

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Pegcetacoplan (Aspaveli®)*

Swedish Orphan Biovitrum GmbH

## **Modul 4 B**

*Nicht vorbehandelte erwachsene PNH-Patienten, die ein hämolytische  
Anämie haben*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 31.05.2024

# Inhaltsverzeichnis

|  | Seite     |
|--|-----------|
| <b>Abbildungsverzeichnis</b> .....   | <b>4</b>  |
| <b>Tabellenverzeichnis</b> .....   | <b>8</b>  |
| <b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....   | <b>13</b> |
| <b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....  | <b>19</b> |
| 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 .....  | 20        |
| 4.2 Methodik .....   | 45        |
| 4.2.1 Fragestellung .....  | 45        |
| 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....  | 50        |
| 4.2.3 Informationsbeschaffung .....  | 52        |
| 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....  | 52        |
| 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche .....   | 52        |
| 4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....  | 53        |
| 4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA .....   | 54        |
| 4.2.3.5 Selektion relevanter Studien .....   | 55        |
| 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise .....   | 56        |
| 4.2.5 Informationssynthese und -analyse .....  | 58        |
| 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen<br>Studien .....                                  | 58        |
| 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien .....   | 59        |
| 4.2.5.3 Meta-Analysen .....  | 84        |
| 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen .....  | 86        |
| 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....  | 88        |
| 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche .....   | 91        |
| 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen .....   | 93        |
| 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden<br>Arzneimittel .....                      | 93        |
| 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden<br>Arzneimittel .....                          | 93        |
| 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....  | 93        |
| 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....  | 95        |
| 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/<br>Studienergebnisdatenbanken .....                                 | 98        |
| 4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA .....   | 99        |
| 4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden<br>Arzneimittel .....                                   | 100       |
| 4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT<br>mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... | 101       |
| 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen .....  | 101       |
| 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....  | 118       |
| 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien .....   | 120       |
| 4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT .....  | 122       |
| 4.3.1.3.1.1 Morbidität - RCT .....   | 126       |

|   |   |            |
|---|---|------------|
| 4.3.1.3.1.2   | Gesundheitsbezogene Lebensqualität - RCT.....   | 198        |
| 4.3.1.3.1.3   | Sicherheit - RCT .....  | 246        |
| 4.3.1.3.2   | Subgruppenanalysen – RCT.....   | 269        |
| 4.3.1.3.2.1   | Subgruppenanalysen Zusammenfassung.....   | 278        |
| 4.3.1.4   | Liste der eingeschlossenen Studien - RCT .....  | 279        |
| 4.3.2   | Weitere Unterlagen.....   | 280        |
| 4.3.2.1   | Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....   | 280        |
| 4.3.2.1.1   | Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte<br>Vergleiche .....  | 280        |
| 4.3.2.1.2   | Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....   | 280        |
| 4.3.2.1.3   | Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....   | 281        |
| 4.3.2.1.3.1   | <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....   | 281        |
| 4.3.2.1.3.2   | Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....   | 283        |
| 4.3.2.1.4   | Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..   | 283        |
| 4.3.2.2   | Nicht randomisierte vergleichende Studien.....  | 283        |
| 4.3.2.2.1   | Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte<br>vergleichende Studien .....   | 284        |
| 4.3.2.2.2   | Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....  | 284        |
| 4.3.2.2.3   | Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....  | 285        |
| 4.3.2.2.3.1   | <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....  | 285        |
| 4.3.2.2.3.2   | Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende<br>Studien .....   | 286        |
| 4.3.2.2.4   | Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte<br>vergleichende Studien .....   | 286        |
| 4.3.2.3   | Weitere Untersuchungen.....   | 287        |
| 4.3.2.3.1   | Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....   | 287        |
| 4.3.2.3.2   | Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....   | 287        |
| 4.3.2.3.3   | Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....   | 288        |
| 4.3.2.3.3.1   | <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....   | 288        |
| 4.3.2.3.3.2   | Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....  | 289        |
| 4.3.2.3.4   | Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....  | 289        |
| 4.4   | Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....  | 290        |
| 4.4.1   | Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....  | 290        |
| 4.4.2   | Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit<br>und Ausmaß.....  | 293        |
| 4.4.3   | Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer<br>Zusatznutzen besteht .....  | 315        |
| 4.5   | Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....  | 316        |
| 4.5.1   | Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....   | 316        |
| 4.5.2   | Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und<br>weiterer Untersuchungen.....  | 316        |
| 4.5.3   | Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da<br>valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ..... | 316        |
| 4.5.4   | Verwendung von Surrogatendpunkten.....  | 316        |
| 4.6   | Referenzliste.....  | 318        |
| <b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>                       |   | <b>326</b> |
| <b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/<br/>Studienergebnisdatenbanken.....</b> |   | <b>329</b> |

|  |            |
|--|------------|
| <b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b> | <b>332</b> |
| <b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....</b>            | <b>336</b> |
| <b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>  | <b>364</b> |
| <b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>   | <b>385</b> |
| <b>Anhang 4-G : Tabellarische Darstellung der ergänzenden Darstellungen und der Sensitivitätsanalysen.....</b>                                     | <b>406</b> |
| <b>Anhang 4-H : Ergänzende Daten zu den Subgruppenanalysen zu den in Abschnitt 4.3.1.3.2 gezeigten Ergebnissen der PRINCE-Studie.....</b>          | <b>519</b> |

**Abbildungsverzeichnis**

|  | <b>Seite</b> |
|--|--------------|
| Abbildung 4-1: Darstellung der Auswerteziträume für die PRINCE-Studie .....  | 84           |
| Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 96           |
| Abbildung 4-3 Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert..... | 97           |
| Abbildung 4-4: Studienverlauf der PRINCE-Studie.....   | 111          |
| Abbildung 4-5: <i>Veränderung des Hb-Wertes</i> von Baseline bis Woche 26.....   | 131          |
| Abbildung 4-6: <i>Veränderung des LDH-Wertes</i> von Baseline bis Woche 26.....  | 138          |
| Abbildung 4-7: <i>Veränderung der Retikulozytenzahl</i> von Baseline bis Woche 26.....   | 144          |
| Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für die <i>Zeit bis zur ersten Transfusion</i> .....   | 150          |
| Abbildung 4-9: <i>Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores</i> von Baseline bis Woche 26 .....   | 158          |
| Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für die <i>Zeit bis zur Verbesserung des FACIT-Fatigue-Scores</i> um eine MCID $\geq 8$ Punkte .....  | 160          |
| Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für die <i>Zeit bis zur Verschlechterung des FACIT-Fatigue-Scores</i> um eine MCID $\geq 8$ Punkte .....  | 161          |
| Abbildung 4-12: <i>Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Schmerz</i> von Baseline bis Woche 26 .....  | 176          |
| Abbildung 4-13: <i>Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Fatigue</i> von Baseline bis Woche 26 .....  | 177          |
| Abbildung 4-14: <i>Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Übelkeit und Erbrechen</i> von Baseline bis Woche 26 .....   | 178          |
| Abbildung 4-15: <i>Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Dyspnoe</i> von Baseline bis Woche 26 .....  | 179          |
| Abbildung 4-16: <i>Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Insomnie</i> von Baseline bis Woche 26 .....   | 180          |
| Abbildung 4-17: <i>Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Appetitlosigkeit</i> von Baseline bis Woche 26 .....   | 181          |
| Abbildung 4-18: <i>Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Obstipation</i> von Baseline bis Woche 26 .....  | 182          |
| Abbildung 4-19: <i>Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Diarrhö</i> von Baseline bis Woche 26 .....  | 183          |
| Abbildung 4-20: <i>Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Finanzielle Belastung</i> von Baseline bis Woche 26 .....  | 184          |
| Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve für die <i>Zeit bis zur Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Schmerz</i> um eine MCID $\geq 10$ Punkte.....  | 186          |

|   |     |
|---|-----|
| Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für die <i>Zeit bis zur Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Fatigue</i> um eine MCID $\geq 10$ Punkte.....                   | 187 |
| Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve für die <i>Zeit bis zur Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Übelkeit und Erbrechen</i> um eine MCID $\geq 10$ Punkte .....   | 187 |
| Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve für die <i>Zeit bis zur Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Dyspnoe</i> um eine MCID $\geq 10$ Punkte .....                  | 188 |
| Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve für die <i>Zeit bis zur Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Insomnie</i> um eine MCID $\geq 10$ Punkte .....                 | 188 |
| Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve für die <i>Zeit bis zur Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Appetitlosigkeit</i> um eine MCID $\geq 10$ Punkte ..            | 189 |
| Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve für die <i>Zeit bis zur Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Obstipation</i> um eine MCID $\geq 10$ Punkte .....              | 189 |
| Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve für die <i>Zeit bis zur Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Diarrhö</i> um eine MCID $\geq 10$ Punkte .....                  | 190 |
| Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve für die <i>Zeit bis zur Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Finanzielle Belastung</i> um eine MCID $\geq 10$ Punkte .....    | 190 |
| Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurve für die <i>Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Schmerz</i> um eine MCID $\geq 10$ Punkte.....               | 192 |
| Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurve für die <i>Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Fatigue</i> um eine MCID $\geq 10$ Punkte.....               | 193 |
| Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurve für die <i>Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Übelkeit und Erbrechen</i> um eine MCID $\geq 10$ Punkte ..  | 193 |
| Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurve für die <i>Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Dyspnoe</i> um eine MCID $\geq 10$ Punkte .....              | 194 |
| Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurve für die <i>Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Insomnie</i> um eine MCID $\geq 10$ Punkte .....             | 194 |
| Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurve für die <i>Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Appetitlosigkeit</i> um eine MCID $\geq 10$ Punkte ..        | 195 |
| Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurve für die <i>Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Obstipation</i> um eine MCID $\geq 10$ Punkte .....          | 195 |
| Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurve für die <i>Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Diarrhö</i> um eine MCID $\geq 10$ Punkte .....              | 196 |
| Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurve für die <i>Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Finanzielle Belastung</i> um eine MCID $\geq 10$ Punkte..... | 196 |
| Abbildung 4-39: <i>Veränderung des EORTC QLQ-C30 Scores – Allgemeiner Gesundheitszustand</i> von Baseline bis Woche 26 .....  | 209 |
| Abbildung 4-40: <i>Veränderung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Physische Funktion</i> von Baseline bis Woche 26.....   | 210 |

|  |     |
|--|-----|
| Abbildung 4-41: <i>Veränderung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Rollenfunktion</i> von Baseline bis Woche 26.....  | 211 |
| Abbildung 4-42: <i>Veränderung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Emotionale Funktion</i> von Baseline bis Woche 26 .....  | 212 |
| Abbildung 4-43: <i>Veränderung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Kognitive Funktion</i> von Baseline bis Woche 26.....  | 213 |
| Abbildung 4-44: <i>Veränderung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Soziale Funktion</i> von Baseline bis Woche 26.....  | 214 |
| Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurve für die <i>Zeit bis zur Verbesserung des EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand</i> um eine MCID $\geq 10$ Punkte .....                 | 217 |
| Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurve für die <i>Zeit bis zur Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Physische Funktion</i> um eine MCID $\geq 10$ Punkte .....      | 217 |
| Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurve für die <i>Zeit bis zur Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Rollenfunktion</i> um eine MCID $\geq 10$ Punkte ..             | 218 |
| Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurve für die <i>Zeit bis zur Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Emotionale Funktion</i> um eine MCID $\geq 10$ Punkte .....     | 218 |
| Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurve für die <i>Zeit bis zur Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Kognitive Funktion</i> um eine MCID $\geq 10$ Punkte .....      | 219 |
| Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurve für die <i>Zeit bis zur Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Soziale Funktion</i> um eine MCID $\geq 10$ Punkte .....        | 219 |
| Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurve für die <i>Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand</i> um eine MCID $\geq 10$ Punkte .....             | 221 |
| Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurve für die <i>Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Physische Funktion</i> um eine MCID $\geq 10$ Punkte .....  | 222 |
| Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurve für die <i>Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Rollenfunktion</i> um eine MCID $\geq 10$ Punkte ..         | 222 |
| Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurve für die <i>Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Emotionale Funktion</i> um eine MCID $\geq 10$ Punkte ..... | 223 |
| Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurve für die <i>Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Kognitive Funktion</i> um eine MCID $\geq 10$ Punkte .....  | 223 |
| Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurve für die <i>Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Soziale Funktion</i> um eine MCID $\geq 10$ Punkte .....    | 224 |
| Abbildung 4-57: <i>Veränderung des LASA-Scores – Gesamtscore</i> von Baseline bis Woche 26.....  | 234 |

|  |     |
|--|-----|
| Abbildung 4-58: <i>Veränderung des LASA-Scores – Aktivitätslevel</i> von Baseline bis Woche 26.....  | 235 |
| Abbildung 4-59: <i>Veränderung des LASA-Scores – Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen</i> von Baseline bis Woche 26.....  | 236 |
| Abbildung 4-60: <i>Veränderung des LASA-Scores – Generelle Lebensqualität</i> von Baseline bis Woche 26.....   | 237 |
| Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurve für die <i>Zeit bis zur Verbesserung des LASA-Scores – Gesamtscore</i> um eine MCID $\geq$ 45 Punkte .....  | 239 |
| Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurve für die <i>Zeit bis zur Verbesserung des LASA-Scores – Aktivitätslevel</i> um eine MCID $\geq$ 15 Punkte.....                                     | 240 |
| Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurve für die <i>Zeit bis zur Verbesserung des LASA-Scores – Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen</i> um eine MCID $\geq$ 15 Punkte .....    | 240 |
| Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurve für die <i>Zeit bis zur Verbesserung des LASA-Scores – Generelle Lebensqualität</i> um eine MCID $\geq$ 15 Punkte.....                            | 241 |
| Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurve für die <i>Zeit bis zur Verschlechterung des LASA-Scores – Gesamtscore</i> um eine MCID $\geq$ 45 Punkte.....                                     | 243 |
| Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurve für die <i>Zeit bis zur Verschlechterung des LASA-Scores – Aktivitätslevel</i> um eine MCID $\geq$ 15 Punkte.....                                 | 244 |
| Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurve für die <i>Zeit bis zur Verschlechterung des LASA-Scores – Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen</i> um eine MCID $\geq$ 15 Punkte..... | 244 |
| Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurve für die <i>Zeit bis zur Verschlechterung des LASA-Scores – Generelle Lebensqualität</i> um eine MCID $\geq$ 15 Punkte .....                       | 245 |
| Abbildung 4-69: Patientenfluss in der PRINCE-Studie.....   | 384 |



**Tabellenverzeichnis**

|   | <b>Seite</b> |
|---|--------------|
| Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse der PRINCE-Studie und Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene .....  | 23           |
| Tabelle 4-2: Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....   | 50           |
| Tabelle 4-3: Subgruppenanalysen der PRINCE-Studie .....   | 89           |
| Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 94           |
| Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 95           |
| Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....   | 98           |
| Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BAs – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....   | 99           |
| Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....   | 100          |
| Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....   | 102          |
| Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....   | 105          |
| Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 106          |
| Tabelle 4-12: Behandlungsdauer in Tagen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel....   | 110          |
| Tabelle 4-13: Demografische und krankheitsbezogene Charakteristika von Komplementinhibitor-naiven PNH-Patienten in den Studien PRINCE und ALXN1210-PNH-301 und von deutschen PNH-Patienten aus der InGef-Datenbank..... | 117          |
| Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 118          |
| Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 120          |
| Tabelle 4-16: Operationalisierung der <i>Hämoglobinwert-assoziierten Endpunkte</i> .....  | 126          |
| Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Hämoglobinwert-assoziierte Endpunkte</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....   | 127          |
| Tabelle 4-18: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Stabilisierung des Hb-Wertes</i> zu Woche 26 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 129          |
| Tabelle 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung des Hb-Wertes</i> von Baseline bis Woche 26 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 130          |
| Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Hb-Ansprechen</i> zu Woche 26 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....   | 132          |

|  |     |
|--|-----|
| Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Hb-Wert Normalisierung</i> zu Woche 26 aus <i>RCT</i> mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 132 |
| Tabelle 4-22: Operationalisierung der <i>LDH-Wert-assoziierten Endpunkte</i> .....   | 134 |
| Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials des <i>LDH-Wertes</i> in <i>RCT</i> mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....   | 135 |
| Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung des LDH-Wertes</i> von Baseline bis Woche 26 aus <i>RCT</i> mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 137 |
| Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt <i>LDH-Wert-Normalisierung</i> zu Woche 26 aus <i>RCT</i> mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....   | 139 |
| Tabelle 4-26: Operationalisierung der <i>Retikulozytenzahl-assoziierten Endpunkte</i> .....  | 140 |
| Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials der <i>Retikulozytenzahl-assoziierten Endpunkte</i> in <i>RCT</i> mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....   | 141 |
| Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung der Retikulozytenzahl</i> von Baseline bis Woche 26 aus <i>RCT</i> mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....   | 143 |
| Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Retikulozytenzahl-Normalisierung</i> zu Woche 26 aus <i>RCT</i> mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 145 |
| Tabelle 4-30: Operationalisierung der <i>Transfusionsfreiheit</i> .....  | 146 |
| Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die <i>Transfusionsfreiheit</i> in <i>RCT</i> mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....   | 147 |
| Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Zeit bis zur ersten Transfusion</i> aus <i>RCT</i> mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....   | 149 |
| Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Anzahl an Patienten mit einer Transfusionsvermeidung</i> zu Woche 26 aus <i>RCT</i> mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 150 |
| Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Anteil der Patienten mit einer Transfusion oder Verringerung des Hb-Wertes um <math>\geq 2</math> g/dl im Vergleich zu Baseline</i> zu Woche 26 aus <i>RCT</i> mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 151 |
| Tabelle 4-35: Operationalisierung der <i>FACIT-Fatigue-Skala</i> .....   | 152 |
| Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die <i>FACIT-Fatigue-Skala</i> in <i>RCT</i> mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 154 |
| Tabelle 4-37: Rücklaufquoten zur <i>FACIT-Fatigue-Skala</i> für die ITT-Population, PRINCE-Studie.....   | 155 |
| Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores</i> von Baseline bis Woche 26 aus <i>RCT</i> mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 156 |
| Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Zeit bis zur Verbesserung des FACIT-Fatigue-Scores um <math>\geq 15</math> % der Skalenspannweite (<math>\geq 8</math> Punkte)</i> aus <i>RCT</i> mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....              | 159 |
| Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Zeit bis zur Verschlechterung des FACIT-Fatigue-Scores um <math>\geq 15</math> % der Skalenspannweite (<math>\geq 8</math> Punkte)</i> aus <i>RCT</i> mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....          | 160 |
| Tabelle 4-41: Operationalisierung der <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</i> .....   | 163 |

|  |     |
|--|-----|
| Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</i> in <i>RCT</i> mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 164 |
| Tabelle 4-43: Rücklaufquoten zu den <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</i> für die ITT-Population, PRINCE-Studie.....  | 165 |
| Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores</i> von Baseline bis Woche 26 aus <i>RCT</i> mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 166 |
| Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Zeit bis zur Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores</i> um eine MCID von $\geq 10$ Punkten aus <i>RCT</i> mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 185 |
| Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores</i> um eine MCID von $\geq 10$ Punkten aus <i>RCT</i> mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....   | 191 |
| Tabelle 4-47: Operationalisierung von <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen</i> .....  | 198 |
| Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen</i> in <i>RCT</i> mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....   | 200 |
| Tabelle 4-49: Rücklaufquoten zu den <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen</i> für die ITT-Population, PRINCE-Studie .....  | 201 |
| Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung des EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Scores</i> von Baseline bis Woche 26 aus <i>RCT</i> mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....   | 202 |
| Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Zeit bis zur Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Scores</i> um eine MCID von $\geq 10$ Punkten aus <i>RCT</i> mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                     | 215 |
| Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Scores</i> um eine MCID von $\geq 10$ Punkten aus <i>RCT</i> mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                  | 220 |
| Tabelle 4-53: Operationalisierung von <i>LASA-Skala</i> .....  | 225 |
| Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>LASA-Skala</i> in <i>RCT</i> mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 226 |
| Tabelle 4-55: Rücklaufquoten zur <i>LASA-Skala</i> für die ITT-Population, PRINCE-Studie ....  | 228 |
| Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung des LASA-Scores</i> von Baseline bis Woche 26 aus <i>RCT</i> mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....   | 229 |
| Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Zeit bis zur Verbesserung des LASA-Scores</i> um eine MCID von $\geq 15$ % der Skalenspannweite (Gesamtscore: $\geq 45$ Punkte, Subskalen: $\geq 15$ Punkte) aus <i>RCT</i> mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....      | 238 |
| Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Zeit bis zur Verschlechterung des LASA-Scores</i> um eine MCID von $\geq 15$ % der Skalenspannweite (Gesamtscore: $\geq 45$ Punkte, Subskalen: $\geq 15$ Punkte) aus <i>RCT</i> mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... | 242 |
| Tabelle 4-59: Operationalisierung von Sicherheit – <i>Unerwünschte Ereignisse</i> .....  | 246 |

|  |     |
|--|-----|
| Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Unerwünschte Ereignisse</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 250 |
| Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten der UE</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 253 |
| Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten der UE</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 254 |
| Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten ohne krankheitsbezogene UE</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....   | 256 |
| Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten ohne krankheitsbezogene UE</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....   | 257 |
| Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Jegliche UE – Detaildarstellung der UE nach SOC und PT</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 258 |
| Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Schwere UE – Detaildarstellung der UE nach SOC und PT</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....   | 260 |
| Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt <i>SUE – Detaildarstellung der UE nach SOC und PT</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....   | 261 |
| Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt <i>UE, die zum Tod führten – Detaildarstellung der UE nach SOC und PT</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....   | 262 |
| Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Unerwünschte Ereignisse – UE von besonderem Interesse – Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....   | 264 |
| Tabelle 4-70: Ergebnisse für <i>Unerwünschte Ereignisse – UE von besonderem Interesse – Reaktion an der Injektionsstelle</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 265 |
| Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Unerwünschte Ereignisse – UE von besonderem Interesse – Hypersensitivität</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .   | 266 |
| Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Unerwünschte Ereignisse – Anzahl an Patienten mit Hospitalisierungen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 267 |
| Tabelle 4-73: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....  | 270 |
| Tabelle 4-74: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Nutzendimensionen <i>Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit</i> für die PRINCE-Studie und Effektmodifikator ..... | 273 |
| Tabelle 4-75: Liste der für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien der dazugehörigen Quellen.....  | 279 |
| Tabelle 4-76: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....  | 281 |
| Tabelle 4-77: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....   | 281 |
| Tabelle 4-78: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....  | 282 |
| Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....   | 282 |
| Tabelle 4-80: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....  | 282 |

|  |     |
|--|-----|
| Tabelle 4-81: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....                         | 284 |
| Tabelle 4-82: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....                             | 285 |
| Tabelle 4-83: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....  | 285 |
| Tabelle 4-84: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....                                    | 286 |
| Tabelle 4-85: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ....  | 288 |
| Tabelle 4-86: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....   | 288 |
| Tabelle 4-87: Zusammenfassung der Ergebnisse der PRINCE-Studie und Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene .....        | 294 |
| Tabelle 4-88: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens..... | 315 |
| Tabelle 4-89 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PRINCE (APL2-308) .....  | 364 |
| Tabelle 4-90 (Anhang): Erhebungszeitpunkte der PRINCE-Studie (NCT04085601).....  | 381 |
| Tabelle 4-91 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für PRINCE-Studie (APL2-308).....                        | 386 |

**Abkürzungsverzeichnis**

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>  |
|------------------|---|
| %                | Prozent   |
| <                | Kleiner   |
| ±                | Plus/minus  |
| Δ                | Differenz   |
| ≥                | Größer/gleich   |
| §                | Paragraf  |
| ®                | <i>Registered</i>   |
| μl               | Mikroliter  |
| μmol             | Mikromol  |
| Abs.             | Absatz  |
| AH50             | Test zur hämolytischen Aktivität des alternativen Komplementwegs ( <i>Alternative Complement pathway Hemolytic Assay</i> )                  |
| AIV              | Visite zur Einführung in die Pegcetacoplan-Handhabung ( <i>pegcetacoplan initiation visit</i> )   |
| AMIce            | Arzneimittelinformationssystem  |
| AM-NutzenV       | Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung   |
| ANCOVA           | Kovarianzanalyse ( <i>Analysis of Covariance</i> )  |
| ARC              | Absolute Retikulozytenzahl ( <i>Absolute Reticulocyte Count</i> )   |
| ATC              | Anatomisch-Therapeutisch-Chemische  |
| BMI              | Body-Mass-Index   |
| BOCF             | <i>Baseline Observation Carried Forward</i>   |
| bzw.             | Beziehungsweise   |
| C                | Komplementkomponente ( <i>Complement Component</i> )  |
| ca.              | Circa   |
| CH50             | Test zur totalen hämolytischen Komplementaktivität ( <i>50 % Haemolytic Complement Activity Assay</i> )                                     |
| cm               | Zentimeter  |
| CMH              | Cochran-Mantel-Haenszel   |
| COMP             | <i>Committee for Orphan Medicinal Products</i>  |
| CONSORT          | Konsolidierte Leitlinie zum Berichten randomisierter Studien im Parallelgruppendesign ( <i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i> ) |
| COVID-19         | Coronavirus-Krankheit-2019 ( <i>Corona Virus Disease 2019</i> )   |

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>  |
|------------------|---|
| CSP              | Studienprotokoll (Clinical Study Protocol)  |
| d. h.            | Das heißt   |
| DGHO             | Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie                          |
| DIMDI            | Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation   |
| dl               | Deziliter   |
| DMC              | Datenüberwachungskomitee ( <i>Data Monitoring Committee</i> )                             |
| EAIR             | Expositionsadjustierte Inzidenzrate ( <i>Exposure Adjusted Incidence Rate</i> )           |
| eCRF             | Elektronischer Prüfbogen ( <i>Electronic Case Report Form</i> )                           |
| EK               | Erythrozytenkonzentrat  |
| EKG              | Elektrokardiogramm  |
| EMA              | Europäische Arzneimittel-Agentur ( <i>European Medicines Agency</i> )                     |
| EMBASE           | <i>Excerpta Medica Database</i>   |
| EORTC            | <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Core</i>                    |
| EOT              | Behandlungsende ( <i>End of Treatment</i> )   |
| Esc              | <i>Escape</i>   |
| et al.           | Und andere ( <i>et alii</i> )   |
| EU-CTR           | Studienregister der europäischen Union ( <i>European Union Clinical Trials Register</i> ) |
| EudraCT          | <i>European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials</i>                         |
| EXP              | Dateibefehl zur Anwendung der Exponentialfunktion   |
| EY               | <i>Exposure Years</i>   |
| FACIT            | <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy</i>                                   |
| FDA              | US-amerikanische Arzneimittelbehörde ( <i>Food and Drug Administration</i> )              |
| FLAER            | <i>Fluorescence-labeled Aerolysin</i>   |
| g                | Gramm   |
| G-BA             | Gemeinsamer Bundesausschuss   |
| ggf.             | Gegebenenfalls  |
| GLM              | <i>Generalized linear model</i>   |
| Halbs.           | Halbsatz  |
| Hb               | Hämoglobin  |
| HLGT             | <i>High Level Group Term</i>  |

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>   |
|------------------|--|
| HR               | <i>Hazard Ratio</i>  |
| ICF              | Einwilligungserklärung ( <i>informed consent form</i> )  |
| ICTRP            | Internationales Metaregister klinischer Studien ( <i>International Clinical Trials Registry Platform Search Portal</i> ) |
| InGef            | Institut für angewandte Gesundheitsforschung   |
| inkl.            | Inklusive  |
| IQWiG            | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen   |
| ITT              | <i>Intention-to-Treat</i>  |
| kg               | Kilogramm  |
| KI               | Konfidenzintervall   |
| l                | Liter  |
| LASA             | <i>Linear Analogue Self-Assessment</i>   |
| LDH              | Laktatdehydrogenase  |
| LDPRC            | <i>Leukocyte-depleted-packed red cells</i>   |
| LLN              | Untere Normgrenze ( <i>Lower Limit Normal</i> )  |
| LOCF             | <i>Last Observation Carried Forward</i>  |
| LOG              | Logarithmus  |
| LOV              | <i>Last Observed Value</i>   |
| LVOT             | <i>Last Value on Treatment</i>   |
| LPB              | <i>Leukocyte-poor blood</i>  |
| LPRC             | <i>Leukocyte poored red cells</i>  |
| LPPRC            | <i>Leukocyte-poor packed red cells</i>   |
| LS               | <i>Least Square</i>  |
| m <sup>2</sup>   | Quadratmeter   |
| MACE             | <i>Major Adverse Cardiac Events</i>  |
| MAR              | <i>Missing at Random</i>   |
| MCID             | kleinster klinisch relevanter Unterschied ( <i>Minimal Clinically Important Difference</i> )                             |
| MCMC             | Markov-Chain-Mont-Carlo-Methode  |
| MedDRA           | <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>  |
| MEDLINE          | <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>   |
| mg               | Milligramm   |



| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>  |
|------------------|---|
| MI               | Multiple Imputation   |
| MIANALYZE        | Verfahren zur Kombination von Schätzungen aus multiplen Imputationen zur Generierung valider statistischer Inferenzen |
| mind.            | Mindestens  |
| MIXED            | Ansatz zur Analyse wiederholter Messungen durch die Verwendung allgemeiner gemischter Modelle ( <i>mixed models</i> ) |
| mm <sup>3</sup>  | Kubikmillimeter   |
| MMRM             | Gemischtes Modell für wiederholte Messungen ( <i>Mixed Model Repeated Measures</i> )                                  |
| MNAR             | <i>Missing not At Random</i>  |
| MTC              | <i>Mixed Treatment Comparison</i>   |
| MW               | Mittelwert  |
| n                | Anzahl der Individuen in der Stichprobe   |
| N                | Anzahl der Individuen in der Grundgesamtheit  |
| NBITER=200       | Der Einfluss des Einspielens ( <i>Burn-In</i> ) der ersten 200 Entwicklungszyklen ( <i>200 Burn-in-Iterationen</i> )  |
| NCT              | <i>National Clinical Trial</i>  |
| NE               | Nicht schätzbar ( <i>Not Estimable</i> )  |
| NO               | Stickstoffmonoxid   |
| OD               | <i>Orphan Drug</i>  |
| OLE-Studie       | <i>Open-Label, Langzeit-Extensions-Studie</i>   |
| OLP              | <i>Open-Label-Phase</i>   |
| OR               | Chancenverhältnis ( <i>Odds Ratio</i> )   |
| p                | Wahrscheinlichkeit ( <i>probabilitas</i> )  |
| PBM              | <i>Patient Blood Management</i>   |
| Peg              | Pegcetacoplan   |
| PNH              | Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie   |
| PP               | <i>Per-protocol</i>   |
| PRBC             | <i>Packed red blood cells</i>   |
| PRIOR            | Informativer Prior (drückt spezifische, eindeutige Informationen über eine Variable aus)                              |
| PROC             | Dateibefehl zur Durchführung einer (Rechen)-Prozedur ( <i>Procedure</i> )   |
| PT               | Bevorzugter Begriff ( <i>Preferred Term</i> )   |

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>   |
|------------------|--|
| QLQ-C30          | <i>Quality of Life Questionnaire-C30</i>   |
| RBC              | Erythrozyten ( <i>red blood cells</i> )  |
| RCP              | Randomisierte kontrollierte Phase ( <i>Randomized Controlled Period</i> )  |
| RCT              | Randomisierte kontrollierte Studie ( <i>Randomized Controlled Trial</i> )  |
| RD               | Risikodifferenz  |
| RIDGE            | Ridge Regression   |
| RR               | Relatives Risiko   |
| s. c.            | Subkutan   |
| SAP              | Statistischer Analyseplan  |
| SD               | Standardabweichung ( <i>Standard Deviation</i> )   |
| SE               | Standardfehler ( <i>Standard Error</i> )   |
| SGB              | Sozialgesetzbuch   |
| SMQ              | Standardisierte MedDRA-Abfrage ( <i>Standardised MedDRA Query</i> )  |
| SoC              | Therapiestandard ( <i>Standard of Care</i> )   |
| SOC              | Systemorganklasse ( <i>System Organ Class</i> )  |
| STROBE           | <i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>  |
| SUE              | Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis   |
| TEAE             | Unter Behandlung aufgetretenes unerwünschtes Ereignis ( <i>Treatment-Emergent Adverse Event</i> )  |
| TRANSFORM        | Dateibefehl zur Transformation   |
| TREND            | <i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>   |
| U                | Einheit ( <i>Unit</i> )  |
| u. a.            | Unter anderem  |
| UE               | Unerwünschtes Ereignis   |
| ULN              | Obere Normgrenze ( <i>Upper Limit Normal</i> )   |
| USA              | Vereinigte Staaten von Amerika ( <i>United States of America</i> )   |
| US CDC           | Zentrum für Krankheitskontrolle und Prävention der vereinigten Staaten ( <i>United States Centers for Disease Control and Prevention</i> ) |
| VerfO            | Verfahrensordnung  |
| vgl.             | Vergleiche   |
| vs.              | Versus   |
| WHO              | Weltgesundheitsorganisation ( <i>World Health Organization</i> )   |

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>               |
|------------------|--------------------------------|
| z. B.            | Zum Beispiel                   |
| zVT              | Zweckmäßige Vergleichstherapie |

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

#### 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

##### Fragestellung

Pegcetacoplan ist zugelassen als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie haben [1].

Das Ziel des vorliegenden Dossiers mit der Kodierung B ist die Bewertung des medizinischen Zusatznutzes von Pegcetacoplan (Aspaveli®) für erwachsene Patienten mit PNH, die nicht mit einem Komplementinhibitor vorbehandelt sind (im Folgenden als nicht vorbehandelte erwachsene PNH-Patienten, die eine hämolytische Anämie haben, bezeichnet). Im vorliegenden Fall handelt es sich hierbei um eine Indikationserweiterung. Für das Anwendungsgebiet erwachsener Patienten mit PNH, die nach Behandlung mit einem C5-Inhibitor für mindestens drei Monate nach wie vor anämisch sind, erfolgte die Beschlussfassung zur Nutzenbewertung bereits am 15.09.2022 (Vorgangsnummer 2022-04-01-D-770) [2], sodass sich das vorliegende Dossier ausschließlich auf die Indikationserweiterung, d. h. nicht vorbehandelte PNH-Patienten, bezieht.

Pegcetacoplan wurde am 22.05.2017 durch die Europäische Kommission zu einem *Orphan Drug* (OD) erklärt [3]. Der OD-Status wurde durch den Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden (*Committee for Orphan Medicinal Products*, COMP) im Rahmen der Zulassung erneut bestätigt [4]. Der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen von Pegcetacoplan für Patienten mit PNH, die eine hämolytische Anämie haben, gilt gemäß § 35a Absatz (Abs.) 1 Satz 11 Halbsatz (Halbs.) 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V durch die Zulassung aufgrund des OD-Status des Arzneimittels als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 2 SGB V) [5]. Entsprechend erfolgt lediglich die Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens von Pegcetacoplan in der genannten Indikation auf Basis der pivotalen PRINCE-Studie.

Bei der PRINCE-Studie handelt es sich um eine randomisierte (2:1), multizentrische, zweiarmlige, offene, kontrollierte Phase III-Studie mit dem Ziel, die Wirksamkeit und Sicherheit von Pegcetacoplan im Vergleich zu einer Kontrolle aus supportiven Therapie-maßnahmen (SoC ohne Komplementinhibitoren) bei erwachsenen PNH-Patienten, die für mindestens drei Monate vor Studieneinschluss keine Vortherapie mit einem Komplementinhibitor erhalten haben, zu untersuchen. Die Studie umfasst eine bis zu 4-wöchige *Screening-Phase*, gefolgt von einer 26-wöchigen randomisierten kontrollierten Phase (*RCP*). Innerhalb der *RCP* verabreichten sich die Patienten des Pegcetacoplan-Arms selbstständig 1.080 mg Pegcetacoplan subkutan (s. c.) zweimal wöchentlich. Wenn ein Patient einen erhöhten Laktatdehydrogenase (LDH)-Wert von mehr als dem Zweifachen der oberen Normgrenze zeigte, konnte eine Dosisescalation erfolgen, bei der ein verkürztes Intervall von Pegcetacoplan alle drei Tage angewendet wurde. Patienten des Kontrollarms führten ihre bislang verschriebene supportive Therapie, gemäß dem jeweiligen lokalen Therapiestandard unter Ausnahme von Komplementinhibitoren, fort.

Im Anschluss an die *RCP* konnten die Studienteilnehmer an einer separaten *Open-label, Langzeit-Extensions-(OLE)-Studie* (APL2-307, *National Clinical Trial* (NCT)03531255) teilnehmen oder schlossen die Studie mit einer *Safety Follow-Up-Phase* (8 Wochen) ab. Für Patienten, die an der *OLE-Studie* teilnahmen, entfiel dabei die *Safety Follow-Up-Phase*. Aufgrund von Verzögerungen bei der Durchführung in Folge der Coronavirus-Krankheit-2019 (*Corona Virus Disease 2019, COVID-19*)-Pandemie, hat sich der 26-wöchigen *RCP* eine *post-RCP* angeschlossen, in der die Studienteilnehmer weiterhin die ihnen zugewiesenen Behandlung (Pegcetacoplan oder Therapiestandard (ohne Komplementinhibitoren) (*Standard of Care, SoC*) erhielten, während sie darauf warteten in die *OLE-Studie* aufgenommen zu werden. Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Pegcetacoplan wird auf Basis der *RCP* der PRINCE-Studie abgeleitet.

Für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Pegcetacoplan im vorliegenden Anwendungsgebiet werden gemäß § 35a Abs. 1 SGB V patientenrelevante Endpunkte aus den Nutzendimensionen *Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität* und *Sicherheit* herangezogen (siehe Abschnitt 4.3.1).

### **Datenquellen**

Gemäß Kapitel 5 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) ist für die Erstellung eines Nutzendossiers zu einem OD keine Recherche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel erforderlich. Im Rahmen der Dossiererstellung wurde dennoch sowohl eine systematische bibliografische Literaturrecherche als auch eine Studienregistersuche durchgeführt. Dies stellt sicher, dass die gesamte verfügbare Evidenz zur Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens von Pegcetacoplan herangezogen wird.

Zur Identifizierung relevanter klinischer Studien wurden verschiedene Datenquellen zur Informationsbeschaffung herangezogen. Die systematische Literaturrecherche wurde gemäß VerfO in den Datenbanken MEDLINE®, EMBASE® und *Cochrane Central Register of Controlled Trials* durchgeführt. Zudem erfolgte eine Suche in den Studienregistern *EU Clinical Trials Register* (EU-CTR) und *World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP) *Search Portal*, dem Arzneimittelinformationssystem (AMIce) sowie dem Suchportal der europäischen Zulassungsbehörde *European Medicines Agency* (EMA) und der Internetseite des G-BA. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A und Anhang 4-B beschrieben.

### **Ein-/Ausschlusskriterien für Studien**

Für die Auswahl relevanter Studien wurden die Ein- und Ausschlusskriterien bezüglich der Studienpopulation, der Intervention, der Vergleichstherapie, der Endpunkte, des Studientyps, der Studiendauer sowie des Publikationstyps formuliert. Die mittels bibliographischer Literaturrecherche und Studienregistersuche identifizierten Studien wurden anhand der in Tabelle 4-2 genannten Kriterien für die Quantifizierung des medizinischen Nutzens ein- bzw. ausgeschlossen.

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

### *Bewertung der Aussagekraft der Nachweise*

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzen von Pegcetacoplan wird auf Basis der 26-wöchigen RCP der pivotalen PRINCE-Studie abgeleitet.

In der PRINCE-Studie hatten Studienteilnehmer des Kontrollarms, deren Hämoglobin (Hb)-Wert um  $\geq 2$  g/dl unter ihren Baseline-Wert absank oder bei denen ein thrombotisches Ereignis als Folge der PNH auftrat, innerhalb der RCP die Möglichkeit auf eine frühzeitige *Escape*-Therapie mit Pegcetacoplan und einen damit verbundenen Wechsel vom Kontrollarm auf den Pegcetacoplan-Arm. Um den *Escape* von Studienteilnehmern aus dem Kontrollarm in den Pegcetacoplan-Arm zu berücksichtigen, wurden für die Auswertung der Studiendaten geeignete statistische Analysen durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.2) und somit die Verzerrung der Daten minimiert.

Die Aussagekraft der zugrunde gelegten PRINCE-Studie wurde gemäß der vorgegebenen Kriterien zur Einschätzung des Verzerrungspotenzials der VerfO des G-BAs bewertet. Die Methodik und Auswahl der dargelegten Analysen sowie deren Ergebnisse basieren auf einem Abgleich des Studienprotokolls mit dem Studienbericht, dem Statistischen Analyseplan (SAP), den statistischen Nachberechnungen, der Einträge in Datenbanken zu klinischen Studien und den Veröffentlichungen zur PRINCE-Studie [6-16].

Das Verzerrungspotential wurde anhand der Cochrane-Kriterien in Anhang 4-F bewertet. Aufgrund des offenen Studiendesigns und des hohen Anteils an Teilnehmern mit einer *Escape*-Therapie ist das Verzerrungspotenzial der PRINCE-Studie als potenziell *hoch* verzerrt einzustufen. Eine Verblindung wurde innerhalb der Studie nicht vorgenommen, da eine Placeboinfusion für die Teilnehmer des Kontrollarms gegenüber einer überwiegend oralen supportiven Therapie als zu belastend einzustufen ist. Anschließend wurde das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für jeden Endpunkt einzeln bewertet (Abschnitt 4.3.1.3). Die Erhebungs-, Mess- und Bewertungsinstrumente der jeweiligen Endpunkte sind als valide zu betrachten (Abschnitt 4.2.5.2).

Die PRINCE-Studie wurde anhand des *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT)-Statement 2010 (Items 2b bis 14) beschrieben und der Patientenfluss der RCP in einem Flussdiagramm dargestellt (Anhang 4-E).

Basierend auf der Bewertung der Aussagesicherheit der Nachweise wird die qualitative Ergebnissicherheit für die RCP der PRINCE-Studie als *hoch* eingestuft. Entsprechend wird im vorliegenden Dossier ein Hinweis für einen medizinischen Zusatznutzen abgeleitet [17].

### **Synthese von Ergebnissen**

Die Ergebnisse der PRINCE-Studie werden den in der Verfo des G-BAs vorgegebenen patientenrelevanten Nutzendimensionen (*Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Sicherheit*) zugeordnet und zusammenfassend beschrieben. Zudem werden zu den Ergebnissen der patientenrelevanten Endpunkte detaillierte Subgruppenanalysen ergänzend dargestellt (Abschnitt 4.3.1.3.2, Anhang 4-H).

### **Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Basierend auf dem OD-Status gelten der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen von Pegcetacoplan im vorliegenden Anwendungsgebiet als belegt, weshalb im Folgenden allein das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens des Arzneimittels bewertet wird. Die Quantifizierung des Zusatznutzens von Pegcetacoplan erfolgt auf Basis der in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellten Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte aus der RCP der PRINCE-Studie. Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Pegcetacoplan wird auf Basis der RCP für den Datenschnitt vom 05.08.2021 abgeleitet.

Eine Zusammenfassung der bewertungsrelevanten Ergebnisse sowie das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens sind nachfolgend in Tabelle 4-1 dargestellt.

