb levels in most patients</li> </ul>
<p><b>Peffault et al., 2022 [8]</b> Oral Monotherapy with Iptacopan, a Proximal Complement Inhibitor of Factor B, Has Superior Efficacy to Intravenous Terminal Complement Inhibition with Standard of Care Eculizumab or</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Both primary endpoints were achieved with iptacopan monotherapy, showing superiority vs. SoC</li> <li>• 51/60 iptacopan-treated vs. 0/35 SoC-treated patients with evaluable/non-missing data had a <math>\geq 2</math> g/dL Hb increase from baseline and 42/60 vs. 0/35, respectively, achieved Hb <math>\geq 12</math> g/dL (both <math>P &lt; 0.0001</math>)</li> <li>• Iptacopan monotherapy also showed superiority in transfusion avoidance, changes from baseline in Hb level, FACIT-F scores and ARC, and rate of clinical BTH</li> <li>• Adjusted mean Hb change from baseline was +3.59 (3.32, 3.86) g/dL for iptacopan vs. -0.04 (-0.42, 0.35) g/dL for SoC (difference: +3.63 [3.18, 4.08] g/dL); mean Hb levels at 24 weeks, irrespective of RBCTs, were 12.6 (1.4) vs. 9.2 (1.4) g/dL</li> </ul>

Publikation <sup>1)</sup>	Ergebnis <sup>2)</sup>
<p>Ravulizumab and Favorable Safety in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria and Residual Anemia: Results from the Randomized, Active-Comparator-Controlled, Open-Label, Multicenter, Phase III Apply-PNH Study</p> <p>NCT04558918; CLNP023C12302; 2019-004665-40</p> <p>Phase 3-Studie</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• at 24 weeks, nearly all patients (60/62) in the iptacopan arm remained RBCT free vs. 14/35 in the SoC arm</li> <li>• There were no deaths and no serious encapsulated bacteria infections</li> <li>• One iptacopan-treated patient had a MAVE (transient ischemic attack; considered unrelated to iptacopan; iptacopan treatment is ongoing)</li> <li>• Headache and diarrhea were more commonly reported with iptacopan, whereas infections/infestations and BTH events were more commonly reported with SoC</li> <li>• Two SoC-treated patients had serious adverse events of hemolysis, compared with no iptacopan-treated patients</li> <li>• No patients discontinued iptacopan or SoC because of adverse events.</li> </ul> <p><b>Conclusion:</b> Oral iptacopan resulted in a significant majority of patients achieving clinically meaningful Hb increases and Hb<math>\geq</math>12 g/dL, via resolution of extravascular hemolysis and maintenance of intravascular hemolysis control. These hematological benefits were associated with transfusion independence in almost all patients and clinically meaningful improvements in patient-reported fatigue. Iptacopan monotherapy was well tolerated with a favorable safety profile. Single-agent iptacopan may represent a practice-changing, oral, outpatient treatment for PNH patients who have an inadequate response to IV anti-C5 SoC therapy, potentially becoming a preferred treatment option for patients with hemolytic PNH.</p>
<p>Risitano et al., 2021 [9]</p> <p>An Open Label, Single Arm, Multiple Dose Study to Assess Efficacy, Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of LNP023 When Administered in Addition to Standard of Care (SoC) in Patients With Paroxysmal Nocturnal</p>	<p><b>Ergebnisse für primären Endpunkt nach ersten Datenschnitt (13 Wochen):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Iptacopan resulted in marked reduction of lactate dehydrogenase from baseline versus at week 13</li> <li>• significant improvement of haemoglobin concentrations vs. change from baseline</li> <li>• All biomarkers of haemolysis improved on iptacopan treatment</li> <li>• Observed haematological benefits were maintained longer than the 13-week study period, throughout the study extension, including seven patients who stopped concomitant standard-of-care treatment and continued iptacopan as monotherapy</li> <li>• There were no deaths or treatment-related serious adverse events during the study period</li> <li>• Of three non-related serious adverse events, two occurred in the same patient (one during run-in and before exposure to iptacopan)</li> </ul>

Publikation <sup>1)</sup>	Ergebnis <sup>2)</sup>
<p>Hemoglobinuria (PNH) With Signs of Active Hemolysis</p> <p><i>NCT03439839;</i> <i>CLNP023X2201;</i> <i>2017-000888-33</i></p> <p>Phase 2-Studie</p>	<p><b>Conclusion:</b> Iptacopan at a chronic dose of 200 mg twice daily was well tolerated without any major drug-related safety findings and shows lactate dehydrogenase reduction and haemoglobin normalisation in most patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria at week 13 and beyond, even in monotherapy.</p>

<sup>1)</sup> Informationen zu Studiendesign, Dauer, Ort, zu relevanten Ein- und Ausschlusskriterien, zur Intervention (einschließlich Dosierung), zu den primären und weiteren Endpunkten sowie zum zeitlichen Ablauf und möglichen geplanten Datenauswertung finden sich in Tabelle 1.