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse der PRINCE-Studie und Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene

| <b>Endpunkt</b>   | <b>Pegcetacoplan vs. SoC<br/>Anteile<br/>Effektschätzer<br/>[95 %-KI]; p-Wert<sup>a, b, c</sup></b>   | <b>Ausmaß des medizinischen<br/>Zusatznutzens</b> |
|---|---|---|
| <b>Mortalität</b>   |   |   |
| Todesfälle wurden in der PRINCE-Studie im Rahmen der Sicherheitsanalysen erhoben. |   |   |
| <b>Morbidität</b>   |   |   |
| <b>Hämoglobinwert-assoziierte Endpunkte</b>                                       |   |   |
| <i>Stabilisierung des Hb-Wertes</i>   | 85,7 % vs. 0 %<br>RR = NE [NE; NE];<br><b>p &lt; 0,0001</b>   | Hinweis auf einen<br>beträchtlichen Zusatznutzen  |
| <i>Veränderung des Hb-Wertes</i>  | $\Delta$ LS-Mean = 3,22 g/dl<br>[1,89; 4,55];<br><b>p &lt; 0,0001</b><br>Hedges' g: 1,41 [0,77; 2,19] | Hinweis auf einen<br>beträchtlichen Zusatznutzen  |
| <i>Hb-Ansprechen</i>  | 71,4 % vs. 5,6 %<br>RR = 12,86 [2,76; 402,63];<br><b>p &lt; 0,0001</b>                                | Hinweis auf einen<br>beträchtlichen Zusatznutzen  |
| <i>Hb-Wert-Normalisierung</i>   | 45,7 % vs. 0,0 %<br>RR = NE [NE; NE];<br><b>p = 0,0003</b>  | Hinweis auf einen<br>beträchtlichen Zusatznutzen  |



| Endpunkt  | Pegcetacoplan vs. SoC<br>Anteile<br>Effektschätzer<br>[95 %-KI]; p-Wert <sup>a, b, c</sup>                                 | Ausmaß des medizinischen<br>Zusatznutzens        |
|---|--|--|
| <b>LDH-Wert-assoziierte Endpunkte</b>   |  |  |
| <i>Veränderung des LDH-Wertes</i>   | $\Delta$ LS-Mean = -2.198,57 U/l<br>[-2.884,07; -1.513,07];<br><b>p &lt; 0,0001</b><br>Hedges' g: -2,24 [-3,18; -1,53]     | Hinweis auf einen<br>beträchtlichen Zusatznutzen |
| <i>LDH-Wert-Normalisierung</i>  | 65,7 % vs. 0,0 %<br>RR = NE [NE; NE];<br><b>p &lt; 0,0001</b>  | Hinweis auf einen<br>beträchtlichen Zusatznutzen |
| <b>Retikulozytenzahl-assoziierte Endpunkte</b>  |  |  |
| <i>Veränderung der Retikulozytenzahl</i>  | $\Delta$ LS-Mean = -103,42 Zellen/ $\mu$ l<br>[-138,51; -68,32]<br><b>p &lt; 0,0001</b><br>Hedges' g: -2,08 [-3,10; -1,31] | Hinweis auf einen<br>beträchtlichen Zusatznutzen |
| <i>Retikulozytenzahl-Normalisierung</i>   | 60,0 % vs. 5,6 %<br>RR = 10,80 [2,10; 324,59]<br><b>p = 0,0001</b>   | Hinweis auf einen<br>beträchtlichen Zusatznutzen |
| <b>Transfusionsfreiheit</b>   |  |  |
| <i>Zeit bis zur ersten Transfusion</i>  | 5,7 % vs. 72,2 %<br>HR = 0,02 [0,00; 0,11];<br><b>p &lt; 0,0001</b>  | Hinweis auf einen<br>erheblichen Zusatznutzen    |
| <i>Transfusionsvermeidung</i>   | 91,4 % vs. 5,6 %<br>RR = 16,46 [3,54; 562,48]<br><b>p &lt; 0,0001</b>  | Hinweis auf einen<br>erheblichen Zusatznutzen    |
| <i>Transfusion oder Verringerung des<br/>Hb-Wertes um <math>\geq 2</math> g/dl</i>                                  | 11,4 % vs. 100 %<br>RR = 0,11 [0,03; 0,27]<br><b>p &lt; 0,0001</b>   | Hinweis auf einen<br>erheblichen Zusatznutzen    |
| <b>FACIT-Fatigue-Skala</b>  |  |  |
| <i>Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores</i>   | $\Delta$ LS-Mean = 8,64<br>[3,67; 13,62]<br><b>p = 0,0012</b><br>Hedges' g: 1,07 [0,41; 1,86]                              | Hinweis auf einen<br>beträchtlichen Zusatznutzen |
| <i>Zeit bis zur Verbesserung des FACIT-<br/>Fatigue-Scores um eine MCID von<br/><math>\geq 8</math> Punkten</i>     | 60,0 % vs. 16,7 %<br>HR = 6,64 [1,54; 28,56];<br><b>p = 0,0110</b>   | Hinweis auf einen<br>erheblichen Zusatznutzen    |
| <i>Zeit bis zur Verschlechterung des FACIT-<br/>Fatigue-Scores um eine MCID von<br/><math>\geq 8</math> Punkten</i> | 17,1 % vs. 50,0 %<br>HR = 0,15 [0,05; 0,45];<br><b>p = 0,0006</b>  | Hinweis auf einen<br>erheblichen Zusatznutzen    |

| Endpunkt  | Pegcetacoplan vs. SoC<br>Anteile<br>Effektschätzer<br>[95 %-KI]; p-Wert <sup>a, b, c</sup>           | Ausmaß des medizinischen<br>Zusatznutzens                    |
|---|--|--|
| <b>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen<sup>d</sup></b>  |  |  |
| <i>Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores<sup>d</sup></i>   |  |  |
| <i>Fatigue</i>  | $\Delta$ LS-Mean = -15,71<br>[-27,59; -3,82]<br><b>p = 0,0111</b><br>Hedges' g: -0,77 [-1,55; -0,09] | Kein klinisch relevanter<br>Unterschied                      |
| <i>Dyspnoe</i>  | $\Delta$ LS-Mean = -14,92<br>[-28,21; -1,64]<br><b>p = 0,0288</b><br>Hedges' g: -0,51 [-1,25; 0,17]  | Kein klinisch relevanter<br>Unterschied                      |
| <b>Zeit bis zur Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores um eine MCID von<br/>≥ 10 Punkten<sup>d</sup></b>     |  |  |
| <i>Dyspnoe</i>  | 34,3 % vs. 16,7 %<br>HR = 5,35 [1,48; 19,34];<br><b>p = 0,0105</b>                                   | Hinweis auf einen<br>erheblichen Zusatznutzen                |
| <i>Insomnie</i>   | 40,0 % vs. 22,2 %<br>HR = 3,58 [1,16; 11,08];<br><b>p = 0,0270</b>                                   | Hinweis auf einen<br>beträchtlichen Zusatznutzen             |
| <i>Finanzielle Belastung</i>  | 65,7 % vs. 27,8 %<br>HR = 2,73 [1,03; 7,25];<br><b>p = 0,0433</b>                                    | Hinweis auf einen geringen<br>Zusatznutzen                   |
| <b>Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores um eine MCID von<br/>≥ 10 Punkten<sup>d</sup></b> |  |  |
| <i>Fatigue</i>  | 22,9 % vs. 50,0 %<br>HR = 0,29 [0,11; 0,76]<br><b>p = 0,0122</b>                                     | Hinweis auf einen<br>beträchtlichen Zusatznutzen             |
| <i>Dyspnoe</i>  | 20,0 % vs. 38,9 %<br>HR = 0,25 [0,08; 0,75]<br><b>p = 0,0122</b>                                     | Hinweis auf einen<br>beträchtlichen Zusatznutzen             |
| <i>Appetitverlust</i>   | 25,7 % vs. 44,4 %<br>HR = 0,31 [0,12; 0,85]<br><b>p = 0,0229</b>                                     | Hinweis auf einen<br>beträchtlichen Zusatznutzen             |
| <b>Gesamtfazit zur Morbidität</b>   |  | <b>Hinweis auf einen<br/>beträchtlichen<br/>Zusatznutzen</b> |

| Endpunkt   | Pegcetacoplan vs. SoC<br>Anteile<br>Effektschätzer<br>[95 %-KI]; p-Wert <sup>a, b, c</sup> | Ausmaß des medizinischen<br>Zusatznutzens        |
|--|--|--|
| <b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>  |  |  |
| <b>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen<sup>d</sup></b>  |  |  |
| <b>Veränderung des EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Scores<sup>d</sup></b>   |  |  |
| <i>Allgemeiner Gesundheitszustand</i>  | ΔLS-Mean = 24,44<br>[12,83; 36,05]<br><b>p = 0,0001</b><br>Hedges' g: 0,95 [0,27; 1,75]    | Hinweis auf einen geringen<br>Zusatznutzen       |
| <i>Physische Funktion</i>  | ΔLS-Mean = 10,13<br>[0,14; 20,12]<br><b>p = 0,0471</b><br>Hedges' g: 0,68 [0,00; 1,44]     | Kein klinisch relevanter<br>Unterschied          |
| <i>Rollenfunktion</i>  | ΔLS-Mean = 16,46<br>[5,41; 27,50]<br><b>p = 0,0046</b><br>Hedges' g: 1,03 [0,34; 1,83]     | Hinweis auf einen<br>beträchtlichen Zusatznutzen |
| <b>Zeit bis zur Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Scores um eine MCID von ≥ 10 Punkten<sup>d</sup></b>     |  |  |
| <i>Rollenfunktion</i>  | 54,3 % vs. 16,7 %<br>HR = 5,28 [1,54; 18,18]<br><b>p = 0,0083</b>                          | Hinweis auf einen<br>erheblichen Zusatznutzen    |
| <i>Emotionale Funktion</i>   | 54,3 % vs. 22,2 %<br>HR = 4,92 [1,65; 14,66]<br><b>p = 0,0042</b>                          | Hinweis auf einen<br>erheblichen Zusatznutzen    |
| <i>Physische Funktion</i>  | 54,3 % vs. 22,2 %<br>HR = 4,07 [1,37; 12,15]<br><b>p = 0,0117</b>                          | Hinweis auf einen<br>erheblichen Zusatznutzen    |
| <i>Soziale Funktion</i>  | 54,3 % vs. 33,3 %<br>HR = 2,58 [1,00; 6,64]<br><b>p = 0,0490</b>                           | Kein klinisch relevanter<br>Unterschied          |
| <b>Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Scores um eine MCID von ≥ 10 Punkten<sup>d</sup></b> |  |  |
| <i>Allgemeiner Gesundheitszustand</i>  | 20,0 % vs. 33,3 %<br>HR = 0,30 [0,10; 0,94]<br><b>p = 0,0382</b>                           | Hinweis auf einen geringen<br>Zusatznutzen       |
| <i>Rollenfunktion</i>  | 20,0 % vs. 61,1 %<br>HR = 0,17 [0,06; 0,45]<br><b>p = 0,0005</b>                           | Hinweis auf einen<br>erheblichen Zusatznutzen    |
| <i>Kognitive Funktion</i>  | 31,4 % vs. 55,6 %<br>HR = 0,27 [0,11; 0,66]<br><b>p = 0,0043</b>                           | Hinweis auf einen<br>erheblichen Zusatznutzen    |

| Endpunkt  | Pegcetacoplan vs. SoC<br>Anteile<br>Effektschätzer<br>[95 %-KI]; p-Wert <sup>a, b, c</sup> | Ausmaß des medizinischen<br>Zusatznutzens                    |
|---|--|--|
| <b>LASA-Skala<sup>d</sup></b>   |  |  |
| <b>Veränderung des LASA-Scores<sup>d</sup></b>  |  |  |
| <i>Gesamtscore</i>  | ΔLS-Mean = 71,59<br>[34,02; 109,15]<br><b>p = 0,0005</b><br>Hedges' g: 1,12 [0,43; 1,93]   | Hinweis auf einen<br>beträchtlichen Zusatznutzen             |
| <i>Aktivitätslevel</i>  | ΔLS-Mean = 26,49<br>[13,46; 39,53]<br><b>p = 0,0002</b><br>Hedges' g: 1,25 [0,56; 2,09]    | Hinweis auf einen<br>erheblichen Zusatznutzen                |
| <i>Fähigkeit alltägliche Aktivitäten<br/>durchzuführen</i>  | ΔLS-Mean = 22,91<br>[9,62; 36,20]<br><b>p = 0,0013</b><br>Hedges' g: 0,85 [0,17; 1,63]     | Kein klinisch relevanter<br>Unterschied                      |
| <i>Generelle Lebensqualität</i>   | ΔLS-Mean = 22,14<br>[9,49; 34,80]<br><b>p = 0,0011</b><br>Hedges' g: 1,02 [0,34; 1,82]     | Hinweis auf einen<br>beträchtlichen Zusatznutzen             |
| <b>Zeit bis zur Verbesserung des LASA-Scores um eine MCID von ≥ 15 % der Skalenspannweite<sup>d,e</sup></b>     |  |  |
| <i>Gesamtscore</i>  | 48,6 % vs. 5,6 %<br>HR = 9,11 [1,19; 69,52]<br><b>p = 0,0331</b>                           | Hinweis auf einen<br>beträchtlichen Zusatznutzen             |
| <i>Aktivitätslevel</i>  | 57,1 % vs. 11,1 %<br>HR = 5,36 [1,24; 23,17]<br><b>p = 0,0245</b>                          | Hinweis auf einen<br>beträchtlichen Zusatznutzen             |
| <i>Fähigkeit alltägliche Aktivitäten<br/>durchzuführen</i>  | 57,1 % vs. 22,2 %<br>HR = 3,32 [1,12; 9,77]<br><b>p = 0,0298</b>                           | Hinweis auf einen<br>beträchtlichen Zusatznutzen             |
| <b>Zeit bis zur Verschlechterung des LASA-Scores um eine MCID von ≥ 15 % der Skalenspannweite<sup>d,e</sup></b> |  |  |
| <i>Gesamtscore</i>  | 11,4 % vs. 33,3 %<br>HR = 0,16 [0,04; 0,58]<br><b>p = 0,0054</b>                           | Hinweis auf einen<br>erheblichen Zusatznutzen                |
| <i>Aktivitätslevel</i>  | 17,1 % vs. 33,3 %<br>HR = 0,27 [0,08; 0,85]<br><b>p = 0,0260</b>                           | Hinweis auf einen<br>beträchtlichen Zusatznutzen             |
| <i>Fähigkeit alltägliche Aktivitäten<br/>durchzuführen</i>  | 20,0 % vs. 33,3 %<br>HR = 0,21 [0,07; 0,67]<br><b>p = 0,0084</b>                           | Hinweis auf einen<br>erheblichen Zusatznutzen                |
| <i>Generelle Lebensqualität</i>   | 14,3 % vs. 38,9 %<br>HR = 0,13 [0,04; 0,43]<br><b>p = 0,0009</b>                           | Hinweis auf einen<br>erheblichen Zusatznutzen                |
| <b>Gesamtfazit zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität</b>  |  | <b>Hinweis auf einen<br/>beträchtlichen<br/>Zusatznutzen</b> |

| Endpunkt  | Pegcetacoplan vs. SoC<br>Anteile<br>Effektschätzer<br>[95 %-KI]; p-Wert <sup>a, b, c</sup> | Ausmaß des medizinischen<br>Zusatznutzens  |
|---|--|--|
| <b>Sicherheit</b>   |  |  |
| <b>UE (Gesamtraten)</b>   |  |  |
| Anteil an Patienten mit <i>UE Jeglichen Grades</i>  | RR = 0,73 [0,37; 1,43];<br>p = 0,3525  | Kein statistisch signifikanter Unterschied |
| Anteil an Patienten mit <i>UE Jeglichen Grades ohne krankheitsbezogene Ereignisse</i>   | RR = 0,97 [0,46; 2,05];<br>p = 0,9312  | Kein statistisch signifikanter Unterschied |
| Anteil an Patienten mit <i>Milden UE</i>  | RR = 1,05 [0,48; 2,31];<br>p = 0,9045  | Kein statistisch signifikanter Unterschied |
| Anteil an Patienten mit <i>Moderaten UE</i>   | RR = 0,87 [0,31; 2,42];<br>p = 0,7904  | Kein statistisch signifikanter Unterschied |
| Anteil an Patienten mit <i>Schweren UE</i>  | RR = 0,47 [0,08; 2,79];<br>p = 0,4035  | Kein statistisch signifikanter Unterschied |
| Anteil an Patienten mit <i>Schweren UE ohne krankheitsbezogene Ereignisse</i>   | RR = NE [NE; NE];<br>p = NE  | Kein statistisch signifikanter Unterschied |
| Anteil an Patienten mit <i>SUE</i>  | RR = 0,31 [0,06; 1,54];<br>p = 0,1525  | Kein statistisch signifikanter Unterschied |
| Anteil an Patienten mit <i>SUE ohne krankheitsbezogene Ereignisse</i>   | RR = 0,16 [0,01; 1,71];<br>p = 0,1286  | Kein statistisch signifikanter Unterschied |
| Anteil an Patienten mit <i>UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten</i>  | RR = NE [NE; NE];<br>p = NE  | Kein statistisch signifikanter Unterschied |
| Anteil an Patienten mit <i>UE, die zum Tod führten</i>  | RR = NE [NE; NE];<br>p = NE  | Kein statistisch signifikanter Unterschied |
| <b>Jegliche UE nach SOC und PT<sup>f</sup></b>  |  |  |
| In der RCP der PRINCE-Studie sind keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich <i>Jeglicher UE nach SOC und PT</i> zwischen den Behandlungsarmen aufgetreten. |  |  |
| <b>Schwere UE nach SOC und PT<sup>f</sup></b>   |  |  |
| In der RCP der PRINCE-Studie sind keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich <i>Schwerer UE nach SOC und PT</i> zwischen den Behandlungsarmen aufgetreten.  |  |  |
| <b>SUE nach SOC und PT<sup>f</sup></b>  |  |  |
| In der RCP der PRINCE-Studie sind keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich <i>SUE nach SOC und PT</i> zwischen den Behandlungsarmen aufgetreten.          |  |  |
| <b>UE von besonderem Interesse<sup>g</sup></b>  |  |  |
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>  |  |  |
| <i>Jegliche UE</i>  | RR = 0,50 [0,16; 1,52];<br>p = 0,2208  | Kein statistisch signifikanter Unterschied |
| <b>Reaktionen an der Injektionsstelle</b>   |  |  |
| <i>Jegliche UE</i>  | EAIR <sup>h</sup> = 0,64 [0,35; 1,15];<br>p = NA   | NA   |

| Endpunkt   | Pegcetacoplan vs. SoC<br>Anteile<br>Effektschätzer<br>[95 %-KI]; p-Wert <sup>a, b, c</sup>                               | Ausmaß des medizinischen<br>Zusatznutzens         |
|--|--|---|
| <b>Hypersensitivität</b>   |  |   |
| Jegliche UE  | RR = 2,49 [0,31; 19,89];<br>p = 0,3902   | Kein statistisch signifikanter<br>Unterschied     |
| <b>Weitere UE</b>  |  |   |
| Anzahl an thrombotischen und<br>kardiovaskulären Ereignissen   | Während der RCP traten in<br>beiden Behandlungsarmen keine<br>thrombotischen oder<br>kardiovaskulären Ereignisse<br>auf. | Kein statistisch signifikanter<br>Unterschied     |
| Anzahl an Patienten mit<br>Hospitalisierungen  | RR = 0,31 [0,04; 2,21];<br>p = 0,2428  | Kein statistisch signifikanter<br>Unterschied     |
| Anzahl an Durchbruchhämolyse   | Während der RCP traten in<br>beiden Behandlungsarmen keine<br>Durchbruchhämolyse auf.                                    | Kein statistisch signifikanter<br>Unterschied     |
| <b>Gesamtfazit zur Sicherheit</b>  |  | <b>Kein Zusatznutzen/<br/>oder Schaden belegt</b> |
| <p>Für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens wird die RCP der PRINCE-Studie herangezogen (Datenschnitt 05.08.2021). Analysepopulation: ITT-Population, zensierte Daten (Morbidität und Lebensqualität) bzw. Safety-Population (Sicherheit).</p> <p>a: Das RR (inkl. p-Wert) wurde mittels exaktem Fisher's Test berechnet. Es wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt.</p> <p>b: Der <math>\Delta</math>LS-Mean basiert auf einer ANCOVA. Das Modell enthält feste kategoriale Effekte für die Behandlungsgruppe und Stratifizierungsvariablen (basierend auf der Anzahl an Transfusionen innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening (&lt; 4; <math>\geq</math> 4)), sowie als Kovariate den Wert zu Baseline. Es wurde der LOCF-Ansatz für fehlende oder zensierte Daten verwendet.</p> <p>c: Das HR basiert auf einem stratifizierten Cox Proportional Modell. Das Modell ist stratifiziert nach Behandlungsgruppe und Stratifizierungsvariablen (basierend auf der Anzahl an Transfusionen innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening (&lt; 4; <math>\geq</math> 4)). Das 95 %-KI basiert auf der Methode nach Brookmeyer-Crowley.</p> <p>d: Für die Ableitung des Zusatznutzens werden nur die Skalen des Fragebogens herangezogen, bei denen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet wurde.</p> <p>e: Eine Veränderung um <math>\geq</math> 15 % der Skalenspannweite entspricht <math>\geq</math> 45 Punkte des Gesamtscores und <math>\geq</math> 15 Punkte der Subskalen.</p> <p>f: Für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens werden UE nach SOC und PT herangezogen, bei denen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet wurde.</p> <p>g: Für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens werden die UE von besonderem Interesse nach Schweregrad herangezogen, bei denen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet wurde.</p> <p>h: EAIR ist definiert als die Anzahl der Studienteilnehmer mit Ereignis dividiert durch die Gesamtexpositionszeit (in Jahren) aller Teilnehmer, die unter Risiko für ein Ereignis standen. Da im Kontrollarm keine Injektionen verabreicht wurden, wurde eine einarmige deskriptive Darstellung für diese Analyse gewählt.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |  |   |

## **Mortalität**

*Todesfälle* wurden in der PRINCE-Studie im Rahmen der Sicherheitsanalysen erhoben und werden im vorliegenden Dossier in der Nutzendimension *Sicherheit* dargestellt.

## **Morbidität**

### ***Therapieansprechen basierend auf Blutparametern***

Um das Ansprechen auf eine medikamentöse Behandlung einer hämatologischen Erkrankung zu bewerten, wird im medizinischen Versorgungsalltag häufig auf Blutwerte als Indikatoren des Therapieansprechens zurückgegriffen, da diese unmittelbar die Effekte der Behandlung widerspiegeln [18, 19].

Gemäß der Onkopedia Leitlinie Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) (im Folgenden DGHO-Leitlinie) wird das Therapieansprechen bei PNH-Patienten anhand der Anzahl notwendiger Transfusionen in Verbindung mit der Betrachtung der folgenden Blutparameter bestimmt: Hb-Wert, LDH-Wert, Retikulozytenzahl [20].

### ***Hämoglobinwert-assoziierte Endpunkte***

Patienten mit PNH haben einen erworbenen Gendefekt in den blutbildenden Stammzellen des Knochenmarks, wodurch es zur Hämolyse der Erythrozyten kommt. Eine daraus entstehende Anämie ist ein zentraler Mechanismus, welcher die Mortalität und Morbidität bei PNH-Patienten bedingt [21]. Durch die Hämolyse der Erythrozyten sinkt der Hb-Wert im Serum und gleichzeitig nimmt der Anteil an freiem Hämoglobin stark zu. Ein niedriger Hb-Wert im Serum repräsentiert somit einen entscheidenden biochemischen Marker für das Vorliegen einer Hämolyse [22, 23]. Ein Großteil der PNH-Patienten weist auch unter Behandlung mit einem C5-Inhibitor einen anämischen Hb-Wert ( $< 12$  g/dl) auf [18, 24, 25]. Dies ist zum einen dadurch bedingt, dass die extravasale Hämolyse durch die C5-Inhibitoren nicht gehemmt wird, und zum anderen durch residuelle intravasale Hämolysen, die auch unter C5-Inhibitor Therapie weiterhin stattfinden [21] (vergleiche (vgl.) Fazit Morbidität). In der PRINCE-Studie wurde es als *Stabilisierung des Hb-Wertes* gewertet, wenn der Hb-Wert über 26 Wochen nicht um  $> 1$  g/dl absank und das *Hb-Ansprechen* war als Anstieg des Hb-Wertes von Baseline bis Woche 26 um  $\geq 1$  g/dl definiert. Eine *Hb-Wert-Normalisierung* wurde als ein Hb-Wert höher als die untere geschlechtsspezifische Normgrenze<sup>1</sup> zu Woche 26 definiert.

---

<sup>1</sup> Die untere Normgrenze des Blut-Hb-Wertes liegt bei männlichen Erwachsenen bei 13,6 g/dl und bei weiblichen Erwachsenen bei 12,0 g/dl.

In der RCP der PRINCE-Studie erhöhte sich der Hb-Wert unter Pegcetacoplan um 3,15 g/dl ( $\pm 0,37$  g/dl) auf 12,76 g/dl ( $\pm 2,12$  g/dl). Unter der SoC-Therapie zeigte sich eine minimale Verschlechterung des Hb-Wertes um -0,07 g/dl ( $\pm 0,53$  g/dl) auf 8,84 g/dl ( $\pm 2,36$  g/dl). Insgesamt zeigten 85,7 % der Patienten unter Pegcetacoplan eine Hb-Wert-Stabilisierung und 71,4 % wiesen ein Hb-Ansprechen auf, während unter SoC kein Patient eine Hb-Wert-Stabilisierung und nur ein Patient (5,6 %) ein Hb-Ansprechen erzielte. Für Pegcetacoplan zeigten sich statistisch signifikante Vorteile sowohl für die Hb-Wert-Stabilisierung (Relatives Risiko, RR = NE [NE; NE];  $p < 0,0001$ ) als auch für das Hb-Ansprechen (RR = 12,86 [2,76; 402,63];  $p < 0,0001$ ). Eine Hb-Wert-Normalisierung erreichten 45,7 % im Pegcetacoplan-Arm und kein Patient im Kontrollarm (RR = NE [NE; NE];  $p = 0,0003$ ).

Für die *Escape*-Patienten zeigte sich zudem nach einem Wechsel in den Pegcetacoplan-Arm ebenfalls eine deutliche Verbesserung des Hb-Wertes (Anhang 4-G). Bereits zwei Wochen nach dem Therapiewechsel erreichten die *Escape*-Patienten einen mittleren Anstieg von 1,51 g/dl Hämoglobin. Der Anstieg des Hb-Wertes nach 26 Wochen war vergleichbar mit dem Anstieg bei den auf den Pegcetacoplan-Arm randomisierten Patienten (*Escape*: 3,82 g/dl; Pegcetacoplan: 3,15 g/dl) und hielt bis Woche 46 nach *Escape* an.

Insgesamt stellt insbesondere die Erhöhung des Hb-Wertes, gemessen anhand des Hb-Ansprechens und der Hb-Wert-Normalisierung, durch die Pegcetacoplan-Behandlung eine beträchtliche patientenrelevante Verbesserung der Krankheitslast der PNH dar, da durch die Verringerung der Hämolyse von Erythrozyten dieses klinische Charakteristikum als Ursache der den Patienten belastenden Symptomatik (z. B. Fatigue) behandelt wird.

Es ergibt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Pegcetacoplan** gegenüber der Vergleichstherapie für das Hb-Ansprechen und die Hb-Wert-Normalisierung.

#### *LDH-Wert-assoziierte Endpunkte*

LDH ist ein ubiquitär intrazellulär vorhandenes Enzym, das den glykolytischen Prozess bei der Umwandlung von Laktat in Brenztraubensäure unterstützt [26]. Infolge von Zellyse wird LDH freigesetzt und kann somit als unspezifischer Marker für die allgemeine Zellschädigung dienen. Erythrozyten enthalten ebenfalls eine hohe Konzentration an LDH. Beim Abbau der Erythrozyten während der Hämolyse wird der Zellinhalt und damit auch LDH in den Blutkreislauf freigesetzt. Somit können bei intravasalen Hämolysen um bis zu zehnfach erhöhte LDH-Werte im Vergleich zu der oberen Normgrenze (Normbereich: 113 bis 226 U/l) vorliegen [8, 21]. Entsprechend ist der LDH-Wert der ausschlaggebende Indikator für die intravasale Hämolyse bei der PNH [26, 27]. Im Gegensatz dazu ist die extravasale Hämolyse von Erythrozyten nicht mit einer Freisetzung von LDH verbunden. Der LDH-Wert ist damit hilfreich für die Unterscheidung zwischen den Mechanismen der intra- und extravasalen Hämolyse und der ausschlaggebende Indikator für eine aktive Hämolyse [28].

Erhöhte LDH-Werte gehen neben einem erhöhtem Thrombose- und Mortalitätsrisiko auch mit einer erhöhten Prävalenz von Begleitsymptomen, wie Dyspnoe oder Hämoglobinurie einher, die zu schwerwiegenden Komplikationen im Krankheitsverlauf führen können [29].



In der *RCP* der PRINCE-Studie sank der LDH-Wert unter Pegcetacoplan bereits nach nur zwei Behandlungswochen um  $-1.861,27$  U/l ( $\pm 92,36$  U/l) auf  $242,22$  U/l ( $\pm 109,63$  U/l) und lag damit bereits fast im Normbereich. Nach vier Wochen wurde der Normbereich erreicht ( $150,37 \pm 45,72$  U/l) und verblieb über die restliche Zeit der *RCP* in diesem Bereich. Im Kontrollarm zeigte sich während der 26-wöchigen *RCP* kaum eine Veränderung des LDH-Wertes ( $\Delta$ LS-Mean =  $-2.198,57$  [ $-2.884,07$ ;  $-1.513,07$ ];  $p < 0,0001$ ; Hedges'g =  $-2,24$  [ $-3,18$ ;  $-1,53$ ]). Insgesamt zeigten 65,7 % der Patienten unter Pegcetacoplan eine LDH-Wert-Normalisierung, während unter SoC kein Patient eine LDH-Wert-Normalisierung erzielte. Für Pegcetacoplan zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil ( $p < 0,0001$ ).

Die Ergebnisse zum LDH-Wert verdeutlichen, dass die Behandlung mit Pegcetacoplan dieses Leitsymptom der PNH beträchtlich verbessert und unterstützen die Ergebnisse zu den Analysen des Hb-Wertes.

Entsprechend ergibt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Pegcetacoplan** gegenüber der Vergleichstherapie für die Veränderung des LDH-Wertes und die LDH-Wert-Normalisierung.

#### *Retikulozyten-assoziierte Endpunkte*

Neben Veränderungen in den Hb- und LDH-Werten liegen bei einer Hämolyse auch Abnormitäten in der Retikulozytenzahl vor. Retikulozyten sind Vorläuferzellen von Erythrozyten, die im Knochenmark gebildet werden und nach der Reifung ins Blutssystem gelangen. Die Retikulozytenzahl im Blut stellt damit einen Indikator für die Knochenmarkaktivität zur Regeneration der zerstörten Blutzellen dar. Zu einem Anstieg der Retikulozytenzahl kommt es sowohl infolge intravasaler als auch extravasaler Hämolyse [21, 28]. Dementsprechend weisen Patienten mit hämolytischer PNH eine erhöhte Retikulozytenzahl auf [22]. Eine erhöhte Retikulozytenzahl ist dabei mit einer stärkeren Ausprägung der Fatigue assoziiert [30].

Zu Studienbeginn lag die Retikulozytenzahl in beiden Behandlungsarmen oberhalb des Normbereiches von 10 bis 120 (Frauen) bzw. 140 (Männer) Zellen/ $\mu$ l. In der *RCP* der PRINCE-Studie verringerte sich die Retikulozytenzahl unter Pegcetacoplan zu Woche 26 um  $-136,66$  Zellen/ $\mu$ l ( $\pm 9,09$  Zellen/ $\mu$ l) auf  $101,15$  Zellen/ $\mu$ l ( $\pm 30,77$  Zellen/ $\mu$ l). Im Kontrollarm zeigte sich eine leichte Reduktion der Retikulozytenzahl um  $-33,24$  Zellen/ $\mu$ l ( $\pm 14,17$  Zellen/ $\mu$ l) auf  $175,00$  Zellen/ $\mu$ l ( $\pm 112,85$  Zellen/ $\mu$ l). Damit lag die Retikulozytenzahl unter Pegcetacoplan zu Woche 26 innerhalb des Normbereiches, im Vergleichsarm jedoch weiterhin oberhalb. Insgesamt zeigten 60,0 % der Patienten unter Pegcetacoplan eine Retikulozytenzahl-Normalisierung, während unter SoC nur ein Patient (5,6 %) eine Retikulozytenzahl-Normalisierung erzielte. Für Pegcetacoplan zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von beträchtlichem Ausmaß (RR =  $10,80$  [ $2,10$ ;  $324,59$ ];  $p = 0,0001$ ).

Entsprechend ergibt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Pegcetacoplan** gegenüber der Vergleichstherapie für die Veränderung der Retikulozytenzahl und die Retikulozytenzahl-Normalisierung.

### *Transfusionsfreiheit*

Die PNH ist durch eine chronische Hämolyse charakterisiert, die zu lebensbedrohlichen Anämien führen kann und Transfusionen unvermeidbar macht [20]. Selbst unter Therapie mit C5-Inhibitoren besteht für bis zu 36 % der Patienten auch weiterhin ein Bedarf an zusätzlichen Transfusionen [24, 25, 29, 31-34]. Expertenschätzungen gehen sogar von einem Anteil von bis zu 85 % der Patienten aus, bei denen trotz Behandlung mit einem C5-Inhibitor weiterhin eine Anämie vorliegt [35]. Das Erreichen einer Transfusionsfreiheit ist somit ein wichtiger patientenrelevanter Endpunkt bei der Behandlung der PNH, da im Zusammenhang mit Transfusionen immer wieder schwerwiegende bis tödliche unerwünschte Reaktionen auftreten und zudem ein erhöhtes Infektionsrisiko und Risiko von Organ- und Gewebeschädigungen besteht [25, 36-41]. Dazu kommt, dass Patienten Transfusionen von Blutkomponenten von Fremdspendern ablehnen oder solche Spenden aufgrund von Sicherheitsbedenken als belastend empfinden können. All dies wirkt sich negativ auf die Lebensqualität der Patienten aus [42]. Zudem ist aufgrund der Knappheit von Blutkonserven ein sorgfältiger und effizienter Umgang mit diesen notwendig, um Engpässen vorzubeugen. In diesem Rahmen wurde bereits 2019 das *Patient Blood Management (PBM)*-Konzept entwickelt, welches Einzelmaßnahmen für den Umgang mit Blutprodukten im Krankenhaus vorsieht [43]. Aufgrund dieser Faktoren stellt die Häufigkeit von Transfusionen in der DGHO-Leitlinie eine wesentliche Komponente der Bewertung des Therapieansprechens dar und die Vermeidung von Transfusionen wird als relevanter und anzustrebender Therapieerfolg gewertet [20]. In der PRINCE-Studie wurde sowohl die Zeit bis zur ersten Transfusion als auch die Anzahl an Patienten ohne Transfusion erfasst. Eine Transfusion wurde dabei bei Patienten ohne Symptome ab einem Hb-Wert von  $< 7$  g/dl bzw. bei Patienten mit PNH-assoziierten Symptomen bei einem Wert  $\geq 7$  g/dl und  $< 9$  g/dl verabreicht [6].

In der PRINCE-Studie erhielten während der 26-wöchigen *RCP* zwei Patienten im Pegcetacoplan-Arm und 13 Patienten im Kontrollarm eine Transfusion. Es lag ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pegcetacoplan vor (*Hazard Ratio* (HR) = 0,02 [0,00; 0,11];  $p < 0,0001$ ). Patienten unter Pegcetacoplan blieben signifikant häufiger transfusionsfrei als Patienten unter einer Therapie mit SoC (RR = 16,46 [3,54; 562,48];  $p < 0,0001$ ). So konnte bei 91,4 % der Patienten unter Pegcetacoplan während der *RCP* eine vollständige *Transfusionsvermeidung* erreicht werden, während im Kontrollarm lediglich 5,6 % der Patienten transfusionsfrei waren, was einer erheblichen Verbesserung unter Pegcetacoplan entspricht.

Insbesondere die langfristige Transfusionsfreiheit ist von hoher Relevanz für den Patienten, da das Risiko von Folgekomplikation durch die Vermeidung von Transfusionen nachhaltig verringert werden kann [44]. Es werden im vorliegenden Dossier unterstützend die Ergebnisse der *Escape*-Patienten berichtet. Im Rahmen dieser zusätzlichen Beobachtung von bis zu 54 Wochen mussten unter Pegcetacoplan-Behandlung lediglich 4 Patienten (36,4 %) eine Transfusion erhalten. Dies unterstreicht, dass auch unter Langzeittherapie mit Pegcetacoplan eine anhaltende Verbesserung der Transfusionsfreiheit erreicht wird.

Es ergibt sich ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Pegcetacoplan** gegenüber der Vergleichstherapie für die Transfusionsfreiheit.

### ***FACIT-Fatigue-Skala***

Fatigue ist eines der am häufigsten vorkommenden PNH-assoziierten Symptome [29], welches u. a. infolge der verringerten Sauerstofftransportkapazität des Blutes durch die Zerstörung von Erythrozyten auftritt [45]. Die Symptomatik stellt eine schwerwiegende Belastung für den Patienten dar [34]. Unbehandelt kann es zu einem Verlust der Selbstständigkeit, verminderter körperlicher Aktivität und funktionellem Abbau kommen [46]. Bis zu 78 % der Patienten leiden unter Therapie mit C5-Inhibitoren weiterhin an Fatigue [47]. Ein wesentliches Therapieziel der PNH ist daher die Linderung der Fatigue. In der PRINCE-Studie wurde die Fatigue u. a. anhand der *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy* (FACIT)-Fatigue-Skala erhoben, die den Einfluss der Fatigue auf alltägliche Aktivitäten des Patienten bei chronischen Erkrankungen erfasst [48].

In der RCP der PRINCE-Studie war der Unterschied in der *Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores* zwischen den Behandlungsarmen statistisch signifikant zum Vorteil von Pegcetacoplan ( $\Delta$ LS-Mean = 8,64 [3,67; 13,62];  $p = 0,0012$ ). Insgesamt zeigten 60,0 % der Patienten unter Pegcetacoplan eine *Verbesserung des FACIT-Fatigue-Scores* um einen kleinsten klinisch relevanten Unterschied (*Minimal Clinically Important Difference*, MCID) von  $\geq 8$  Punkten im Vergleich zu Patienten im Kontrollarm, bei denen es nur 16,7 % waren. Somit liegt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pegcetacoplan hinsichtlich der Zeit bis zur Verbesserung des FACIT-Fatigue-Scores um eine MCID von  $\geq 8$  Punkten vor (HR = 6,64 [1,54; 28,56];  $p = 0,0110$ ). Hingegen kam es bei 50,0 % der Patienten im Kontrollarm zu einer statistisch signifikanten *Verschlechterung des FACIT-Fatigue-Scores* um eine MCID von  $\geq 8$  Punkten, im Vergleich zu 17,1 % der Patienten unter Pegcetacoplan, und damit zu einem statistisch signifikanten Nachteil zuungunsten der Vergleichstherapie (HR = 0,15 [0,05; 0,45];  $p = 0,0006$ ). Der Unterschied von 8 Punkten entspricht der Verwendung eines Responsekriterium von 15 % der Skalenspannweite gemäß Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)-Methodenpapier [17]. Die *Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores* in der PNH wurde durch den G-BA als patientenrelevant betrachtet [2]. Die Verbesserung dieses stark beeinträchtigenden Symptoms der PNH entspricht somit einer erheblichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens unter Pegcetacoplan im Sinne einer für die Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung.

Unterstützend werden auch die Ergebnisse für die *Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores* der *Escape*-Patienten berichtet. Im Rahmen dieser Beobachtung war unter Pegcetacoplan-Behandlung nach *Escape* eine wesentliche Erhöhung der Werte der FACIT-Fatigue-Skala und damit eine deutliche Verbesserung nach Therapiewechsel zu beobachten. Diese Verbesserung hielt über die 54 Wochen Beobachtungszeit an.

Insgesamt ergibt sich daraus ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Pegcetacoplan** gegenüber der Vergleichstherapie für den FACIT-Fatigue-Score.

### ***EORTC QLQ-C30 Symptomskalen***

Die PNH ist charakterisiert durch Symptome wie Fatigue, Dyspnoe und Kopfschmerzen [29], die u. a. als Folge der verringerten Sauerstoffkapazität des Blutes durch die Hämolyse der Erythrozyten auftreten [22, 49]. Auch unter Therapie mit C5-Inhibitoren treten diese PNH-assoziierten Symptome weiterhin bei einem Großteil der Patienten auf (vgl. Modul 3 B, Abschnitt 3.2.1) [47, 50]. Durch die fortgesetzte Symptomatik sind die Patienten in ihrem Alltag deutlich eingeschränkt, was die Krankheitslast der Patienten erhöht. In der PRINCE-Studie wurde die Belastung der PNH-Patienten durch die Symptomatik anhand der *European Organization for Research and Treatment of Cancer Core (EORTC) Quality of Life Questionnaire-C30 (QLQ-C30) Symptomskalen* ermittelt.

In der RCP der PRINCE-Studie konnte bei Patienten unter Behandlung mit Pegcetacoplan im Vergleich zu Patienten, die eine Standardtherapie (ohne Komplementinhibitoren) erhalten haben, eine stärkere Verringerung des Punktwerts in den Symptomskalen *Fatigue* ( $\Delta$ LS-Mean = -15,71 [-27,59; -3,82]; p = 0,0111) und *Dyspnoe* ( $\Delta$ LS-Mean = -14,92 [-28,21; -1,64]; p = 0,0288) beobachtet werden, was einer Linderung der Symptomatik entspricht. Dementsprechend berichteten auch signifikant mehr Patienten unter Pegcetacoplan im Vergleich zu Patienten des Kontrollarms eine *Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores* um eine MCID von  $\geq 10$  Punkten für die Subskalen *Dyspnoe* (34,3 % vs. 16,7 %; HR = 5,35 [1,48; 19,34]; p = 0,0105), *Insomnie* (40,0 % vs. 22,2 %; HR = 3,58 [1,16; 11,08]; p = 0,0270) und *Finanzielle Belastung* (65,7 % vs. 27,8 %; HR = 2,73 [1,03; 7,25]; p = 0,0433). Der statistisch signifikante Behandlungsvorteil von Pegcetacoplan im Vergleich zum Kontrollarm spiegelte sich auch bei der *Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores* um eine MCID von  $\geq 10$  Punkten für die Subskalen *Fatigue* (22,9 % vs. 50,0 %; HR = 0,29 [0,11; 0,76]; p = 0,0122), *Dyspnoe* (20,0 % vs. 38,9 %; HR = 0,25 [0,08; 0,75]; p = 0,0129) und *Appetitlosigkeit* (25,7 % vs. 44,4 %; HR = 0,31 [0,12; 0,85]; p = 0,0229) wider. Der Unterschied von zehn Punkten entspricht einer deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens unter Pegcetacoplan im Sinne einer für die Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung [51-53] und wurde allgemein in vergangenen [54, 55] sowie in aktuellen Verfahren für die Auswertung des EORTC QLQ-C30 verwendet [56].

Es ergibt sich **ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Pegcetacoplan** für die Symptomskala *Dyspnoe*, **ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Pegcetacoplan** für die Symptomskala *Insomnie* und ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Pegcetacoplan** für die Symptomskala *Finanzielle Belastung* gegenüber der Vergleichstherapie.

**Fazit Morbidität**

In der Nutzendimension *Morbidität* zeigte sich in den Endpunkten *Hämoglobinwert-assoziierte Endpunkte (Stabilisierung des Hb-Wertes, Hb-Ansprechen, Hb-Wert-Normalisierung)*, *LDH-Wert-assoziierte Endpunkte (Veränderung des LDH-Wertes, LDH-Wert-Normalisierung)*, *Retikulozytenzahl-assoziierte Endpunkte (Veränderung der Retikulozytenzahl, Retikulozytenzahl-Normalisierung)*, *Transfusionsfreiheit (Zeit bis zur ersten Transfusion, Transfusionsvermeidung)*, *FACIT-Fatigue-Skala (Zeit bis zur Verbesserung/Verschlechterung des FACIT-Fatigue-Scores)* und *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Zeit bis zur Verbesserung von Dyspnoe, Insomnie und Finanzielle Belastung, Zeit bis zur Verschlechterung von Fatigue, Dyspnoe und Appetitlosigkeit)* eine beträchtliche und klinisch relevante Verbesserung in der Krankheitslast der Patienten unter Behandlung mit Pegcetacoplan.

Bei PNH-Patienten kommt es durch einen erworbenen Gendefekt in den blutbildenden Stammzellen des Knochenmarks zur Hämolyse der Erythrozyten [21, 57], der Hb-Wert im Serum wird dabei sowohl durch die intra- als auch die extravasale Hämolyse beeinflusst. Beide Mechanismen werden durch Pegcetacoplan gehemmt [58, 59], dadurch konnten anämische Hb-Werte im Serum unter Pegcetacoplan normalisiert werden. Das Therapieansprechen bei PNH-Patienten wird neben dem Hb-Wert auch anhand des LDH-Wertes und der Retikulozytenzahl beurteilt [20]. Unter Pegcetacoplan wurde im Vergleich zum Kontrollarm bereits nach vier Behandlungswochen im Mittel der Normbereich des LDH-Wertes erreicht ( $150,37 \pm 45,72$  U/l) und bis Woche 26 gehalten ( $204,61 \pm 90,01$  U/l). 65,7 % der Patienten im Pegcetacoplan-Arm erreichten eine LDH-Wert-Normalisierung, was unterstreicht, dass unter Pegcetacoplan die intravasale Hämolyse stärker vermindert wird [60]. Bei 60,0 % der Patienten unter Pegcetacoplan konnte eine Normalisierung der Retikulozytenzahl beobachtet werden; ebenfalls ein Indikator für die intra- und extravasale Hämolyse [21, 28]. Der Einfluss von Pegcetacoplan auf diese beiden Laborparameter unterstützt die Beobachtung, dass Pegcetacoplan eine inhibierende Wirkung sowohl auf die intra- und extravasale Hämolyse hat.

Die Verbesserung des Hb-Wertes ist zudem mit einer Verringerung der Fatigue assoziiert [30]. Diese beiden Parameter stehen in einem physiologischen Zusammenhang. Fatigue tritt u. a. infolge der verringerten Sauerstoffkapazität des Blutes auf, welche durch die Freisetzung von Hämoglobin bei der Hämolyse der Erythrozyten auftritt [22, 49].

Des Weiteren konnte durch Pegcetacoplan die Zeit bis zur ersten Transfusion deutlich hinausgezögert werden bzw. die Anzahl an Transfusionen auch stark reduziert werden, sodass die überwiegende Mehrheit der Patienten im Verlauf der PRINCE-Studie (26 Wochen) unter Behandlung mit Pegcetacoplan transfusionsfrei blieb. Auch in der Transfusionsfreiheit spiegelt sich der Einfluss von Pegcetacoplan auf die Hämolyse wider. Transfusionen aufgrund von niedrigen Hb-Werten oder Symptomen einer Hämolyse wurden unter Pegcetacoplan deutlich seltener benötigt. Durch die geringere Notwendigkeit von Transfusionen unter Pegcetacoplan können potenzielle transfusionsbedingte Risiken vermieden werden und die Lebensqualität gesteigert werden [25, 36-41, 61]. Die Anzahl an Transfusionen ist zudem auch direkt mit dem Ausmaß von Symptomen wie Fatigue und Dyspnoe assoziiert [30], sodass die Vermeidung der Transfusionen zu einer Verbesserung dieser häufigen und für den PNH-Patienten stark belastenden Symptome führen kann.

Diese Verbesserung der PNH-charakteristischen Symptome Fatigue und Dyspnoe konnte zudem auch anhand patientenberichteter Fragebögen gezeigt werden. 60,0 % der Patienten zeigten eine klinisch relevante Verbesserung hinsichtlich der *Fatigue* (FACIT-Fatigue-Score) und 34,3 % der Patienten hinsichtlich der *Dyspnoe* (EORTC QLQ-C30 Symptomskala). Das Ausmaß dieser Verbesserungen ist so hoch, dass der Effekt nicht allein auf das unverblindete Studiendesign zurückzuführen ist, sondern eine echte Effektstärke vorliegt. Da die Fatigue und Dyspnoe für PNH-Patienten eine schwerwiegende Belastung darstellen, führt die Verringerung der *Fatigue* und *Dyspnoe* zu einer klinisch relevanten Verbesserung in der Krankheitslast der Patienten.

In der Gesamtschau ergibt sich für die Nutzendimension *Morbidität* ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Pegcetacoplan** gegenüber der Vergleichstherapie.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

#### ***EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen***

Die Lebensqualität von PNH-Patienten wird weitreichend durch die Symptome des Krankheitsverlaufs wie starke Fatigue und durch die erforderlichen Therapiemaßnahmen (z. B. Transfusionsabhängigkeit) beeinträchtigt [29, 62]. Durch diese Komplikationen werden PNH-Patienten stark in ihren Fähigkeiten eingeschränkt, normalen Alltagsaktivitäten nachzugehen [63]. In der PRINCE-Studie wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels des *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Scores* ermittelt.

In der RCP der PRINCE-Studie konnte bei Patienten unter Behandlung mit Pegcetacoplan im Vergleich zu Patienten, die eine Standardtherapie (ohne Komplementinhibitoren) erhalten haben, eine stärkere Erhöhung des Punktwerts in der Skala *Allgemeiner Gesundheitszustand* ( $\Delta$ LS-Mean = 24,44 [12,83; 36,05];  $p = 0,0001$ ) sowie den Funktionsskalen *Physische Funktion* ( $\Delta$ LS-Mean = 10,13 [0,14; 20,12];  $p = 0,0471$ ) und *Rollenfunktion* ( $\Delta$ LS-Mean = 16,46 [5,41; 27,50];  $p = 0,00461$ ) beobachtet werden, was einer Verbesserung entspricht. Dementsprechend berichteten auch signifikant mehr Patienten unter Pegcetacoplan im Vergleich zu Patienten des Kontrollarms über eine *Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Skalen Scores* um eine MCID von  $\geq 10$  Punkten für die Funktionsskalen *Physische Funktion* (54,3 % vs. 22,2 %; HR = 4,07 [1,37; 12,15];  $p = 0,0117$ ), *Rollenfunktion* (54,3 % vs. 16,7 %; HR = 5,28 [1,54; 18,18];  $p = 0,0083$ ), *Emotionale Funktion* (54,3 % vs. 22,2 %; HR = 4,92 [1,65; 14,66];  $p = 0,0042$ ) und *Soziale Funktion* (54,3 % vs. 33,3 %; HR = 2,58 [1,11; 6,64];  $p = 0,0490$ ). Zudem zeigten sich auch numerische Verbesserungen im Allgemeinen Gesundheitszustand sowie in der kognitiven Funktion der Patienten. Der Behandlungsvorteil von Pegcetacoplan im Vergleich zur Standardtherapie (ohne Komplementinhibitoren) spiegelt sich auch bei der *Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Scores* um eine MCID von  $\geq 10$  Punkten für die Skala *Allgemeiner Gesundheitszustand* (20,0 % vs. 33,3 %; HR = 0,30 [0,10; 0,94];  $p = 0,0382$ ) sowie die Funktionsskalen *Rollenfunktion* (20,0 % vs. 61,1 %; HR = 0,17 [0,06; 0,45];  $p = 0,0005$ ) und *Kognitive Funktion* (31,4 % vs. 55,6 %; HR = 0,27 [0,11; 0,66];  $p = 0,0043$ ) wider. Der Unterschied von zehn Punkten entspricht einer deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer für die Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung und wird allgemein für die Auswertung des EORTC QLQ-C30 verwendet [51-56].

Es ergibt sich insgesamt ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Pegcetacoplan** für die Funktionsskalen *Physische Funktion*, *Rollenfunktion* und *Emotionale Funktion* des EORTC QLQ-C30 gegenüber der Vergleichstherapie.

### **LASA-Skala**

PNH-assoziierte Symptome beeinflussen die Lebensqualität der Patienten und schränken diese in ihren Fähigkeiten ein, normalen Alltagsaktivitäten nachzugehen [63]. In der PRINCE-Studie wurde die *gesundheitsbezogene Lebensqualität* mittels der *Linear Analogue Self-Assessment (LASA)-Skala* ermittelt.

In der RCP der PRINCE-Studie konnte bei Patienten unter Behandlung mit Pegcetacoplan im Vergleich zu Patienten, die eine Standardtherapie (ohne Komplementinhibitoren) erhalten haben, eine stärkere Erhöhung des Punktwerts im *Gesamtscore* ( $\Delta$ LS-Mean = 71,59 [34,02; 109,15];  $p = 0,0005$ ) sowie der einzelnen Subskalen (*Aktivitätslevel* ( $\Delta$ LS-Mean = 26,49 [13,46; 39,53];  $p = 0,0002$ ), *Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen* ( $\Delta$ LS-Mean = 22,91 [9,62; 36,20];  $p = 0,0013$ ) und *Generelle Lebensqualität* ( $\Delta$ LS-Mean = 22,14 [9,49; 34,80];  $p = 0,0011$ )) beobachtet werden, was einer Linderung der Symptomatik entspricht.

Während der RCP berichteten signifikant mehr Patienten unter Pegcetacoplan im Vergleich zum Kontrollarm über eine *Verbesserung des LASA-Scores* von  $\geq 15\%$  der Skalenspannweite [17] für den *Gesamtscore* ( $\geq 45$  Punkte) (48,6 % vs. 5,6 %; HR = 9,11 [1,19; 69,52];  $p = 0,0331$ ) und die Subskalen (jeweils  $\geq 15$  Punkte) *Aktivitätslevel* (57,1 % vs. 11,1 %; HR = 9,11 [1,19; 69,52];  $p = 0,0331$ ) und *Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen* (57,1 % vs. 22,2 %; HR = 3,32 [1,12; 9,77];  $p = 0,298$ ). Der Unterschied von  $\geq 45$  Punkten im Gesamtscore entspricht einer deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens unter Pegcetacoplan im Sinne einer für den Patienten spürbaren Verbesserung der Lebensqualität. Der statistisch signifikante Behandlungsvorteil von Pegcetacoplan im Vergleich zur Standardtherapie (ohne Komplementinhibitoren) spiegelt sich ebenfalls bei der *Zeit bis zur Verschlechterung des LASA-Scores* um eine MCID von  $\geq 15\%$  der Skalenspannweite für den *Gesamtscore* (11,4 % vs. 33,3 %; HR = 0,16 [0,04; 0,58];  $p = 0,0054$ ) und die Subskalen *Aktivitätslevel* (17,1 % vs. 33,3 %; HR = 0,27 [0,08; 0,85];  $p = 0,0260$ ), *Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen* (20,0 % vs. 33,3 %; HR = 0,21 [0,07; 0,67];  $p = 0,0084$ ) und *Generelle Lebensqualität* (14,3 % vs. 38,9 %; HR = 0,13 [0,04; 0,43];  $p = 0,0009$ ) wider.

Unterstützend werden auch die Ergebnisse für die *Veränderung des LASA-Scores* der *Escape-Patienten* berichtet. Im Rahmen dieser Beobachtung war unter Pegcetacoplan-Behandlung nach *Escape* eine wesentliche Erhöhung der Werte des Gesamtscores und der Subskalen und damit eine erhebliche Verbesserung nach Therapiewechsel zu beobachten. Diese Verbesserung hielt über die 54 Wochen Beobachtungszeit an.

Es ergibt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Pegcetacoplan** für den *Gesamtscore* und die Subskalen *Aktivitätslevel* und *Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen* gegenüber der Vergleichstherapie.

### ***Fazit gesundheitsbezogene Lebensqualität***

In der Nutzendimension *Gesundheitsbezogene Lebensqualität* zeigte sich aufgrund der Verbesserung der *Physischen Funktion*, der *Rollenfunktion* und der *Emotionalen Funktion* gemessen anhand der *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Scores* sowie der Verbesserung des *LASA-Scores* (*Gesamtscore* als auch in den Subskalen *Aktivitätslevel* und *Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen*) eine beträchtliche und klinisch relevante Verbesserung in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten unter Behandlung mit Pegcetacoplan.



PNH-Patienten sind aufgrund der PNH-assoziierten Symptome und der erforderlichen Therapiemaßnahmen stark in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt, die einen immensen Einfluss auf das alltägliche Leben der Patienten haben [63]. Die Verringerung von Hämolysen und die Vermeidung von Transfusionen ist bei PNH-Patienten mit einer Verbesserung der Lebensqualität assoziiert [30]. In Einklang dazu wird unter Pegcetacoplan der allgemeine Gesundheitszustand verbessert, die Patienten können sich besser konzentrieren, ihrer Arbeit und ihren Freizeitbeschäftigungen nachgehen sowie körperlich aktiver sein. Das Ausmaß dieser Verbesserungen ist so hoch, dass der Effekt nicht allein auf das unverblindete Studiendesign zurückzuführen ist, sondern eine echte Effektstärke vorliegt. Die gesundheitsbezogenen Komponenten werden somit nachhaltig beträchtlich verbessert, wodurch dem Patienten mehr Lebensqualität zurückgegeben wird.

In der Gesamtschau ergibt sich für die Nutzendimension *Gesundheitsbezogene Lebensqualität* ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Pegcetacoplan** gegenüber der Vergleichstherapie.

### **Sicherheit**

Im Dossier wird eine Übersicht zu den Gesamtraten sowie eine Detaildarstellung nach Systemorganklasse (*System Organ Class, SOC*) und bevorzugtem Begriff (*Preferred Term, PT*) über *Jegliche Unerwünschte Ereignisse (UE)*, *UE nach Schweregrad (mild/moderat/schwer)*, *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)*, *UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten*, *UE, die zum Tod führten*, *UE ohne krankheitsbezogene Ereignisse (Jegliche UE, Schwere UE, SUE)*, *UE von besonderem Interesse*, *Anzahl an Patienten mit Hospitalisierungen*, *Anzahl an thrombotischen und kardiovaskulären Ereignissen* und *Anzahl an Durchbruchhämolysen* dargestellt.

### ***Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten)***

In der RCP der PRINCE-Studie lagen bei keiner Analyse zu den *UE (Gesamtraten)* statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor. Es traten überwiegend als *mild* oder *moderat* klassifizierte UE auf (*milde UE*: Rate Ratio = 1,050 [0,477; 2,310]; p = 0,904; *moderate UE*: Rate Ratio = 0,871 [0,314; 2,417]; p = 0,790). *Schwere UE* und *SUE* waren in beiden Behandlungsarmen selten, jedoch zeigten beide Analysen einen numerischen Vorteil für Pegcetacoplan (*Schwere UE*: Rate Ratio = 0,466 [0,078; 2,791]; p = 0,403; *SUE*: Rate Ratio = 0,311 [0,063; 1,541]; p = 0,153).

Während der PRINCE-Studie trat in beiden Behandlungsarmen jeweils ein Todesfall auf. Ein Patient im Kontrollarm verstarb an einer Kombination an UE (u. a. *Thrombozytopenie*, *Atemstillstand*, *septischer Schock*), während ein Patient im Pegcetacoplan-Arm während des *Safety Follow-Up* einen septischen Schock erlitt, an dem er verstarb. Keiner der beiden Vorfälle konnte mit der Studienmedikation in Verbindung gebracht werden.

### ***UE nach SOC und PT***

In der RCP der PRINCE-Studie sind keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich *Jeglicher UE nach SOC und PT* zwischen den Behandlungsarmen aufgetreten.

### ***UE von besonderem Interesse***

Für die UE von besonderem Interesse *Infektionen und parasitäre Erkrankungen*, sowie Fälle von *Hypersensitivität* lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor. Bei den aufgetretenen UE von besonderem Interesse handelte es sich überwiegend um milde UE, die gut behandelbar sind.

Während der 26-wöchigen RCP traten unter Pegcetacoplan nur wenige *Reaktionen an der Injektionsstelle* (n = 11) auf, die alle auf milde UE zurückzuführen waren (Expositionsadjustierte Inzidenzrate (*Exposure Adjusted Incidence Rate, EAIR*) = 0,637 [0,353; 1,151]). Wie bereits in der PEGASUS-Studie, zeigte sich auch in der PRINCE-Studie, dass die Reaktionen häufig zu Beginn der Studie auftraten und im weiteren Studienverlauf deutlich abnahmen. Studien zeigten, dass Reaktionen an der Injektionsstelle häufig zu Beginn der Therapie mit Pegcetacoplan auftreten und über die Zeit abnehmen. Dies ist vermutlich auf die zunehmende Erfahrung der Patienten im Umgang mit der selbstständigen Anwendung der Infusionspumpe zurückzuführen. Zusätzliche Trainings im Umgang mit der Infusionspumpe und die zunehmende Routine in deren Anwendung könnten das Auftreten von Reaktionen an der Injektionsstelle im Therapieverlauf reduzieren [64-66]. Insgesamt betrachtet führte keines der Ereignisse zu einem Abbruch der Studie. Im Kontrollarm traten solche Ereignisse aufgrund der unterschiedlichen Applikationsformen der Vergleichstherapie nicht auf.

### ***Weitere UE***

#### *Anzahl an thrombotischen und kardiovaskulären Ereignissen*

Es traten keine *thrombotischen und kardiovaskulären Ereignisse* während der RCP auf.

#### *Anzahl an Patienten mit Hospitalisierungen*

Für die *Anzahl an Patienten mit Hospitalisierungen* lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor. Während der RCP wurden jeweils zwei Patienten im Pegcetacoplan-Arm und im Kontrollarm hospitalisiert (Rate Ratio: 0,311 [0,044; 2,208]; p = 0,243).

#### *Anzahl an Durchbruchhämolyse*

Es traten keine *Durchbruchhämolyse* während der RCP auf.

### **Fazit Sicherheit**

Die PRINCE-Studie zeigt für alle Sicherheitsendpunkte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die Ergebnisse zur Sicherheit weisen zusammenfassend darauf hin, dass es sich bei den häufiger aufgetretenen *Unerwünschten Ereignissen* um nicht schwerwiegende Nebenwirkungen handelt. Auch die supportiv dargestellten Daten unter Berücksichtigung der *RCP* und der *post-RCP* deuten nicht auf eine Zunahme von UE bei längerer Exposition gegenüber Pegcetacoplan hin (Abschnitt 4.3.1.3.1.3). Da Pegcetacoplan länger verabreicht wird als die Vergleichstherapie (Exposure Years, EY: 17,3 vs. 5,4), sind die Ereignisse außerdem zuungunsten von Pegcetacoplan verzerrt. Insgesamt konnte gezeigt werden, dass die Behandlung mit Pegcetacoplan sicher und gut verträglich ist.

Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen bezogen sich ausschließlich auf *Unerwünschte Ereignisse*, die sich auf die Injektion zurückführen lassen. Aufgrund der unterschiedlichen Applikationsarten von Pegcetacoplan und den supportiven Therapien im Kontrollarm sind diese *Unerwünschten Ereignisse* nur bedingt vergleichbar. Bei den Ereignissen unter Pegcetacoplan-Behandlung handelte es sich um *Milde UE*, die insgesamt gut behandelbar waren.

Es konnte unter Behandlung mit Pegcetacoplan keine höhere Hospitalisierungsrate als unter der Vergleichstherapie festgestellt werden. Auch die Lebensqualität der Patienten verbesserte sich unter Pegcetacoplan, was auf eine geringe Symptomatik und ein gutes Sicherheitsprofil hinweist. Dies verdeutlicht die hohe Bereitschaft zur Teilnahme an der optionalen *OLE*-Studie (100 %) [8], in der alle Patienten mit Pegcetacoplan behandelt werden. Insgesamt ergibt sich kein Unterschied von Pegcetacoplan gegenüber der Vergleichstherapie und für die Patienten überwiegen die positiven Aspekte der Pegcetacoplan-Behandlung.

In der Gesamtschau ergibt sich für die Nutzendimension *Sicherheit* **kein Unterschied von Pegcetacoplan** gegenüber der Vergleichstherapie, es ist entsprechend kein Zusatznutzen oder Schaden abzuleiten.

### **Sensitivitätsanalysen und Subgruppenanalysen**

Die im Dossier dargestellten Hauptanalysen mit dem *While on Treatment Approach* sind überwiegend konsistent mit den im Anhang 4-G dargestellten Sensitivitätsanalysen zum *Treatment Policy Approach* (Details zu den Analyseansätzen sind in den Abschnitten 4.2.5.2 und 4.2.5.4 beschrieben). Bei den Analysen mittels *Treatment Policy Approach* sind aufgrund der zahlreichen *Escape*-Patienten (mediane Zeit bis zum Escape = Woche 10,2 [8]) jedoch die Behandlungsunterschiede stark reduziert, da die hochwirksame Therapie mit Pegcetacoplan bei ca. der Hälfte der Patienten im Kontrollarm die Morbiditäts- und Lebensqualitätsendpunkte zu Woche 26 beeinflusst.

Die Ergebnisse der Analysen zu den UE während der Gesamtstudiendauer (Sensitivitätsanalyse, Anhang 4-G und Abschnitt 4.3.1.3.1.3) waren ebenfalls konsistent zu den Analysen während der *RCP* (Hauptanalyse, Abschnitt 4.3.1.3.1.3).

Auch die Ergebnisse der Subgruppenanalysen weisen keine potenziellen Effektmodifikatoren auf (Abschnitt 4.3.1.3.2 und Anhang 4-H). Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Pegcetacoplan wird daher ausschließlich basierend auf der Gesamtpopulation abgeleitet.

### **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

Die PNH ist eine seltene und potenziell lebensgefährliche Erkrankung des Blutes [21, 57], die maßgeblich durch eine Anämie gekennzeichnet ist, welche wiederum im Zusammenspiel mit variablen Symptomen wie Fatigue, Dyspnoe, Herzrasen sowie der namensgebenden paroxysmalen nächtlichen Dunkelfärbung des Urins (Hämoglobinurie) auftritt und schwerwiegende Komplikationen wie thrombotische Ereignisse und eine beeinträchtigte Nierenfunktion mit sich ziehen kann [29, 49, 67, 68].

Unter den derzeitigen Behandlungsmöglichkeiten mit einem C5-Inhibitor ist eine deutliche Therapieverbesserung gegenüber den nichtmedikamentösen Therapieoptionen gegeben. Allerdings leiden PNH-Patienten weiterhin unter Hämolysen [32, 69], da C5-Inhibitoren aufgrund ihres Wirkmechanismus nur die intravasale Hämolyse beeinflussen, wohingegen die extravasale Hämolyse unbehandelt bleibt. Zudem kommt es weiterhin zu einer residuellen intravasalen Hämolyse. Diese Hämolysen führen dazu, dass eine Vielzahl von Patienten weiterhin unter schwerwiegenden Anämien mit nachfolgend häufiger Transfusionsbedürftigkeit sowie einer ausgeprägten Fatigue leiden. Dadurch sind die Patienten deutlich in ihrer Lebensqualität eingeschränkt [46, 47, 70-72]. Für PNH-Patienten, die trotz Behandlung mit einem C5-Inhibitor nach wie vor anämisch sind, wurde der ungedeckte therapeutische Bedarf mit der Zulassung von Pegcetacoplan am 13.12.2021 gedeckt. Für Patienten, die nicht mit einem C5-Inhibitor vorbehandelt und anämisch sind, besteht jedoch weiter ein hoher Bedarf an einer hochwirksamen Therapie.

Pegcetacoplan ist der bisher einzige zugelassene C3-Inhibitor, der sowohl die intra- als auch die extravasale Hämolyse kontrolliert [73, 74]. In der PRINCE-Studie konnte belegt werden, dass Pegcetacoplan im Vergleich zu einer SoC-Therapie eine erheblich höhere Transfusionsfreiheit erzielt. Damit einhergehend sind auch die Hb- und LDH-Wert-assoziierten Endpunkte (*Stabilisierung des Hb-Wertes, Hb-Ansprechen und Hb-Wert-Normalisierung, LDH-Wert-Normalisierung*) unter Pegcetacoplan-Behandlung deutlich verbessert als unter SoC-Therapie. Die höhere Transfusionsfreiheit als auch die positiven Effekte auf den Hb-Wert zeigen sich zudem auch in der nachhaltigen Symptom- und Lebensqualitätsverbesserung. Die Patienten unter Pegcetacoplan-Behandlung zeigen eine relevante Verbesserung der Krankheitssymptomatik, insbesondere der Fatigue, und einer verbesserten gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Das Nebenwirkungsprofil von Pegcetacoplan ist mit dem der Patienten des Kontrollarms vergleichbar, womit Pegcetacoplan ein gutes Sicherheitsprofil ähnlich dem von ausschließlich supportiven Therapien aufweist. Auch über eine längere Behandlungszeit (bis zu 62 Wochen in der *post-RCP*) zeigte sich eine gleichbleibende Sicherheit von Pegcetacoplan.

Durch die Etablierung von Pegcetacoplan im deutschen Versorgungskontext ist eine relevante Verbesserung der Therapieoptionen und medizinischen Versorgung für erwachsene Patienten mit PNH, die nach Behandlung mit einem C5-Inhibitor für mindestens drei Monate nach wie vor anämisch sind, eingetreten. Für Patienten, die noch nicht mit einem C5-Inhibitor vorbehandelt sind, ist jedoch eine Versorgungslücke geblieben, welche nun mit der Zulassungserweiterung von Pegcetacoplan geschlossen werden kann. Der hohe Stellenwert von Pegcetacoplan für die Behandlung von PNH-Patienten wird auch im Rahmen der DGHO-Leitlinie deutlich zum Ausdruck gebracht: So sehen die Autoren der Leitlinie für die Studienpopulation der PEGASUS-Studie (direkt vergleichende Studie zwischen Pegcetacoplan und Eculizumab) eine klare Überlegenheit von Pegcetacoplan im Vergleich zu Eculizumab bei der Verbesserung der Anämie, der Transfusionsfreiheit und auch hinsichtlich der Lebensqualität der Patienten [20]. Die positiven Aspekte der Behandlung mit Pegcetacoplan spiegeln sich außerdem in der hohen Teilnahme an der optionalen *OLE-Studie* wider [8]. Alle Patienten aus der PRINCE-Studie entschieden sich für eine Fortsetzung ihrer Behandlung mit Pegcetacoplan. Dies umfasst auch Patienten, die in der *RCP* auf den SoC-Arm randomisiert wurden, und erst in der anschließenden *OLE-Studie* auf die Behandlung mit Pegcetacoplan umgestellt wurden. Auch bei diesen Patienten zeigte sich unter Pegcetacoplan eine beträchtliche Verbesserung der krankheitsbezogenen Morbidität und Lebensqualität.

Aufgrund der hohen Effektivität bezüglich des Erreichens relevanter Therapieziele im Anwendungsgebiet in Kombination mit einem gut kontrollierbaren Sicherheitsprofil ergibt sich für das vorliegende Anwendungsgebiet von Pegcetacoplan im Vergleich zur Kontrolltherapie insgesamt ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

## 4.2 Methodik

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

### 4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Pegcetacoplan ist zugelassen als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit PNH, die eine hämolytische Anämie haben [1].

Das vorliegende Dossier mit der Kodierung B dient der Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Pegcetacoplan (Aspaveli®) basierend auf der Indikationserweiterung für erwachsene Patienten mit PNH, die zuvor nicht mit einem Komplementinhibitor behandelt wurden. Für das Anwendungsgebiet erwachsener Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die nach Behandlung mit einem C5-Inhibitor für mindestens drei Monate nach wie vor anämisch sind, erfolgte die Beschlussfassung zur Nutzenbewertung bereits am 15.09.2022 (Vorgangsnummer 2022-04-01-D-770) [2], sodass sich das vorliegende Dossier ausschließlich auf die Indikationserweiterung, d. h. nicht vorbehandelte PNH-Patienten, bezieht.

Pegcetacoplan wurde am 22.05.2017 durch die Europäische Kommission zu einem OD erklärt [3]. Der OD-Status wurde durch das COMP im Rahmen der Zulassung erneut bestätigt [4]. Der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen von Pegcetacoplan für Patienten mit PNH, die eine hämolytische Anämie haben, gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung aufgrund des OD-Status des Arzneimittels als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 2 SGB V) [5].

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Pegcetacoplan in der genannten Indikationserweiterung ist gemäß § 35a SGB V anhand der pivotalen PRINCE-Studie zu bewerten. Für das vorliegende Dossier wurde zusätzlich eine systematische Recherche nach weiterer verfügbarer Evidenz zur Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens durchgeführt. Da keine zusätzlichen Studien im bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet identifiziert wurden, wird das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens auf Basis der pivotalen PRINCE-Studie (APL2-308, NCT04085601) bewertet, die im Folgenden hinsichtlich der Fragestellung beschrieben wird.

### **Patientenpopulation**

Das vorliegende Dossier bezieht sich ausschließlich auf die Indikationserweiterung zu erwachsenen Patienten mit PNH, die zuvor nicht mit einem Komplementinhibitor behandelt wurden (im Folgenden als nicht vorbehandelte erwachsene PNH-Patienten, die eine hämolytische Anämie haben, bezeichnet).

Somit werden für das vorliegende Anwendungsgebiet erwachsene Patienten mit PNH herangezogen, die keine Vorbehandlung mit einem C5- oder C3-Inhibitor erhalten haben und die eine durch Hämolyse bedingte Anämie (ein Hb-Wert unter der geschlechtsspezifischen unteren Normgrenze (*Lower Limit Normal*, LLN); Hb-Wert im Serum unter 13,6 g/dl bei Männern und 12,0 g/dl bei Frauen) aufweisen [8].

Gemäß Einschlusskriterien wurden für die PRINCE-Studie Frauen und Männer mit einer diagnostizierten PNH eingeschlossen, die innerhalb der letzten drei Monate vor Studienbeginn keine Vortherapie mit einem Komplementinhibitor erhalten haben. Somit wäre anhand der Einschlusskriterien die Teilnahme von Patienten möglich gewesen, bei denen eine Komplementinhibitor-Therapie länger als drei Monate vor Studienbeginn zurücklag. Allerdings hatte kein Patient, der für die Teilnahme an der PRINCE-Studie eingeschlossen wurde, jemals eine Vortherapie mit einem Komplementinhibitor erhalten, sodass alle Studienteilnehmer der PRINCE-Studie als nicht mit einem Komplementinhibitor vorbehandelt betrachtet werden können. Weiterhin wiesen die Studienteilnehmer beider Behandlungsarme zu Studienbeginn im Durchschnitt deutlich erhöhte LDH-Werte auf, was ebenfalls darauf hinweist, dass die Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung nicht mit einem Komplementinhibitor vorbehandelt waren und die Behandlung mit dem Therapiestandard (ohne Komplementinhibitoren) die intravasale Hämolyse von Erythrozyten und die damit verbundene Freisetzung von LDH nicht ausreichend kontrolliert.

Als weiteres Einschlusskriterium galt, dass die Studienteilnehmer zum Screening einen Hb-Wert unterhalb der unteren Normgrenze (Hb-Wert im Serum unter 13,6 g/dl bei Männern und 12,0 g/dl bei Frauen) aufweisen mussten. Das bedeutet, dass die Patienten zum Zeitpunkt des Screenings anämisch sein mussten.

Zudem benötigte ein Großteil der Studienteilnehmer (81,1 %) in den zwölf Monaten vor der Einwilligung in die Studie mindestens eine Transfusion, bei 45,3 % der Patienten lag die Anzahl sogar bei mehr als vier Transfusionen. Dies verdeutlicht, dass für die PRINCE-Studie anämische Patienten, bei denen häufig bereits eine Vorgeschichte hämolytischer Ereignisse vorlag, eingeschlossen wurden [6, 8].

Damit spiegelt die Studienpopulation der PRINCE-Studie die Zielpopulation in der vorliegenden Anwendungsgebietserweiterung wider.

### **Intervention**

Die zu bewertende Intervention ist die zugelassene und in der Fachinformation beschriebene Infusion von Pegcetacoplan. Gemäß Fachinformation wird Pegcetacoplan zweimal wöchentlich als 1.080 mg s. c. Infusion mit einer handelsüblichen Infusionspumpe mittels Spritzensystem in die Bauch-, Oberschenkel- oder Oberarmregion durch den Patienten selbst appliziert. Die Infusion soll zweimal wöchentlich an Tag 1 und Tag 4 jeder Behandlungswoche verabreicht werden [1].

In der PRINCE-Studie erhielten Studienteilnehmer, die in den Interventionsarm randomisiert wurden, in der *RCP* zwischen Woche 1 und Woche 26 zweimal wöchentlich Pegcetacoplan als 1.080 mg s. c. Infusion. Im Anschluss an die *RCP* hatten die Studienteilnehmer die Option an einer *OLE-Studie* teilzunehmen (APL2-307) oder schlossen die Studie mit einer *Safety Follow-Up-Phase* (8 Wochen) nach vier abschließenden Follow-Up-Visiten ab. Für Teilnehmer, die in die *OLE-Studie* wechselten, entfiel dabei die *Safety Follow-Up-Phase*. Alle Teilnehmer, die auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden und die *RCP* abschlossen, nahmen an der *OLE-Studie* teil. In der *OLE-Studie* wurde die Behandlung mit Pegcetacoplan fortgesetzt.

Aufgrund der COVID-19-Pandemie kam es jedoch bei einigen Teilnehmern zu Verzögerungen beim Übergang von der PRINCE-Studie in die *OLE-Studie* (APL2-307). Infolgedessen wurde im Anschluss an die *RCP* der PRINCE-Studie eine *post-RCP* angefügt, in der Studienteilnehmer weiterhin die ihnen zugewiesene Behandlung (Pegcetacoplan oder SoC) erhielten, während sie darauf warteten in die *OLE-Studie* aufgenommen zu werden. Die *post-RCP* konnte bis Woche 62 andauern.

### **Vergleichstherapie**

Aufgrund des OD-Status müssen keine Nachweise über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 2 SGB V erbracht werden [5]. Die Vergleichstherapie zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens ergibt sich demnach auf Grundlage der pivotalen PRINCE-Studie.



In der PRINCE-Studie wurde in einer 26-wöchigen RCP die Wirksamkeit und Sicherheit von Pegcetacoplan im Vergleich zum Therapiestandard (ohne Komplementinhibitoren) untersucht. Dabei konnten alle Studienteilnehmer während der Studie eine supportive Therapie mit unter anderem (u. a.) Erythropoietin, Eisenpräparaten, Vitamin B12, Folsäure, niedermolekularem Heparin, Eisendepletion (Eisenchelation) oder eine immunsuppressive Therapie erhalten, die auch gemäß der DGHO-Leitlinie als supportive Therapiemaßnahmen zur Behandlung der Symptomatik hämolytischer PNH-Patienten empfohlen werden [20].

Des Weiteren konnten alle Studienteilnehmer unabhängig vom Behandlungsarm eine Transfusion (sowohl Erythrozytenkonzentrat (EK)-Transfusionen wie *packed red blood cells* (PRBC), *leukocyte-depleted-packed red cells* (LDPRC), *leukocyte-poor-packed red cells* (LPPRC), *leukocyte poored red cells* (LPRC), *leukocyte-poor blood* (LPB) als auch Vollbluttransfusionen) erhalten, wenn ihr Hb-Wert auf  $< 7$  g/dl absank und sie keine PNH-assoziierten Symptome aufwiesen bzw. wenn ihr Hb-Wert auf  $\geq 7$  g/dl und  $< 9$  g/dl absank und sie zudem PNH-assoziierte Symptome zeigten [6]. Der Einsatz von Transfusionen wird in der DGHO-Leitlinie beim Auftreten hämolytischer Krisen oder bei chronischer Hämolyse empfohlen [20].

Studienteilnehmer des Kontrollarms, deren Hb-Wert um  $\geq 2$  g/dl unter ihren Baseline-Wert absank oder bei denen ein thrombotisches Ereignis als Folge der PNH auftrat, hatten zudem die Möglichkeit auf eine frühzeitige *Escape*-Therapie mit Pegcetacoplan und einen damit verbundenen Wechsel vom Kontrollarm auf den Pegcetacoplan-Arm innerhalb der RCP.

### Endpunkte

Für die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V werden patientenrelevante Endpunkte aus den Nutzendimensionen *Mortalität*, *Morbidität*, *Gesundheitsbezogene Lebensqualität* und *Sicherheit* herangezogen [75].

In der PRINCE-Studie wurden die folgenden patientenrelevanten Endpunkte erhoben:

- Mortalität (dargestellt im Rahmen der Nutzendimension Sicherheit)
- Morbidität
  - *Hämoglobinwert-assoziierte Endpunkte (Stabilisierung des Hb-Wertes, Veränderung des Hb-Wertes, Hb-Ansprechen, Hb-Wert-Normalisierung)*
  - *LDH-Wert-assoziierte Endpunkte (Veränderung des LDH-Wertes, LDH-Wert-Normalisierung)*
  - *Retikulozytenzahl-assoziierte Endpunkte (Veränderung der Retikulozytenzahl, Retikulozytenzahl-Normalisierung)*
  - *Transfusionsfreiheit (Zeit bis zur ersten Transfusion, Transfusionsvermeidung, Anteil der Patienten mit einer Transfusion oder Verringerung des Hb-Wertes um  $\geq 2$  g/dl zu Baseline)*
  - *FACIT-Fatigue-Skala*

- *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen*
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen*
  - *LASA-Skala*
- Sicherheit
  - *UE, differenziert nach Schweregrad*
  - *SUE*
  - *UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten*
  - *UE, die zum Tod führten*
  - *UE ohne krankheitsbezogene Ereignisse*
  - *UE nach SOC und PT*
  - *UE von besonderem Interesse*
  - *Anzahl an thrombotischen und kardiovaskulären Ereignissen*
  - *Anzahl an Patienten mit Hospitalisierungen*
  - *Anzahl an Durchbruchhämolyse*

### **Studientypen**

Bei der PRINCE-Studie handelt es sich um eine Phase III-Studie mit einer 26-wöchigen, randomisierten (1:1), zweiarmigen, offenen, kontrollierten Phase (*Randomized Controlled Period; RCP*).

Während der parallelen, zweiarmigen *RCP* wurde im Interventionsarm Pegcetacoplan zweimal wöchentlich als s. c. Infusion durch den Patienten und im Kontrollarm der Therapiestandard (ohne Komplementinhibitoren) verabreicht.

Da eine s. c. Placeboinfusion im Kontrollarm eine zusätzliche Belastung für die Studienteilnehmer dargestellt hätte, wurde auf eine Verblindung der Studienteilnehmer und des Studienpersonals verzichtet.

Zusammengenommen handelt es sich bei der supportiv berichteten pivotalen PRINCE-Studie um eine methodisch hochwertige randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial, RCT*) der Evidenzstufe 1b.

#### 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Für die Auswahl relevanter Studien wurden die Ein- und Ausschlusskriterien bezüglich der Studienpopulation, der Intervention, der Vergleichstherapie, der Endpunkte, des Studientyps, der Studiendauer sowie des Publikationstyps formuliert. Studien wurden nach definierten Kriterien für die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens ein- bzw. ausgeschlossen (Tabelle 4-2).

Tabelle 4-2: Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

| Kriterium                 | Einschlusskriterien  | Ausschlusskriterien                            | Begründung   |
|---------------------------|--|--|--|
| <b>Population</b>         | Indikation gemäß Indikationserweiterung <sup>a</sup> :<br>Erwachsene PNH-Patienten, die hämolytisch anämisch sind und zuvor nicht mit einem Komplementinhibitor behandelt wurden | entspricht nicht der Indikationserweiterung    | gemäß neu zugelassener Indikationserweiterung  |
| <b>Intervention</b>       | Dosierung von Pegcetacoplan gemäß Fachinformation  | andere Intervention oder abweichende Dosierung | gemäß Fachinformation [1]  |
| <b>Vergleichstherapie</b> | entfällt aufgrund des OD-Status  | entfällt                                       | gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen bei ODs durch die Zulassung als belegt; daher erfolgte die Nutzenbewertung auf Basis der Zulassungsstudie [5] |

| Kriterium  | Einschlusskriterien  | Ausschlusskriterien  | Begründung   |
|--|--|--|--|
| <b>Endpunkte</b>   | mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der Nutzendimension <i>Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität</i> bzw. <i>Sicherheit</i>                                       | kein patientenrelevanter Endpunkt  | Anforderungen gemäß AM-NutzenV und IQWiG-Methodenpapier [17, 75]   |
| <b>Studientyp</b>  | <i>RCT</i>   | keine <i>RCT</i>   | Studientyp mit der höchsten Ergebnissicherheit, siehe Kapitel 5 § 5 Abs. 3 VerFO [76]  |
| <b>Studiendauer</b>  | keine Einschränkung  | nicht zutreffend   | zur möglichst vollständigen Erfassung der vorhandenen Evidenz im Anwendungsgebiet wurde keine Einschränkung der Studiendauer vorgenommen |
| <b>Publikationstyp<sup>b</sup></b>   | Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar) | Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit) | Anforderung gemäß VerFO des G-BA [76]  |
| <p>a: Pegcetacoplan ist zugelassen als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit PNH, die eine hämolytische Anämie haben [1]. Für das Anwendungsgebiet erwachsener Patienten mit PNH, die nach Behandlung mit einem C5-Inhibitor für mindestens drei Monate nach wie vor anämisch sind, erfolgte die Beschlussfassung zur Nutzenbewertung bereits am 15.09.2022 (Vorgangsnummer 2022-04-01-D-770) [2], sodass sich das vorliegende Dossier ausschließlich auf die Indikationserweiterung bezieht.</p> <p>b: Studienregistereinträge, die im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche identifiziert werden, werden über den Publikationstyp ausgeschlossen und stattdessen in der Studienregistersuche berücksichtigt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |  |  |  |

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

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

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Die systematische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE<sup>®</sup>, EMBASE<sup>®</sup> und *Cochrane Central Register of Controlled Trials* über die Suchoberfläche Ovid<sup>®</sup> durchgeführt. Die Suche diente der Identifizierung von Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, die zur Nutzenbewertung herangezogen werden können. Die systematische Literaturrecherche erfolgte für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung. Die Suche wurde auf englisch- und deutschsprachige Literatur beschränkt. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A beschrieben und die Ergebnisse der Suche sind in Abbildung 4-2 dargestellt.