<sup>2)</sup> [Hier eventuell Datenschnitt angeben, worauf sich Ergebnisse beziehen.]

## 4 Zusammenfassung

Es wurden insgesamt sechs Studien identifiziert. Darunter befinden sich zwei Studien der Phase 2 und vier Studien der Phase 3.

Unter den Studien der Phase 2 findet sich eine offene, randomisierte Studie bzgl. des Wirkstoffs LNP023, welcher zusätzlich zur Standardtherapie verabreicht wurde sowie eine offene einarmige Studie zur Testung unterschiedlicher Wirkstoffdosierungen. Beide Phase 2-Studien sind abgeschlossen und es finden sich entsprechende Publikationen (siehe Tabelle 2). Es ist hierbei anzumerken, dass bei der Studie NCT03439839 lediglich die Ergebnisse des ersten Datenschnitt (13 Wochen) und bzgl. des primären Endpunkts vorliegen.

Unter den vier Phase-3-Studien finden sich drei offene einarmige Studien sowie eine offene, randomisierte Studie (APPLY-PNH). Die offenen Phase 3-Studien NCT05630001 und NCT04747613 sind derzeit noch aktiv und rekrutieren weitere Proband\*innen. Der geplante Studienabschluss beider Studien erstreckt sich von Januar 2025 bis Juni 2026. Die dritte offene Studie (APPOINT-PNH) ist abgeschlossen, es wurden jedoch keine Ergebnisse identifiziert. Bei der randomisierten Phase 3-Studie APPLY-PNH wurden Patient\*innen eingeschlossen, welche neben der PNH eine bestehende Anämie aufwiesen. Die Studie ist abgeschlossen und es finden sich entsprechende Ergebnisse in Tabelle 2.

## Referenzen

1. **Jang JH, Wong L, Ko BS, Yoon SS, Li K, Baltcheva I, et al.** Iptacopan monotherapy in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a 2-cohort open-label proof-of-concept study. *Blood Adv* 2022;6(15):4450-4460.
2. **Novartis Pharmaceuticals.** Efficacy, safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics study, assessing multiple LNP023 doses in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [online]. NCT03896152. In: ClinicalTrials.gov. April 7, 2022. [Zugriff: 16.08.2023]. URL: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03896152>.
3. **Novartis Pharmaceuticals.** Long-term safety and tolerability of Iptacopan in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [online]. NCT04747613. In: ClinicalTrials.gov. August 14, 2023. [Zugriff: 16.08.2023]. URL: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04747613>.
4. **Novartis Pharmaceuticals.** Single arm, open label trial with Iptacopan treatment for 24 weeks, in patients on stable regimen of anti-C5 who switch to Iptacopan [online]. NCT05630001. In: ClinicalTrials.gov. August 1, 2023. [Zugriff: 16.08.2023]. URL: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05630001>.
5. **Novartis Pharmaceuticals.** Study of efficacy and safety of twice daily oral Iptacopan (LNP023) in adult PNH patients who are naive to complement inhibitor therapy [online]. NCT04820530. In: ClinicalTrials.gov. May 11, 2023. [Zugriff: 16.08.2023]. URL: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04820530>.
6. **Novartis Pharmaceuticals.** Study of efficacy and safety of twice daily oral LNP023 in adult PNH Patients with residual anemia despite anti-C5 antibody treatment [online]. NCT04558918. In: ClinicalTrials.gov. April 14, 2023. [Zugriff: 16.08.2023]. URL: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04558918>.
7. **Novartis Pharmaceuticals.** Study of safety, efficacy, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of LNP023 in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) [online]. NCT03439839. In: ClinicalTrials.gov. July 14, 2022. [Zugriff: 16.08.2023]. URL: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03439839>.
8. **Peffault de Latour R, Roeth A, Kulasekararaj A, Scheinberg P, Ueda Y, de Castro CM, et al.** Oral monotherapy with Iptacopan, a proximal complement inhibitor of factor b, has superior efficacy to intravenous terminal complement inhibition with standard of care Eculizumab or Ravulizumab and favorable safety in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and residual anemia: results from the randomized, active-comparator-controlled, open-label, multicenter, phase III apply-PNH study. *Blood* 2022;140(Supplement 2).
9. **Risitano AM, Roth A, Soret J, Frieri C, de Fontbrune FS, Marano L, et al.** Addition of iptacopan, an oral factor B inhibitor, to eculizumab in patients with paroxysmal

nocturnal haemoglobinuria and active haemolysis: an open-label, single-arm, phase 2, proof-of-concept trial. *Lancet Haematol* 2021;8(5):e344-e354.