#### **4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

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

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

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

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

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

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

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

Für die Identifizierung relevanter Studien wurden die Studienregister [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU-CTR ([www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)) und WHO ICTRP Search Portal ([www.who.int/ictip](http://www.who.int/ictip)) sowie das AMIce (<https://portal.dimdi.de>) und das Suchportal der EMA (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) nach abgeschlossenen, laufenden und abgebrochenen relevanten Studien mit der Intervention Pegcetacoplan durchsucht.

Die Suchstrategien sind in Anhang 4-B beschrieben und die Ergebnisse in Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt.

#### **4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA**

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen<sup>2</sup>. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

---

<sup>2</sup> Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

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

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

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

*Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Zur Identifizierung relevanter Studien aus veröffentlichten Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V wurde die Internetseite des G-BAs hinsichtlich der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung durchsucht. Die detaillierte Suchstrategie ist in Anhang 4-B dargestellt. Relevante Studien werden unter Angabe der Vorgangsnummer des zugehörigen Nutzenbewertungsverfahrens in Tabelle 4-7 dargestellt.

#### **4.2.3.5 Selektion relevanter Studien**

*Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.*

#### **Bibliografische Literaturrecherche**

Die über die bibliografische Literaturrecherche identifizierten Publikationen wurden unabhängig von zwei Personen unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien aus Abschnitt 4.2.2 auf ihre Relevanz hin überprüft (Suchzeitpunkt: 23.04.2024). In einem ersten Schritt wurden Publikationen ausgeschlossen, deren Titel oder Zusammenfassung eindeutig eine Einstufung als nicht relevant zuließ. In einem zweiten Schritt wurden potenziell relevante Publikationen im Volltext gesichtet und erneut anhand der Ein- und Ausschlusskriterien bewertet. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden unabhängigen Bewerter wurden diskutiert und behoben. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wurde die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien eingeschlossen (Abschnitt 4.3.1.1.5).



### Suche in Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken

Die in den Registersuchen identifizierten Feldeinträge wurden unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien aus Abschnitt 4.2.2 von zwei Personen unabhängig voneinander bewertet und auf ihre Relevanz hin überprüft (Suchzeitpunkt: 22.04.2024). Voneinander abweichende Einstufungen der beiden unabhängigen Bewerter wurden diskutiert und behoben. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wurde die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Abschnitt 4.3.1.1.5) eingeschlossen.

### Suche auf der Internetseite des G-BA

Die im Rahmen der Recherche identifizierten Nutzenbewertungsverfahren wurden von zwei Personen unabhängig voneinander unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien aus Abschnitt 4.2.2 auf ihre Relevanz hin geprüft (Suchzeitpunkt: 23.04.2024). Im ersten Schritt wurden die Angaben der Internetseite des G-BA zum jeweiligen Nutzenbewertungsverfahren bezüglich des vorliegenden therapeutischen Gebietes mit dem zu bewertenden Anwendungsgebiet abgeglichen. Wurde das therapeutische Gebiet als potenziell relevant erachtet, wurden in einem zweiten Schritt Studieninformationen aus den relevanten Dokumenten des jeweiligen Nutzenbewertungsverfahrens hinsichtlich aller Einschlusskriterien auf Relevanz geprüft. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden unabhängigen Bewerter wurden diskutiert und behoben. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wurde die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Abschnitt 4.3.1.1.5) eingeschlossen.

#### 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

##### A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

**B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene**

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

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

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

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

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

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

Die Bewertung der eingeschlossenen Studie erfolgte auf Studien- und Endpunktebene.

**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**

In die Bestimmung des Verzerrungspotentials flossen die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung und die Verblindung von Studienteilnehmern und behandelten Personen ein. Zudem wurde untersucht, ob Verzerrungen bei der Berichterstattung der Ergebnisse vorlagen. Hierzu wurden die Angaben im SAP, im Studienprotokoll, im Studienbericht, in den Studienregistern und in der Studienpublikation abgeglichen. Zudem wurden die Transparenz und Plausibilität des Patientenflusses (siehe Abbildung 4-69) sowie die Vergleichbarkeit der Gruppen bewertet. Die Transparenz der Beschreibung und der Methodik sowie der Studiendurchführung wurden beurteilt. Ausgehend von dieser Bewertung wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene in niedrig oder hoch

eingestuft. Eine Einteilung in niedrig wurde vorgenommen, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich und keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte vorhanden waren, die bei Behebung die Grundaussage der Ergebnisse verändert hätten.

### **Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**

Auf Endpunktebene wurden u. a. Aspekte zur Verblindung der Endpunkterheber, zur Umsetzung des *Intention-to-Treat* (ITT)-Prinzips, zur Prüfung auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und weitere potenziell verzerrende Punkte berücksichtigt. Die dargestellten Daten wurden hinsichtlich ihrer Konsistenz, der Plausibilität der getätigten Aussagen und der Angemessenheit der statistischen Verfahren geprüft. Das Verzerrungspotenzial wurde als niedrig eingestuft, wenn sich keine Anhaltspunkte für Verzerrungen fanden, die die Aussage der Ergebnisse bei Behebung grundlegend verändert hätten.

Eine detaillierte Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studien- und Endpunktebene ist in Anhang 4-F dokumentiert.

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Pegcetacoplan wird auf Basis der RCP der PRINCE-Studie abgeleitet.

## **4.2.5 Informationssynthese und -analyse**

### **4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien**

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)<sup>3</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>4</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>5</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

<sup>3</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

<sup>4</sup> Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

<sup>5</sup> Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

Die Informationen der eingeschlossenen PRINCE-Studie wurden anhand der Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements 2010 [77] in Anhang 4-E beschrieben. Hier wurden Angaben zum Studienziel, zur Methodik (Design, Patienten, Interventionen, Zielkriterien, Fallzahl, Erzeugung und Geheimhaltung der Randomisierungssequenz, Durchführung der Randomisierung, Verblindung, statistische Methoden) und zu den Resultaten (Patientenfluss, Anzahl an Studienteilnehmer, Aufnahme/Rekrutierung) gemacht.

Das Studiendesign der eingeschlossenen Studie, die Intervention sowie die Charakteristika der Studienpopulation sind in Tabelle 4-9, Tabelle 4-10 und Tabelle 4-11 dargestellt.

#### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

Als Grundlage für die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Pegcetacoplan wird die pivotale PRINCE-Studie herangezogen.

### Patientencharakteristika

Zur Beschreibung der Studienpopulation der PRINCE-Studie werden folgende demographische Patientencharakteristika dargestellt (Tabelle 4-11):

- Alter
- Geschlecht
- Herkunft
- Region
- Gewicht
- Größe
- Body-Mass-Index (BMI)

Für die Studienpopulation der PRINCE-Studie werden folgende krankheitsspezifische Patientencharakteristika dargestellt (Tabelle 4-11):

- Zeit von der PNH-Diagnose bis Studienbeginn (Visite 2, Woche 0)
- Anzahl an Transfusionen in den letzten 12 Monaten vor dem *Screening*
- Anzahl an Patienten, die nie eine Transfusion erhalten haben
- Anzahl an Patienten, die mindestens eine Transfusion erhalten haben
- Zeit seit der letzten Transfusion bis Studienbeginn (Visite 2, Woche 0)
- Hb-Wert zu Baseline (Visite 2, Woche 0)
- Retikulozytenzahl zu Baseline (Visite 2, Woche 0)
- LDH-Wert zu Baseline (Visite 2, Woche 0)
- Haptoglobin-Konzentration zu Baseline (Visite 2, Woche 0)
- Gesamtbilirubin-Konzentration zu Baseline (Visite 2, Woche 0)
- Indirekte Bilirubin-Konzentration zu Baseline (Visite 2, Woche 0)
- Thrombozytenzahl zu Baseline (Visite 2, Woche 0)
- Erythrozyten und Granulozyten PNH-Klonggröße zu Baseline
  - PNH Typ II und Typ III Erythrozyten
  - PNH Typ II Erythrozyten
  - PNH Typ III Erythrozyten
  - Anteil Fluorescence-labeled Aerolysin (FLAER)-negativer PNH-Granulozyten
  - Anteil FLAER-negativer PNH-Monozyten

- FACIT-Fatigue Score zu Baseline (Visite 2, Woche 0)
- Gesamtscore der LASA-Skala zu Baseline (Visite 2, Woche 0)
- EORTC QLQ-C30 Score globaler Gesundheitszustand zu Baseline (Visite 2, Woche 0)
- Transfusionsvorgeschichte (dargestellt in Anhang 4-G)
- Vorerkrankungen (medizinische Vorgeschichte) (dargestellt in Anhang 4-G)
- Thrombosevorgeschichte (dargestellt in Anhang 4-G)
- Vortherapie und begleitende Medikation (dargestellt in Anhang 4-G)

### **Patientenrelevante Endpunkte**

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens werden gemäß § 3 Absatz 1 des 5. Kapitels der VerfO die Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte in den Nutzendimensionen *Morbidität*, *Gesundheitsbezogene Lebensqualität* und *Sicherheit* herangezogen [76].

Im Folgenden werden die patientenrelevanten Endpunkte der eingeschlossenen Studie benannt sowie ihre Operationalisierung, Validität und Patientenrelevanz dargestellt.

### **Mortalität**

*Todesfälle* wurden in der PRINCE-Studie im Rahmen der Sicherheitsanalysen erhoben und werden im vorliegenden Dossier in der Nutzendimension *Sicherheit* dargestellt.

### **Morbidität**

Zur Beurteilung der Morbidität werden *Hämoglobinwert-assoziierte Endpunkte* (*Stabilisierung des Hb-Wertes, Veränderung des Hb-Wertes, Hb-Ansprechen, Hb-Wert-Normalisierung*), *LDH-Wert-assoziierte Endpunkte* (*Veränderung des LDH-Wertes, LDH-Wert Normalisierung*), *Retikulozytenzahl-assoziierte Endpunkte* (*Veränderung der Retikulozytenzahl, Retikulozytenzahl-Normalisierung*), *Transfusionsfreiheit* (*Zeit bis zur ersten Transfusion, Transfusionsvermeidung, Anteil der Patienten mit einer Transfusion oder Verringerung des Hb-Wertes um  $\geq 2$  g/dl im Vergleich zu Baseline*) sowie Endpunkte zur *FACIT-Fatigue-Skala* und zu den *Symptomskalen des EORTC QLQ-C30-Wertes* herangezogen.

### **Therapieansprechen basierend auf Blutparametern**

Um das Ansprechen auf eine medikamentöse Behandlung einer hämatologischen Erkrankung zu bewerten, wird im medizinischen Versorgungsalltag häufig auf Blutwerte als Indikatoren des Therapieansprechens zurückgegriffen, da diese unmittelbar die Effekte der Behandlung widerspiegeln [18, 19].

Gemäß DGHO-Leitlinie wird das Therapieansprechen bei PNH-Patienten anhand der Anzahl notwendiger Transfusionen in Verbindung mit der Betrachtung der folgenden Blutparameter bestimmt: Hb-Wert, LDH-Wert, Retikulozytenzahl [20].

Bei PNH-Patienten kann durch eine Erhöhung des Hb-Wertes in den Normbereich (Männer: 13,6 - 18,0 g/dl; Frauen: 12,0 - 16,0 g/dl) bzw. durch eine Senkung des LDH-Wertes in den Normbereich (113 - 226 U/l) bzw. der Retikulozytenzahl (Männer: 10 - 140 x 10<sup>3</sup> Zellen/μl; Frauen 10 - 120 x 10<sup>3</sup> Zellen/μl) ein gutes Therapieansprechen erreicht werden [8].

### ***Hämoglobinwert-assoziierte Endpunkte***

#### *Operationalisierung*

Zur Bestimmung des Hb-Wertes wurden in der PRINCE-Studie Blutproben zu allen Studienvisiten genommen (Tabelle 4-90). Der Hb-Wert wurde mittels standardisierter Laboranalysen in einem zentralen Studienlabor bestimmt. Nur in Ausnahmefällen (wie z. B. aufgrund von Reisebeschränkungen im Zuge der COVID-19-Pandemie oder im Falle eines medizinischen Notfalls) wurden die Messungen in einem zertifizierten, lokalen Labor durchgeführt [6].

Im vorliegenden Dossier werden für die *Hämoglobinwert-assoziierten Endpunkte* die folgenden Auswertungen in der ITT-Population für die RCP dargestellt:

- *Stabilisierung des Hb-Wertes*: Anzahl an Patienten, deren Hb-Wert über 26 Wochen nicht um > 1 g/dl absank in Abwesenheit von Transfusionen
- *Veränderung des Hb-Wertes* von Baseline bis Woche 26
- *Hb-Ansprechen*: Anzahl an Patienten mit einer Erhöhung des Hb-Wertes um  $\geq 1$  g/dl von Baseline bis Woche 26 in Abwesenheit von Transfusionen

Als ergänzende Analyse wird die folgende Auswertung dargestellt:

- *Hb-Wert-Normalisierung*: Anzahl an Patienten mit einem Hb-Wert höher als die untere geschlechtsspezifische Normgrenze<sup>6</sup> von Baseline bis Woche 26 in Abwesenheit von Transfusionen

#### *Validierung*

Der Hb-Wert wurde anhand standardisierter Labormethoden im Rahmen der hämatologischen Untersuchung des Blutes des Patienten in einem zentralen Studienlabor bestimmt. Um die Normalisierung des Hb-Wertes zu beurteilen, wurde der geschlechtsspezifische Normbereich bei erwachsenen Männern von 13,6 - 18,0 g/dl bzw. bei erwachsenen Frauen von 12,0 - 16,0 g/dl herangezogen. Die Untersuchung basiert auf einer quantitativen Methodik. Die Hb-Werte wurden regelmäßig durch ein unabhängiges Datenüberwachungskomitee (*Data Monitoring Committee*, DMC) überprüft [6]. Die Erhebung des Endpunktes *Hb-Wert* ist somit insgesamt als valide zu bewerten.

---

<sup>6</sup> Die untere Normgrenze des Hb-Wertes im Serum liegt bei männlichen Erwachsenen bei 13,6 g/dl und bei weiblichen Erwachsenen bei 12,0 g/dl.

### *Patientenrelevanz*

Hämoglobin ist ein Protein in den Erythrozyten, das als Träger des Sauerstoffs im Blut dient. Durch die komplementvermittelte Hämolyse der Erythrozyten wird das Hämoglobin ins Blut freigesetzt. Hämoglobin bindet mit hoher Affinität Stickstoffmonoxid (NO), sodass durch die hohe Konzentration an freiem Hämoglobin in großem Maße freies NO im Blut verbraucht wird [26, 78]. Dies gilt als Ursache für die Mehrzahl der PNH-assoziierten Symptome, wie extreme Fatigue und Dyspnoe [22, 49].

Ein niedriger Serum-Hb-Wert repräsentiert einen biochemischen Marker für das Vorliegen einer Hämolyse [22, 23]. Der Hb-Wert im Blut wird sowohl durch intra- als auch extravasale Hämolyse beeinflusst [21]. Obwohl eine Behandlung mit C5-Inhibitoren das Ausmaß der intravasalen Hämolyse deutlich reduziert, findet dennoch weiterhin häufig eine residuelle intravasale Hämolyse statt und die extravasale Hämolyse wird durch die C5-Inhibitoren nicht beeinflusst, da C5-proximale Komponenten der Komplement-Kaskade nicht blockiert werden. Aus diesem Grund weist ein Großteil der Patienten auch unter Behandlung mit C5-Inhibitoren noch einen anämischen Hb-Wert (< 12 g/dl) auf [18, 24, 25]. So lag der Hb-Wert in der SHEPHARD-Studie nach 52-wöchiger Eculizumab-Behandlung im Median bei 10,2 g/dl und somit weiterhin unter dem Normbereich [79]. Gemäß der DGHO-Leitlinie kann anhand des Hb-Wertes das Therapieansprechen beurteilt werden [20]. Die Verbesserung (Erhöhung) des Hb-Wertes wird zudem mit einer verbesserten gesundheitsbezogenen Lebensqualität und einer geringeren Ausprägung der Fatigue in Zusammenhang gebracht [30, 71, 80] und ist somit als patientenrelevant zu betrachten.

### ***LDH-Wert-assoziierte Endpunkte***

#### *Operationalisierung*

Zur Bestimmung des LDH-Wertes wurden in der PRINCE-Studie zu allen Studienvisiten Blutproben entnommen und in einem zentralen Studienlabor mittels standardisierter Labormethoden analysiert (Tabelle 4-90). Nur in Ausnahmefällen (wie z. B. aufgrund von Reisebeschränkungen im Zuge der COVID-19-Pandemie oder im Falle eines medizinischen Notfalls) wurden die Messungen in einem zertifizierten, lokalen Labor durchgeführt [6].

Im vorliegenden Dossier wird für den Endpunkt *LDH-Wert-assoziierte Endpunkte* die folgende Auswertung in der ITT-Population dargestellt:

- *Veränderung des LDH-Wertes* von Baseline bis Woche 26

Als ergänzende Analyse wird die folgende Auswertung dargestellt:

- *LDH-Wert-Normalisierung*: Anzahl an Patienten mit einem LDH-Wert niedriger als die obere Normgrenze<sup>7</sup> von Baseline bis Woche 26 in Abwesenheit von Transfusionen

---

<sup>7</sup> Die obere Normgrenze des LDH-Wertes im Serum liegt bei 226,0 U/l.



### *Validierung*

Der LDH-Wert wurde anhand standardisierter Labormethoden im Rahmen der hämatologischen Untersuchung des Blutes des Patienten in einem zentralen Studienlabor bestimmt. Die Untersuchung basiert auf einer quantitativen Methodik. Die LDH-Werte wurden regelmäßig durch ein unabhängiges DMC überprüft [6]. Die Erhebung des Endpunktes *LDH-Wert* ist somit insgesamt als objektiv und valide zu bewerten.

### *Patientenrelevanz*

LDH ist ein ubiquitär intrazellulär vorhandenes Enzym, das den glykolytischen Prozess bei der Umwandlung von Laktat in Brenztraubensäure unterstützt [26]. Infolge von Zellyse wird LDH freigesetzt und kann somit als unspezifischer Marker für die allgemeine Zellschädigung dienen. Erythrozyten enthalten ebenfalls eine hohe Konzentration an LDH. Beim Abbau der Erythrozyten während der Hämolyse wird der Zellinhalt und damit auch LDH in den Blutkreislauf freigesetzt. Die LDH-Werte können bei intravasaler Hämolyse um das bis zu Zehnfache der oberen Normgrenze erhöht sein (Normbereich: 113 - 226 U/l) [8, 21]. Somit ist der LDH-Wert ein relevanter Marker für die intravasale Hämolyse bei der PNH [26, 27]. Im Gegensatz dazu ist die extravasale Hämolyse von Erythrozyten nicht mit einer Freisetzung von LDH verbunden. Der LDH-Wert ist damit hilfreich für die Unterscheidung zwischen den Mechanismen der intra- und extravasalen Hämolyse [28]. Neben anderen Parametern dient ein erhöhter LDH-Wert zur Beurteilung des Therapieansprechens bei der PNH [20]. Jedoch erreichen auch unter Therapie mit C5-Inhibitoren circa 50 % der Patienten keinen LDH-Wert im Normbereich [25]. Der erhöhte LDH-Wert ist auf die residuelle intravasale Hämolyse zurückzuführen und liegt in der Regel um das Anderthalbfache höher als der obere Normbereich [18].

Erhöhte LDH-Werte gehen neben einem erhöhtem Thrombose- und Mortalitätsrisiko auch mit einer erhöhten Prävalenz von Begleitsymptomen, wie Dyspnoe oder Hämoglobinurie einher [34]. Da diese Symptome zu schwerwiegenden Komplikationen im Krankheitsverlauf führen können, wird die Bestimmung des LDH-Wertes als patientenrelevant eingestuft.

### ***Retikulozytenzahl-assoziierte Endpunkte***

#### *Operationalisierung*

In der PRINCE-Studie wurde die Retikulozytenzahl zu allen Studienvisiten durch Blutprobenentnahme und anschließende Auswertung und Berechnung im zentralen Studienlabor bestimmt (Tabelle 4-90). Nur in Ausnahmefällen (wie z. B. aufgrund von Reisebeschränkungen im Zuge der COVID-19-Pandemie oder im Falle eines medizinischen Notfalls) wurden die Messungen in einem zertifizierten, lokalen Labor durchgeführt [6].

Im vorliegenden Dossier werden für *Retikulozytenzahl-assoziierte Endpunkte* die folgenden Auswertungen in der ITT-Population dargestellt:

- *Veränderung der Retikulozytenzahl* von Baseline bis Woche 26

Als ergänzende Analyse wird die folgende Auswertung dargestellt:

- *Retikulozytenzahl-Normalisierung*: Anzahl an Patienten mit einer Retikulozytenzahl kleiner als die obere geschlechtsspezifische Normgrenze<sup>8</sup> zu Woche 26 in Abwesenheit von Transfusionen

### *Validierung*

Die Retikulozytenzahl wurde anhand standardisierter Labormethoden im Rahmen der hämatologischen Untersuchung des Blutes des Patienten in einem zentralen Studienlabor bestimmt. Um die Normalisierung der Retikulozytenzahl zu beurteilen, wurde der geschlechtsspezifische Normbereich bei erwachsenen Männern von  $10 - 140 \times 10^3$  Zellen/ $\mu\text{l}$  bzw. bei erwachsenen Frauen von  $10 - 120 \times 10^3$  Zellen/ $\mu\text{l}$  herangezogen. Die Untersuchung basiert auf einer quantitativen Methodik. Die Retikulozytenzahl wurde regelmäßig durch ein unabhängiges DMC überprüft [6]. Die Erhebung des Endpunktes Retikulozytenzahl ist somit insgesamt als objektiv und valide zu bewerten.

### *Patientenrelevanz*

Neben Veränderungen im Hb-Wert liegen bei einer Hämolyse auch Abnormitäten in der Retikulozytenzahl vor. Retikulozyten sind Vorläuferzellen von Erythrozyten, die normalerweise im Knochenmark gebildet werden und nach der Reifung ins Blutsystem gelangen. Die Retikulozytenzahl spiegelt daher den relativen Anteil von unreifen Erythrozyten (Retikulozyten) an der Gesamtheit der Erythrozyten wider und ist damit ein Indikator für die Knochenmarkaktivität zur Regeneration der zerstörten Blutzellen. Die Retikulozytenzahl steigt sowohl nach intravasaler als auch nach extravasaler Hämolyse an [21, 28]. Dementsprechend weisen Patienten mit hämolytischer PNH eine erhöhte Retikulozytenzahl auf [22]. Eine erhöhte Retikulozytenzahl ist dabei mit einer stärkeren Ausprägung der Fatigue assoziiert [30]. Gemäß der DGHO-Leitlinie ist die Retikulozytenzahl ein Parameter, anhand dessen das Therapieansprechen beurteilt werden kann [20]. Unter Therapie mit C5-Inhibitoren weisen etwa die Hälfte der PNH-Patienten weiterhin eine erhöhte Retikulozytenzahl auf [81]. Dies ist darauf zurückzuführen, dass unter Behandlung mit C5-Inhibitoren zwar die intravasale Hämolyse deutlich reduziert wird, jedoch weiterhin eine residuelle intravasale Hämolyse stattfindet und die extravasale Hämolyse durch die C5-Inhibitoren nicht beeinflusst wird [21]. Die Retikulozytenzahl-assoziierten Endpunkte sind daher im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevant einzuordnen.

---

<sup>8</sup> Die obere Normgrenze der Retikulozytenzahl liegt bei männlichen Erwachsenen bei  $140 \times 10^3$  Zellen/ $\mu\text{l}$  und bei weiblichen Erwachsenen bei  $120 \times 10^3$  Zellen/ $\mu\text{l}$ .

## ***Transfusionsfreiheit***

### *Operationalisierung*

Zur Bestimmung der Transfusionsfreiheit wurde in der PRINCE-Studie für jeden Patienten die Anzahl an Transfusionen im elektronischen Prüfbogen (eCRF) dokumentiert (Tabelle 4-90). Dabei konnten im Rahmen der PRINCE-Studie sowohl EK-Transfusionen wie PRBC, LDPRC, LPPRC, LPRC, LPB als auch Vollbluttransfusionen verabreicht werden [8]. Gemäß den Vorgaben des Studienprotokolls wurde eine Transfusion bei Patienten ohne PNH-assoziierte Symptome ab einem Hb-Wert von  $< 7$  g/dl bzw. bei Patienten mit PNH-assoziierten Symptomen bei einem Wert  $\geq 7$  g/dl und  $< 9$  g/dl verabreicht [6].

Im vorliegenden Dossier wird für die *Transfusionsfreiheit* die folgende Auswertung in der ITT-Population dargestellt:

- *Zeit bis zur ersten Transfusion* während der RCP (Baseline bis Woche 26)

Als ergänzende Analysen werden die folgenden Auswertungen dargestellt:

- Anzahl an Patienten mit einer *Transfusionsvermeidung* während der RCP (Baseline bis Woche 26)  
(Die Transfusionsvermeidung war definiert als der Anteil der Studienteilnehmer, der während der RCP keine Transfusion benötigte. Studienteilnehmer ohne Transfusionsereignis, die die Therapie vor Woche 26 abbrachen oder vom Kontrollarm in den Pegcetacoplan-Arm wechselten (*Escape*-Patienten), hatten keine Transfusionsvermeidung erreicht.)
- *Anteil der Patienten mit einer Transfusion oder Verringerung des Hb-Wertes um  $\geq 2$  g/dl im Vergleich zu Baseline* während der RCP (Baseline bis Woche 26)

### *Validierung*

In der PRINCE-Studie konnten symptomfreie Patienten, eine Transfusion erhalten, wenn der Hb-Wert weniger als 7 g/dl betrug. Dieses Vorgehen erfolgt in Anlehnung an die Empfehlungen zur Transfusionsgabe bei Patienten mit akuter Anämie aus den Querschnittsleitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten der Bundesärztekammer, wonach bei Hb-Werten < 6 g/dl eine kritische Unterversorgung von Organen nicht ausgeschlossen ist. Darauf soll mit einem Anheben der Hb-Werte auf > 7 g/dl mittels EK-Transfusion oder durch die Gabe von zusätzlichem Sauerstoff reagiert werden [82]. Darüber hinaus soll gemäß der Empfehlung der Bundesärztekammer die Indikation zur Transfusion nicht allein anhand von Laborwerten (z. B. Hb-Wert) gestellt werden, sondern das klinische Gesamtbild berücksichtigt werden. So kann bei Patienten mit akuter Anämie, die klinische Symptome einer anämischen Hypoxie wie Tachykardie, Hypotension oder Elektrokardiogramm (EKG)-Ischämie aufweisen gemäß der Querschnittsleitlinien der Bundesärztekammer, bereits bei einem Hb-Wert von 8 - 10 g/dl eine Transfusion durchgeführt werden [82]. Ein analoges Vorgehen wurde auch in der PRINCE-Studie gewählt, in der Patienten mit Symptomen einer Anämie bereits ab einem Hb-Wert < 9 g/dl eine Transfusion erhalten. Vor Verabreichung einer Transfusion wurde in der PRINCE-Studie der vorhandene Hb-Wert sowie die Anzahl an transfundierten Einheiten im eCRF dokumentiert. Sofern aus Sicht des Prüfarztes eine Transfusion auch bei Nichterfüllung der vorgegebenen Kriterien notwendig war, wurde dieses als Protokollabweichung betrachtet und vorhandene Daten wurden nicht für die Analyse der Endpunkte herangezogen. Ein unabhängiges DMC überprüfte regelmäßig die Daten zu Transfusionen [6, 8]. Insgesamt ist die Erhebung der Endpunkte zu Transfusionen somit als objektiv und valide zu bewerten.

### *Patientenrelevanz*

Die PNH ist durch eine chronische Hämolyse charakterisiert, die zu lebensbedrohlichen Anämien führen kann [20]. Dem Verlust an Erythrozyten in Folge der Hämolyse wird mit Transfusionen begegnet, deren Einsatz trotz aller verfügbaren Sicherheitsmaßnahmen mit einem Restrisiko für den Patienten verbunden ist [36]. So wurden im europäischen Umfeld im Jahr 2019 mehr als 1.500 schwerwiegende, unerwünschte Transfusionsreaktionen mit 26 Todesfällen berichtet, wovon mehr als die Hälfte im Zusammenhang mit der Transfusion von Erythrozyten stehen [36]. Auch in Deutschland traten im Jahr 2021 619 schwerwiegende unerwünschte Transfusionsreaktionen in einem kausalen Zusammenhang mit der Gabe von Blutkomponenten auf, dabei wurden sieben Todesfälle verzeichnet [83]. Mögliche Komplikationen reichen dabei von Unverträglichkeitsreaktionen auf Bestandteile der Erythrozytenkonzentrate, über ein erhöhtes Infektionsrisiko durch kontaminierte Transfusions-einheiten mit Bakterien und Viren, wie dem HI-Virus oder Hepatitis-B Viren, bis hin zu einem allergischen Schock durch unverträgliche Blutgruppen und Applikationsfehler [37-39].

Die Durchführung von Transfusionen kann insbesondere bei Patienten unter einer Behandlung mit C5-Inhibitoren problematisch sein und zu einer Eisenüberladung führen. Patienten ohne Behandlung mit C5-Inhibitoren weisen einen hohen Verlust an Eisen über den Urin auf (Hämoglobinurie), welches einer möglichen Eisenüberladung bei vermehrten EK-Transfusionen entgegenwirkt. Durch die Behandlung mit einem C5-Inhibitor kommt es allerdings zu einer Verlagerung von intravasaler hin zu extravasaler Hämolyse. Dadurch kann eine Eisenüberladung bei vermehrten Transfusionen begünstigt werden [84, 85]. Mit einer Eisenüberladung können Komplikationen einhergehen wie Herzmuskelschwäche und Herzrhythmusstörungen, Leberfunktionsstörungen und Insuffizienz der Nebenschilddrüse, Schilddrüse, Hirnanhangs- und Bauchspeicheldrüse [25, 40]. Um eine Eisenüberladung im Körper und nachfolgende Organschädigungen auszuschließen, muss bei häufigen Transfusionen regelmäßig der Eisenwert kontrolliert werden.

Auch aufgrund der Knappheit von Blutkonserven ist ein sorgfältiger und effizienter Umgang mit diesen notwendig, um Engpässen vorzubeugen. In diesem Rahmen wurde bereits 2019 das PBM-Konzept entwickelt, welches Einzelmaßnahmen für den Umgang mit Blutprodukten im Krankenhaus vorsieht [43].

Die Reduktion der Anzahl an Transfusionen verringert das Risiko des Patienten eine der zuvor genannten Komplikationen zu erleiden. Zudem wird hierdurch die Lebensqualität des Patienten gesteigert, da lange Behandlungszeiten vermieden werden [42]. Aufgrund dieser Faktoren stellt die Häufigkeit von Transfusionen in der DGHO-Leitlinie eine wesentliche Komponente der Bewertung des Therapieansprechens dar und die Vermeidung von Transfusionen wird als relevanter Therapieerfolg gewertet [20].

Allerdings sind selbst unter Therapie mit C5-Inhibitoren bis zu 36 % der PNH-Patienten u. a. aufgrund der mangelnden Kontrolle der extravasalen Hämolyse weiterhin auf die Gabe von Transfusionen angewiesen [24, 31, 32]. Expertenschätzungen gehen von einem Anteil von bis zu 85 % der Patienten aus, bei denen trotz Behandlung mit einem C5-Inhibitor weiterhin eine Anämie vorliegt [85]. Deshalb ist die Erweiterung des Therapiespektrums um Pegcetacoplan für nicht vorbehandelte PNH-Patienten von erheblicher Bedeutung, da die Reduktion der Anzahl an Transfusionen in der vorliegenden zu bewertenden Anwendungsgebietserweiterung der erwachsenen PNH-Patienten, die eine hämolytische Anämie haben und zuvor nicht mit einem Komplementinhibitor behandelt wurden, ein wesentliches Therapieziel darstellt.

Im Einklang dazu hat der G-BA in einem Beratungsgespräch nach § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) zu Pegcetacoplan am 28.05.2020 (Beratungsanforderung 2020-B-067) die langfristige Vermeidung von Transfusionen bei PNH-Patienten als grundsätzlich geeignet beurteilt [44]. Auch in vorangegangenen Verfahren zu Ravulizumab (PNH), Luspatercept (Myelodysplastisches Syndrom) und Betibeglogene Autotemcel (autologe CD34+ hämatopoetische Stammzellen) hat der G-BA die langfristige Transfusionsfreiheit als einen patientenrelevanten Endpunkt gewertet, da hierdurch das Auftreten einer Anämie vermieden und eine mögliche Eisenüberladung durch Transfusionen vorgebeugt werden kann [86-88].

Zusammenfassend ist die *Transfusionsfreiheit* in der PRINCE-Studie als patientenrelevanter Endpunkt zu bewerten.

### ***FACIT-Fatigue-Skala***

Die FACIT-Fatigue-Skala ist ein weitverbreiteter, patientenberichteter Fragebogen zur Erfassung des Einflusses von Fatigue auf alltägliche Aktivitäten des Patienten bei chronischen Erkrankungen [48].

#### *Operationalisierung*

In der PRINCE-Studie beurteilten die Studienteilnehmer die Fatigue und deren Auswirkungen rückblickend auf die letzte Woche anhand der FACIT-Fatigue-Skala (Version 4). Die FACIT-Fatigue-Skala wurde während der RCP zu Baseline (Woche 0) sowie in den Studienwochen 4, 8, 12, 16, 20 und 26 durch die Teilnehmer rückblickend für die letzten sieben Tage beantwortet (Tabelle 4-90). Dabei wurde der Fragebogen zur FACIT-Fatigue-Skala zu den Studienvisiten jeweils vor der Verabreichung des Studienmedikaments erhoben. An Tag 1 erfolgte die Erhebung zudem vor der Randomisierung [6].

Die Skala umfasst 13 Items. Auf einer 5-Punkte-Likert-Skala (0 = überhaupt nicht, 1 = ein wenig, 2 = mäßig, 3 = ziemlich, 4 = sehr stark) wird bewertet, wie sehr die Patienten aufgrund der Fatigue geschwächt sind und ob Schwierigkeiten bei der Ausübung alltäglicher Aktivitäten bestehen. Die einzelnen Bewertungen der 13 Items werden summiert. Die Skalenspannweite umfasst 0 bis 52 Punkte. Um sicherzustellen, dass eine höhere Punktzahl einer geringeren Morbidität entspricht, wurde vor der Berechnung der Gesamtpunktzahl das Vorzeichen der negativen Items (alle außer Item 5 und 7) umgedreht, indem die jeweilige Antwort um vier subtrahiert wurde. Die Summe der Items wurde anschließend mit dreizehn multipliziert und durch die Anzahl aller beantworteten Items dividiert [89].

Im vorliegenden Dossier werden die folgenden Auswertungen in der ITT-Population für die *FACIT-Fatigue-Skala* dargestellt:

- *Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores* von Baseline bis Woche 26
- *Zeit bis zur Verbesserung/Verschlechterung des FACIT-Fatigue-Scores* um eine MCID von  $\geq 8$  Punkten während der RCP (Baseline bis Woche 26)

### *Validierung*

Die FACIT-Fatigue-Skala (Version 4.0) ist ein Teilfragebogen der 47 Items umfassenden FACIT-Anämie-Skala, von denen 13 Items die Fatigue und deren Auswirkungen erfasst. Die FACIT-Fatigue-Skala wurde ursprünglich Mitte der 1990er Jahre entwickelt, um die Fatigue im Zusammenhang mit einer Anämie bei Krebspatienten zu erheben [89]. Seitdem findet die Skala auch in zahlreichen anderen Anwendungsgebieten, wie der PNH, Anwendung [63, 79, 90]. Die FACIT-Fatigue-Skala ist valide, wenn mindestens 50 % der Items vom Patienten beantwortet wurden [48]. Die Validität der FACIT-Fatigue-Skala bei PNH-Patienten ist belegt [63]. Die definierten Kriterien zur Beurteilung ermöglichen eine schnelle Erhebung und eine leichte Reproduzierbarkeit. Die FACIT-Fatigue-Skala steht in vielen verschiedenen Sprachen zur Verfügung, womit sichergestellt ist, dass die Erhebung einheitlich erfolgt [91]. Darüber hinaus wurde die FACIT-Fatigue-Skala vom G-BA im Verfahren zur Nutzenbewertung von Pegcetacoplan bei PNH-Patienten, die nach Behandlung mit einem C5-Inhibitor für mindestens drei Monate nach wie vor anämisch sind (Vorgangsnummer 2022-04-01-D-770), als geeignet bewertet, valide Messergebnisse in der Indikation zu erzielen [2].

Neben der *Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores* über die Zeit wird im vorliegenden Dossier die Zeit bestimmt, ab der es bei den Studienteilnehmern zu einer *Verschlechterung oder Verbesserung des FACIT-Fatigue-Scores* um acht oder mehr Punkte kam. Gemäß IQWiG-Methodenpapier 7.0 soll zur Beurteilung der klinischen Relevanz von Responderanalysen *post hoc* ein Responsekriterium von 15 % der Skalenspannweite gewählt werden. Im Fall der FACIT-Fatigue-Skala entspricht eine Skalenspannweite von 15 % einem Wert von acht Punkten. Somit bildet eine *Verschlechterung oder Verbesserung des FACIT-Fatigue-Scores* um acht oder mehr Punkte die für die Patienten spürbare Veränderung hinreichend sicher und somit valide ab [17].

### *Patientenrelevanz*

Über 80 % der PNH-Patienten berichten über Fatigue, die eine extreme Belastung für den Patienten darstellt [29]. Die Fatigue tritt u. a. infolge der Zerstörung von Erythrozyten und Freisetzung von Hämoglobin auf und kann unbehandelt zu einem Verlust der Selbstständigkeit, verminderter körperlicher Aktivität und funktionellem Abbau, z. B. zu kognitiven Einschränkungen („*Brain Fog*“), führen und stellt somit ein schwerwiegendes Symptom der PNH dar [45, 46]. Zudem können sich diese PNH-Symptome negativ auf das berufliche Leben der Betroffenen auswirken [46].

Auch unter Behandlung mit C5-Inhibitoren werden die PNH-Symptome teilweise nur unzureichend verbessert, sodass etwa 78 % der Patienten weiterhin an einer Fatigue leiden [46, 47, 70, 71]. Die medikamentös therapierten Patienten wiesen zwar einen verbesserten FACIT-Fatigue-Score auf [34, 47, 79, 92], allerdings liegt der FACIT-Fatigue-Score mit rund 35 Punkten weiterhin deutlich unter dem durchschnittlichen Wert von 43 Punkten der Allgemeinbevölkerung [72].

Deshalb ist die Erweiterung des Therapiespektrums um Pegcetacoplan für nicht vorbehandelte PNH-Patienten von erheblicher Bedeutung, da die Verminderung der *Fatigue* in der vorliegenden zu bewertenden Anwendungsgebietserweiterung der erwachsenen PNH-Patienten, die eine hämolytische Anämie haben und zuvor nicht mit einem Komplementinhibitor behandelt wurden, ein wesentliches Therapieziel darstellt und somit als patientenrelevanter Endpunkt zu bewerten ist.

Der G-BA hat bereits in früheren Nutzenbewertungsverfahren zur PNH die *Fatigue*, erhoben anhand der FACIT-Fatigue-Skala, als patientenrelevanten Endpunkt beurteilt [2, 86]. Dieses Vorgehen wurde seitens des G-BA im Beratungsgespräch nach § 8 AM-NutzenV für Pegcetacoplan bestätigt und die *Fatigue*, erhoben anhand der FACIT-Fatigue-Skala, als patientenrelevanter Endpunkt zur Erfassung der Morbidität eingestuft (Beratungsanforderung 2020-B-067) [44].

### ***EORTC QLQ-C30 Symptomskalen***

Bei dem EORTC QLQ-C30 handelt es sich um ein mehrdimensionales Instrument aus 30 Einzelfragen, aus denen Symptom- und Funktionsskalen sowie der allgemeine Gesundheitszustand abgeleitet werden, um die Nutzendimensionen *Gesundheitsbezogene Lebensqualität* und *Morbidität* von Studienteilnehmern erfassen zu können. Während Symptomskalen zur Beschreibung von Symptomen der Morbidität zugeordnet werden, ermöglichen der Allgemeine Gesundheitszustand und die Funktionsskalen die Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Bei den Fragen handelt es sich sowohl um Multi-Item-Skalen als auch um Einzel-Items, die die Studienteilnehmer rückblickend für die letzte Woche beantworten [93].

### ***Operationalisierung***

Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen (Version 3) wurde während der RCP zu Baseline (Woche 0) sowie in den Studienwochen 4, 8, 12, 16, 20 und 26 durch die Teilnehmer rückblickend für die letzte Woche bewertet (Tabelle 4-90). Dabei wurde der EORTC QLQ-C30 Fragebogen zu den Studienvisiten jeweils vor der Verabreichung des Studienmedikaments erhoben. An Tag 1 erfolgte die Erhebung zudem vor der Randomisierung [6]. Die der Morbidität zugerechneten EORTC QLQ-C30 Symptomskalen umfassen die drei Multi-Item-Skalen *Schmerz*, *Fatigue* sowie *Übelkeit und Erbrechen*. Einzel-Items umfassen *Dyspnoe*, *Insomnie*, *Appetitlosigkeit*, *Obstipation*, *Diarrhö* und die vom Patienten wahrgenommene *Finanzielle Belastung*. Die Fragen werden auf einer 4-Punkte-Likert-Skala von eins (überhaupt nicht) bis vier (sehr) vom Patienten beurteilt. Auf Basis dieser Rohwerte erfolgt eine lineare Transformation. Folglich hat jede Skala einen Bereich von 0 bis 100 Punkten. Ein höherer Wert der Symptomskalen bzw. Einzelitems spiegelt einen höheren Grad an Symptomen oder Problemen wider [93].