## Studienregisterrecherchen

**Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) der Cochrane Collaboration (Issue 08 of 12, August 2023) am 16.08.2023, N=**

URL: <https://www.cochranelibrary.com>

**Suchoberfläche:** Advanced Search

#	Suchfrage	Treffer
1	[mh "Hemoglobinuria, Paroxysmal"]	79
2	"Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria":ti,ab,kw	303
3	Iptacopan OR LNP023:ti,ab,kw	30
4	(#1 OR #2) AND #3	9
	Trials	9

**ClinicalTrials.gov von U.S. National Institutes of Health am 16.08.2023 ,N=8**

URL: <https://clinicaltrials.gov/>

**Suchoberfläche:** Advanced Search;

**Suchstrategie:** 8 Studies found for: Iptacopan OR LNP023 | Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria OR PNH | Phase 2, 3, 4 8 Studies found for: Iptacopan OR LNP023 | Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria OR PNH | Phase 2, 3, 4

**International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP) der World Health Organization (WHO), Version 3.6 am 16.08.2023, N=31**

URL: <https://trialsearch.who.int/AdvSearch.aspx>

**Suchoberfläche:** Basic Search

**Suchstrategie:**

**Ti:** PNH

**OR Con:** Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria

**Int:** Iptacopan OR LNP023

**International Standard Randomised Controlled Trial Number Registry (ISRCTN registry) von BioMedical Center (BMC) am 16.08.2023, N=0**

**Suchoberfläche:** Search

**Suchstrategie:** Iptacopan OR LNP023

**Clinical trials in the European Union (CTIS), Vers. 1.0.26.0 am 16.08.2023, N=**

URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>

**Suchoberfläche:** Basic Criteria

**Suchstrategie:** Contain any of these terms: Iptacopa, LNP023, Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria

**EU Clinical Trials Register (EU-CTR) der Europäischen Union (Archiv) am 16.08.2023, N=5**

URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>

**Suchoberfläche:** Search

**Suchstrategie:** Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria AND (Iptacopa OR LNP023)

**Deutsches Register Klinischer Studien (DRKS) vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) 16.08.2023, N=0**

**URL:** <https://drks.de/search/de>

**Suchoberfläche:** Einfache Studiensuche

**Suchstrategie:** Iptacopa OR LNP023

# Iptacopan (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie)

Bewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The text 'RECHERCHE NACH INDIKATIONSREGISTERN' is centered in white on a dark blue segment.

**RECHERCHE NACH INDIKATIONSREGISTERN**

Projekt: I23-07

Version: 1.0

Stand: 31.08.2023

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Iptacopan (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie) – Bewertung gemäß § 35a SGB V

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

25.07.2023

## **Interne Projektnummer**

I23-07

## **Anschrift des Herausgebers**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

### **Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Ulrike Lampert
- Elke Hausner
- Siw Waffenschmidt

### **Schlagwörter**

Iptacopan, Hämoglobinurie – Paroxysmale, Register, Produktüberwachung nach Markteinführung, Informationsspeicherung und -Retrieval

### **Keywords**

Iptacopan, Hemoglobinuria – Paroxysmal, Registries, Product Surveillance – Postmarketing, Information Storage and Retrieval

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>iv</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>v</b>
<b>1 Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>2 Fragestellung.....</b>	<b>2</b>
<b>3 Projektverlauf.....</b>	<b>3</b>
<b>4 Methoden .....</b>	<b>4</b>
<b>4.1 Kriterien für den Einschluss von Indikationsregistern .....</b>	<b>4</b>
<b>4.2 Informationsbeschaffung.....</b>	<b>4</b>
4.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung.....	4
4.2.2 Selektion relevanter Dokumente aus der Informationsbeschaffung.....	5
<b>4.3 Informationsbewertung.....</b>	<b>5</b>
<b>5 Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....</b>	<b>6</b>
<b>6 Literatur .....</b>	<b>9</b>
<b>Anhang A Dokumentation der Informationsbeschaffung .....</b>	<b>11</b>
<b>Anhang B Suchstrategien .....</b>	<b>13</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Indikationsregistern.....	4
Tabelle 2: Ergebnisse der Recherche nach Indikationsregistern .....	6
Tabelle 3: Charakterisierung der Indikationsregister, welche die Einschlusskriterien erfüllen.....	7
Tabelle 4: Kurzdarstellung geplanter Indikationsregister .....	8
Tabelle 5: Dokumentation der Informationsbeschaffung.....	11

## Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AA	aplastische Anämie
AbD	anwendungsbegleitende Datenerhebung
EnCEPP	European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance
DRKS	Deutsches Register Klinischer Studien
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GSAV	Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRDiRC	International Rare Diseases Research Consortium
PNH	paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie

## 1 Hintergrund

Mit dem Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) wurde 2019 die anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD) im Kontext der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln in § 35a SGB V ergänzt [1]. AbDs können demnach vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) für Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan Drugs) sowie für Arzneimittel mit bedingter Zulassung oder Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen beauftragt werden. Ziel einer AbD ist es, eine valide Quantifizierung des Zusatznutzens zu erreichen [2].

Bei der Beurteilung, ob eine AbD bei neuen Arzneimitteln erforderlich ist, wird vom G-BA auch die Realisierbarkeit und Angemessenheit einer Datenerhebung geprüft (5. Kapitel § 54 Absatz 2 Nummer 3 Verfahrensordnung des G-BA [3]). Eine systematische Recherche zu Registern im jeweiligen zu prüfenden Indikationsgebiet ergänzt die Informationsbeschaffung, sodass eine möglichst umfassende Grundlage für die Entscheidungsfindung des G-BA hinsichtlich der Realisierbarkeit und Angemessenheit einer Datenerhebung ermöglicht wird.

1-mal pro Monat wählt der G-BA ein Indikationsgebiet für die systematische Recherche zu Registern aus und beauftragt das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Die Verantwortung für das Rechercheergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

### Begriffsdefinition

Ein Register im medizinisch-wissenschaftlichen Bereich ist ein organisiertes System, in welchem prospektiv standardisiert Beobachtungsdaten zu einer festgelegten Population definiert über eine bestimmte Fragestellung erhoben werden [4-7]. Es können krankheitsbezogene Register oder prozedur- oder produktspezifische Register unterschieden werden [7]. Oftmals wird insbesondere im englischsprachigen Bereich der Begriff „register“ bzw. „registry“ benutzt. Dieser Begriff ist allerdings oftmals irreführend, da beispielsweise auch Studienregister wie ClinicalTrials.gov als „registry“ bzw. „study registry“ bezeichnet werden. Im Folgenden wird zur Klarstellung der Begriff „Indikationsregister“ benutzt. Darunter werden aber beispielsweise auch prozedur- oder produktspezifische Register (z. B. das EBMT Patient Registry) verstanden, die als Quasi-Indikationsregister (durch Öffnung für alle Prozeduren) unter den Indikationsregistern zu subsumieren sind. Falls aber beispielsweise keine geeigneten Register in einer bestimmten Indikation gefunden werden, können in Ausnahmefällen aber auch reine prozedur- oder produktspezifische Register aufgeführt werden.

## **2 Fragestellung**

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Durchführung und Aufarbeitung einer systematischen Recherche nach Indikationsregistern im Indikationsgebiet paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH).

### **3 Projektverlauf**

Im Rahmen der Vorbereitung der Beratung zur Beurteilung der Erforderlichkeit einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Kandidatenauswahl) hat der G-BA am 25.07.2023 das IQWiG mit einer systematischen Recherche zu Registern im Indikationsgebiet paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) beauftragt.

Auf Basis einer internen Projektskizze wurde eine Recherche nach Indikationsregistern erstellt. Dieser Bericht wurde an den G-BA übermittelt und mit dem Beschluss des G-BA auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

## 4 Methoden

### 4.1 Kriterien für den Einschluss von Indikationsregistern

In der folgenden Tabelle 1 sind die Kriterien aufgelistet, die Indikationsregister erfüllen mussten, um in die Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Indikationsregistern

Einschlusskriterien	
E1	Indikationsregister dokumentiert Daten von Patientinnen und Patienten mit der relevanten Indikation
E2	Indikationsregister enthält mindestens 1 Zentrum in Deutschland
E3	Es sind bereits Patientinnen und Patienten in das Indikationsregister eingeschlossen und es ist noch nicht beendet.