Im vorliegenden Dossier werden die folgenden Auswertungen in der ITT-Population für jede Symptomskala des EORTC QLQ-C30 dargestellt:

- *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores* von Baseline bis Woche 26
- *Zeit bis zur Verbesserung/Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores* um eine MCID von  $\geq 10$  Punkten während der RCP (Baseline bis Woche 26)

#### *Validierung*

Der EORTC QLQ-C30 ist ein weitverbreitet eingesetzter und in verschiedenen Sprachen validierter Fragebogen zur Erhebung des allgemeinen Gesundheitszustandes [94, 95]. Der Patientenfragebogen wird primär zur Einschätzung der Lebensqualität und Symptomlast von Krebspatienten verwendet [93]. Auch bei PNH-Patienten sind das Funktionsniveau und die Lebensqualität eingeschränkt. Die für die PNH charakteristischen Symptome Fatigue, Schmerzen und Dyspnoe [29] werden darüber hinaus explizit durch den EORTC QLQ-C30 abgefragt. Entsprechend konnte in einer Befragung von PNH-Patienten und Fachärzten gezeigt werden, dass die meisten Items des EORTC QLQ-C30 mit den von den Patienten als relevant bewerteten krankheitsspezifischen Aspekten der PNH übereinstimmen [96]. Darüber hinaus wurde der EORTC QLQ-C30 als Instrument zur Erhebung der Nutzendimensionen *Morbidität* und *Gesundheitsbezogene Lebensqualität* bei PNH-Patienten in einem vorausgegangenen Nutzenbewertungsverfahren durch den G-BA als ausreichend geeignet eingeschätzt [86]. Daher scheint der EORTC QLQ-C30 zur Bewertung des Funktionsniveaus, der Symptomatik und der Lebensqualität von PNH-Patienten valide.

In der Fachliteratur wird für Responderanalysen eine MCID von mindestens zehn Punkten als klinisch relevant angesehen [51-53]. Diese MCID wird vom G-BA zur Bewertung eines klinisch relevanten Unterschieds in Nutzenbewertungsverfahren akzeptiert [56].

#### *Patientenrelevanz*

Krankheitssymptome werden von Patienten direkt wahrgenommen und belasten den Patienten. Die PNH ist charakterisiert durch Symptome wie Anämie, Fatigue und Dyspnoe sowie durch thrombotische Ereignisse und Blutungsanzeichen [20]. Auch unter Therapie mit C5-Inhibitoren weist ein Großteil der Patienten weiterhin diese PNH-assoziierten Symptome auf (vgl. Modul 3 B, Abschnitt 3.2.1) [47, 50]. Die EORTC QLQ-C30 Symptomskalen bzw. Einzelitems dienen der Bewertung der Symptomatik aus Sicht des Patienten. Damit gibt die Erhebung der EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Auskunft über die Veränderung des Gesundheitszustandes und ist somit patientenrelevant.

Für Pegcetacoplan hat am 28.05.2020 ein Beratungsgespräch nach § 8 AM-NutzenV mit dem G-BA stattgefunden (Beratungsanforderung 2020-B-067) [44]. Dort beurteilte der G-BA den *EORTC QLQ-C30* im vorliegenden Anwendungsgebiet als grundsätzlich geeignet.

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Nutzendimension *Gesundheitsbezogene Lebensqualität* wird in der PRINCE-Studie anhand des *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* sowie der *LASA-Skala* erhoben.

### *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen*

#### *Operationalisierung*

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der PRINCE-Studie mittels des Allgemeinen Gesundheitszustand und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 (Version 3.0) ermittelt. Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen (Version 3) wurde während der RCP u Baseline (Woche 0) sowie in den Studienwochen 4, 8, 12, 16, 20 und 26 durch die Teilnehmer rückblickend für die letzte Woche bewertet (Tabelle 4-90). Dabei wurde der EORTC QLQ-C30 Fragebogen zu den Studienvisiten jeweils vor der Verabreichung des Studienmedikaments erhoben. An Tag 1 erfolgte die Erhebung zudem vor der Randomisierung [6]. Die fünf Funktionsskalen umfassen die *Physische Funktion*, *Rollenfunktion*, *Emotionale Funktion*, *Kognitive Funktion* und *Soziale Funktion*. Die Fragen zu den Funktionsskalen werden auf Basis einer 4-Punkte-Likert-Skala von eins (überhaupt nicht) bis vier (sehr) bewertet. Der Allgemeine Gesundheitszustand wird anhand von zwei Fragen zur allgemeinen Gesundheit und zur Lebensqualität auf Basis einer siebenstufigen Skala von eins (sehr schlecht) bis sieben (ausgezeichnet) erfasst. Auf Basis dieser Rohwerte erfolgt eine lineare Transformation. Folglich hat jede Skala einen Bereich von 0 bis 100 Punkten. Höhere Werte der Funktionsskalen und des globalen Gesundheitsstatus und der Lebensqualität repräsentieren eine bessere Funktionalität bzw. einen besseren Gesundheitsstatus und eine bessere Lebensqualität [93].

Im vorliegenden Dossier werden die folgenden Auswertungen in der ITT-Population für den Allgemeinen Gesundheitszustand und jede Funktionsskala des EORTC QLQ-C30 dargestellt:

- *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Scores* von Baseline bis Woche 26
- *Zeit bis zur Verbesserung/Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Scores* um eine MCID von  $\geq 10$  Punkten während der RCP (Baseline bis Woche 26)

#### *Validierung*

Die Validität des Erhebungsinstruments EORTC QLQ-C30 sowie die Bewertung der klinisch relevanten Schwellenwerte bei Responderanalysen ist im Abschnitt Morbidität für die Erhebung der EORTC QLQ-C30 Symptomskalen dargestellt und gelten ebenso für den *Allgemeinen Gesundheitszustand* und die *Funktionsskalen* des EORTC QLQ-C30.

### *Patientenrelevanz*

Die Lebensqualität von PNH-Patienten wird weitreichend durch die Komplikationen des Krankheitsverlaufs wie starke Fatigue und durch die erforderlichen Therapiemaßnahmen (z. B. Transfusionsabhängigkeit) beeinträchtigt [29, 62]. Durch diese Komplikationen werden PNH-Patienten stark in ihren Fähigkeiten eingeschränkt normalen Alltagsaktivitäten nachzugehen [63]. Da die gesundheitsbezogene Lebensqualität das körperliche und psychische Wohlbefinden von Patienten im Krankheitskontext widerspiegelt, ist sie ein wichtiger patientenrelevanter Endpunkt. Gemäß IQWiG sowie der AM-NutzenV ist die Erhebung der Lebensqualität ein unbestreitbarer patientenrelevanter Endpunkt einer klinischen Untersuchung [17, 75]. Daher sind der *Allgemeine Gesundheitszustand* und die *Funktionskalen* des EORTC QLQ-C30 im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevant anzusehen.

Für Pegcetacoplan hat am 28.05.2020 ein Beratungsgespräch nach § 8 AM-NutzenV mit dem G-BA stattgefunden (Beratungsanforderung 2020-B-067) [44]. Dort wurde der EORTC QLQ-C30 zur Erhebung der Nutzendimension *Gesundheitsbezogene Lebensqualität* im vorliegenden Anwendungsgebiet als grundsätzlich geeignet beurteilt.

### *LASA-Skala*

#### *Operationalisierung*

In der PRINCE-Studie beurteilten die Patienten anhand der LASA-Skala die drei Items *Aktivitätslevel*, *Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen* und *Generelle Lebensqualität* rückblickend für die letzte Woche. Die LASA-Skala wurde während der RCP zu Baseline (Woche 0) sowie in den Studienwochen 4, 8, 12, 16, 20 und 26 erhoben (Tabelle 4-90). Dabei wurde die LASA-Skala zu den Studienvisiten jeweils vor der Verabreichung des Studienmedikaments erhoben. An Tag 1 erfolgte die Erhebung zudem vor der Randomisierung [6]. Die Bewertung dieser drei Items erfolgt jeweils auf einer Skala von 0 bis 100, wobei ein höherer Wert ein höheres wahrgenommenes Funktionsniveau widerspiegelt.

Im vorliegenden Dossier werden für den Gesamtscore und jede Subskala der LASA-Skala die folgenden Auswertungen in der ITT-Population dargestellt:

- *Veränderung des LASA-Scores* von Baseline bis Woche 26
- *Zeit bis zur Verbesserung/Verschlechterung des LASA-Scores* um  $\geq 15\%$  der Skalenspannweite (Gesamtscore:  $\geq 45$  Punkte, Subskala:  $\geq 15$  Punkte) während der RCP (Baseline bis Woche 26)

### *Validierung*

Bei der LASA-Skala handelt es sich um einen Patientenfragebogen und damit um eine subjektive Methode zur Erfassung der Lebensqualität bei PNH. Die LASA-Skala ist ein generisches Instrument für die Erhebung der Lebensqualität und wird in einer Vielzahl von Indikationen zur Patientenbefragung eingesetzt [97-101]. Dabei konnte die Validität des Fragebogens bereits gezeigt werden [100]. Entsprechend hat der G-BA im Verfahren zur Nutzenbewertung von Pegcetacoplan bei PNH-Patienten, die nach Behandlung mit einem C5-Inhibitor für mindestens drei Monate nach wie vor anämisch sind (Vorgangsnummer 2022-04-01-D-770) die Einzelskalen der LASA-Skala zur Erhebung von Lebensqualitätsdaten in der Indikation als geeignet bewertet, valide Messergebnisse zu erzielen [2].

Gemäß IQWiG-Methodenpapier 7.0 kann zur Beurteilung der klinischen Relevanz von *post hoc* Responderanalysen ein Responsekriterium von 15 % der Skalenspannweite gewählt werden. Dieses Kriterium bildet die für die Patienten spürbare Veränderungen hinreichend sicher und somit valide ab [17].

### *Patientenrelevanz*

Die LASA-Skala liefert Ergebnisse zur Beurteilung der patientenrelevanten gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die Verbesserung des Aktivitätslevels, der Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen sowie die generelle Verbesserung der Lebensqualität stellen gemäß § 2 Absatz 3 der AM-NutzenV patientenrelevante Parameter der Lebensqualität dar [75].

### **Sicherheit**

Alle Arzneimittel können neben erwünschten auch unerwünschte Nebenwirkungen im menschlichen Körper bewirken. Die Bedeutung unerwünschter Arzneimittelwirkungen ist abhängig von ihrer Schwere, Häufigkeit und Reversibilität.

### *Operationalisierung*

Unerwünschte Ereignisse wurden in der PRINCE-Studie von der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung (*informed consent form*, ICF) bis zum Abschluss von Visite 15 (für Studienteilnehmer, die in die *OLE-Studie* übergehen) oder bis zum Abschluss der Nachbeobachtung (Visite 18 für Teilnehmer, die nicht übergehen) erfasst (Tabelle 4-90) [6]. Aufgrund der COVID-19-Pandemie verzögerte sich die Aufnahme einiger Teilnehmer in die *OLE-Studie*. Aus diesem Grund wurde nach der *RCP* eine *post-RCP* Periode eingefügt, in der die Patienten weiterhin die ihnen zugewiesenen Behandlung (Pegcetacoplan oder SoC) erhielten. Die *post-RCP* konnte bis Woche 62 andauern.

Daten zur Sicherheit wurden während der *RCP* durch den Studienteilnehmer berichtet oder wurden während der Studienvisiten durch den Prüfarzt abgefragt. Anschließend wurden die Unerwünschten Ereignisse durch den Prüfarzt kodiert und im eCRF dokumentiert. Die Kodierung erfolgte gemäß *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) (Version 23.0) nach *SOC* und bevorzugtem Begriff *PT*. Darüber hinaus wurden die Unerwünschten Ereignisse nach ihrem Schweregrad in *mild*, *moderat* und *schwer* eingeteilt.

Im vorliegenden Dossier werden die folgenden Auswertungen für alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Pegcetacoplan) erhielten sowie alle Teilnehmer, die auf den Kontrollarm randomisiert wurden (SoC ohne Komplementinhibitoren) (Safety-Population) für die RCP dargestellt:

#### *Gesamtraten der UE*

- *Jegliche UE*
- *Milde, Moderate und Schwere UE*
- *SUE*
- *UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten*
- *UE, die zum Tod führten*

#### *Gesamtraten ohne krankheitsbezogene UE*

- *Jegliche UE*
- *Schwere UE*
- *SUE*

#### *Detailldarstellung der UE nach SOC und PT*

- *Jegliche UE nach SOC und PT mit einer Inzidenz von  $\geq 10\%$  in mindestens einem Studienarm*
- *Schwere UE nach SOC und PT mit einer Inzidenz von  $\geq 5\%$  in mindestens einem Studienarm*
- *SUE nach SOC und PT mit einer Inzidenz von  $\geq 5\%$  in mindestens einem Studienarm*
- *UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten nach SOC und PT (keine Einschränkung; deskriptiv)*
- *UE, die zum Tod führten nach SOC und PT (keine Einschränkung; deskriptiv)*

#### *UE von besonderem Interesse*

- *Jegliche UE von besonderem Interesse*
- *Milde, Moderate, Schwere UE von besonderem Interesse*
- *Schwerwiegende UE von besonderem Interesse*

#### *Weitere UE*

- *Anzahl an thrombotischen und kardiovaskulären Ereignissen*
- *Anzahl an Patienten mit Hospitalisierungen*
- *Anzahl an Durchbruchhämolyisen*

Darüber hinaus werden die Endpunkte zur Sicherheit in einer Sensitivitätsanalyse für die gesamte Studiendauer (*RCP + post-RCP + Safety Follow-Up*) dargestellt (siehe Abschnitt 4.2.5.4).

Als *Unerwünschtes Ereignis* wird das Auftreten von jeglichen unerwünschten, medizinischen Ereignissen definiert, die bei einer klinischen Prüfung nach Verabreichung eines Arzneimittels auftreten, aber nicht unbedingt durch die Behandlung induziert werden (*Treatment Emergent Adverse Event*, TEAE).

Eine Einschränkung auf *Unerwünschte Ereignisse, die in kausalem Zusammenhang mit dem Prüfpräparat stehen*, wird im Rahmen dieses Dossiers nicht vorgenommen, da es sich dabei um eine subjektive und somit potenziell verzerrte Einschätzung der behandelnden Person handelt.

Sämtliche Unerwünschte Ereignisse, inklusive abnorme klinische Laborwerte, wurden darüber hinaus nach ihrem Schweregrad klassifiziert:

- *Mild*: milde oder transiente Symptome, die keine Intervention oder Behandlung erfordern; oder Aktivitäten des täglichen Lebens einschränken (z. B. Schlaflosigkeit oder leichte Kopfschmerzen)
- *Moderat*: Ereignis, durch das die Aktivitäten des täglichen Lebens eingeschränkt werden; oder das eine Intervention oder Behandlung erfordert (z. B. febrile Erkrankung, die eine orale Medikation erfordert)
- *Schwer*: medizinisch signifikante Symptome, die die normalen Aktivitäten des täglichen Lebens verhindern; oder die eine Hospitalisierung oder invasive Intervention erforderlich machen (z. B. Anämien, die eine Bluttransfusion erfordern)

*SUE* sind Ereignisse, die tödlich oder lebensbedrohlich sind, eine stationäre Behandlung oder Verlängerung der stationären Behandlung erforderlich machen, zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität führen, einer kongenitalen Anomalie bzw. einem Geburtsfehler entsprechen oder zu anderen medizinisch wichtigen *SUE* gehören.

*UE, die zum Studienabbruch führten*, sind Unerwünschte Ereignisse aufgrund derer Patienten nicht weiter an der Studie teilnahmen.

Im Studienprotokoll der PRINCE-Studie wurde für die folgenden Unerwünschten Ereignisse eine gesonderte Auswertung prädefiniert, sodass sie im Rahmen des vorliegenden Dossiers als *UE von besonderem Interesse* dargestellt werden:

- *Reaktionen an der Injektionsstelle* (definiert als UE an der Injektionsstelle oder im Zusammenhang mit der Verwendung der Pumpe, die vom Prüfarzt als klinisch relevant eingestuft wurden)
- *Jegliche Infektionen (inkl. Sepsis)* (definiert anhand der *SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen*)

- *Hypersensitivität* (definiert anhand der standardisierten MedDRA-Abfrage (*Standardised MedDRA Query* (SMQ)) Hypersensitivität)

In einer Zusatzanalyse werden Gesamtraten der *Unerwünschten Ereignisse* berichtet, in die *krankheitsbezogene UE* nicht eingehen, um den Einfluss auf potenzielle Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen aufgrund der Erkrankung auszuschließen. Zu den *krankheitsbezogenen UE* in der PRINCE-Studie zählen die folgenden PTs:

- *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*: Anämie, Knochenmarksversagen, Febrile Neutropenie, Hämolyse, Lymphopenie, Neutropenie, Panzytopenie, Thrombozytopenie
- *Herzerkrankungen*: Bradykardie, Tachykardie
- *Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths*: Tinnitus
- *Augenerkrankungen*: Bindehautblutung, Augenentzündung, Augenschmerzen, Augenlidödem, Augenlidverdickung
- *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*: Abdominalschmerz, Schmerzen im Oberbauch, Diarrhö, Dyspepsie, Übelkeit, Erbrechen
- *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*: Brustkorbschmerz, Fatigue, Entzündung, Unwohlsein, Ödem, peripheres Ödem, periphere Schwellung
- *Leber- und Gallenerkrankungen*: Cholelithiasis
- *Untersuchungen*: Alaninaminotransferase erhöht, Kreatinphosphokinase im Blut erhöht, Kreatinin im Blut erhöht, Fibrinogen im Blut, Gamma-Glutamyltransferase erhöht, Ferritin im Serum erhöht
- *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen*: Eisenmangel
- *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen*: Arthralgie, Rückenschmerzen, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Myalgie, Nackenschmerzen, Schmerz in einer Extremität
- *Erkrankungen des Nervensystems*: Schwindelgefühl, Kopfschmerz, Migräne, Somnolenz, Spannungskopfschmerz
- *Psychiatrische Erkrankungen*: Angst
- *Erkrankungen der Nieren und Harnwege*: Akute Nierenschädigung, Cholurie, Hämoglobinurie, Nierenfunktionsbeeinträchtigung
- *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*: Husten, Dyspnoe, Epistaxis, Schmerzen im Oropharynx, Respiratorische Insuffizienz
- *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes*: Petechien
- *Gefäßerkrankungen*: Hypertonie

Für Pegcetacoplan hat am 28.05.2020 ein Beratungsgespräch nach § 8 AM-NutzenV mit dem G-BA stattgefunden (Beratungsanforderung 2020-B-067) [44]. Im Rahmen dieses Beratungsgesprächs hat der G-BA Thrombosen, kardiovaskuläre Ereignisse sowie Hospitalisierungen als patientenrelevante Endpunkte adressiert. Diese Endpunkte wurden in der PRINCE-Studie im Rahmen der Sicherheit erhoben und werden im vorliegenden Dossier in Abschnitt 4.3.1.3.1.3 dargestellt.

Die Anzahl an thrombotischen Ereignissen wurde in der PRINCE-Studie im Rahmen der Sicherheitsanalysen erhoben [6]. Dafür wurden *Unerwünschte Ereignisse*, die eine Kodierung des *High Level Group Term* (HLGT) Embolie und Thrombose gemäß MedDRA hatten, ausgewertet.

Die Anzahl an kardiovaskulären Ereignissen wurde in der PRINCE-Studie *post hoc* anhand der Sicherheitsanalysen ausgewertet [9]. Dafür wurde die Anzahl an kardiovaskulären Ereignissen anhand des Kombinationsendpunktes *Major Adverse Cardiac Events* (MACE)-3 bewertet. Der Kombinationsendpunkt umfasst Todesfälle aufgrund von kardiovaskulären Ereignissen (inkl. Todesfälle unbekannter Ursache), nicht-tödliche Myokardinfarkte (einschließlich stiller Myokardinfarkte) sowie nicht-tödliche Schlaganfälle.

Zusätzlich wird die *Anzahl an Patienten mit Hospitalisierungen* dargestellt. Die *Anzahl an Patienten mit Hospitalisierungen* wurde in der PRINCE-Studie *post hoc* anhand der Sicherheitsanalysen ausgewertet [9]. Dabei wird eine Hospitalisierung als ein ungeplanter Aufenthalt im Krankenhaus definiert. Die Hospitalisierung oder Verlängerung der Hospitalisierung ist ein Charakteristikum der *Schweren UE*, das bei der Erhebung der *Unerwünschten Ereignisse* für jeden Patienten im eCRF erfasst wurde.

Darüber hinaus wird die *Anzahl der Durchbruchhämolyysen* im Dossier berichtet. Die *Anzahl an Durchbruchhämolyysen* wurde in der PRINCE-Studie im Rahmen der Sicherheitsanalysen erhoben [6]. Dafür wurden *Unerwünschte Ereignisse*, die eine Kodierung des SMQ Hämolytische Erkrankungen gemäß MedDRA hatten, ausgewertet.

#### *Validität*

Alle *Unerwünschten Ereignisse*, die ab der ersten Verabreichung der Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Verabreichung der Medikation auftraten, wurden vom Prüfarzt erfasst und im eCRF dokumentiert. Mittels MedDRA (Version 23.0) wurden alle *Unerwünschten Ereignisse* in *SOC* und *PT* kodiert. Darüber hinaus wurden *Unerwünschte Ereignisse* nach Schweregrad in die Kategorien *Mild*, *Moderat* und *Schwer* klassifiziert. *UE von besonderem Interesse* wurden, wenn möglich, nach standardisierten MedDRA-Abfragen (SMQ) oder aus hieraus abgeleiteten Suchlisten, die im SAP transparent beschrieben sind, erhoben. Ein unabhängiges DMC überprüfte regelmäßig die Sicherheitsdaten [6]. Die Erfassung der *Unerwünschten Ereignisse* und deren Schweregrade in der für die Bewertung relevanten Studie erfolgte gemäß internationalem Standard und ist somit valide.



### *Patientenrelevanz*

Die Beurteilung der Sicherheit eines Medikamentes ist ein grundlegender Bestandteil der Nutzenbewertung [75]. Zudem ist das Auftreten von *Unerwünschten Ereignissen* und *SUE* per se als patientenrelevant anzusehen. Für Pegcetacoplan hat am 28.05.2020 ein Beratungsgespräch nach § 8 AM-NutzenV mit dem G-BA stattgefunden (Beratungsanforderung 2020-B-067). Dort wurden Nebenwirkungen als patientenrelevant eingestuft [44].

### **Analysepopulationen**

Die im Dossier dargestellten Analysen basieren auf den folgenden Analysepopulationen:

- Die ITT-Population umfasst alle Studienteilnehmer, die randomisiert wurden. Diese werden in Analysen für die zugeteilte randomisierte Behandlungsgruppe ausgewertet. Die ITT-Population wird für alle Wirksamkeits- und Lebensqualitätsanalysen in der *RCP* verwendet.
- Die *ITT-Escape* Population umfasst alle Studienteilnehmer der ITT-Population, die auf den Kontrollarm (SoC ohne Komplementinhibitoren) randomisiert wurden und auf den Pegcetacoplan-Arm wechselten und mindestens eine Dosis Pegcetacoplan erhielten. Diese Population wird für eine deskriptive, einarmige Darstellung der Wirksamkeits- und Lebensqualitätsanalysen der *Escape*-Patienten in der *RCP* herangezogen.
- Die Safety-Population umfasst alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Pegcetacoplan) erhielten sowie alle Teilnehmer, die auf den Kontrollarm randomisiert wurden. Unerwünschte Ereignisse, die bei Teilnehmern des Kontrollarms nach dem Wechsel zum Pegcetacoplan-Arm (*Escape*-Patienten) auftraten, wurden für die vergleichenden Analysen nicht berücksichtigt. Die Safety-Population wird für alle Sicherheitsanalysen verwendet.
- Die *Safety-Escape* Population umfasst alle Studienteilnehmer, die auf den Kontrollarm randomisiert wurden (SoC ohne Komplementinhibitoren) und die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Pegcetacoplan) erhielten. Für diese Population erfolgt eine deskriptive, einarmige Darstellung der Sicherheitsanalysen für die Zeit nach dem Wechsel auf die Pegcetacoplan-Behandlung (*Escape*-Visiten).

### **Analyseansatz**

Für die im Dossier dargestellten Analysen wird der im SAP prädefinierte *While on Treatment Approach* herangezogen [7]. Das bedeutet, dass Daten von Studienteilnehmer nach Eintreten eines der folgenden im SAP präspezifizierten Ereignisse nicht mehr für die Analysen berücksichtigt werden:

- nach Erhalt einer Transfusion,
- nach *Escape* vom Kontrollarm auf den Behandlungsarm (Pegcetacoplan),
- nach Abbruch der Studienmedikation,
- nach Abbruch der Studie,
- nach *Lost-to-Follow-Up*.

Dieser Ansatz wurde gewählt, da in der PRINCE-Studie Studienteilnehmer des Kontrollarms, deren Hb-Wert um  $\geq 2$  g/dl unter ihren Baseline-Wert absank oder bei denen ein thrombotisches Ereignis als Folge der PNH auftrat, die Möglichkeit hatten, frühzeitig auf den Pegcetacoplan-Arm zu wechseln (*Escape*). Insgesamt wechselten 61,1 % der Studienteilnehmer im Verlauf der 26-wöchigen RCP vom Kontrollarm auf den Pegcetacoplan-Arm. Aufgrund dieses hohen Anteils an *Escape*-Patienten würde eine weitere Berücksichtigung der Daten nach *Escape* auf den Pegcetacoplan-Arm (*Treatment Policy Approach*) zu einer deutlichen Verzerrung der Effektunterschiede zwischen den Behandlungsarmen führen. Darüber hinaus steht eine spontane Verbesserung der Werte, wie sie für Patienten nach Wechsel vom Kontrollarm auf den Pegcetacoplan-Arm zu erwarten ist, nicht in Einklang mit der Versorgungsrealität. So ist bei Patienten, die mit der Standardtherapie (ohne Komplementinhibitoren) behandelt werden, nicht von einer Verbesserung, sondern von einer Stabilisierung ihrer Werte auszugehen bzw. davon, dass nach einer Verschlechterung ihrer Werte durch die Fortsetzung der Standardtherapie (ohne Komplementinhibitoren) keine Verbesserung herbeigeführt werden kann. Somit stellt der *While on Treatment Approach* im Hinblick auf das Studiendesign der PRINCE-Studie aus Sicht der Swedish Orphan Biovitrum GmbH den adäquaten Analyseansatz dar.

Darüber hinaus wird eine Sensitivitätsanalyse mittels *Treatment Policy Approach* durchgeführt (Abschnitt 4.2.5.4).

### **Statistische Methodik**

Wenn nicht anders spezifiziert, gelten die folgenden Erläuterungen zu den eingesetzten statistischen Methoden.

#### ***Allgemeine Methoden***

Alle statistischen Tests wurden mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5 % durchgeführt.

Die in den Tabellen angegebenen Prozentsätze wurden auf eine Dezimalstelle gerundet und summieren sich daher möglicherweise nicht immer auf 100 %.

### ***Kontinuierliche Endpunkte***

Kontinuierliche Endpunkte und Zählraten werden im vorliegenden Dossier mittels der folgenden deskriptiven Statistik beschrieben: n, Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, Median und Maximum. Die beobachteten Daten werden pro Behandlungsgruppe für jede verfügbare Visite während der *RCP* basierend auf der Anzahl der beobachteten Werte, dem Mittelwert, der Standardabweichung und dem Median dargestellt. Diese deskriptive Darstellung wird für Veränderungen gegenüber der Baseline wiederholt, wobei auch die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' *g*) mit dem assoziierten 95 %-Konfidenzintervall (KI) berechnet wird.

Zusätzlich werden Diagramme der Zeitverläufe (mittlere Veränderungen gegenüber Baseline mit Standardabweichung pro Behandlungsgruppe für jede Studiensite) dargestellt.

Entsprechend dem *a priori* im SAP definierten Analyseansatz wird eine Kovarianzanalyse (*Analysis of Covariance*, ANCOVA)-Modell zur Schätzung der Differenz zwischen den Behandlungsarmen herangezogen. Für das ANCOVA-Modell wird für jede Visite nach Baseline der *Last Observation Carried Forward* (LOCF) Ansatz für fehlende oder zensierte Daten (entsprechend des *While on Treatment Approaches*) verwendet. Diese Modelle umfassen die Behandlung und den Stratifizierungsfaktor als feste Effekte sowie den Baseline-Wert der Variablen als Kovariate.

Anhand der ANCOVA-Modelle werden Veränderungen gegenüber der Baseline pro Behandlungsgruppe als Anzahl der Beobachtungen, Anzahl der imputierten Beobachtungen, LS-Mean, zweiseitige 95 %-KIs und zugehörige p-Werte dargestellt.

Supportiv erfolgt für patientenrelevante Endpunkte eine deskriptive, einarmige Darstellung für *Escape*-Patienten zu den *Escape*-Visiten. Zusätzlich werden für die Gruppe der *Escape*-Patienten Diagramme der Zeitverläufe (mittlere Veränderungen gegenüber Baseline mit Standardabweichung) dargestellt.

### ***Binäre Endpunkte***

Kategoriale Daten werden unter Angabe der Anzahl an Ereignissen und des Prozentsatzes (%) zusammengefasst. Für die Prozentsätze werden 95 %ige Clopper-Pearson-Konfidenzintervalle angegeben.

Binäre Endpunkte werden als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt. Entsprechend des *While on Treatment Approaches* wird das Eintreten eines der zuvor genannten präspezifizierten Ereignisse als Non-Response betrachtet. Das Relative Risiko (RR), *Odds Ratio* (OR) und die Risikodifferenz (RD) werden mittels exaktem Test nach Fisher berechnet. Der exakte Test nach Fisher wird im vorliegenden Dossier anstelle des im Studienprotokoll prädefinierten stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Tests verwendet, da der Cochran-Mantel-Haenszel-Test bei niedrigen Patienten- und Ereignishäufigkeiten keine validen Ergebnisse liefern kann.

Das zweiseitige 95 %-KI wird für das RR und OR mittels Wald-Test berechnet, während für das zweiseitige 95 %-KI des RD nach Newcombe berechnet wurde. Wenn kein RR oder OR

berechnet werden konnte, werden die entsprechenden Schätzungen als fehlend eingestuft. Es wird keine weitere Imputation (z. B. Nullzellenkorrektur) vorgenommen, da dies zu einer Verzerrung aufgrund der vorliegenden Randomisierung im Verhältnis 2:1 führen könnte.

### ***Ereigniszeitanalysen***

Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen wird mittels Kaplan-Meier-Analyse untersucht.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses und die 95 %-Konfidenzintervalle werden zusammen mit der Anzahl der Patienten sowie der Anzahl und dem Prozentsatz der Ereignisse dargestellt. Kaplan-Meier-Kurven werden ebenfalls dargestellt. Entsprechend des *While on Treatment Approaches* erfolgt eine Zensierung der Daten nach Eintreten der zuvor genannten präspezifizierten Ereignisse.

Die HR werden zusammen mit den entsprechenden 95 %-Konfidenzintervallen und dem p-Wert für den Behandlungseffekt Grundlage eines Cox-Regressionsmodells und unter Einbeziehung der Behandlung und des Stratifikationsfaktors in das Modell dargestellt.

### ***Expositionsadjustierte Inzidenzraten***

Für die Endpunkte zur Sicherheit werden die Anzahl an Studienteilnehmern mit mindestens einem Ereignis sowie die expositionsadjustierte Inzidenzrate (berechnet auf ein Jahr) pro Behandlungsgruppe zusammen mit dem Rate Ratio inkl. 95 %-Konfidenzintervall und p-Wert für die Safety-Population während der *RCP* dargestellt. Die Effektmaße werden anhand eines negativen binomialen Regressionsmodells mit der beobachteten individuellen Dauer des Behandlungszeitraums als Korrekturgröße berechnet. Stratifikationsfaktoren werden nicht berücksichtigt, um die Konvergenz des Modelles zu gewährleisten.

Supportiv erfolgt für *Escape*-Patienten eine deskriptive, einarmige Darstellung für die Zeit nach dem Wechsel auf die Pegcetacoplan-Behandlung (*Escape*-Visiten).

Darüber hinaus werden für alle Sicherheitsendpunkte Sensitivitätsanalysen durchgeführt, die die gesamte Studiendauer (*RCP* + *post-RCP* + *Safety Follow-Up*) berücksichtigen (siehe Abschnitt 4.2.5.4).

### ***Auswerteziträume***

Die zur Bewertung des Zusatznutzens von Pegcetacoplan in der Indikationserweiterung herangezogene PRINCE-Studie wird für die Auswertung im vorliegenden Dossier in die folgenden Behandlungsphasen unterteilt:

- Die 26-wöchige *RCP* (Tag 1 bis Woche 26), in der die Teilnehmer entsprechend ihrer Randomisierung an Tag 1 entweder mit Pegcetacoplan (Behandlungsarm) oder mit dem Therapiestandard (ohne Komplementinhibitoren) (Kontrollarm) behandelt wurden.
- Die *Escape*-Periode während der *RCP* für Teilnehmer des Kontrollarms, die auf den Pegcetacoplan-Arm wechselten (erste *Escape*-Visite bis Behandlungsende (*End of Treatment*, EOT)).

- Die achtwöchige *Safety Follow-Up-Phase* erfolgte für alle Studienteilnehmer, die die 26-wöchige *RCP* abgeschlossen hatten und nicht an der optionalen *OLE-Studie* teilnahmen oder für Studienteilnehmer, die frühzeitig die Studienmedikation während der *RCP* der PRINCE-Studie abbrachen.
- Die *post-RCP* Periode, in der die Patienten weiterhin die ihnen zugewiesenen Behandlung (Pegcetacoplan oder SoC) erhielten. Die *post-RCP* konnte bis Woche 62 andauern.

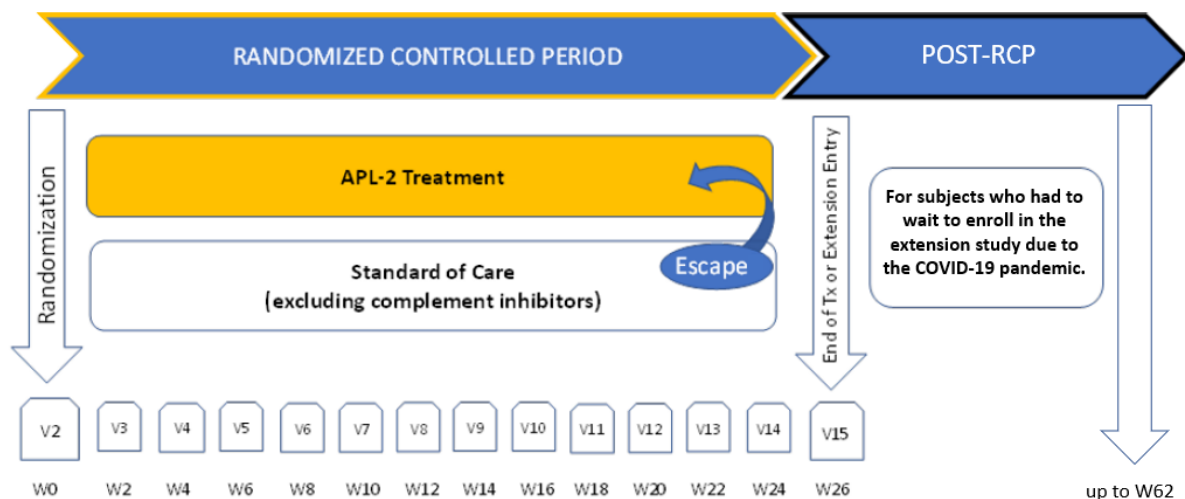


Abbildung 4-1: Darstellung der Auswerteziträume für die PRINCE-Studie

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden für die vorliegende PRINCE-Studie die Ergebnisse zu Wirksamkeits-, Lebensqualitäts- und Sicherheitsendpunkten aus der *RCP* (Tag 1 bis Woche 26) herangezogen.

Für Analysen zur Sicherheit werden zudem Ergebnisse über die gesamte Studiendauer (*RCP* + *post-RCP* + *Safety Follow-Up*) bis Woche 62 als Sensitivitätsanalyse berichtet (siehe Abschnitt 4.2.5.4).

Supportiv werden für Wirksamkeits-, Lebensqualitäts- und Sicherheitsendpunkte die Ergebnisse der *Escape*-Patienten nach Wechsel in den Pegcetacoplan-Arm über eine deskriptive, einarmige Darstellung berichtet (Anhang 4-G).

#### 4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung<sup>9</sup> erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>10</sup> werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistischer Maße auf Vorliegen von Heterogenität<sup>11,9</sup> erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik  $\geq 0,05$ ), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Der Bewertung liegt nur eine Studie zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

---

<sup>9</sup> Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

<sup>10</sup> Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

<sup>11</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

#### **Prädefinierte Sensitivitätsanalysen**

In der PRINCE-Studie wurden für den ersten co-primären Endpunkt *Stabilisierung des Hb-Wertes*, definiert als Anzahl an Patienten, deren Hb-Wert über 26 Wochen nicht um  $> 1$  g/dl absank in Abwesenheit von Transfusionen, keine Sensitivitätsanalysen geplant.

Für den zweiten co-primären Endpunkt *Veränderung des LDH-Wertes* von Baseline bis Woche 26 wurden die folgenden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um die Robustheit der Ergebnisse aus den primären Analysen zu bewerten:

- Verwendung eines gemischten Modells für wiederholte Messungen (*Mixed Model for Repeated Measures*; MMRM) zum Umgang mit fehlenden Werten: Werte von *Escape-Patienten* wurden als fehlend angegeben, nachdem die Studienteilnehmer auf den Pegcetacoplan-Arm wechselten,
- Imputation auf der Grundlage der delta-bereinigten Stresstestmethode (*Tipping Point*) unter Verwendung des MMRM-Modells.

Es wurden keine relevanten Abweichungen zu den im Dossier dargestellten Analysen identifiziert. Deswegen wird auf eine Darstellung im Dossier verzichtet.

#### **Treatment Policy Approach**

Die im Dossier dargestellten Analysen basieren auf dem im SAP präspezifizierten *While on Treatment Approach* (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Darüber hinaus wurden Sensitivitätsanalysen zum *Treatment Policy Approach* durchgeführt, was bedeutet, dass sämtliche Daten eines Studienteilnehmers auch nach Auftreten eines der folgenden Ereignisse in die Analysen einfließen:

- Erhalt einer Transfusion,
- *Escape* vom Kontrollarm auf den Behandlungsarm (Pegcetacoplan),
- Abbruch der Studienmedikation,
- Abbruch der Studie,
- *Lost-to-Follow-Up*.

Für Responderanalysen zu den Endpunkten *Stabilisierung des Hb-Wertes, Hb-Ansprechen, Hb-Wert-Normalisierung, LDH-Wert-Normalisierung, Retikulozytenzahl-Normalisierung, Transfusionsvermeidung* und *Anteil der Patienten mit einer Transfusion oder Verringerung des Hb-Wertes um  $\geq 2$  g/dl zu Baseline* wird sowohl bei dem *While on Treatment Approach* als auch unter dem *Treatment Policy Approach* der Erhalt einer Transfusion, der *Escape* vom Kontrollarm auf den Behandlungsarm, ein vorzeitiger Studien- oder Behandlungsabbruch oder ein *Lost-to-Follow-Up* vor dem Ende der Woche 26 als Non-Response gewertet. Entsprechend ergibt sich kein Unterschied bei den Ergebnissen der beiden Analyseansätze.

Die Sensitivitätsanalysen zum *Treatment Policy Approach* werden in Anhang 4-G dargestellt.

### ***Sensitivitätsanalysen für die Studienphasen***

#### *post-RCP Gesamtstudiendauer*

Nach Abschluss der 26-wöchigen *RCP* hatten die Studienteilnehmer der PRINCE-Studie die Möglichkeit, an einer *OLE-Studie* (APL2-307) teilzunehmen. Alle Studienteilnehmer entschieden sich für die Teilnahme an der *OLE-Studie*. Aufgrund der COVID-19-Pandemie kam es bei einigen Teilnehmern zu Verzögerungen beim Übergang von der PRINCE-Studie in die *OLE-Studie*. Infolgedessen wurde im Anschluss an die *RCP* der PRINCE-Studie eine *post-RCP* angefügt, in der Studienteilnehmer weiterhin die ihnen zugewiesene Behandlung (Pegcetacoplan oder SoC) erhielten, während sie darauf warteten in die *OLE-Studie* aufgenommen zu werden. Die *post-RCP* konnte bis Woche 62 andauern.

Darüber hinaus brachen zwei Studienteilnehmer im Pegcetacoplan-Arm frühzeitig die Behandlung mit der Studienmedikation während der *RCP* der PRINCE-Studie ab. Diese Patienten gingen in ein achtwöchiges *Safety Follow-Up* über.

Um *Unerwünschte Ereignisse* zu berücksichtigen, die während der *post-RCP* und während des *Safety Follow-Ups* auftraten, werden die Ergebnisse zu Sicherheitsendpunkten in einer Sensitivitätsanalyse für die Gesamtstudiendauer (*RCP + post-RCP + Safety Follow-Up*) berichtet. Die Sensitivitätsanalyse zu Sicherheitsendpunkten über die Gesamtstudiendauer wird in Abschnitt 4.3.1.3 und in Anhang 4-G dargestellt.

#### *Escape-Patienten*

Studienteilnehmer des Kontrollarms, deren Hb-Wert um  $\geq 2$  g/dl unter ihren Baseline-Wert absank oder bei denen ein thrombotisches Ereignis als Folge der PNH auftrat, hatten die Möglichkeit auf eine frühzeitige *Escape*-Therapie mit Pegcetacoplan und einen damit verbundenen Wechsel vom Kontrollarm auf den Pegcetacoplan-Arm innerhalb der *RCP*-Studie.



Um den Behandlungseffekt für *Escape*-Patienten nach Wechsel in den Pegcetacoplan-Arm zu beschreiben, erfolgt im vorliegenden Dossier supportiv eine deskriptive Darstellung der Ergebnisse zu patientenrelevanten Wirksamkeits-, Lebensqualitäts- und Sicherheitsendpunkten dieser Studienteilnehmer. Die Ergebnisse zu diesen supportiven Analysen werden in Anhang 4-G dargestellt.

#### 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

Die in der Anlage II.6 der Verfo geforderten Subgruppenanalysen zu Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere bzw. -stadium sowie zu Zentrums- und Ländereffekten (hier: Region) wurden für sämtliche patientenrelevanten Endpunkte durchgeführt, die für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden [76].

In der PRINCE-Studie waren Subgruppenanalysen *a priori* für die co-primären Endpunkte *Stabilisierung des Hb-Wertes* und *Veränderung des LDH-Wertes* zu den Subgruppenkategorien *Alter*, *Geschlecht*, *Ethnie* sowie *Anzahl an Transfusionen* als Maß für die Krankheitsschwere geplant. Aufgrund geringer Fallzahlen in mehreren Merkmalen in der präspezifizierten Subgruppenkategorie *Ethnie*, waren entsprechende Subgruppenanalysen nicht gemäß den Anforderungen des IQWiG-Methodenpapier 7.0 auswertbar, sodass diese Subgruppenkategorie im vorliegenden Dossier nicht dargestellt wird. Stattdessen wurde zur Darstellung möglicher Zentrums- und Ländereffekte die Subgruppenkategorie *Region post hoc* ergänzt.