Register, die international angelegt sind, aber noch kein Zentrum in Deutschland eingeschlossen haben sowie geplante Patientenregister, werden genannt und ggf. knapp skizziert.

In erster Linie werden Methodendokumente dargestellt, die inhaltlich das Indikationsregister beschreiben. Übersichtsartikel wurden hinsichtlich Patientenregister gesichtet, aber nicht aufgeführt.

### 4.2 Informationsbeschaffung

Zur Identifizierung geeigneter Indikationsregister sowie Informationen zu Indikationsregistern wurde eine systematische Recherche in folgenden Informationsquellen durchgeführt.

#### 4.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung

- bibliografische Datenbank
  - MEDLINE
- Studienregister
  - ClinicalTrials.gov
  - Deutsches Register Klinischer Studien (DRKS)

Darüber hinaus wurden weitere Informationsquellen herangezogen:

- Portale mit Angaben zu Indikationsregistern
  - Registerdatenbank der medizinischen Register in Deutschland
  - Orphanet
  - European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (EnCEPP)

- International Rare Diseases Research Consortium (IRDiRC)
- optionale Befragung von Expertinnen und Experten zu Registern um Informationen zu vervollständigen oder offene Fragen zu klären
- gezielte Websuche

#### **4.2.2 Selektion relevanter Dokumente aus der Informationsbeschaffung**

Die Rechercheergebnisse aus den berücksichtigten Informationsquellen wurden von 1 Person gesichtet. Die identifizierten Dokumente wurden dann auf ihre Relevanz geprüft. Der gesamte Prozess wurde anschließend von einer 2. Person überprüft. Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftraten, wurden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

#### **4.3 Informationsbewertung**

##### **Datenextraktion**

Alle für die Darstellung der Indikationsregister notwendigen Informationen wurden aus den eingeschlossenen Dokumenten in standardisierte Tabellen extrahiert.

In diesen Tabellen werden sowohl die identifizierten Indikationsregister mit den zugehörigen Dokumenten als auch deren Charakterisierung dargestellt.

## 5 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Durch die Suche wurden insgesamt 3 Indikationsregister identifiziert (Tabelle 2). Es liegen 2 Register vor, die die Einschlusskriterien erfüllen. Die Charakterisierung der Register findet sich in Tabelle 3. Zudem wurde 1 geplantes Indikationsregister identifiziert. Dieses wird in Tabelle 4 dargestellt.

Des Weiteren wurde das Global Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Patient Registry identifiziert [8,9]. Hier handelt es sich um eine Online-Plattform für Patientinnen und Patienten oder ihre gesetzlichen Vertreter, um Fälle von PNH selbst zu melden. Da bei diesem Register unklar ist, ob (deutsche) Studienzentren in die Datenerhebung eingebunden sind, wird es nicht weiter dargestellt.

Die Dokumentation der Informationsbeschaffung sowie die Suchstrategien für die Suchen in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern finden sich in Anhang A und Anhang B.

Tabelle 2: Ergebnisse der Recherche nach Indikationsregistern

	Verfügbare Dokumente		
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Eintrag in Studienregister	Sonstige Dokumente
<b>Indikationsregister, welche die Einschlusskriterien erfüllen</b>			
AA-BMF-Register	nein	nein	ja [10-12]
International PNH Registry	ja [13]	ja [14]	ja [15,16]
<b>Geplante Indikationsregister</b>			
IPIG Register	nein	nein	nein
AA-BMF: Aplastische Anämien-Bone Marrow-Failure Syndrome, PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, IPIG: International PNH Interest Group			

Tabelle 3: Charakterisierung der Indikationsregister, welche die Einschlusskriterien erfüllen<sup>a</sup>