Im Rahmen der Dossiererstellung werden Subgruppenanalysen für sämtliche patientenrelevanten Endpunkte, die zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen werden, für die in Tabelle 4-3 aufgeführten Subgruppenkategorien dargestellt. Davon waren die Trennpunkte für die Subgruppenkategorien *Geschlecht* und *Anzahl an Transfusionen a priori* festgelegt. Die Subgruppenkategorie *Alter* wird abweichend zu den präspezifizierten Kriterien für die Trennpunkte  $\leq 60$  Jahre vs.  $> 60$  Jahre dargestellt, um analysierbare Fallzahlen zu erhalten.

Tabelle 4-3: Subgruppenanalysen der PRINCE-Studie

| Subgruppenkategorien  | Trennpunkte                                 |
|---|---|
| Alter <sup>a</sup>  | $\leq 60$ Jahre<br>$> 60$ Jahre             |
| Geschlecht <sup>b</sup>   | weiblich<br>männlich                        |
| Region  | Asien/Pazifik<br>Lateinamerika              |
| Anzahl an Transfusionen <sup>b, c</sup>   | $< 4$ <sup>d</sup><br>$\geq 4$ <sup>d</sup> |
| <p>a: Trennpunkte der Subgruppe wurden <i>post hoc</i> definiert.<br/> b: Trennpunkte der Subgruppe waren im Studienprotokoll präspezifiziert.<br/> c: Die Subgruppenanalyse zu Transfusionen dient der Erfassung der Krankheitsschwere in der Indikation PNH. Die Anzahl der Transfusionen wird unabhängig von den transfundierten EK-Einheiten betrachtet.<br/> d: Innerhalb von 12 Monaten vor Baseline (Tag -28).<br/> Quelle: Studienprotokoll [6], Nachberechnungsdokument 2023 [9].<br/> Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |   |

### **Begründung für die Trennpunkte bei der Kategorisierung von Subgruppenmerkmalen**

Die Trennpunkte der ausgewerteten Subgruppenanalysen in der PRINCE-Studie wurden einheitlich für alle untersuchten Endpunkte gewählt. Für die Subgruppe *Alter* wurde aufgrund der geringen Anzahl an über 65-Jährigen in der PRINCE-Studie (prädefinierte Trennpunkte:  $\leq 65$  Jahre vs.  $> 65$  Jahre) für das Dossier *post hoc* vom Protokoll abweichende Trennpunkte definiert ( $\leq 60$  Jahre vs.  $> 60$  Jahre). Diese geänderten Trennpunkte für die Subgruppe *Alter* entsprechen annähernd den *a priori* definierten Trennpunkten und ermöglichen, aufgrund einer ausreichenden Fallzahl für beide Merkmale, die Darstellung dieser Subgruppenkategorie gemäß den Anforderungen der G-BA VerFO [76]. Für alle weiteren Subgruppen wurden die Trennpunkte gemäß Studienprotokoll verwendet.

### **Methodik der Subgruppenanalysen**

Anhand von Subgruppenanalysen soll überprüft werden, ob sich die Studienergebnisse zwischen verschiedenen in der Studie eingeschlossenen Teilpopulationen unterscheiden und es damit unterschiedliche Nutzenprofile für bestimmte Patientengruppen gibt. Gemäß den Angaben im IQWiG-Methodenpapier 7.0 sollen in kontrollierten Studien potenzielle Effektmodifikatoren anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests identifiziert werden. Ein p-Wert von  $< 0,05$  wird hierbei als ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation gewertet [17].

Subgruppenanalysen werden nur dann durchgeführt, wenn jede Subgruppe mindestens zehn Patienten umfasst und bei binären Daten mindestens zehn Ereignisse in einer Subgruppe aufgetreten sind [17].

Für die im Rahmen des Dossiers dargestellten kontinuierlichen Endpunkte wird für die Bestimmung der Heterogenität der Behandlungseffekte zwischen den Subgruppen eine ANCOVA für Woche 26 durchgeführt, wobei die betreffende Subgruppe und die Interaktion von Behandlungsgruppe und Subgruppe im Modell ergänzt werden. Der p-Wert für die Interaktion wird angegeben.

Für binäre Endpunkte wird der Cochran's Q Test als Interaktionstest verwendet, um die Heterogenität der Behandlungseffekte zwischen den Subgruppenkategorien zu untersuchen.

Für Ereigniszeitanalysen wird die Heterogenität der Behandlungseffekte zwischen den Subgruppen anhand eines Cox-Regressionsmodells untersucht. Es wird dabei dasselbe Modell wie für die Hauptanalyse verwendet und zusätzlich die Subgruppe und der entsprechende Interaktionsterm aus Behandlung und Subgruppe in das Modell aufgenommen.

Interaktionsterme werden als nicht berechenbar angegeben, wenn in einem Behandlungsarm in allen Kategorien keine Ereignisse auftraten. Dies ist in den Tabellen als nicht schätzbar (NE) gekennzeichnet.

Ergebnisse zur Detaildarstellung von *UE nach SOC und PT* werden nur dann auf Subgruppenebene berechnet, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen<sup>12</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche<sup>13</sup> oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)<sup>14</sup> und Rücker (2012)<sup>15</sup> vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>16</sup>.

---

<sup>12</sup> Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: [http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202\\_IQWiG\\_GMDS\\_IBS\\_DR.pdf](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWiG_GMDS_IBS_DR.pdf).

<sup>13</sup> Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

<sup>14</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>15</sup> Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

<sup>16</sup> Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen<sup>17, 18, 19</sup>

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

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

Nicht zutreffend.

---

<sup>17</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

<sup>18</sup> Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

<sup>19</sup> Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

### 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

#### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

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

| Studie   | Zulassungsstudie (ja/nein) | Sponsor (ja/nein) | Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend) | Studiendauer ggf. Datenschnitt   | Therapiearme                 |
|--|----------------------------|-------------------|--|--|------------------------------|
| PRINCE (APL2-308)  | ja                         | ja                | abgeschlossen                                  | Studiendauer: 38 Wochen  | Pegcetacoplan vs. Kontrolle  |
| PEGASUS (APL2-302)   | nein                       | ja                | abgeschlossen                                  | Studiendauer: 72 Wochen<br>Datenschnitte:<br>1. Datenschnitt <sup>a</sup> : 24.02.2020<br>2. Datenschnitt <sup>b</sup> : 23.09.2020<br>3. Datenschnitt <sup>c</sup> : 06.11.2020 | Pegcetacoplan vs. Eculizumab |
| a: 1. Datenschnitt: 16 Wochen Daten der RCP.<br>b: 2. Datenschnitt: 32 Wochen Daten der OLP.<br>c: 3. Datenschnitt: Finaler Datenabschluss der 16 Wochen Daten der RCP und der 32 Wochen Daten der OLP.<br>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                            |                   |  |  |                              |

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

Die Angaben in der Tabelle 4-4 haben den Stand vom 22.04.2024.

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

Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studienbezeichnung   | Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie  |
|--|--|
| PEGASUS<br>(APL2-302)  | <p>Die Studie umfasst nicht die Zielpopulation gemäß der Anwendungsgebietserweiterung<sup>a</sup>, weshalb die Studie nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wird.</p> <p>Die Nutzenbewertung zu erwachsenen Patienten mit PNH, die nach Behandlung mit einem C5-Inhibitor für mindestens drei Monate nach wie vor anämisch sind, erfolgte bereits in dem Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pegcetacoplan bei vorbehandelten PNH-Patienten (2022-04-01-D-770) [2].</p> |
| <p>a: Bei der im vorliegenden Dossier für die Bewertung vorgelegte Indikationserweiterung handelt es sich um eine Type-II-Variation des bereits zugelassenen Anwendungsgebiets (Behandlung erwachsener Patienten mit PNH, die nach Behandlung mit einem C5-Inhibitor für mindestens drei Monate nach wie vor anämisch sind.) Die in diesem Nutzendossier betrachtete Zielpopulation bezieht sich ausschließlich auf die mit der Indikationserweiterung hinzugekommenen erwachsenen Patienten mit PNH, die zuvor <u>nicht</u> mit einem Komplementinhibitor behandelt wurden (im Folgenden bezeichnet als nicht vorbehandelte erwachsene PNH-Patienten, die eine hämolytische Anämie haben).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |  |

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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



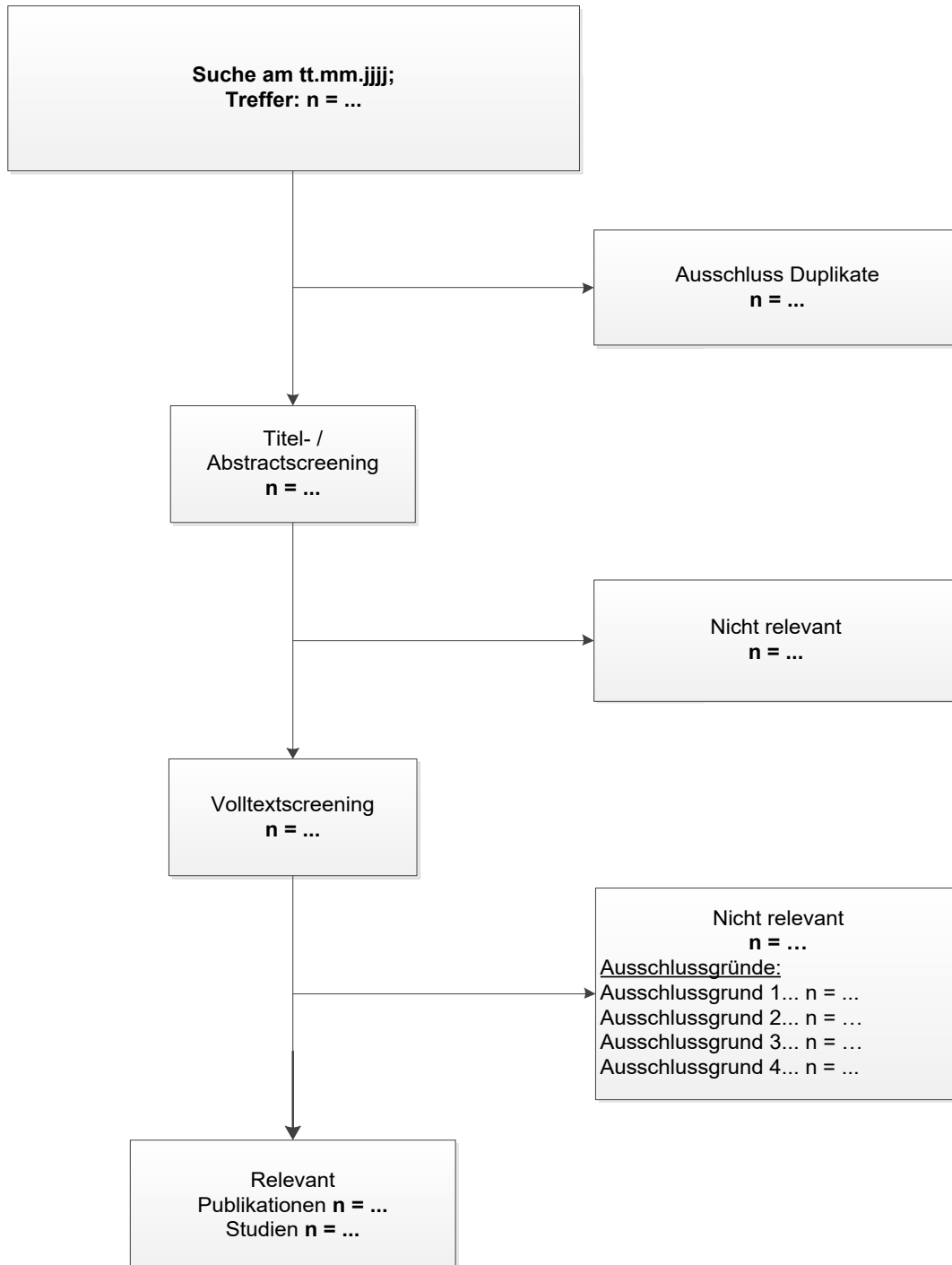


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

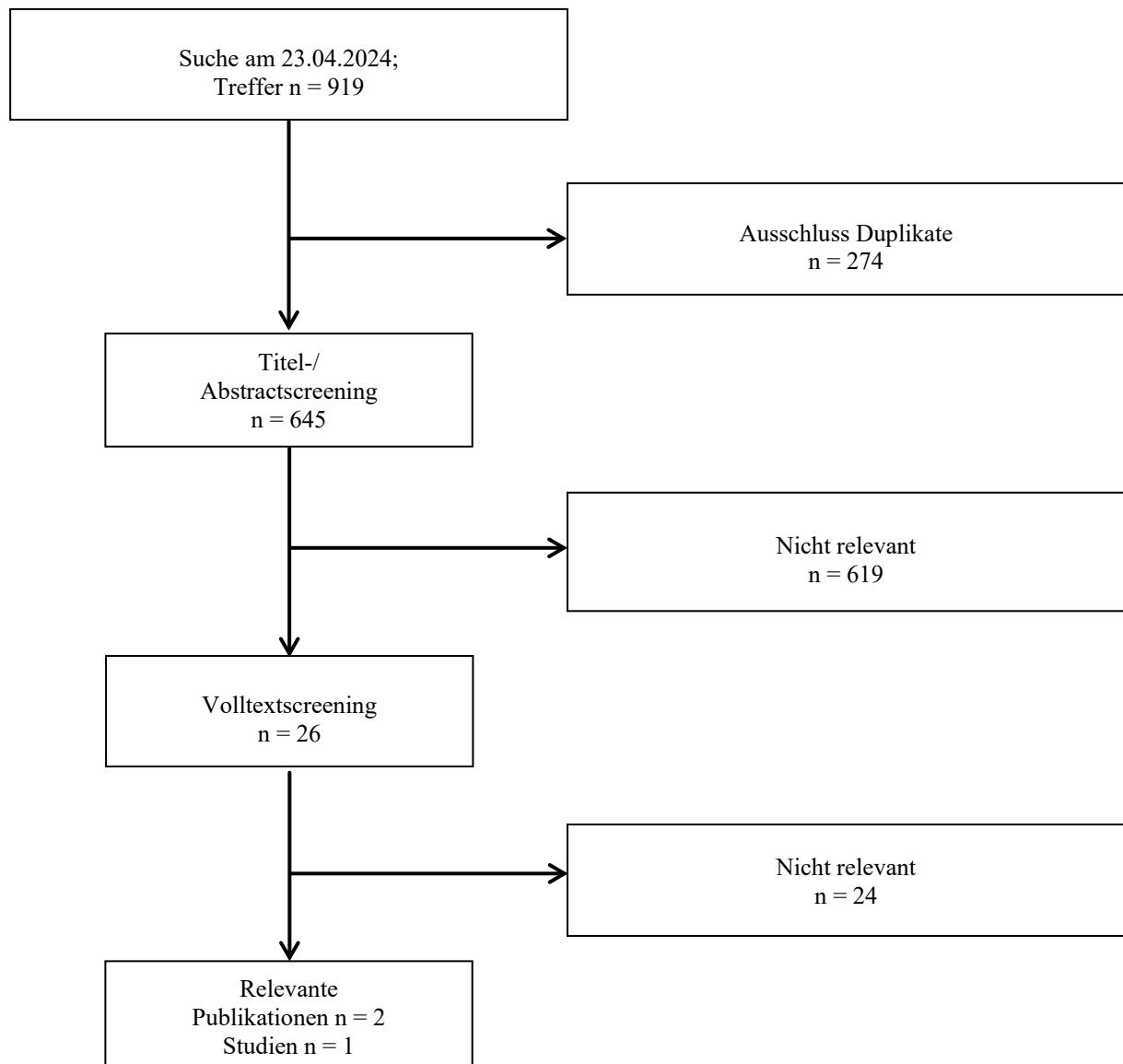


Abbildung 4-3 Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel  
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die bibliografische Literaturrecherche fand am 23.04.2024 statt und erzielte insgesamt 919 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate ( $n = 274$ ) wurden Titel und Abstract der verbleibenden 645 Publikationen unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.2.2 dargestellten Einschlusskriterien gesichtet. Auf Basis der gesichteten Titel und Abstracts wurden 619 Publikationen als nicht relevant eingestuft und 26 Publikationen für das Volltextscreening herangezogen.

Auf Basis der bibliografischen Literaturrecherche wurden zwei Publikationen von Wong et al. 2023 [15, 16] zur PRINCE-Studie als relevant eingestuft und in die Bewertung eingeschlossen.

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

| Studie   | Identifikationsorte<br>(Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )   | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend) |
|--|--|---|---|--|
| PRINCE<br>(APL2-308)   | <a href="https://clinicaltrials.gov">ClinicalTrials.gov</a><br>NCT04085601 [10]<br><a href="https://eudra.europa.eu">EUCTR</a><br>EudraCT-Nr: 2018-004220-11 [11]<br><a href="https://www.who.int/medicines/clinical-trials">WHO ICTRP</a><br>PER-014-19 [12]<br>2018-004220-11 [14]<br>NCT04085601 [13] | ja  | ja  | abgeschlossen                                |
| <p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.<br/>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |  |   |   |  |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in der Tabelle 4-6 haben den Stand vom 22.04.2024.

Zusätzlich wurde am 23.04.2024 eine Suche über das Clinical Data Suchportal der EMA sowie in der Datenbank des AMIce anhand der in Anhang 4-B dargestellten Suchbegriffe durchgeführt. Die Suche lieferte im Clinical Data Suchportal der EMA keine Einträge und in der Studienergebnisdatenbank des AMIce zwei Einträge (ohne Duplikate). Nach Sichtung der Einträge wurden keine relevanten Studien im Anwendungsgebiet identifiziert.

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

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

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

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

Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BAs – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie  | Relevante Quellen <sup>a</sup> | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein) |
|---|--------------------------------|---|---|---|
| nicht zutreffend  |                                |   |   |   |
| a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.<br>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                                |   |   |   |

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die Suche auf der Internetseite des G-BA wurde am 23.04.2024 durchgeführt. Anhand der in Anhang 4-B dargestellten Suchbegriffe wurden drei Treffer (ohne Duplikate) auf der Internetseite des G-BA erzielt. Nach Sichtung der Einträge wurden keine relevanten Studien im Anwendungsgebiet identifiziert (Tabelle 4-7).

#### 4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie  | Studienkategorie   |   |                          | verfügbare Quellen <sup>a</sup>   |  |   |
|---|--|---|--------------------------|-----------------------------------|--|---|
|   | Studie zur Zulassung des zu dem bewertenden Arzneimittel (ja/nein) | gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein) | Studie Dritter (ja/nein) | Studienberichte (ja/nein [Zitat]) | Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat]) | Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat]) |
| <b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>   |  |   |                          |                                   |  |   |
| <b>placebokontrolliert</b>  |  |   |                          |                                   |  |   |
| nicht zutreffend  |  |   |                          |                                   |  |   |
| <b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>   |  |   |                          |                                   |  |   |
| PRINCE (APL2-308)   | ja   | ja  | nein                     | ja [8]                            | ja [10-14]                                       | ja [15, 16]   |
| <p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |  |   |                          |                                   |  |   |

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

#### **4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen**

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

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

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

Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie            | Studiendesign  | Population  | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer/ Datenschnitte   | Ort und Zeitraum der Durchführung   | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte  |
|-------------------|--|---|--|---|---|--|
| PRINCE (APL2-308) | randomisierte (2:1), zweiarmige, multizentrische, offene, kontrollierte Phase III-Studie | Erwachsene mit PNH, die für mind. 3 Monate vor Studienbeginn keine Vortherapie mit einem Komplement-inhibitor <sup>a</sup> erhalten haben | Pegcetacoplan (n = 35)<br>SoC (n = 18)             | <b>Studiendauer:</b><br><i>Screening:</i> bis zu 4 Wochen<br><i>RCP:</i> 26 Wochen<br><i>Safety Follow-Up-Phase:</i> 8 Wochen oder <i>OLE-Studie post-RCP<sup>b</sup>:</i> bis Woche 62<br><b>Datenschnitt:</b><br>05.08.2021 | <b>Studienort:</b><br>22 Zentren (Hong Kong, Malaysia, Philippinen, Singapur, Thailand, Kolumbien, Mexiko und Peru)<br><b>Studienzeitraum:</b><br>08/2019 - 06/2021 | <b>Co-primärer Endpunkt:</b><br><ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Stabilisierung des Hb-Wertes und</i></li> <li>• <i>Veränderung des LDH-Wertes</i></li> </ul> <b>Sekundäre Endpunkte:</b><br><ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Hämoglobinwert-assoziierte Endpunkte:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <i>Hb-Ansprechen</i></li> <li>○ <i>Veränderung des Hb-Wertes</i></li> <li>○ <i>Hb-Wert-Normalisierung</i></li> </ul> </li> <li>• <i>LDH-Wert-Normalisierung</i></li> <li>• <i>Retikulozyten-assoziierte Endpunkte:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <i>Veränderung der Retikulozytenzahl</i></li> <li>○ <i>Retikulozytenzahl-Normalisierung</i></li> </ul> </li> <li>• <i>Transfusionsfreiheit:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <i>Zeit bis zur ersten Transfusion</i></li> <li>○ <i>Transfusionsvermeidung</i></li> <li>○ <i>Anteil an Patienten mit einer Transfusion oder Verringerung des Hb-Wertes um <math>\geq 2</math> g/dl zu Baseline</i></li> </ul> </li> </ul> |

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

| Studie | Studiendesign<br><RCT,<br>doppelblind/einfach,<br>verblindet/offen,<br>parallel/cross-over<br>etc.> | Population<br><relevante<br>Charakteristika,<br>z. B.<br>Schweregrad> | Interventionen<br>(Zahl der<br>randomisierten<br>Patienten) | Studiendauer/<br>Datenschnitte<br><ggf. Run-in,<br>Behandlung,<br>Nachbeobachtung> | Ort und Zeitraum<br>der Durchführung | Primärer Endpunkt;<br>patientenrelevante sekundäre<br>Endpunkte  |
|--------|---|---|---|--|--------------------------------------|--|
|        |   |   |   |  |                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>FACIT-Fatigue-Skala</i></li> <li>• <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen sowie Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen</i></li> <li>• <i>LASA-Skala</i></li> <li>• <i>Sicherheit:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <i>UE, differenziert nach Schweregrad</i></li> <li>○ <i>SUE</i></li> <li>○ <i>UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten</i></li> <li>○ <i>UE, die zum Tod führten</i></li> <li>○ <i>UE ohne krankheitsbezogene Ereignisse</i></li> <li>○ <i>UE nach SOC und PT</i></li> <li>○ <i>UE von besonderem Interesse</i></li> <li>○ <i>Anzahl an thrombotischen und kardiovaskulären Ereignissen</i></li> <li>○ <i>Anzahl an Patienten mit Hospitalisierungen</i></li> <li>○ <i>Anzahl an Durchbruchhämolyse</i></li> </ul> </li> </ul> |



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

| <b>Studie</b>   | <b>Studiendesign</b>   | <b>Population</b>                                       | <b>Interventionen<br/>(Zahl der<br/>randomisierten<br/>Patienten)</b> | <b>Studiendauer/<br/>Datenschnitte</b>           | <b>Ort und Zeitraum<br/>der Durchführung</b> | <b>Primärer Endpunkt;<br/>patientenrelevante sekundäre<br/>Endpunkte</b> |
|---|--|---|---|--|--|--|
|   | <RCT,<br>doppelblind/einfach,<br>verblindet/offen,<br>parallel/cross-over<br>etc.> | <relevante<br>Charakteristika,<br>z. B.<br>Schweregrad> |   | <ggf. Run-in,<br>Behandlung,<br>Nachbeobachtung> |  |  |
| <p>a: Kein Patient, der für die Teilnahme an der PRINCE-Studie eingeschlossen wurde, war mit einem Komplementinhibitor vortherapiert worden, sodass die Studienteilnehmer für das vorliegende Dossier als nicht vorbehandelt betrachtet werden.</p> <p>b: Aufgrund von Verzögerungen bei der Durchführung in Folge der COVID-19-Pandemie, hat sich der 26-wöchigen <i>RCP</i> eine <i>post-RCP</i> angeschlossen, in der die Studienteilnehmer weiterhin die ihnen zugewiesenen Behandlung (Pegcetacoplan oder SoC) erhielten, während sie darauf warteten in die <i>OLE-Studie</i> aufgenommen zu werden. Es ergab sich eine Gesamtdauer der 26-wöchigen <i>RCP</i> plus die <i>post-RCP</i> Periode von bis zu 62 Wochen.</p> <p>Quelle: Studienprotokoll 2020 [6], Studienbericht 2021 [8].</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |  |   |   |  |  |  |

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie   | Pegcetacoplan  | SoC  | ggf. weitere Spalten mit<br>Behandlungscharakteristika<br>z. B. Vorbehandlung, Behandlung in<br>der Run-in-Phase etc.   |
|--|--|--|---|
| PRINCE<br>(APL2-308)   | <p><b>RCP</b></p> <p>2x wöchentlich<br/>1.080 mg s. c. <sup>a</sup></p> <p><b>post-RCP<sup>f</sup></b></p> <p>2x wöchentlich<br/>1.080 mg s. c. <sup>a</sup></p> | <p><b>RCP</b></p> <p>Therapiestandard<br/>(ohne Komplement-<br/>inhibitoren)</p> <p><b>Escape<sup>b</sup></b></p> <p>Pegcetacoplan<br/>2x wöchentlich<br/>1.080 mg s. c. <sup>a</sup></p> <p><b>post-RCP<sup>f</sup></b></p> <p>Therapiestandard<br/>(ohne Komplement-<br/>inhibitoren)</p> <p>oder</p> <p>Pegcetacoplan<br/>2x wöchentlich<br/>1.080 mg s. c. <sup>a</sup> bei<br/><i>Escape</i> während der<br/><i>RCP</i></p> | <p><b>Vorbehandlung</b></p> <p>keine Behandlung mit<br/>Komplementinhibitoren 3 Monate vor<br/>dem Screening <sup>c</sup></p> <p><b>erlaubte Begleitmedikationen <sup>e</sup>:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erythropoietin</li> <li>• Immunsuppressiva</li> <li>• Corticosteroide</li> <li>• Vitamin-K-Antagonisten (z. B.<br/>Warfarin)</li> <li>• Eisenpräparate</li> <li>• Vitamin B12</li> <li>• Folsäure</li> <li>• Eisenchelation <sup>d</sup></li> <li>• Niedermolekulares Heparin</li> <li>• Transfusionen</li> </ul> |
| <p>a: Eine Dosisescalation auf 1.080 mg Pegcetacoplan alle drei Tage war möglich.</p> <p>b: Studienteilnehmer des Kontrollarms, deren Hb-Wert <math>\geq 2</math> g/dl unter dem Wert zur Baseline lag oder bei denen ein thrombotisches Ereignis als Folge der PNH auftrat, hatten die Möglichkeit auf eine frühzeitige <i>Escape</i>-Therapie mit Pegcetacoplan und einen damit verbundenen Wechsel auf den Pegcetacoplan-Arm innerhalb der <i>RCP</i>-Studie.</p> <p>c: Kein Patient, der für die Teilnahme an der PRINCE-Studie eingeschlossen wurde, war mit einem Komplementinhibitor vortherapiert worden, sodass die Studienteilnehmer für das vorliegende Dossier als nicht vorbehandelt betrachtet werden.</p> <p>d: Wenn Patienten zuvor eine Eisenchelation erhalten und vertragen haben, konnte diese während der Studie fortgesetzt oder wieder aufgenommen werden, sofern dies klinisch angezeigt war und mit dem medizinischen Betreuer des Sponsors besprochen wurde.</p> <p>e: Medikamente, die vor dem Datum der ersten Pegcetacoplan-Dosis oder dem Randomisierungsdatum für SoC begonnen und nach der ersten Pegcetacoplan-Dosis oder dem Randomisierungsdatum für SoC fortgesetzt wurden, gelten ebenfalls als Begleitmedikation. Die Medikamente wurden unter Verwendung des Drug Dictionary Enhanced Version B3 (März 2021) der Weltgesundheitsorganisation (WHO) nach ATC-Klassen (ATC-Level 2) kodiert.</p> <p>f: Aufgrund von Verzögerungen bei der Durchführung in Folge der COVID-19-Pandemie, hat sich der 26-wöchigen <i>RCP</i> eine <i>post-RCP</i> angeschlossen, in der die Studienteilnehmer weiterhin die ihnen zugewiesenen Behandlung (Pegcetacoplan oder SoC) erhielten, während sie darauf warteten in die <i>OLE-Studie</i> aufgenommen zu werden.</p> <p>Quelle: Studienprotokoll 2020 [6], Studienbericht 2021 [8].</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |  |  |   |

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| <b>PRINCE<br/>(APL2-308)<br/>Merkmal</b>  | <b>Pegcetacoplan<br/>(N = 35)</b> | <b>SoC<br/>(N = 18)</b> |
|---|-----------------------------------|-------------------------|
| <b>Alter [Jahre]</b>  |                                   |                         |
| MW (SD)   | 42,2 (12,70)                      | 49,1 (15,64)            |
| Median [Min; Max]   | 39,0 [22; 67]                     | 51,0 [20; 74]           |
| < 60, n (%)   | 29 (82,9)                         | 13 (72,2)               |
| ≥ 60, n (%)   | 6 (17,1)                          | 5 (27,8)                |
| <b>Geschlecht</b>   |                                   |                         |
| Weiblich, n (%)   | 16 (45,7)                         | 8 (44,4)                |
| Männlich, n (%)   | 19 (54,3)                         | 10 (55,6)               |
| <b>Herkunft</b>   |                                   |                         |
| Afroamerikanisch, n (%)   | 2 (5,7)                           | 0                       |
| Amerikanische Indianer oder Ureinwohner Alaskas, n (%)                                | 9 (25,7)                          | 2 (11,1)                |
| Asiatisch, n (%)  | 23 (65,7)                         | 16 (88,9)               |
| Andere, n (%)   | 1 (2,9)                           | 0                       |
| <b>Region</b>   |                                   |                         |
| Lateinamerika, n (%)  | 12 (34,3)                         | 2 (11,1)                |
| Asien/Pazifik, n (%)  | 23 (65,7)                         | 16 (88,9)               |
| <b>Gewicht [kg]</b>   |                                   |                         |
| MW (SD)   | 65,08 (13,279)                    | 61,08 (9,923)           |
| Median [Min; Max]   | 63,00 [41,0; 95,0]                | 58,20 [43,9; 77,3]      |
| <b>Größe [cm]</b>   |                                   |                         |
| MW (SD)   | 164,52 (7,627)                    | 162,44 (7,725)          |
| Median [Min; Max]   | 165,00 [142,0; 180,0]             | 159,50 [150,0; 176,0]   |
| <b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>   |                                   |                         |
| MW (SD)   | 24,00 (4,428)                     | 23,07 (2,939)           |
| Median [Min; Max]   | 23,60 [17,2; 34,4]                | 22,00 [19,0; 30,3]      |
| < 18,5, n (%)   | 3 (8,6)                           | 0                       |
| ≥ 18,5 - < 25, n (%)  | 22 (62,9)                         | 13 (72,2)               |
| ≥ 25 - < 30, n (%)  | 6 (17,1)                          | 4 (22,2)                |
| ≥ 30 - < 35, n (%)  | 4 (11,4)                          | 1 (5,6)                 |
| ≥ 35, n (%)   | 0                                 | 0                       |
| <b>Zeit von der Diagnose von PNH bis zur 2. Visite<br/>(Woche 0) [Jahre], MW (SD)</b> | 5,663 (5,9189)                    | 5,490 (5,1453)          |

| <b>PRINCE<br/>(APL2-308)<br/>Merkmal</b>  | <b>Pegcetacoplan<br/>(N = 35)</b> | <b>SoC<br/>(N = 18)</b> |
|---|-----------------------------------|-------------------------|
| <b>Anzahl der Transfusionen in den letzten 12 Monaten vor dem Screening<sup>a</sup></b> |                                   |                         |
| n   | 35                                | 18                      |
| MW (SD)   | 3,9 (4,37)                        | 5,1 (4,98)              |
| < 4, n (%)  | 21 (60,0)                         | 8 (44,4)                |
| ≥ 4, n (%)  | 14 (40,0)                         | 10 (55,6)               |
| Anzahl an Patienten, die nie eine Transfusion erhalten haben, n (%)                     | 6 (17,1)                          | 4 (22,2)                |
| Anzahl an Patienten, die mind. eine Transfusion erhalten haben, n (%)                   | 29 (82,9)                         | 14 (77,8)               |
| <b>Zeit seit letzter Transfusion bis zur Visite 2 (Woche 0) [Tage]</b>                  |                                   |                         |
| n   | 29                                | 15                      |
| MW (SD)   | 69,1 (56,79)                      | 57,8 (45,36)            |
| <b>Hb-Wert zu Baseline [g/dl]</b>   |                                   |                         |
| n   | 35                                | 18                      |
| MW (SD)   | 9,392 (1,4024)                    | 8,676 (0,7749)          |
| <b>Retikulozytenzahl zu Baseline [10<sup>9</sup>/l]</b>                                 |                                   |                         |
| n   | 35                                | 18                      |
| MW (SD)   | 230,190 (80,9842)                 | 180,278 (109,0530)      |
| <b>LDH-Wert zu Baseline [U/l]</b>   |                                   |                         |
| n   | 35                                | 18                      |
| MW (SD)   | 2150,95 (909,420)                 | 1945,94 (1003,733)      |
| <b>Haptoglobin-Konzentration zu Baseline [g/l]</b>                                      |                                   |                         |
| n   | 35                                | 18                      |
| MW (SD)   | 0,079 (0,0024)                    | 0,080 (0,0000)          |
| <b>Gesamtbilirubin-Konzentration zu Baseline [µmol/l]</b>                               |                                   |                         |
| n   | 35                                | 18                      |
| MW (SD)   | 39,365 (20,4550)                  | 35,527 (15,0411)        |
| <b>Indirekte Bilirubin-Konzentration zu Baseline [µmol/l]</b>                           |                                   |                         |
| n   | 35                                | 18                      |
| MW (SD)   | 34,115 (18,4563)                  | 30,526 (13,4607)        |
| <b>Thrombozytenzahl zu Baseline [10<sup>9</sup>/l]</b>                                  |                                   |                         |
| n   | 35                                | 18                      |
| MW (SD)   | 191,41 (118,663)                  | 125,53 (51,126)         |

| <b>PRINCE<br/>(APL2-308)<br/>Merkmal</b>  | <b>Pegcetacoplan<br/>(N = 35)</b> | <b>SoC<br/>(N = 18)</b> |
|---|-----------------------------------|-------------------------|
| <b>RBC und Granulozyten PNH Klonggröße zu Baseline</b>  |                                   |                         |
| PNH Typ II+III RBC [%]  |                                   |                         |
| n   | 35                                | 18                      |
| MW (SD)   | 43,572 (24,5337)                  | 38,848 (22,4308)        |
| PNH Typ II RBC [%]  |                                   |                         |
| n   | 35                                | 18                      |
| MW (SD)   | 12,519 (17,5272)                  | 11,220 (17,4405)        |
| PNH Typ III RBC [%]   |                                   |                         |
| n   | 35                                | 18                      |
| MW (SD)   | 31,053 (20,1578)                  | 27,628 (17,2910)        |
| FLAER negative PNH-Granulozyten [%]   |                                   |                         |
| n   | 35                                | 18                      |
| MW (SD)   | 67,6166 (20,59913)                | 65,0004 (24,17127)      |
| FLAER negative PNH-Monozyten [%]  |                                   |                         |
| n   | 35                                | 18                      |
| MW (SD)   | 94,9993 (5,37186)                 | 90,3883 (9,88122)       |
| <b>FACIT-Fatigue-Skala</b>  |                                   |                         |
| n   | 35                                | 16                      |
| MW (SD)   | 36,3 (10,66)                      | 37,1 (9,32)             |
| <b>LASA-Gesamtscore</b>   |                                   |                         |
| n   | 35                                | 16                      |
| MW (SD)   | 186,5 (59,12)                     | 193,8 (49,95)           |
| <b>EORTC QLQ-C30 globaler Gesundheitszustand</b>  |                                   |                         |
| n   | 35                                | 16                      |
| MW (SD)   | 63,33 (19,723)                    | 61,98 (15,806)          |
| Baseline ist definiert als der Durchschnitt der Messungen vor der ersten Gabe von Pegcetacoplan oder bei oder vor der Zuordnung in den Kontrollarm für die Wirksamkeitsendpunkte während des Screeningzeitraums, aber als letzte Messung vor der ersten Gabe von Pegcetacoplan oder bei oder vor der Zuordnung in den Kontrollarm für die weiteren Endpunkte. |                                   |                         |
| a: Anzahl an Transfusionen ist definiert als die Anzahl an Transfusions-Ereignissen unabhängig von den übertragenen PRBC-Einheiten.   |                                   |                         |
| Quelle: Studienbericht 2021 [8].  |                                   |                         |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.   |                                   |                         |

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

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

Bei der PRINCE-Studie handelt es sich um eine randomisierte (2:1), multizentrische, zweiarmige, offene, kontrollierte Phase III-Studie mit dem Ziel, die Wirksamkeit und Sicherheit von Pegcetacoplan im Vergleich zu einer Kontrolle aus supportiven Therapiemaßnahmen (ohne Komplementinhibitoren) bei erwachsenen PNH-Patienten, die für mindestens drei Monate vor Studieneinschluss keine Vortherapie mit einem Komplementinhibitor erhalten haben, zu untersuchen. Kein Patient, der für die Teilnahme an der PRINCE-Studie eingeschlossen wurde, war mit einem Komplementinhibitor vortherapiert worden, sodass die Studienteilnehmer für das vorliegende Dossier als nicht vorbehandelt betrachtet werden.

## **Studiendesign und Studiendurchführung**

### ***Studienzentren***

Die PRINCE-Studie wurde in 22 Zentren in den Ländern Hong Kong, Malaysia, Philippinen, Singapur, Thailand, Kolumbien, Mexiko und Peru durchgeführt.

### ***Studiendesign***

Der erste Patient der PRINCE-Studie wurde am 27.08.2019 gescreent und der letzte Patient hat die Studie am 23.06.2021 abgeschlossen [8].

Die geplante maximale Gesamtstudiendauer der PRINCE-Studie betrug 38 Wochen und setzte sich aus einer bis zu 4-wöchigen *Screening-Phase*, der 26-wöchigen Behandlungsphase (*RCP*) und einer 8-wöchigen *Safety Follow-Up-Phase* zusammen. Patienten, welche die Studienbehandlung zu Woche 26 (Visite 15) der *RCP* abschlossen, wurde alternativ zur *Safety Follow-Up-Phase* die Teilnahme an einer *OLE-Studie* (APL2-307, NCT03531255) zur Fortsetzung der Behandlung mit Pegcetacoplan angeboten. Für Patienten, die Woche 26 (Visite 15) der *RCP* abschlossen und sich nicht für die Teilnahme an der *OLE-Studie* entschieden, erfolgte während der *Safety Follow-Up-Phase* zu den Wochen 28, 30 und 34 eine Sicherheitsbewertung. Alle Patienten die Woche 26 (Visite 15) der *RCP* abschlossen, sind in die *OLE-Studie* (APL2-307) übergegangen. Aufgrund der COVID-19-Pandemie verzögerte sich die Aufnahme in die *OLE-Studie*. Es wurde eine *post-RCP* Periode eingefügt, in der die Patienten weiterhin die ihnen zugewiesenen Behandlung (Pegcetacoplan oder SoC) erhielten. Die *post-RCP* konnte bis zu Woche 62 andauern [8]. Aufgrund dieser Verzögerung unterlagen die Behandlungsdauern in den beiden Studienarmen großen Spannbreiten (Tabelle 4-12). Die mittlere Behandlungsdauer mit der jeweiligen zugewiesenen Therapie unterschied sich zwischen den beiden Behandlungsarmen, da unter bestimmten Umständen (siehe nächste Seite) ein Wechsel aus dem Kontrollarm in den Pegcetacoplan-Arm möglich war (*Escape*).

Tabelle 4-12: Behandlungsdauer in Tagen – *RCT* mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| PRINCE-Studie<br>(APL2-308)   | <b>Pegcetacoplan</b><br>N = 35 | <b>SoC</b><br>N = 18 |
|---|--------------------------------|----------------------|
| n   | 35                             | 18                   |
| Mittelwert (SD)   | 245,6 (113,6)                  | 110,5 (69,2)         |
| Median (Min; Max)   | 183,0 (1; 463)                 | 70,5 (36; 212)       |
| Analysepopulation: ITT-Population, zensiert<br>Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].<br>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                                |                      |

Für die Wirksamkeitsanalysen werden im vorliegenden Dossier nur die Ergebnisse aus der *RCP* berichtet.

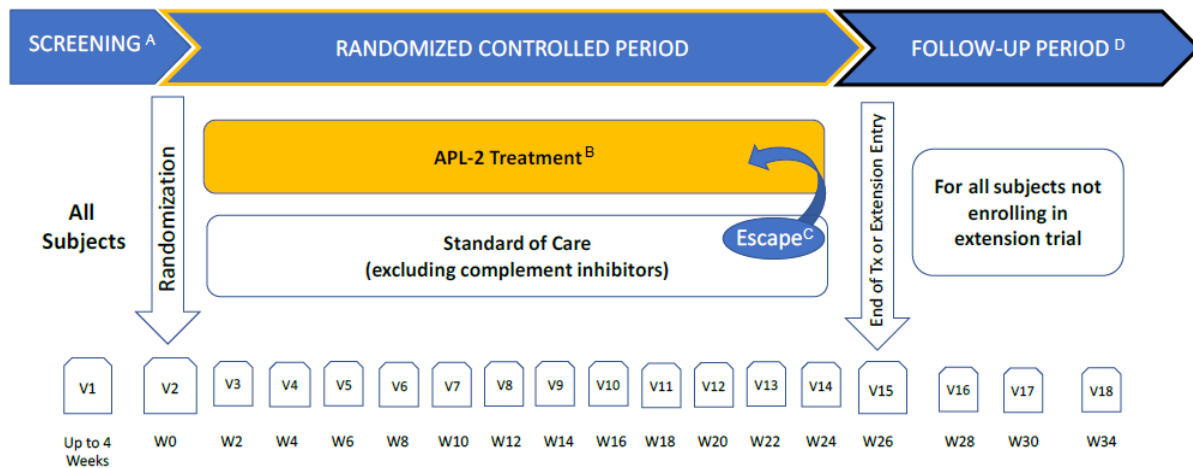


Abbildung 4-4: Studienverlauf der PRINCE-Studie.

a: Das Screening kann bis zu vier Wochen vor Visite 2 (V 2) erfolgen. Patienten konnten von V 1 auf V 2 übergehen, sobald die Eignung festgestellt wurde. Es gab keine Mindestdauer zwischen V 1 und V 2. Innerhalb von fünf Tagen vor V 2 musste der Hb-Wert bestimmt werden. Wenn ein Patient die prä-spezifizierten Transfusionskriterien erfüllte ( $Hb < 7$  g/dl oder  $Hb \geq 7$  g/dl bis  $< 9$  g/dl mit Symptomen), musste eine Transfusion eingeleitet werden. Die Patienten konnte nicht in die Studie randomisiert werden, wenn sie die im Protokoll prä-spezifizierten Transfusionskriterien erfüllten.

b: Auf den Pegcetacoplan-Arm randomisierte Patienten erhalten Pegcetacoplan in einer Dosis von 1.080 mg s.c. zweimal wöchentlich. Unter bestimmten Voraussetzungen (siehe nächste Seite) kann die Dosis auf 1.080 mg s.c. dreimal wöchentlich gesteigert werden.

c: Studienteilnehmer des Kontrollarms, deren Hb-Wert  $\geq 2$  g/dl unter dem Wert zur Baseline lag oder bei denen ein thrombotisches Ereignis als Folge der PNH auftrat, hatten die Möglichkeit frühzeitig auf eine Therapie mit Pegcetacoplan umzusteigen (*Escape*).

d: Für Patienten, die Woche 26 (V 15) abschlossen und sich nicht für die Teilnahme an der *OLE-Studie* entschieden, erfolgte während der *Safety Follow-Up-Phase* zu den Wochen 28, 30 und 34 eine Sicherheitsbewertung. Patienten, die die Behandlung mit Pegcetacoplan abbrachen, sollten möglichst alle geplanten Studienvisiten mit den entsprechenden Erhebungen (mit Ausnahme der Gabe von Pegcetacoplan) wie in Tabelle 4-90 gelistet weiter fortführen. Es sollte jedoch mindestens ein Follow-Up zwei, vier und acht Wochen nach Behandlungsabbruch durchgeführt werden. Falls das Absetzen von Pegcetacoplan medizinisch erforderlich ist, sollte die Dosis langsam und schrittweise reduziert werden und der Patient für mindestens acht Wochen beobachtet werden um schwerwiegende Hämolyse-Ereignisse oder andere Komplikationen rechtzeitig zu erkennen.