Name	AA-BMF-Register	International PNH Registry
URL	k. A.	<a href="https://pnhregistry.com/">https://pnhregistry.com/</a>
Art des Registers	multizentrische, prospektive, offene, 1-armige, nicht interventionelle Studie bzw. Register	prospektive, nicht interventionelle Beobachtungsstudie
initiiert bzw. betrieben von	Universitätsklinikum RWTH Aachen	Alexion Pharmaceuticals, PNH Registry Executive Committee
Sponsor / Finanzierung	Universitätsklinikum RWTH Aachen	Alexion Pharmaceuticals
Population	Patientinnen und Patienten mit aplastischen Anämien, aplastischen Anämien/PNH-Overlap Syndromen, seltene angeborene aplastische Syndrome	Patientinnen und Patienten jeden Alters, die eine PNH-Diagnose oder einen erwiesenen PNH-Klon haben und die u. a. mit Eculizumab und Ravulizumab behandelt wurden
Registerprotokoll	Kurzprotokoll [10], Prüfplan: nicht öffentlich zugänglich	vertraulich, exklusiv für behandelnde Ärztinnen und Ärzte
Fragestellungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Register für Therapiefragen: Faktoren für Therapieansprechen, Spätfolgen, Therapieende, Therapiekombinationen etc.</li> <li>▪ Dokumentation klinischer Parameter im Langzeitverlauf</li> </ul> Langfristig ist das Ziel, neue Behandlungsstrategien zu entwickeln und die Versorgung der Patienten zu verbessern.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sammlung und Evaluierung von Sicherheitsdaten, u. a. zu Eculizumab und Ravulizumab</li> <li>▪ Sammlung von Daten zur Progression von PNH und klinischen Endpunkten, Mortalität und Morbidität aller erfassten Patientinnen und Patienten</li> </ul> Das Register wurde als Auflage der FDA mit der Zulassung des ersten PNH-spezifischen Arzneimittels eingeführt.
Patientenzahlen	175 Patientinnen und Patienten (Stand: August 2023)	über 5700 (Stand: Oktober 2022), davon ca. 300 im Prüfzentrum am Universitätsklinikum Essen (Stand: August 2023)
Umfang	14 deutsche universitäre klinische Einrichtungen (Stand: August 2023)	17 Länder, darunter Deutschland (Stand: September 2022)
Start (bzw. Start der Rekrutierung)	2021	Januar 2007
Laufzeit / Studienende	kein(e)	geplant: Dezember 2025
Anmerkungen	Es handelt sich um eine Erweiterung des Telomeropathie-Registers zu einem AA-BMF Register.	Geplant ist, die Daten des International PNH Registry in ein unabhängiges IPIG-Register (siehe Tabelle 4) zu überführen.
a. Angaben stammen aus den identifizierten Quellen und aus nicht veröffentlichten Quellen (Expertenbefragung)		
AA-BMF: Aplastische Anämien-Bone Marrow-Failure Syndrome, IPIG: International PNH Interest Group, k. A.: keine Angabe, PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie		

Tabelle 4: Kurzdarstellung geplanter Indikationsregister<sup>a</sup>

Name	IPIG-Register
URL	k. A.
Art des Registers	k. A.
initiiert bzw. betrieben von	International PNH Interest Group
Population	vgl. hierzu International PNH Registry
Umfang	vgl. hierzu International PNH Registry
Start (bzw. Start der Rekrutierung)	voraussichtlich September 2023
Anmerkungen	Es ist geplant, dass die Daten des International PNH Registry (siehe Tabelle 3) in das Register überführt werden.
a. Angaben stammen aus nicht veröffentlichten Quellen (Expertenbefragung)	
IPIG: International PNH Interest Group, k. A.: keine Angabe, PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie	

## 6 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung. Bundesgesetzblatt Teil I 2019; (30): 1202-1220.
2. SGB V Handbuch; Sozialgesetzbuch V; Krankenversicherung. Altötting: KKF; 2020.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
4. Agency for Healthcare Research and Quality. Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide [online]. 2020 [Zugriff: 21.02.2023]. URL: <https://effectivehealthcare.ahrq.gov/sites/default/files/pdf/registries-evaluating-patient-outcomes-4th-edition.pdf>.
5. European Medicines Agency. Patient registries [online]. [Zugriff: 21.02.2023]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/patient-registries>.
6. Niemeyer A, Semler S, Veit C et al. Gutachten zur Weiterentwicklung medizinischer Register zur Verbesserung der Dateneinspeisung und -anschlussfähigkeit [online]. 2021 [Zugriff: 21.02.2023]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5\\_Publikationen/Gesundheit/Berichte/REG-GUT-2021\\_Registergutachten\\_BQS-TMF-Gutachtenteam\\_2021-10-29.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Gesundheit/Berichte/REG-GUT-2021_Registergutachten_BQS-TMF-Gutachtenteam_2021-10-29.pdf).
7. Windeler J, Lauterberg J, Wieseler B et al. Patientenregister für die Nutzenbewertung; kein Ersatz für randomisierte Studien. Dtsch Arztebl 2017; 114(16): A783–A786.
8. Aplastic Anemia and MDS International Foundation. Global PNH Patient Registry [online]. 2023 [Zugriff: 08.08.2023]. URL: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05755867>.
9. Aplastic Anemia and MDS International Foundation, National Organization for Rare Disorders. The Global Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Patient Registry [online]. [Zugriff: 08.08.2023]. URL: <https://pnh.iamrare.org/>.
10. Zentrale Registrierung von Patientendaten und Biomaterialbank bei Aplastischen Anämien und Bone Marrow Failure Syndromen; AA-BMF-Register; Kurzprotokoll [online]. 2023 [Zugriff: 08.08.2023]. URL: [https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/uct\\_trial/pdf/uct\\_de/kurzprotokoll.pdf?oid=:1.&id=2118](https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/uct_trial/pdf/uct_de/kurzprotokoll.pdf?oid=:1.&id=2118).
11. Beier F. Registerarbeit - Alles anders als öde [online]. 2021 [Zugriff: 08.08.2023]. URL: [https://www.uniklinik-ulm.de/fileadmin/default/Zentren/Seltene-Erkrankungen/Presse/2021\\_aapnh\\_patiententag/2021\\_03\\_06\\_aapnh\\_vortrag\\_beier\\_registerarbeit\\_alles\\_andere\\_als\\_oede.pdf](https://www.uniklinik-ulm.de/fileadmin/default/Zentren/Seltene-Erkrankungen/Presse/2021_aapnh_patiententag/2021_03_06_aapnh_vortrag_beier_registerarbeit_alles_andere_als_oede.pdf).

12. Uniklinik RWTH Aachen. Aplastische Anämie, Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie und Bone Marrow Failure Syndromes („Knochenmarkversagen-Syndrome“, BMFS) [online]. [Zugriff: 08.08.2023]. URL: <https://www.ukaachen.de/kliniken-institute/klinik-fuer-haematologie-onkologie-haemostaseologie-und-stammzelltransplantation-med-klinik-iv/forschung/zentrum-fuer-telomererkrankungen-telomeropathien/>.
13. Schrezenmeier H, Muus P, Socié G et al. Baseline characteristics and disease burdens in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *Haematologica* 2014; 99(5): 922-929. <https://dx.doi.org/10.3324/haematol.2013.093161>.
14. Alexion. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Registry [online]. 2022 [Zugriff: 08.08.2023]. URL: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01374360>.
15. Paul-Ehrlich-Institut. Nicht-interventionelle Studie (Anwendungsbeobachtung) NIS-Nr.: 33 [online]. [Zugriff: 08.08.2023]. URL: <https://www.pei.de/SharedDocs/awb/nis-0001-0100/0033.html>.
16. PNH Registry Executive Committee. PNH Registry [online]. 2022 [Zugriff: 08.08.2023]. URL: <https://pnhregistry.com>.

**Anhang A Dokumentation der Informationsbeschaffung**

Tabelle 5: Dokumentation der Informationsbeschaffung (mehrseitige Tabelle)

Quelle	Suchdatum	Vorgehen
<b>Übersichten von Registern</b>		
Registerdatenbank der medizinischen Register in Deutschland <a href="https://registersuche.bqs.de">https://registersuche.bqs.de</a>	25.07.2023	Suchbegriffe: Hämoglobinurie, PNH, Aplastische Anämie
Orphanet <a href="https://www.orpha.net/">https://www.orpha.net/</a>	25.07.2023	Suche unter Forschungsergebnisse und Register / Biobank: Suchbegriffe: Hämoglobinurie, Aplastische Anämie
EnCEPP <a href="http://www.encepp.eu">http://www.encepp.eu</a>	26.07.2023	Type of resource: data source Suchbegriffe: hemoglobinuria, haemoglobinuria, pnh, aplastic anemia, aplastic anaemia
IRDiRC <a href="https://irdirc.org/">https://irdirc.org/</a>	26.07.2023	IRDiRC Recognized Resources: browsen der Website
<b>Ausgewählte Websites</b>		
Google <a href="https://www.google.de/">https://www.google.de/</a>	26.07.2023	Suchstrategien: (hemoglobinuria OR haemoglobinuria OR pnh OR aplastic anemia or aplastic anaemia) AND registry; (Hämoglobinurie OR PNH OR aplastische Anämie) AND register
Lichterzellen e. V. <a href="https://www.lichterzellen.de/">https://www.lichterzellen.de/</a>	26.07.2023	browsen der Website
Aplastische Anämie & PNH e. V. <a href="https://aa-pnh.org/">https://aa-pnh.org/</a>	26.07.2023	browsen der Website
International PNH Interest Group <a href="https://www.pnhinterestgroup.org/">https://www.pnhinterestgroup.org/</a>	27.07.2023	browsen der Website
PNH Global Alliance <a href="https://pnhglobalalliance.org/">https://pnhglobalalliance.org/</a>	27.07.2023	browsen der Website
<b>Bibliografische Datenbanken</b>		
MEDLINE	27.07.2023	Suchstrategie siehe Anhang