Quelle: Studienprotokoll 2020 [6].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Während der bis zu 4-wöchigen *Screening-Phase* wurde die Eignung der Patienten für die Teilnahme an der Studie ermittelt. Zu Woche 0 (Visite 2) wurden die Patienten im Verhältnis 2:1 auf zwei Behandlungsarme (Pegcetacoplan-Arm vs. Kontrollarm) randomisiert. Stratifizierungsfaktor war die Anzahl der Transfusionen innerhalb der letzten zwölf Monate vor Beginn des Screenings ( $< 4$ ;  $\geq 4$ ) bezogen auf die Anzahl an Transfusionsereignissen unabhängig von der Anzahl der Transfusionseinheiten. Die Randomisierung erfolgte zentralisiert mit einem interaktiven Antwort-System, um die korrekte Einhaltung der Stratifikationsmerkmale zu kontrollieren.



Studienteilnehmer des Kontrollarms, deren Hb-Wert  $\geq 2$  g/dl unter dem Wert zur Baseline lag oder bei denen ein thrombotisches Ereignis als Folge der PNH auftrat, hatten die Möglichkeit auf eine frühzeitige *Escape*-Therapie mit Pegcetacoplan und einen damit verbundenen Wechsel auf den Pegcetacoplan-Arm innerhalb der *RCP*.

Während der *RCP* erfolgte bis Woche 26 alle zwei Wochen eine Wirksamkeits- und Sicherheitsbewertung. Ein externes, unabhängiges DMC überprüfte in regelmäßigen Abständen die Sicherheit- und Verträglichkeitsdaten der Studie.

#### *Datenschnitte*

Für die PRINCE-Studie wurde ein Datenschnitt am 05.08.2021 durchgeführt. Dabei handelt es sich um den finalen Datenschnitt der Studie. Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Pegcetacoplan wird somit auf Basis dieses Datenschnittes abgeleitet.

#### *Intervention und Vergleichstherapie*

Nach einer Einweisung durch das Studienpersonal zur Anwendung von Pegcetacoplan, verabreichten sich die Patienten selbstständig 1.080 mg Pegcetacoplan s. c. zweimal wöchentlich.

Eine Dosisescalation auf ein verkürztes Intervall von Pegcetacoplan alle drei Tage konnte erfolgen, wenn ein Patient einen erhöhten LDH-Wert von mehr als dem Zweifachen der oberen Normgrenze zeigte. Für keinen Patienten der PRINCE-Studie wurde das Dosisschema während der *RCP* aus klinischen Gründen auf 1.080 mg alle drei Tage angepasst. Während der *post-RCP* benötigten 6,5 % der Patienten (n = 3 von 46) unter Behandlung mit Pegcetacoplan das höhere Dosierungsschema.

Für Studienteilnehmer des Kontrollarms wurde die bislang verschriebene supportive Therapie, welche dem jeweiligen lokalen Therapiestandard unter Ausnahme von Komplementinhibitoren entspricht, fortgesetzt.

Studienteilnehmer des Kontrollarms, deren Hb-Wert  $\geq 2$  g/dl unter dem Wert zur Baseline lag oder bei denen ein thrombotisches Ereignis als Folge der PNH auftrat, hatten die Möglichkeit frühzeitig auf eine Therapie mit Pegcetacoplan umzusteigen (*Escape*) und auf den Pegcetacoplan-Behandlungsarm zu wechseln. Nach einer Einweisung durch das Studienpersonal verabreichten sich diese Patienten auch selbstständig 1.080 mg Pegcetacoplan s. c. zweimal wöchentlich. Von den 18 Patienten des Kontrollarms, wechselten 11 Patienten innerhalb der *RCP* in den Pegcetacoplan-Arm.

Der *RCP* folgte eine *Safety Follow-Up-Phase* oder die freiwillige Teilnahme an der *OLE-Studie* (APL2-307) unter Pegcetacoplan-Behandlung.

### ***Beschreibung der Studienpopulation***

Für die PRINCE-Studie wurden 68 PNH-Patienten gescreent. Insgesamt wurden 53 Patienten in die Studie eingeschlossen und zu Beginn der RCP in den Pegcetacoplan-Arm (n = 35) oder den Kontrollarm (n = 18) randomisiert. Im Pegcetacoplan-Arm der ITT-Population schlossen 33 der 35 Patienten die Studie ab, wobei zwei Patienten die Studie abbrachen. Davon war ein Patient *Lost-to-Follow-Up* und ein Patient verweigerte auf eigene Entscheidung die Fortsetzung der Studienmedikation während der RCP und ging in die achtwöchige Safety Follow-Up-Phase über, während der er verstarb. Im Kontrollarm wechselten 11 der 18 Patienten innerhalb der RCP auf den Pegcetacoplan-Arm (*Escape*). Alle 11 *Escape*-Patienten schlossen die 26-wöchige RCP ab. Von den sieben Teilnehmern des Kontrollarms, die nicht in den Pegcetacoplan-Arm wechselten, schlossen sechs Teilnehmer die RCP ab. Der Teilnehmer, der die RCP nicht beendete, verstarb während der Studie an akutem Lungenversagen und Sepsis. Keiner der in der Studie berichteten Todesfälle stand in Verbindung mit der Pegcetacoplan Behandlung. Alle Patienten, die die RCP abgeschlossen haben (n = 50), nahmen an der *OLE-Studie* (APL2-307) teil.

Das mediane Alter der Studienteilnehmer lag im Pegcetacoplan-Arm bei 42,2 Jahren und im Kontrollarm bei 49,1 Jahren. Der Großteil der Patienten war jünger als 60 Jahre (82,9 % im Pegcetacoplan-Arm und 72,2 % im Kontrollarm). In beiden Behandlungsarmen war die Verteilung an weiblichen und männlichen Patienten ausgeglichen (weiblich: 45,7 % im Pegcetacoplan-Arm und 44,4 % im Kontrollarm vs. männlich: 54,3 % im Pegcetacoplan-Arm und 55,6 % im Kontrollarm). Die Mehrheit der Patienten war in beiden Behandlungsarmen asiatischer Herkunft (Pegcetacoplan-Arm: 65,7 % vs. Kontrollarm: 88,9 %) gefolgt von amerikanischen Indianern oder Ureinwohnern Alaskas (Pegcetacoplan-Arm: 25,7 % vs. Kontrollarm: 11,1 %), afroamerikanischer Herkunft (Pegcetacoplan-Arm: 5,7 % vs. Kontrollarm: 0 %) und anderer Herkunft (Pegcetacoplan-Arm: 2,9 % vs. Kontrollarm: 0 %). Der Großteil der Patienten wurde im asiatisch-pazifischen Raum (Pegcetacoplan-Arm: 65,7 % vs. Kontrollarm: 88,9 %) und die weiteren Patienten im lateinamerikanischen Raum (Pegcetacoplan-Arm: 34,3 % vs. Kontrollarm: 11,1 %) rekrutiert. Die Physiognomie der Patienten innerhalb der Behandlungsarme war sowohl für das Gewicht (Pegcetacoplan-Arm: 65,08 kg vs. Kontrollarm: 61,08 kg) und die Größe (Pegcetacoplan-Arm: 164,52 cm vs. Kontrollarm: 162,44 cm) als auch für den daraus abgeleiteten BMI vergleichbar (Pegcetacoplan-Arm: 24,00 kg/m<sup>2</sup> vs. Kontrollarm: 23,07 kg/m<sup>2</sup>) (Tabelle 4-11).

Die mittlere Zeit seit der PNH-Diagnose bis zur Woche 0 (Visite 2) war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (5,663 Jahre vs. 5,490 Jahre). Die durchschnittliche Anzahl an Transfusionen in den zwölf Monaten vor dem *Screening* war zwischen beiden Behandlungsarmen ähnlich (Tabelle 4-11). Insgesamt erhielten in diesem Zeitraum 40,0 % der Studienteilnehmer im Pegcetacoplan-Arm und 55,6 % der Teilnehmer im Kontrollarm vier oder mehr Transfusionen. Es gab keinen bedeutenden Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in Bezug auf eine Transfusionsfreiheit (Pegcetacoplan-Arm: 17,1 % vs. Kontrollarm: 22,2 %).

Der Hb-Wert zu Baseline war im Pegcetacoplan-Arm (9,392 g/dl) marginal höher als im Kontrollarm (8,676 g/dl). Die Retikulozytenzahl war im Pegcetacoplan-Arm ( $230,190 \times 10^9/l$ ) höher als im Kontrollarm ( $180,278 \times 10^9/l$ ). In beiden Behandlungsarmen waren zu Baseline hohe LDH-Werte nachweisbar, die ausschlaggebende Marker für eine intravasale Hämolyse darstellen (Pegcetacoplan-Arm 2.150,95 U/l vs. Kontrollarm 1.945,94 U/l). Weitere krankheitsbezogene und sonstige Patientencharakteristika sind Tabelle 4-11 und Anhang 4-G zu entnehmen.

Die FACIT-Fatigue-Skala (Pegcetacoplan-Arm: 36,3 vs. Kontrollarm: 37,1), der LASA-Gesamtscore (Pegcetacoplan-Arm: 186,5 vs. Kontrollarm: 193,8) und der EORTC QLQ-C30 globaler Gesundheitszustand (Pegcetacoplan-Arm: 63,33 vs. Kontrollarm: 61,98) waren zu Baseline in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (Tabelle 4-11).

In beiden Behandlungsarmen war der Anteil an Patienten, die in den zwölf Monaten vor der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung zur Studie (ICF) eine Transfusion erhielten, vergleichbar (Pegcetacoplan-Arm: 82,9 % vs. Kontrollarm: 77,8 %). Eine PRBC-Transfusion war dabei in beiden Behandlungsarmen die häufigste Art der Bluttransfusion (Tabelle 4-11 und Anhang 4-G).

Die Art und Verteilung von Vorerkrankungen, die bei mehr als 10 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm auftraten, war in beiden Armen ähnlich (Anhang 4-G). Dabei traten im Pegcetacoplan-Arm am häufigsten Hypertonie (17,1 %), gefolgt von aplastischer Anämie (14,3 %), Anämie und Hypokaliämie (beide 11,4 %) auf. Im Kontrollarm wurde auch am häufigsten Hypertonie (33,3 %) diagnostiziert, gefolgt von aplastischer Anämie und Eisenüberladung (beide 27,8 %). Entsprechend der Einschlusskriterien der Studie wiesen alle Teilnehmer beider Behandlungsarme eine diagnostizierte PNH.

Bei Teilnehmern im Kontrollarm (16,7 %) waren häufiger Thrombosen in der medizinischen Vorgeschichte dokumentiert als bei Teilnehmern des Pegcetacoplan-Arms (5,7 %) (Anhang 4-G).

In beiden Behandlungsarmen erhielt der gleiche Anteil an Patienten eine Vortherapie mit supportiven Therapiemaßnahmen (Pegcetacoplan-Arm: 88,6 % vs. Kontrollarm: 88,9 %). Dabei waren die Antianämika die am häufigsten eingenommenen Medikamente (Pegcetacoplan-Arm: 80,0 % vs. Kontrollarm: 83,3 %). Antithrombotische Mittel wurden etwas häufiger im Kontrollarm (27,8 %) als im Pegcetacoplan-Arm (17,1 %) eingenommen (Anhang 4-G). Diese Klassen der Antianämika (z. B. Eisen, Folsäure und Vitamin B12) und der antithrombotischen Mittel entsprechen der von der DGHO-Leitlinie empfohlenen supportiven Therapie in Deutschland [20]. Kein Patient, der für die Teilnahme an der PRINCE-Studie eingeschlossen wurde, war mit einem Komplementinhibitor vortherapiert worden, sodass die Studienteilnehmer für das vorliegende Dossier als nicht vorbehandelt betrachtet werden.

Alle Teilnehmer (100 %) im Pegcetacoplan-Arm und 83,3 % der Teilnehmer des Kontrollarms wurden während der RCP mit einer Begleitmedikation behandelt. Dabei wurden am häufigsten Antibiotika zur systemischen Anwendung in der RCP verwendet (Pegcetacoplan-Arm: 97,1 % vs. Kontrollarm: 77,8 %). Dies ist in Einklang mit der DGHO-Leitlinie, die aufgrund möglicher schwerwiegender Auswirkung einer bakteriellen Infektion auf PNH-Patienten dieses Vorgehen empfiehlt [20]. Die weiteren im Studienverlauf eingesetzten Begleitmedikationen können Anhang 4-G entnommen werden. Darüber hinaus konnten alle Studienteilnehmer während der Studie eine supportive Therapie mit u. a. Erythropoetin, Eisenpräparaten, Vitamin B12, Folsäure, niedermolekularem Heparin, Eisendepletion (Eisenchelation) oder eine immunsuppressive Therapie erhalten, die auch gemäß DGHO-Leitlinie als supportive Therapiemaßnahmen zur Behandlung der Symptomatik hämolytischer PNH-Patienten empfohlen werden (Tabelle 4-10) [20]. Zudem konnten sowohl Studienteilnehmer ohne PNH-assoziierte Symptome, deren Hb-Wert auf  $< 7$  g/dl absank als auch Teilnehmer mit PNH-assoziierten Symptomen und einem Hb-Wert  $\geq 7$  g/dl und  $< 9$  g/dl eine Transfusion erhalten [6]. Der Einsatz von Transfusionen wird in der DGHO-Leitlinie beim Auftreten hämolytischer Krisen oder bei chronischer Hämolyse empfohlen [20] und stellt oftmals die einzige Therapieoption bei einer hämolytischen Krise dar. Zusammenfassend war der Einsatz supportiver Therapiemaßnahmen, die dem deutschen Versorgungsstandard entsprechen, in der PRINCE-Studie im Rahmen der Begleitmedikation erlaubt [6].

### **Screening und Studieneinschluss**

#### *Einschlusskriterien*

Für die Studie waren sowohl weibliche als auch männliche Patienten mit einem Mindestalter von 18 Jahren zugelassen, bei denen eine mittels Durchflusszytometrie bestätigte PNH vorlag. Es wurden PNH-Patienten eingeschlossen, die einen LDH-Wert, der gleich oder größer des 1,5-fachen der oberen Normgrenze (*Upper Limit Normal*, ULN) und einen Hb-Wert, geringer als die LLN bei der *Screening*-Visite aufwiesen. Zudem sollte zum *Screening* die Ferritinkonzentration größer oder gleich der LLN oder die Gesamteisenbindungskapazität kleiner oder gleich dem ULN und die Thrombozytenzahl oberhalb von  $50.000/\text{mm}^3$  sowie die absolute Neutrophilenzahl oberhalb von  $500/\text{mm}^3$  liegen.

#### *Ausschlusskriterien*

Patienten, welche eine Behandlung mit einem Komplementinhibitor (z. B. Eculizumab) innerhalb der drei Monate vor dem *Screening* erhielten, ebenso Patienten mit einer vererbten Störung des Komplementsystems oder einer Knochenmarkstransplantation wurden von der Studie ausgeschlossen. Zusätzlich musste die Dosis systemischer Corticosteroide, Vitamin-K-Antagonisten, Eisen, Vitamin B12, Folsäure und niedermolekular-gewichtiges Heparin für mindestens vier Wochen und Erythropoetin und Immunsuppressiva für mindestens acht Wochen vor dem *Screening* stabil sein.

### **Patientenrelevante Endpunkte**

Tabelle 4-9 enthält eine Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte.

### **Primärer Endpunkt**

Das Studienziel war es, die Wirksamkeit und Sicherheit von Pegcetacoplan im Vergleich zu einer Kontrolle aus supportiven Therapiemaßnahmen (ohne Komplementinhibitoren) bei erwachsenen Patienten mit PNH, die für mindestens drei Monate vor Studieneinschluss keine Vortherapie mit einem Komplementinhibitor erhalten haben, zu untersuchen. Der kombinierte primäre (co-primäre) Endpunkt war die *Stabilisierung des Hb-Wertes* und die *Veränderung des LDH-Wertes*.

### **Sekundäre Endpunkte**

Sekundäre Endpunkte waren *Hämoglobinwert-assoziierte Endpunkte (Hb-Ansprechen, Veränderung des Hb-Wertes, Hb-Wert-Normalisierung)*, *Retikulozytenzahl-assoziierte Endpunkte (Veränderung der Retikulozytenzahl, Retikulozytenzahl-Normalisierung)* sowie *Transfusionsfreiheit (Zeit bis zur ersten Transfusion, Transfusionsvermeidung, Anteil der Patienten mit einer Transfusion oder Verringerung des Hb-Wertes um  $\geq 2$  g/dl zu Baseline)*. Die Endpunkte und die Veränderung der *FACIT-Fatigue-Skala*, des *EORTC QLQ-C30*, der *LASA-Skala* und der *Unerwünschten Ereignisse* inkl. Todesfälle, *Anzahl an thrombotischen Ereignissen und kardiovaskulären Ereignissen*, *Anzahl an Durchbruchhämolyse* sowie *Anzahl an Patienten mit Hospitalisierungen* zählten ebenfalls zu den sekundären Endpunkten.

### **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Die demografischen und krankheitsbezogenen Charakteristika der Studienteilnehmer der PRINCE-Studie sind vergleichbar zu der Studie ALXN1210-PNH-301 in der gleichen Indikation (Tabelle 4-13), die bereits von der EMA durch die Zulassung als auch vom G-BA bei der Nutzenbewertung als auf den europäischen bzw. deutschen Versorgungskontext übertragbar angesehen wurde. Diese Studie schloss einen Großteil an PNH-Patienten aus europäischen Studienzentren (u. a. auch Deutschland) ein [86]. Die Ein- und Ausschlusskriterien beider Studien waren vergleichbar, sodass nur Komplementinhibitor-naive PNH-Patienten mit aktiver hämolytischer Anämie eingeschlossen wurden [8, 25].

Auch die Alters- und Geschlechtsverteilung der Studienteilnehmer der PRINCE-Studie spiegeln die Patientencharakteristika von PNH-Patienten in Deutschland wider:

So konnte anhand einer Analyse von Routinedaten aus der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung (InGef) aus dem Jahr 2019 bestimmt werden, dass das mittlere Alter prävalenter PNH-Patienten bei 53,8 Jahre liegt [102]. Im Vergleich dazu lag in der PRINCE-Studie das mittlere Alter der Studienteilnehmer im Pegcetacoplan-Arm bei 42,2 Jahren und im Kontrollarm bei 49,1 Jahren. Somit weist die Studienpopulation ein ähnliches Altersspektrum wie PNH-Patienten im Versorgungsalltag in Deutschland auf.

In Bezug auf die Geschlechterverteilung korreliert die Studienpopulation ebenfalls mit dem deutschen Versorgungskontext. So gibt es basierend auf den Daten der Routinedatenanalyse in Deutschland mehr männliche als weibliche PNH-Patienten (59,4 % vs. 40,6 %). Auch in der PRINCE-Studie wurden in beide Behandlungsarme mehr Männer (54,7 %) als Frauen (45,5 %) eingeschlossen.

Tabelle 4-13: Demografische und krankheitsbezogene Charakteristika von Komplement-inhibitor-naiven PNH-Patienten in den Studien PRINCE und ALXN1210-PNH-301 und von deutschen PNH-Patienten aus der InGef-Datenbank

| Charakteristikum   | Statistische Maße | PRINCE (APL2-308)<br>N = 53 | ALXN1210-PNH-301<br>N = 246                                 | InGef<br>N = 64 |
|--|-------------------|-----------------------------|---|-----------------|
| Geschlecht (m/w)   | %/%               | 45,3/54,7                   | 45,5/54,5   | 40,6/59,4       |
| Alter (Jahre)  | Mean (SD)         | 44,5 (15,7)                 | 45,5 (14,00)  | 53,8 (19,75)    |
| Zeit seit der Diagnose (Jahre)   | Mean              | 5,604                       | 3,9 <sup>a</sup>  | -               |
| Transfusion erhalten   |                   |                             |   |                 |
| nein   | n (%)             | 10 (18,9) <sup>b</sup>      | 44 (17,9) <sup>c</sup>                                      | -               |
| ja   | n (%)             | 43 (81,1) <sup>b</sup>      | 202 (82,1) <sup>d</sup>                                     | -               |
| LDH-Wert (U/l)   | Mean (SD)         | 2.081,32<br>(937,942)       | 1.606,4 (752,7)   | -               |
| Hb-Wert (g/dl)   | Mean (SD)         | 9,149 (1,2646)              | Ravulizumab:<br>9,41 (14,56)<br>Eculizumab:<br>9,59 (17,07) | -               |
| a: N = 241<br>b: Bezogen auf Transfusionen innerhalb der 12 Monate vor dem Screening.<br>c: Bezogen auf Transfusionen von EK/Vollblut innerhalb eines Jahres vor Studienbeginn.<br>d: Aus der Anzahl der Patienten berechnet, die $\geq 1$ Transfusion von EK/Vollblut innerhalb eines Jahres vor Studienbeginn erhalten haben.<br>Quelle: Lee et al. 2019 [25], G-BA 2020 [86], Studienbericht 2021 [8], Swedish Orphan Biovitrum GmbH 2022 [102].<br>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                   |                             |   |                 |

Im Einklang dazu, wurde seitens der EMA im Rahmen des Zulassungsprozesses von Pegcetacoplan für die Anwendungsgebietserweiterung angemerkt, dass die Patientenpopulation der hier vorliegenden PRINCE-Studie, die Population der Komplementinhibitor-naiven PNH-Patienten adäquat widerspiegelt [103].

Es ist anzumerken, dass die PRINCE-Studie ausschließlich in Studienzentren in Asien und Lateinamerika durchgeführt wurde. Die im vorliegenden Dossier zur pivotalen PRINCE-Studie durchgeführten Subgruppenanalysen für die Region (Asien/Pazifik vs. Lateinamerika), welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Pegcetacoplan in Patientengruppen unterschiedlicher Abstammung vergleicht, zeigen keine Hinweise auf länderspezifische Effekte (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2). Außerdem gibt es keine Hinweise auf pharmakodynamische oder pharmakokinetische Unterschiede zwischen einzelnen Bevölkerungsgruppen, die Einfluss auf die Studienergebnisse haben könnten [104]. Daher kann davon ausgegangen werden, dass keine relevanten pharmakodynamischen oder pharmakokinetischen Unterschiede in Bezug auf die deutsche Bevölkerung zu erwarten sind.

In der Gesamtschau kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheiten, die generell mit der Übertragbarkeit klinischer Daten einhergehen, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie   | Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung |                      | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial auf Studienebene |
|--|---|---------------------------------|-------------|----------------------|---------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|
|  |   |                                 | Patient     | Behandelnde Personen |                                       |                         |                                       |
| PRINCE (APL2-308)  | ja  | ja                              | nein        | nein                 | ja                                    | ja                      | hoch                                  |
| Quelle: Studienprotokoll 2020 [6], Statistischer Analyseplan 2020 [7], Studienbericht 2021 [8], Nachberechnungsdokument 2023 [9], ClinicalTrials.gov 2022 [10], EU Clinical Trials Register 2019 [11], WHO 2023 [12], WHO 2022 [13], WHO 2021 [14], Wong et al. 2023 [15], Wong et al. 2023 [16].<br>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |   |                                 |             |                      |                                       |                         |                                       |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der PRINCE-Studie handelt es sich um eine randomisierte, zweiarmige, multizentrische, offene, aktiv-kontrollierte Phase III-Studie, bei der die 26-wöchige RCP zur Ableitung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Pegcetacoplan herangezogen wird. Die randomisierte Zuteilung der Studienteilnehmer auf die beiden Behandlungsarme Pegcetacoplan vs. Kontrolle (Verhältnis von 2:1) erfolgte unter Berücksichtigung des Stratifikationskriteriums Anzahl an Transfusionen innerhalb von zwölf Monaten vor Tag -28 ( $< 4$ ;  $\geq 4$ ).

Die Verdeckung der Gruppenzugehörigkeit zu den Behandlungsarmen erfolgte zentralisiert durch ein interaktives Antwort-System nach Abschluss der *Screening-Phase*.

Aufgrund des offenen Studiendesigns waren die Studienteilnehmer sowie die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen nicht verblindet. Eine Verblindung wäre nicht zielführend gewesen, da eine Placeboinfusion für die Teilnehmer des Kontrollarms gegenüber einer überwiegend oralen supportiven Therapie als zu belastend einzustufen ist.

Für die Studienteilnehmer des Kontrollarms bestand zudem die Möglichkeit eines Wechsels (*Escape*) in den Pegcetacoplan-Arm, wenn der Hb-Wert eines Teilnehmers im Studienverlauf um  $\geq 2$  g/dl unter seinen Baseline-Wert absank (der Baseline-Wert entspricht dem Mittelwert der Hb-Messungen vor der Randomisierung). Dabei erfolgte die Erhebung des Hb-Wertes im Studienverlauf anhand standardisierter Labormethoden in einem Zentrallabor. Darüber hinaus wäre protokollgemäß ein *Escape* in den Pegcetacoplan-Arm für Studienteilnehmer möglich gewesen, bei denen ein thromboembolisches Ereignis aufgetreten wäre, das nach Meinung des Prüfarztes auf die PNH-Erkrankung zurückzuführen gewesen wäre. Diese Studienteilnehmer hätten ein Gespräch mit dem klinischen Team des Sponsors beantragen können, auf Grundlage dessen überprüft worden wäre, ob für die Teilnehmer eine *Escape*-Therapie geeignet wäre. Allerdings erfolgte in der PRINCE-Studie kein *Escape* in den Pegcetacoplan-Arm aufgrund eines thromboembolischen Ereignisses. Insgesamt wechselten elf Teilnehmer (61,1 %) aus dem Kontrollarm in den Pegcetacoplan-Arm.

Die Möglichkeit eines *Escapes* in den Pegcetacoplan-Arm wurde allen Studienteilnehmern des Kontrollarms angeboten, bei denen eine deutliche Verschlechterung der erkrankungsbezogenen Anämie auftrat. Da mit Pegcetacoplan ein Arzneimittel zur Verfügung steht, bei dem bereits nach vier bis sechs Wochen eine deutliche Verbesserung der Anämie erreicht werden kann, wäre es aus ethischen Gründen nicht angemessen gewesen, den Teilnehmern mit einer deutlichen Verschlechterung ihrer Symptomatik eine Behandlung mit Pegcetacoplan vorzuenthalten. Um den *Escape* von Studienteilnehmern aus dem Kontrollarm in den Pegcetacoplan-Arm zu berücksichtigen, wurden für die Auswertung der Studiendaten geeignete statistische Analysen durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.2) und somit die Verzerrung der Daten minimiert.

Ein Abgleich des Studienprotokolls mit dem Studienbericht, dem SAP, den statistischen Nachberechnungen, den Einträgen in Datenbanken zu klinischen Studien und den Veröffentlichungen zur PRINCE-Studie, ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung [6-16]. Im Studienbericht sind der Patientenfluss und die Methodik transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene aufgrund des offenen Studiendesigns und des hohen Anteils an Teilnehmern mit einer *Escape*-Therapie als potenziell *hoch* verzerrt eingestuft.



### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie               | Nutzendimension | Endpunkte   | Darstellung       |
|----------------------|-----------------|---|-------------------|
| PRINCE<br>(APL2-308) | Mortalität      | Todesfälle  | nein <sup>a</sup> |
|                      | Morbidität      | Hämoglobinwert-assoziierte Endpunkte <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stabilisierung des Hb-Wertes</li> <li>• Veränderung des Hb-Wertes</li> <li>• Hb-Ansprechen</li> <li>• Hb-Wert-Normalisierung</li> </ul>   | ja                |
|                      |                 | LDH-Wert-assoziierte Endpunkte <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des LDH-Wertes</li> <li>• LDH-Wert-Normalisierung</li> </ul>  | ja                |
|                      |                 | Retikulozytenzahl-assoziierte Endpunkte <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung der Retikulozytenzahl,</li> <li>• Retikulozytenzahl-Normalisierung</li> </ul>  | ja                |
|                      |                 | Transfusionsfreiheit <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit bis zur ersten Transfusion</li> <li>• Transfusionsvermeidung</li> <li>• Anteil der Patienten mit einer Transfusion oder Verringerung des Hb-Wertes um <math>\geq 2</math> g/dl zu Baseline</li> </ul>                                | ja                |
|                      |                 | FACIT-Fatigue-Skala <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores von Baseline bis Woche 26</li> <li>• Zeit bis zur Verbesserung/Verschlechterung des FACIT-Fatigue-Scores um <math>\geq 15</math> % der Skalenspannweite (<math>\geq 8</math> Punkte)</li> </ul>       | ja                |
|                      |                 | EORTC QLQ-C30 Symptomskalen <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores von Baseline bis Woche 26</li> <li>• Zeit bis zur Verbesserung/Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores um eine MCID von <math>\geq 10</math> Punkten</li> </ul> | ja                |

| Studie | Nutzendimension                    | Endpunkte  | Darstellung |
|--------|------------------------------------|--|-------------|
|        | Gesundheitsbezogene Lebensqualität | <p><i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Veränderung des EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Scores von Baseline bis Woche 26</i></li> <li>• <i>Zeit bis zur Verbesserung/Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen um eine MCID von <math>\geq 10</math> Punkten</i></li> </ul>  | ja          |
|        |                                    | <p><i>LASA-Skala</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Veränderung des LASA-Scores von Baseline bis Woche 26</i></li> <li>• <i>Zeit bis zur Verbesserung/Verschlechterung des LASA-Scores um <math>\geq 15</math> % der Skalenspannweite (Gesamtscore: <math>\geq 45</math> Punkte, Item: <math>\geq 15</math> Punkte)</i></li> </ul>  | ja          |
|        | Sicherheit                         | <p><i>Gesamtraten der UE</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>UE, differenziert nach Schweregrad</i></li> <li>• <i>SUE</i></li> <li>• <i>UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten</i></li> <li>• <i>UE, die zum Tod führten</i></li> </ul> <p><i>Gesamtraten ohne krankheitsbezogene UE</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Jegliche UE</i></li> <li>• <i>Schwere UE</i></li> <li>• <i>SUE</i></li> </ul> <p><i>Detaildarstellung der UE nach SOC und PT</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Jegliche UE nach SOC und PT mit einer Inzidenz von <math>\geq 10</math> % in mind. einem Studienarm</i></li> <li>• <i>Schwere UE nach SOC und PT mit einer Inzidenz von <math>\geq 5</math> % in mind. einem Studienarm</i></li> <li>• <i>SUE nach SOC und PT mit einer Inzidenz von <math>\geq 5</math> % in mind. einem Studienarm</i></li> <li>• <i>UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten (keine Einschränkung, deskriptiv)</i></li> <li>• <i>UE, die zum Tod führten (keine Einschränkung, deskriptiv)</i></li> </ul> <p><i>UE von besonderem Interesse</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Jegliche UE von besonderem Interesse</i></li> <li>• <i>Milde, Moderate, Schwere UE von besonderem Interesse</i></li> <li>• <i>SUE von besonderem Interesse</i></li> </ul> | ja          |

| Studie   | Nutzendimension | Endpunkte  | Darstellung |
|--|-----------------|--|-------------|
|  |                 | Weitere UE <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl an thrombotischen und kardiovaskulären Ereignissen</li> <li>• Anzahl an Patienten mit Hospitalisierungen</li> <li>• Anzahl an Durchbruchhämolyse</li> </ul> |             |
| a: Endpunkt wird im Rahmen der Nutzendimension <i>Sicherheit</i> dargestellt.<br>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                 |  |             |

#### 4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach

Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

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

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

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

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

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

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

### 4.3.1.3.1.1 Morbidität - RCT

#### 4.3.1.3.1.1.1 Hämoglobinwert-assoziierte Endpunkte - RCT

Tabelle 4-16: Operationalisierung der *Hämoglobinwert-assoziierten Endpunkte*

| Studie            | Operationalisierung  |
|-------------------|--|
| PRINCE (APL2-308) | <p>Zur Bestimmung des Hb-Wertes wurden in der PRINCE-Studie Blutproben zu allen Studienvisiten genommen (Tabelle 4-90). Der Hb-Wert wurde mittels standardisierter Laboranalysen in einem zentralen Studienlabor bestimmt. Nur in Ausnahmefällen (wie z. B. aufgrund von Reisebeschränkungen im Zuge der COVID-19-Pandemie oder im Falle eines medizinischen Notfalls) wurden die Messungen in einem zertifizierten, lokalen Labor durchgeführt [6].</p> <p>Im vorliegenden Dossier werden für die <i>Hämoglobinwert-assoziierten Endpunkte</i> die folgenden Auswertungen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Stabilisierung des Hb-Wertes</i>: Anzahl an Patienten, deren Hb-Wert über 26 Wochen nicht um <math>&gt; 1</math> g/dl absank in Abwesenheit von Transfusionen</li> <li>• <i>Veränderung des Hb-Wertes</i> von Baseline bis Woche 26</li> <li>• <i>Hb-Ansprechen</i>: Anzahl an Patienten mit einer Erhöhung des Hb-Wertes um <math>\geq 1</math> g/dl von Baseline bis Woche 26 in Abwesenheit von Transfusionen</li> </ul> <p>Als ergänzende Analyse <sup>a</sup> wird die folgende Auswertung dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Hb-Wert-Normalisierung</i>: Anzahl an Patienten mit einem Hb-Wert höher als die untere geschlechtsspezifische Normgrenze zu Woche 26 in Abwesenheit von Transfusionen</li> </ul> <p><u>Datenanalyse der RCP</u></p> <p>Alle Auswertungen für die RCP erfolgen auf Basis der ITT-Population nach dem in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Analyseansatz des <i>While on Treatment Approaches</i>. Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Datenschnitt: 05.08.2021</li> </ul> <p>Für die Analysen der dichotomen Endpunkte <i>Stabilisierung des Hb-Wertes</i>, <i>Hb-Ansprechen</i> und <i>Hb-Wert-Normalisierung</i> zu Woche 26 werden die folgenden statistischen Maße herangezogen, die mittels exaktem Test nach Fischer berechnet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• n/N (%) inkl. 95 %-KI</li> <li>• OR inkl. 95 %-KI</li> <li>• RR inkl. 95 %-KI</li> <li>• RD inkl. 95 %-KI</li> <li>• p-Wert</li> </ul> <p>Für die Analyse zur <i>Veränderung des Hb-Wertes</i> von Baseline zu Woche 26 werden folgende Maße dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• n/N (%)</li> <li>• MW (SD)</li> </ul> <p>Zudem wird die <i>Veränderung des Hb-Wertes</i> von Baseline bis Woche 26 mittels ANCOVA-Modells mit Behandlungsgruppe und Stratifizierungsvariablen (basierend auf der Anzahl an Transfusionen innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening (<math>&lt; 4</math>; <math>\geq 4</math>)) als feste kategoriale Effekte und dem Wert zu Baseline als Kovariate modelliert und anhand der folgenden statistischen Maße dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des LS-Mean (SE) inkl. 95 %-KI</li> <li>• Differenz der LS-Mean-Veränderung (SE) (Pegcetacoplan vs. SoC) inkl. 95 %-KI und p-Wert, Hedges'g inkl. 95 %-KI</li> </ul> <p>Nähere Angaben zu den verwendeten Modellen und statistischen Maßen sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen.</p> |

| Studie   | Operationalisierung   |
|--|---|
|  | <p><u>Weitere Analysen</u></p> <p>Ergänzend wird die <i>Veränderung des Hb-Wertes</i> von Baseline bis Woche 26 mittels des ANCOVA-Modells mit Behandlungsgruppe und Stratifizierungsvariablen (basierend auf der Anzahl an Transfusionen innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening (&lt; 4; ≥ 4)) als feste kategoriale Effekte und dem Wert zu Baseline als Kovariate für die <i>Escape</i>-Patienten, d. h. diejenigen Patienten, die vom Kontrollarm in den Pegcetacoplan-Arm wechselten, modelliert und im Anhang 4-G dargestellt. Es werden die folgenden statistischen Maße dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• n/N (%)</li> <li>• MW (SD)</li> <li>• Veränderung des LS-Mean (SE) inkl. 95 %-KI</li> </ul> <p>Ergänzend wird eine Sensitivitätsanalyse der ITT-Population nach dem in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen Analyseansatz des <i>Treatment Policy Approaches</i> in Anhang 4-G dargestellt.</p> |
| <p>Quelle: Studienprotokoll 2020 [6], Statistischer Analyseplan [7].</p> <p>a: Für ergänzende Analysen werden keine Subgruppenanalysen dargestellt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |   |

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

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

Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Hämoglobinwert-assoziierte Endpunkte* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie  | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| PRINCE (APL2-308)   | hoch                                  | nein                        | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| <p>Quelle: Studienprotokoll 2020 [6], Statistischer Analyseplan 2020 [7], Studienbericht 2021 [8], Nachberechnungsdokument 2023 [9], ClinicalTrials.gov 2022 [10], EU Clinical Trials Register 2019 [11], WHO 2023 [12], WHO 2022 [13], WHO 2021 [14], Wong et al. 2023 [15], Wong et al. 2023 [16].</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |



*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Der Hb-Wert wurde anhand standardisierter Labormethoden im Rahmen der hämatologischen Untersuchung des Blutes des Patienten in einem zentralen Studienlabor bestimmt. Um die Normalisierung des Hb-Wertes zu beurteilen, wurde der geschlechtsspezifische Normbereich bei erwachsenen Männern von 13,6 - 18,0 g/dl bzw. bei erwachsenen Frauen von 12,0 - 16,0 g/dl herangezogen. Die Untersuchung basiert auf einer quantitativen Methodik. Die Hb-Werte wurden regelmäßig durch ein unabhängiges DMC überprüft [6]. Die Erhebung der *Hämoglobinwert-assoziierten Endpunkte* ist somit insgesamt als valide zu bewerten.

Bei der 26-wöchigen RCP der PRINCE-Studie, die zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Pegcetacoplan herangezogen wird, handelt es sich um eine randomisierte (2:1), zweiarmige, offene, aktiv-kontrollierte Studienphase, bei der die Erhebung des Endpunktes unverblindet erfolgte. Allerdings wurde der Hb-Wert für alle *Hämoglobinwert-assoziierten Endpunkte* anhand standardisierter Labormethoden im Rahmen der hämatologischen Untersuchung des Blutes des Patienten in einem zentralen Studienlabor bestimmt. Nur in Ausnahmefällen (wie z. B. aufgrund von Reisebeschränkungen im Zuge der COVID-19-Pandemie oder im Falle eines medizinischen Notfalls) wurden die Messungen in einem zertifizierten, lokalen Labor durchgeführt. Es ist davon auszugehen, dass durch die objektive Erhebung des Endpunktes keine Verzerrung durch eine Nicht-Verblindung erfolgte. Ein Abgleich des Studienprotokolls mit dem Studienbericht, dem SAP, den statistischen Nachberechnungen, den Einträgen in Datenbanken zu klinischen Studien und den Veröffentlichungen zur PRINCE-Studie, ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung [6-16]. Im Studienbericht sind der Patientenfluss und die Methodik transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es wurden adäquate statistische Verfahren verwendet und die Analysen der *Hämoglobinwert-assoziierten Endpunkte* wurden innerhalb der ITT-Population durchgeführt, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wurde für den Endpunkt somit adäquat umgesetzt. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Zusammenfassend ist das Verzerrungspotenzial für die *Hämoglobinwert-assoziierten Endpunkte* als *niedrig* zu bewerten.

*Stellen Sie die Ergebnisse für die Hämoglobinwert-assoziierten Endpunkte für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

**Stabilisierung des Hb-Wertes**Tabelle 4-18: Ergebnisse für den Endpunkt *Stabilisierung des Hb-Wertes* zu Woche 26 aus *RCT* mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| PRINCE<br>(APL2-308)   | Peg   | SoC                    | Peg vs. SoC                  |                              |                              |                         |
|--|---|------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------------|
|  | Patienten mit Ereignis<br>n/N (%) <sup>a</sup><br>[95 %-KI] |                        | OR<br>[95 %-KI] <sup>b</sup> | RR<br>[95 %-KI] <sup>b</sup> | RD<br>[95 %-KI] <sup>b</sup> | p<br>-Wert <sup>b</sup> |
| Woche 26   | 30/35 (85,7)<br>[69,7; 95,2]                                | 0/18 (0,0)<br>[NE; NE] | NE<br>[NE; NE]               | NE<br>[NE; NE]               | 85,7<br>[65,3; 95,2]         | <b>&lt;0,0001</b>       |
| <p>a: Analysepopulation: ITT-Population, zensierte Daten.<br/> b: OR, RR und RD (inkl. p-Wert) berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe.<br/> Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].<br/> Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |   |                        |                              |                              |                              |                         |

Zum Datenschnitt vom 05.08.2021 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Stabilisierung des Hb-Wertes* zu Woche 26 im Pegcetacoplan-Arm 30 Ereignisse (85,7 %) und im Kontrollarm kein Ereignis (0,0 %). Beim Vergleich der Studienarme ergab sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan ( $p < 0,0001$ ) (Tabelle 4-18).