Tabelle 5: Dokumentation der Informationsbeschaffung (mehrseitige Tabelle)

Quelle	Suchdatum	Vorgehen
<b>Studienregister</b>		
ClinicalTrials.gov	26.07.2023	Suchstrategie siehe Anhang
Deutsches Register Klinischer Studien	26.07.2023	Suchstrategie siehe Anhang
<b>Expertenbefragung</b>		
Lichterzellen e. V.	26.07.2023	Die Kontaktaufnahme hatte zum Ziel, Hinweise auf weitere relevante Register zu erhalten.
Aplastische Anämie & PNH e. V.	26.07.2023	Die Kontaktaufnahme hatte zum Ziel, Hinweise auf weitere relevante Register zu erhalten.
IPIG	27.07.2023	Die Kontaktaufnahme hatte zum Ziel, Hinweise auf weitere relevante Register zu erhalten. Jedoch stand bis zur Finalisierung des vorliegenden Berichtes noch eine Antwort aus.
Global Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Patient Registry	26.07.2023	Die Kontaktaufnahme hatte zum Ziel, offene Fragen zur Charakterisierung des Registers zu klären. Jedoch stand bis zur Finalisierung des vorliegenden Berichtes noch eine Antwort aus.
PNH Global Alliance	27.07.2023	Die Kontaktaufnahme hatte zum Ziel, Hinweise auf weitere relevante Register zu erhalten. Jedoch stand bis zur Finalisierung des vorliegenden Berichtes noch eine Antwort aus.
International PNH registry (Universitätsklinikum Essen)	26.07.2023	Die Kontaktaufnahme hatte zum Ziel, offene Fragen zur Charakterisierung des Registers zu klären. Es erfolgte eine Antwort, aber es wurden keine Dokumente geschickt.
International PNH registry (Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik, Universitätsklinikum Ulm)	08.08.2023	Die Kontaktaufnahme hatte zum Ziel, offene Fragen zur Charakterisierung des Registers zu klären. Jedoch stand bis zur Finalisierung des vorliegenden Berichtes noch eine Antwort aus.
AA-BMF-Register (Universitätsklinikum Aachen)	26.07.2023	Die Kontaktaufnahme hatte zum Ziel, offene Fragen zur Charakterisierung des Registers zu klären. Es erfolgte eine Antwort und es wurde ein Dokument geschickt
Rare Anaemia Disorders European Epidemiological Platform (RADeep)	27.07.2023	Die Kontaktaufnahme hatte zum Ziel, offene Fragen zur Charakterisierung des Registers zu klären. Jedoch stand bis zur Finalisierung des vorliegenden Berichtes noch eine Antwort aus.
AA-BMF: Aplastische Anämien-Bone Marrow-Failure Syndrome, EnCEPP: European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance, IPIG: International PNH Interest Group, IRDiRC: International Rare Diseases Research Consortium, PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie		

## Anhang B Suchstrategien

### Bibliografische Datenbanken

#### 1. MEDLINE

*Suchoberfläche: Ovid*

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to July 25, 2023

#	Searches
1	Hemoglobinuria, Paroxysmal/
2	Anemia, Aplastic/
3	(paroxysmal adj2 h?emoglobinuria).ti,ab.
4	aplastic an?emia.ti,ab.
5	or/1-4
6	*Registries/
7	(registry or registries).ti,ab.
8	or/6-7
9	and/5,8
10	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/
11	hi.fs. or case report.mp.
12	or/10-11
13	((Surveillance, Epidemiology and End Results) or SEER).ti,ab.
14	9 not (12 or 13)
15	Cochrane database of systematic reviews.jn.
16	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
17	meta analysis.pt.
18	or/15-17
19	9 and 18
20	14 or 19

## Studienregister

### 1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <https://classic.clinicaltrials.gov/>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

<b>Suchstrategie</b>
hemoglobinuria AND AREA[StudyType] EXPAND[Term] COVER[FullMatch] "Observational" AND AREA[PatientRegistry] EXPAND[Term] COVER[FullMatch] "Yes"

### 2. *DRKS*

Anbieter: *Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Erweiterte Studiensuche

<b>Suchstrategie</b>
Hämoglobinurie
D59.5 im Feld [Untersuchte Krankheit/Gesundheitsprobleme]