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

**Veränderung des Hb-Wertes**

Tabelle 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung des Hb-Wertes* von Baseline bis Woche 26 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| PRINCE<br>(APL2-308) | Peg                                   |                      |  | SoC                                   |                      |  | Peg vs. SoC  |                             |
|----------------------|---------------------------------------|----------------------|--|---------------------------------------|----------------------|--|--|-----------------------------|
|                      | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(g/dl) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (g/dl)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(g/dl) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (g/dl)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | ΔLS-Mean (SE)<br>(g/dl)<br>[95 %-KI];<br>p-Wert <sup>c</sup> | Hedges' g (SE)<br>[95 %-KI] |
| Baseline             | 35/35<br>(100,0)                      | 9,39<br>(1,40)       | /  | 18/18<br>(100,0)                      | 8,68<br>(0,77)       | /  | /  | /                           |
| Woche 26             | 30/35<br>(85,7)                       | 12,76<br>(2,12)      | 3,15 (0,37)<br>[2,41; 3,90]  | 15/18<br>(83,3)                       | 8,84<br>(2,36)       | -0,07 (0,53)<br>[-1,13; 1,00]  | 3,22 (0,66)<br>[1,89; 4,55]<br><b>&lt;0,0001</b>             | 1,41 (0,36)<br>[0,77; 2,19] |

a: Anzahl der auswertbaren Studienteilnehmer für die ANCOVA.  
 b: Analysepopulation: ITT-Population, zensierte Daten.  
 c: Analyse basiert auf einer ANCOVA. Das Modell enthält feste kategoriale Effekte für die Behandlungsgruppe und Stratifizierungsvariablen (basierend auf der Anzahl an Transfusionen innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening (< 4; ≥ 4)), sowie als Kovariate den Wert zu Baseline.  
 Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].  
 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Zum Datenschnitt vom 05.08.2021 zeigte sich bei der Analyse des Endpunktes *Veränderung des Hb-Wertes* von Baseline bis Woche 26 für die zensierten Daten eine Veränderung von 3,15 g/dl ( $\pm 0,37$  g/dl) im Pegcetacoplan-Arm und von -0,07 g/dl ( $\pm 0,53$  g/dl) im Kontrollarm. Unter Pegcetacoplan kam es im Vergleich zum Kontrollarm zu einer statistisch signifikanten Erhöhung des Hb-Wertes ( $\Delta$ LS-Mean = 3,22 g/dl [1,89; 4,55];  $p < 0,0001$ ; Hedges'g = 1,41 [0,77; 2,19]; Tabelle 4-19).

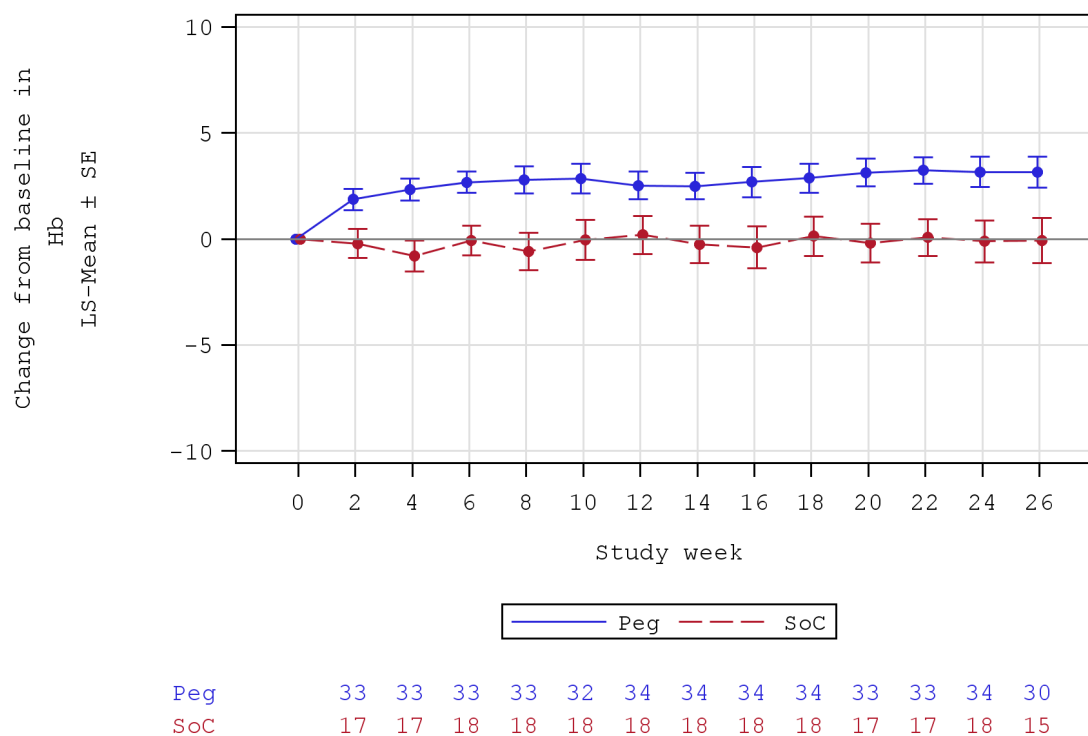


Abbildung 4-5: *Veränderung des Hb-Wertes* von Baseline bis Woche 26

Analysepopulation: ITT-Population, zensierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bei Patienten, die auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, trat während den 26 Wochen *RCP* eine Verbesserung des Hb-Wertes im Vergleich zu Baseline auf. Unter dem *While on Treatment Approach* blieb bei Patienten, die in den Kontrollarm randomisiert wurden, der Hb-Wert stabil (Abbildung 4-5).

Die Ergebnisse zur Darstellung der *Escape*-Patienten nach einem Wechsel auf den Pegcetacoplan-Arm sind in Anhang 4-G dargestellt.

**Hb-Ansprechen**

Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt *Hb-Ansprechen* zu Woche 26 aus *RCT* mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| PRINCE<br>(APL2-308) | Peg   | SoC                       | Peg vs. SoC                  |                              |                              |                         |
|----------------------|---|---------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------------|
|                      | Patienten mit Ereignis<br>n/N (%) <sup>a</sup><br>[95 %-KI] |                           | OR<br>[95 %-KI] <sup>b</sup> | RR<br>[95 %-KI] <sup>b</sup> | RD<br>[95 %-KI] <sup>b</sup> | p<br>-Wert <sup>b</sup> |
| Woche 26             | 25/35 (71,4)<br>[53,7; 85,4]                                | 1/18 (5,6)<br>[0,1; 27,3] | 42,50<br>[4,96; 1.844,43]    | 12,86<br>[2,76; 402,63]      | 65,9<br>[40,9; 82,2]         | <b>&lt;0,0001</b>       |

a: Analysepopulation: ITT-Population, zensierte Daten.  
b: OR, RR und RD (inkl. p-Wert) berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe.  
Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].  
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Zum Datenschnitt vom 05.08.2021 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Hb-Ansprechen* zu Woche 26 im Pegcetacoplan-Arm 25 Ereignisse (71,4 %) und im Kontrollarm ein Ereignis (5,6 %). Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das Relative Risiko ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (RR = 12,86 [2,76; 402,63];  $p < 0,0001$ ) (Tabelle 4-20).

**Hb-Wert-Normalisierung**

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt *Hb-Wert Normalisierung* zu Woche 26 aus *RCT* mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| PRINCE<br>(APL2-308) | Peg   | SoC                    | Peg vs. SoC                  |                              |                              |                         |
|----------------------|---|------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------------|
|                      | Patienten mit Ereignis<br>n/N (%) <sup>a</sup><br>[95 %-KI] |                        | OR<br>[95 %-KI] <sup>b</sup> | RR<br>[95 %-KI] <sup>b</sup> | RD<br>[95 %-KI] <sup>b</sup> | p<br>-Wert <sup>b</sup> |
| Woche 26             | 16/35 (45,7)<br>[28,8; 63,4]                                | 0/18 (0,0)<br>[NE; NE] | NE<br>[NE; NE]               | NE<br>[NE; NE]               | 45,7<br>[21,5; 63,4]         | <b>0,0003</b>           |

a: Analysepopulation: ITT-Population, zensierte Daten.  
b: OR, RR und RD (inkl. p-Wert) berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe.  
Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].  
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Der geschlechtsspezifische Normbereich für den Hb-Wert liegt bei Messungen in zentralen Laboratorien für Frauen zwischen 12 und 16 g/dl und für Männer zwischen 13,6 und 18 g/dl. Bei Messungen in lokalen Laboratorien, die aufgrund von Reisebeschränkungen während der COVID-19-Pandemie ausnahmsweise durchgeführt werden konnten, liegt der Normbereich zwischen 11,2 und 18 g/dl.

Zu Studienbeginn befand sich der Hb-Wert in beiden Behandlungsarmen unterhalb des Normbereiches (Pegcetacoplan-Arm: 9,39 g/dl; Kontrollarm: 8,68 g/dl) (Tabelle 4-11). Auch zu Woche 26 lag im Kontrollarm der mittlere Hb-Wert unterhalb des Normbereiches, der mittlere Hb-Wert im Pegcetacoplan-Arm lag hingegen an der unteren Grenze des Normbereichs (12,76 g/dl im Pegcetacoplan-Arm, 8,84 g/dl im Kontrollarm) (Tabelle 4-19).

Zum Datenschnitt vom 05.08.2021 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Hb-Wert-Normalisierung* zu Woche 26 im Pegcetacoplan-Arm 16 Ereignisse (45,7 %) und im Kontrollarm keine Ereignisse (0,0 %). Beim Vergleich der Studienarme ergab sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan ( $p = 0,0003$ ) (Tabelle 4-21).

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

Der Bewertung liegt nur eine RCT (PRINCE-Studie) zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar. Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

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

**4.3.1.3.1.1.2 LDH-Wert-assozierte Endpunkte - RCT**Tabelle 4-22: Operationalisierung der *LDH-Wert-assozierten Endpunkte*

| Studie   | Operationalisierung  |
|--|--|
| PRINCE (APL2-308)  | <p>Zur Bestimmung des LDH-Wertes wurden in der PRINCE-Studie zu allen Studienvisiten Blutproben genommen und in einem zentralen Studienlabor mittels standardisierter Labormethoden analysiert (Tabelle 4-90). Nur in Ausnahmefällen (wie z. B. aufgrund von Reisebeschränkungen im Zuge der COVID-19-Pandemie oder im Falle eines medizinischen Notfalls) wurden die Messungen in einem zertifizierten, lokalen Labor durchgeführt [6].</p> <p>Im vorliegenden Dossier wird für den Endpunkt <i>LDH-Wert-assozierte Endpunkte</i> die folgende Auswertung dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Veränderung des LDH-Wertes</i> von Baseline bis Woche 26</li> </ul> <p>Als ergänzende Analyse <sup>a</sup> wird die folgende Auswertung dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>LDH-Wert-Normalisierung</i>: Anzahl an Patienten mit einem LDH-Wert niedriger als die obere Normgrenze zu Woche 26 in Abwesenheit von Transfusionen</li> </ul> <p><u>Datenanalyse der RCP</u></p> <p>Alle Auswertungen für die <i>RCP</i> erfolgen auf Basis der ITT-Population nach dem in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Analyseansatz des <i>While on Treatment Approaches</i>. Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Datenschnitt: 05.08.2021</li> </ul> <p>Für die Analyse zur <i>Veränderung des LDH-Wertes</i> von Baseline bis Woche 26 werden folgende Maße dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• n/N (%)</li> <li>• MW (SD)</li> </ul> <p>Zudem wird die <i>Veränderung des LDH-Wertes</i> von Baseline bis Woche 26 mittels des ANCOVA-Modells mit Behandlungsgruppe und Stratifizierungsvariablen (basierend auf der Anzahl an Transfusionen innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening (&lt; 4; ≥ 4)) als feste kategoriale Effekte und dem Wert zu Baseline als Kovariate modelliert und anhand der folgenden statistischen Maße dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des LS-Mean (SE) inkl. 95 %-KI</li> <li>• Differenz der LS-Mean-Veränderung (SE) (Pegcetacoplan vs. SoC) inkl. 95 %-KI und p-Wert, Hedges'g inkl. 95 %-KI</li> </ul> <p>Für die Analyse des dichotomen Endpunktes <i>LDH-Wert-Normalisierung</i> zu Woche 26 werden die folgenden statistischen Maße herangezogen, die mittels exaktem Test nach Fischer berechnet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• n/N (%) inkl. 95 %-KI</li> <li>• OR inkl. 95 %-KI</li> <li>• RR inkl. 95 %-KI</li> <li>• RD inkl. 95 %-KI</li> <li>• p-Wert</li> </ul> <p>Nähere Angaben zu den verwendeten Modellen und statistischen Maßen sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen.</p> <p><u>Weitere Analysen</u></p> <p>Ergänzend wird eine Sensitivitätsanalyse der ITT-Population nach dem in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen Analyseansatz des <i>Treatment Policy Approaches</i> in Anhang 4-G dargestellt.</p> |
| <p>Quelle: Studienprotokoll 2020 [6], Statistischer Analyseplan [7].</p> <p>a: Für ergänzende Analysen werden keine Subgruppenanalysen dargestellt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |  |

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

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

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials des *LDH-Wertes* in *RCT* mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie   | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|--|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| PRINCE (APL2-308)  | hoch                                  | nein                        | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| Quelle: Studienprotokoll 2020 [6], Statistischer Analyseplan 2020 [7], Studienbericht 2021 [8], Nachberechnungsdokument 2023 [9], ClinicalTrials.gov 2022 [10], EU Clinical Trials Register 2019 [11], WHO 2023 [12], WHO 2022 [13], WHO 2021 [14], Wong et al. 2023 [15], Wong et al. 2023 [16].<br>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der *LDH-Wert* wurde anhand standardisierter Labormethoden im Rahmen der hämatologischen Untersuchung des Blutes des Patienten in einem zentralen Studienlabor bestimmt. Die Untersuchung basiert auf einer quantitativen Methodik. Die *LDH-Werte* wurden regelmäßig durch ein unabhängiges DMC überprüft [6]. Die Erhebung des Endpunktes *LDH-Wert* ist somit insgesamt als objektiv und valide zu bewerten.

Bei der 26-wöchigen *RCP* der PRINCE-Studie, die zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Pegcetacoplan herangezogen wird, handelt es sich um eine randomisierte (2:1), zweiarmige, offene, aktiv-kontrollierte Studienphase, bei der die Erhebung des Endpunktes unverblindet erfolgte. Allerdings wurde der *LDH-Wert* anhand standardisierter Labormethoden im Rahmen der hämatologischen Untersuchung des Blutes des Patienten in einem zentralen Studienlabor bestimmt. Nur in Ausnahmefällen (wie z. B. aufgrund von Reisebeschränkungen im Zuge der COVID-19-Pandemie oder im Falle eines medizinischen Notfalls) wurden die Messungen in einem zertifizierten, lokalen Labor durchgeführt. Es ist davon auszugehen, dass durch die objektive Erhebung des Endpunktes keine Verzerrung durch eine Nicht-Verblindung erfolgte. Ein Abgleich des Studienprotokolls mit dem Studienbericht, dem SAP, den statistischen Nachberechnungen, den Einträgen in Datenbanken zu klinischen Studien und den Veröffentlichungen zur PRINCE-Studie, ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung [6-16].



Im Studienbericht sind der Patientenfluss und die Methodik transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es wurden adäquate statistische Verfahren verwendet und die Analysen des Endpunkts *LDH-Wert* wurden innerhalb der ITT-Population durchgeführt, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wurde für den Endpunkt somit adäquat umgesetzt. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Zusammenfassend ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *LDH-Wert* als *niedrig* zu bewerten.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt LDH-Wert-assoziierte Endpunkte für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

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

**Veränderung des LDH-Wertes**

Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung des LDH-Wertes* von Baseline bis Woche 26 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| PRINCE<br>(APL2-308) | Peg                                   |                      |   | SoC                                   |                        |   | Peg vs. SoC   |                                |
|----------------------|---------------------------------------|----------------------|---|---------------------------------------|------------------------|---|---|--------------------------------|
|                      | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(U/l)  | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (U/l)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(U/l)    | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (U/l)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | ΔLS-Mean (SE)<br>(U/l)<br>[95 %-KI];<br>p-Wert <sup>c</sup>       | Hedges' g (SE)<br>[95 %-KI]    |
| Baseline             | 35/35<br>(100,0)                      | 2.150,95<br>(909,42) | /   | 18/18<br>(100,0)                      | 1.945,94<br>(1.003,73) | /   | /   | /                              |
| Woche 26             | 30/35<br>(85,7)                       | 204,61<br>(90,01)    | -1.990,44 (187,34)<br>[-2.369,06; -1.611,82]                            | 14/18<br>(77,8)                       | 2.271,99<br>(2.140,25) | 208,13 (275,32)<br>[-348,31; 764,57]                                    | -2.198,57 (339,17)<br>[-2.884,07; -1.513,07]<br><b>&lt;0,0001</b> | -2,24 (0,42)<br>[-3,18; -1,53] |

a: Anzahl an auswertbaren Studienteilnehmern für die ANCOVA.  
 b: Analysepopulation: ITT-Population, zensierte Daten.  
 c: Analyse basiert auf einer ANCOVA. Das Modell enthält feste kategoriale Effekte für die Behandlungsgruppe und Stratifizierungsvariablen (basierend auf der Anzahl an Transfusionen innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening (< 4; ≥ 4)), sowie als Kovariate den Wert zu Baseline.  
 Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].  
 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Zum Datenschnitt vom 05.08.2021 zeigte sich bei der Analyse des Endpunktes *Veränderung des LDH-Wertes* von Baseline bis Woche 26 eine Veränderung von -1.990,44 U/l ( $\pm 187,34$  U/l) im Pegcetacoplan-Arm und von 208,13 U/l ( $\pm 275,32$  U/l) im Kontrollarm. Unter Pegcetacoplan kam es im Vergleich zur Kontrolltherapie zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung des LDH-Wertes ( $\Delta$ LS-Mean = -2.198,57 [-2.884,07; -1.513,07];  $p < 0,0001$ ; Hedges'g = -2,24 [-3,18; -1,53]; Tabelle 4-24).

Während sich zu Studienbeginn der LDH-Wert in beiden Behandlungsarmen weit oberhalb des Normbereiches von 113 bis 226 U/l befand, lag der mittlere LDH-Wert im Pegcetacoplan-Arm zu Woche 26 mit 204,61 U/l innerhalb des Normbereiches. Im Kontrollarm war auch zu Woche 26 der mittlere LDH-Wert weiterhin weit oberhalb des Normbereiches (2.271,99 U/l) (Tabelle 4-24).

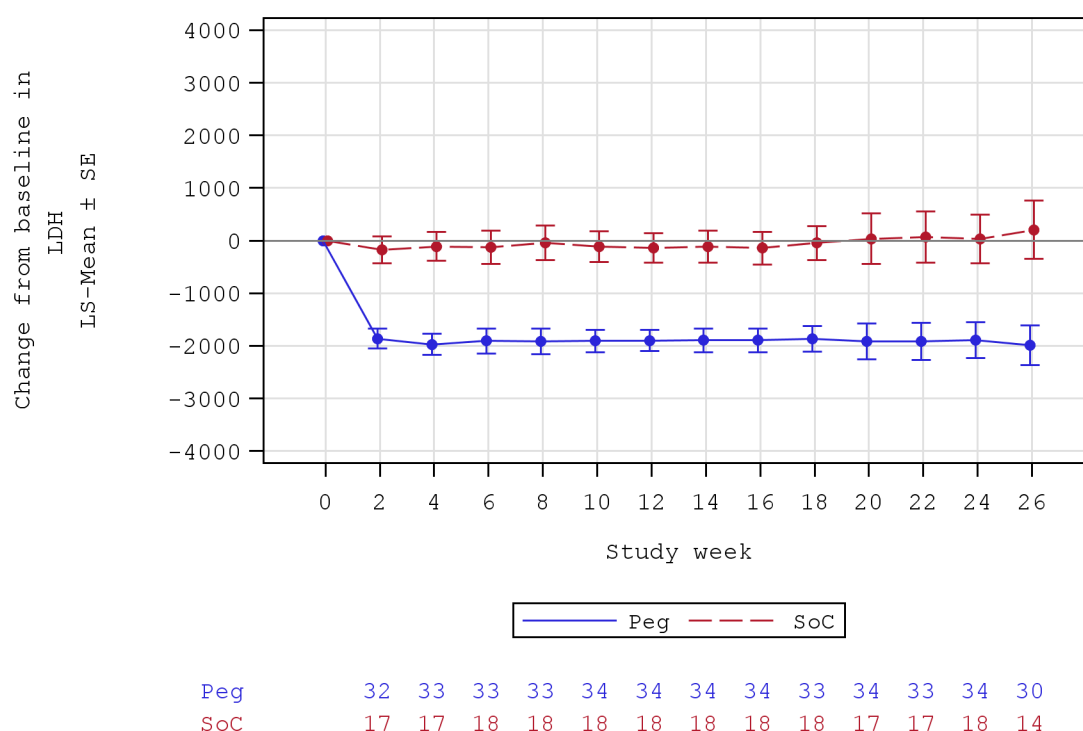


Abbildung 4-6: *Veränderung des LDH-Wertes* von Baseline bis Woche 26

Analysepopulation: ITT-Population, zensierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bei Patienten, die auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, trat während der 26 Wochen *RCP* eine Verbesserung des LDH-Wertes im Vergleich zu Baseline auf. Unter dem *While on Treatment Approach* trat bei Patienten, die in den Kontrollarm randomisiert wurden, keine Änderung des LDH-Wertes ein (Abbildung 4-6).

**LDH-Wert-Normalisierung**

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt *LDH-Wert-Normalisierung* zu Woche 26 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| PRINCE<br>(APL2-308) | Peg   | SoC                    | Peg vs. SoC                  |                              |                              |                         |
|----------------------|---|------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------------|
|                      | Patienten mit Ereignis<br>n/N (%) <sup>a</sup><br>[95 %-KI] |                        | OR<br>[95 %-KI] <sup>b</sup> | RR<br>[95 %-KI] <sup>b</sup> | RD<br>[95 %-KI] <sup>b</sup> | p-<br>Wert <sup>b</sup> |
| Woche 26             | 23/35 (65,7)<br>[47,8; 80,9]                                | 0/18 (0,0)<br>[NE; NE] | NE<br>[NE; NE]               | NE<br>[NE; NE]               | 65,7<br>[45,6; 80,9]         | <0,0001                 |

a: Analysepopulation: ITT-Population, zensierte Daten.  
b: OR, RR und RD (inkl. p-Wert) berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe.  
Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].  
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Während sich zu Studienbeginn der LDH-Wert in beiden Behandlungsarmen oberhalb des Normbereiches von 113 bis 226 U/l befand, lag im Pegcetacoplan-Arm zu Woche 26 der mittlere LDH-Wert innerhalb des Normbereiches. Im Kontrollarm befand sich der mittlere LDH-Wert auch zu Woche 26 weiterhin oberhalb des Normbereiches (Tabelle 4-24).

Zum Datenschnitt vom 05.08.2021 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *LDH-Wert-Normalisierung* zu Woche 26 im Pegcetacoplan-Arm 23 Ereignisse (65,7 %) und im Kontrollarm kein Ereignis. Beim Vergleich der Studienarme ergab sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan ( $p < 0,0001$ ) (Tabelle 4-25).

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

Der Bewertung liegt nur eine RCT (PRINCE-Studie) zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar. Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

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

#### 4.3.1.3.1.1.3 Retikulozytenzahl-assoziierte Endpunkte - RCT

Tabelle 4-26: Operationalisierung der *Retikulozytenzahl-assoziierten Endpunkte*

| Studie   | Operationalisierung   |
|--|---|
| PRINCE (APL2-308)  | <p>In der PRINCE-Studie wurde die Retikulozytenzahl zu allen Studienvisiten durch Blutprobenentnahme und anschließende Auswertung und Berechnung im zentralen Studienlabor bestimmt (Tabelle 4-90). Nur in Ausnahmefällen (wie z. B. aufgrund von Reisebeschränkungen im Zuge der COVID-19-Pandemie oder im Falle eines medizinischen Notfalls) wurden die Messungen in einem zertifizierten, lokalen Labor durchgeführt [6].</p> <p>Im vorliegenden Dossier wird für den Endpunkt <i>Retikulozytenzahl-assoziierten Endpunkte</i> die folgende Auswertung dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Veränderung der Retikulozytenzahl</i> von Baseline bis Woche 26</li> </ul> <p>Als ergänzende Analyse <sup>a</sup> wird die folgende Auswertung dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Retikulozytenzahl-Normalisierung</i>: Anzahl an Patienten mit einer Retikulozytenzahl kleiner als die obere geschlechtsspezifische Normgrenze zu Woche 26 in Abwesenheit von Transfusionen</li> </ul> <p><u>Datenanalyse der RCP</u></p> <p>Alle Auswertungen für die <i>RCP</i> erfolgen auf Basis der ITT-Population nach dem in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Analyseansatz des <i>While on Treatment Approaches</i>. Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Datenschnitt: 05.08.2021</li> </ul> <p>Für die Analyse zur <i>Veränderung der Retikulozytenzahl</i> von Baseline zu Woche 26 werden zu Baseline und Woche 26 folgende Maße dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• n/N (%)</li> <li>• MW (SD)</li> </ul> <p>Zudem wird die <i>Veränderung der Retikulozytenzahl</i> von Baseline bis Woche 26 mittels des ANCOVA-Modells mit Behandlungsgruppe und Stratifizierungsvariablen (basierend auf der Anzahl an Transfusionen innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening (&lt; 4; ≥ 4)) als feste kategoriale Effekte und dem Wert zu Baseline als Kovariate modelliert und anhand der folgenden statistischen Maße dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des LS-Mean (SE) inkl. 95 %-KI</li> <li>• Differenz der LS-Mean-Veränderung (SE) (Pegcetacoplan vs. SoC) inkl. 95 %-KI und p-Wert, Hedges'g inkl. 95 %-KI</li> </ul> <p>Für die Analyse des dichotomen Endpunktes <i>Retikulozytenzahl-Normalisierung</i> zu Woche 26 werden die folgenden statistischen Maße herangezogen, die mittels exaktem Test nach Fischer berechnet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• n/N (%) inkl. 95 %-KI</li> <li>• OR inkl. 95 %-KI</li> <li>• RR inkl. 95 %-KI</li> <li>• RD inkl. 95 %-KI</li> <li>• p-Wert</li> </ul> <p>Nähere Angaben zu den verwendeten Modellen und statistischen Maßen sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen.</p> <p><u>Weitere Analysen</u></p> <p>Ergänzend wird eine Sensitivitätsanalyse der ITT-Population nach dem in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen Analyseansatz des <i>Treatment Policy Approaches</i> in Anhang 4-G dargestellt.</p> |
| <p>Quelle: Studienprotokoll 2020 [6], Statistischer Analyseplan [7].</p> <p>a: Für ergänzende Analysen werden keine Subgruppenanalysen dargestellt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |   |

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

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

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Retikulozytenzahl-assoziierten Endpunkte in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie   | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|--|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| PRINCE (APL2-308)  | hoch                                  | nein                        | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| Quelle: Studienprotokoll 2020 [6], Statistischer Analyseplan 2020 [7], Studienbericht 2021 [8], Nachberechnungsdokument 2023 [9], ClinicalTrials.gov 2022 [10], EU Clinical Trials Register 2019 [11], WHO 2023 [12], WHO 2022 [13], WHO 2021 [14], Wong et al. 2023 [15], Wong et al. 2023 [16].<br>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Retikulozytenzahl wurde anhand standardisierter Labormethoden im Rahmen der hämatologischen Untersuchung des Blutes des Patienten in einem zentralen Studienlabor bestimmt. Um die Normalisierung der Retikulozytenzahl zu beurteilen, wurde der geschlechtsspezifische Normbereich bei erwachsenen Männern von  $10 - 140 \times 10^3$  Zellen/ $\mu\text{l}$  bzw. bei erwachsenen Frauen von  $10 - 120 \times 10^3$  Zellen/ $\mu\text{l}$  herangezogen. Die Untersuchung basiert auf einer quantitativen Methodik. Die Retikulozytenzahl wurde regelmäßig durch ein unabhängiges DMC überprüft [6]. Die Erhebung der *Retikulozytenzahl-assoziierten Endpunkte* ist somit insgesamt als objektiv und valide zu bewerten.

Bei der 26-wöchigen RCP der PRINCE-Studie, die zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Pegcetacoplan herangezogen wird, handelt es sich um eine randomisierte (2:1), zweiarmlige, offene, aktiv-kontrollierte Studienphase, bei der die Erhebung des Endpunktes unverblindet erfolgte. Allerdings wurde die Retikulozytenzahl anhand standardisierter Labormethoden im Rahmen der hämatologischen Untersuchung des Blutes des Patienten in einem zentralen Studienlabor bestimmt. Nur in Ausnahmefällen (wie z. B. aufgrund von Reisebeschränkungen im Zuge der COVID-19-Pandemie oder im Falle eines medizinischen Notfalls) wurden die Messungen in einem zertifizierten, lokalen Labor durchgeführt. Es ist davon auszugehen, dass durch die objektive Erhebung des Endpunktes keine Verzerrung durch eine Nicht-Verblindung erfolgte.

Ein Abgleich des Studienprotokolls mit dem Studienbericht, dem SAP, den statistischen Nachberechnungen, den Einträgen in Datenbanken zu klinischen Studien und den Veröffentlichungen zur PRINCE-Studie, ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung [6-16]. Im Studienbericht sind der Patientenfluss und die Methodik transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es wurden adäquate statistische Verfahren verwendet und die Analysen der *Retikulozytenzahl-assoziierten Endpunkte* wurden innerhalb der ITT-Population durchgeführt, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wurde für den Endpunkt somit adäquat umgesetzt. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Zusammenfassend ist das Verzerrungspotenzial der *Retikulozytenzahl-assoziierten Endpunkte* als *niedrig* zu bewerten.

*Stellen Sie die Ergebnisse für die Retikulozytenzahl-assoziierten Endpunkte für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

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

**Veränderung der Retikulozytenzahl**

Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung der Retikulozytenzahl* von Baseline bis Woche 26 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| PRINCE<br>(APL2-308) | Peg                                   |                           |   | SoC                                   |                           |   | Peg vs. SoC   |                                |
|----------------------|---------------------------------------|---------------------------|---|---------------------------------------|---------------------------|---|---|--------------------------------|
|                      | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(Zellen/µl) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (Zellen/µl)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(Zellen/µl) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (Zellen/µl)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | ΔLS-Mean (SE)<br>(Zellen/µl)<br>[95 %-KI];<br>p-Wert <sup>c</sup> | Hedges' g (SE)<br>[95 %-KI]    |
| Baseline             | 35/35<br>(100,0)                      | 230,19<br>(80,98)         | /   | 18/18<br>(100,0)                      | 180,28<br>(109,05)        | /   | /   | /                              |
| Woche 26             | 26/35<br>(74,3)                       | 101,15<br>(30,77)         | -136,66 (9,09)<br>[-155,16; -118,16]  | 11/18<br>(61,1)                       | 175,00<br>(112,85)        | -33,24 (14,17)<br>[-62,07; -4,41]   | -103,42 (17,25)<br>[-138,51; -68,32]<br><b>&lt;0,0001</b>         | -2,08 (0,45)<br>[-3,10; -1,31] |

a: Anzahl an auswertbaren Studienteilnehmern für die ANCOVA.

b: Analysepopulation: ITT-Population, zensierte Daten.

c: Analyse basiert auf einer ANCOVA. Das Modell enthält feste kategoriale Effekte für die Behandlungsgruppe und Stratifizierungsvariablen (basierend auf der Anzahl an Transfusionen innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening (< 4; ≥ 4)), sowie als Kovariate den Wert zu Baseline.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Zum Datenschnitt vom 05.08.2021 zeigte sich bei der Analyse des Endpunktes *Veränderung der Retikulozytenzahl* von Baseline bis Woche 26 für die zensierten Daten eine Veränderung von -136,66 Zellen/ $\mu\text{L}$  ( $\pm 9,09$  Zellen/ $\mu\text{L}$ ) im Pegcetacoplan-Arm und von -33,24 Zellen/ $\mu\text{L}$  ( $\pm 14,17$  Zellen/ $\mu\text{L}$ ) im Kontrollarm. Unter Pegcetacoplan kam es im Vergleich zur Kontrolltherapie zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Senkung der Retikulozytenzahl ( $\Delta\text{LS-Mean} = -103,42$  Zellen/ $\mu\text{L}$  [-138,51; -68,32];  $p < 0,0001$ ; Hedges'g = -2,08 [-3,10; -1,31]; Tabelle 4-28).

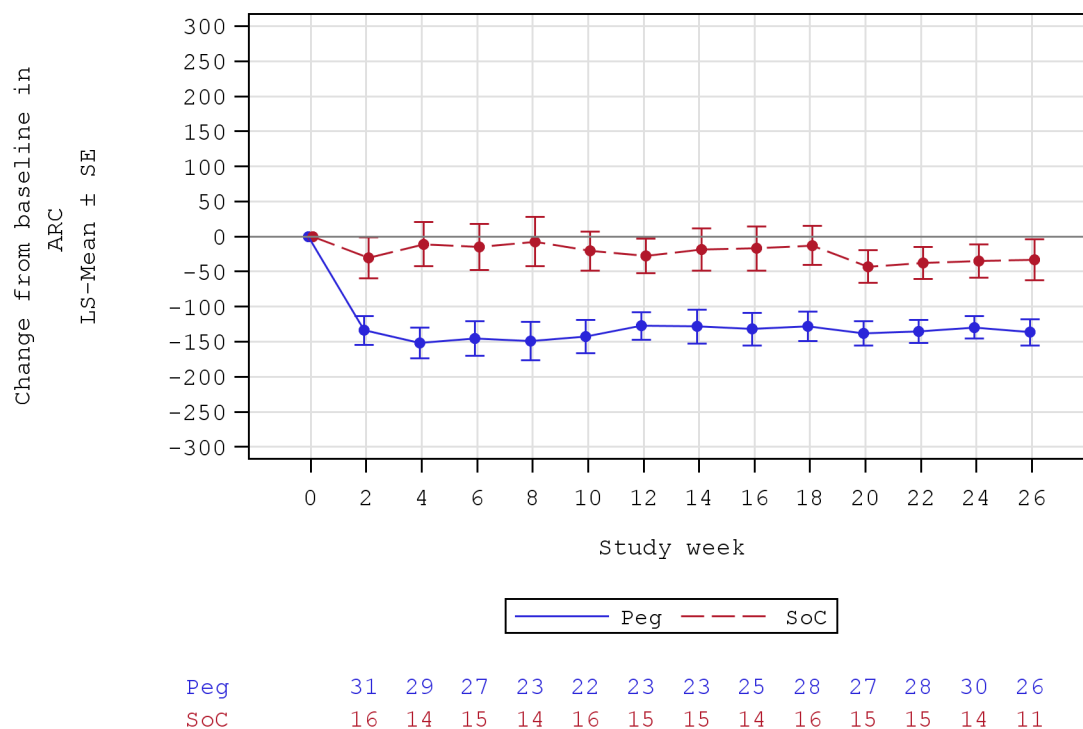


Abbildung 4-7: *Veränderung der Retikulozytenzahl* von Baseline bis Woche 26

Analysepopulation: ITT-Population, zensierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bei Patienten, die auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, trat während der 26 Wochen *RCP* eine Verbesserung der Retikulozytenzahl im Vergleich zu Baseline auf. Unter dem *While on Treatment Approach* blieb bei Patienten, die in den Kontrollarm randomisiert wurden, die Retikulozytenzahl stabil (Abbildung 4-7).

**Retikulozytenzahl-Normalisierung**

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt *Retikulozytenzahl-Normalisierung* zu Woche 26 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| PRINCE<br>(APL2-308) | Peg   | SoC                       | Peg vs. SoC                  |                              |                              |                         |
|----------------------|---|---------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------------|
|                      | Patienten mit Ereignis<br>n/N (%) <sup>a</sup><br>[95 %-KI] |                           | OR<br>[95 %-KI] <sup>b</sup> | RR<br>[95 %-KI] <sup>b</sup> | RD<br>[95 %-KI] <sup>b</sup> | p-<br>Wert <sup>b</sup> |
| Woche 26             | 21/35 (60,0)<br>[42,1; 76,1]                                | 1/18 (5,6)<br>[0,1; 27,3] | 25,50<br>[3,11; 1.114,99]    | 10,80<br>[2,10; 324,59]      | 54,4<br>[26,0; 72,1]         | <b>0,0001</b>           |

a: Analysepopulation: ITT-Population, zensierte Daten.  
b: OR, RR und RD (inkl. p-Wert) berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe.  
Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].  
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Während sich zu Studienbeginn die Retikulozytenzahl in beiden Behandlungsarmen oberhalb des Normbereiches von 10 bis 120 (Frauen) bzw. 140 (Männer) Zellen/ $\mu$ l befand, lag im Pegcetacoplan-Arm zu Woche 26 die mittlere Retikulozytenzahl innerhalb des Normbereiches. Im Kontrollarm befand sich die mittlere Retikulozytenzahl auch zu Woche 26 weiterhin oberhalb des Normbereiches (Tabelle 4-28).

Zum Datenschnitt vom 05.08.2021 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Retikulozytenzahl-Normalisierung* zu Woche 26 im Pegcetacoplan-Arm 21 Ereignisse (60,0 %) und im Kontrollarm ein Ereignis (5,6 %). Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das Relative Risiko ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (RR = 10,80 [2,10; 324,59]; p = 0,0001) (Tabelle 4-29).

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

Der Bewertung liegt nur eine RCT (PRINCE-Studie) zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar. Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

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

#### 4.3.1.3.1.1.4 Transfusionsfreiheit - RCT

Tabelle 4-30: Operationalisierung der *Transfusionsfreiheit*

| Studie            | Operationalisierung  |
|-------------------|--|
| PRINCE (APL2-308) | <p>Zur Bestimmung der Transfusionsfreiheit wurde in der PRINCE-Studie für jeden Patienten die Anzahl an Transfusionen im eCRF dokumentiert (Tabelle 4-90). Gemäß den Vorgaben des Studienprotokolls wurde eine Transfusion bei Patienten ohne PNH-assoziierte Symptome ab einem Hb-Wert von &lt; 7 g/dl bzw. bei Patienten mit PNH-assoziierten Symptomen bei einem Wert <math>\geq 7</math> g/dl und &lt; 9 g/dl verabreicht [6].</p> <p>Im vorliegenden Dossier wird für die <i>Transfusionsfreiheit</i> die folgende Auswertung dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Zeit bis zur ersten Transfusion</i> während der RCP (Baseline bis Woche 26)</li> </ul> <p>Als ergänzende Analysen <sup>a</sup> werden die folgenden Auswertungen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl an Patienten mit einer <i>Transfusionsvermeidung</i> während der RCP (Baseline bis Woche 26)<br/>(Die <i>Transfusionsvermeidung</i> war definiert als der Anteil der Studienteilnehmer, der während der RCP keine Transfusion benötigte. Studienteilnehmer ohne Transfusionsereignis, die die Therapie vor Woche 26 abbrachen oder vom Kontrollarm in den Pegcetacoplan-Arm wechselten (<i>Escape-Patienten</i>), hatten keine Transfusionsvermeidung erreicht.)</li> <li>• <i>Anteil der Patienten mit einer Transfusion oder Verringerung des Hb-Wertes um <math>\geq 2</math> g/dl im Vergleich zu Baseline</i> während der RCP (Baseline bis Woche 26)</li> </ul> <p><u>Datenanalyse der RCP</u></p> <p>Alle Auswertungen für die RCP erfolgen auf Basis der ITT-Population nach dem in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Analyseansatz des <i>While on Treatment Approaches</i>. Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Datenschnitt: 05.08.2021</li> </ul> <p>Für die Analyse der <i>Zeit bis zur ersten Transfusion</i> werden die folgenden statistischen Maße angegeben, welche mittels Cox Proportional Modell stratifiziert nach Behandlungsgruppe und Stratifizierungsvariablen (basierend auf der Anzahl an Transfusionen innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening (&lt; 4; <math>\geq 4</math>) berechnet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• n/N (%)</li> <li>• Mediane Zeit bis zum Ereignis inkl. 95 %-KI</li> <li>• Hazard Ratio (HR) inkl. 95 %-KI</li> <li>• p-Wert</li> <li>• Kaplan-Meier-Kurve inkl. der Patienten unter Risiko über die Zeit</li> </ul> <p>Für die Analysen der dichotomen Endpunkte Anzahl an Patienten mit einer <i>Transfusionsvermeidung</i> und <i>Anteil der Patienten mit einer Transfusion oder Verringerung des Hb-Wertes um <math>\geq 2</math> g/dl im Vergleich zu Baseline</i> zu Woche 26 werden die folgenden statistischen Maße herangezogen, die mittels exaktem Test nach Fischer berechnet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• n/N (%) inkl. 95 %-KI</li> <li>• OR inkl. 95 %-KI</li> <li>• RR inkl. 95 %-KI</li> <li>• RD inkl. 95 %-KI</li> <li>• p-Wert</li> </ul> <p>Nähere Angaben zu den verwendeten Modellen und statistischen Maßen sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen.</p> |

| Studie   | Operationalisierung  |
|--|--|
|  | <p><u>Weitere Analysen</u></p> <p>Ergänzend wird die <i>Zeit bis zur ersten Transfusion</i> mittels des Cox Proportional Modell stratifiziert nach Behandlungsgruppe und Stratifizierungsvariablen (basierend auf der Anzahl an Transfusionen innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening (<math>&lt; 4</math>; <math>\geq 4</math>)) für die <i>Escape-Patienten</i>, d. h. diejenigen Patienten, die vom Kontrollarm in den Pegcetacoplan-Arm wechselten, modelliert und im Anhang 4-G dargestellt. Es werden die folgenden statistischen Maße dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• n/N (%)</li> <li>• Mediane Zeit bis zum Ereignis inkl. 95 %-KI</li> <li>• Kaplan-Meier-Kurve inkl. der Patienten unter Risiko über die Zeit</li> </ul> <p>Ergänzend wird eine Sensitivitätsanalyse der ITT-Population nach dem im Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen Analyseansatz des <i>Treatment Policy Approaches</i> in Anhang 4-G dargestellt.</p> |
| <p>Quelle: Studienprotokoll 2020 [6], Statistischer Analyseplan [7].</p> <p>a: Für ergänzende Analysen werden keine Subgruppenanalysen dargestellt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |  |

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

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

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die *Transfusionsfreiheit* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie  | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| PRINCE (APL2-308)   | hoch                                  | nein                        | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| <p>Quelle: Studienprotokoll 2020 [6], Statistischer Analyseplan 2020 [7], Studienbericht 2021 [8], Nachberechnungsdokument 2023 [9], ClinicalTrials.gov 2022 [10], EU Clinical Trials Register 2019 [11], WHO 2023 [12], WHO 2022 [13], WHO 2021 [14], Wong et al. 2023 [15], Wong et al. 2023 [16].</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die *Transfusionsfreiheit* wurde in der PRINCE-Studie anhand der Anzahl dokumentierter Transfusionen bestimmt. Im Rahmen der Studie war eine Verabreichung von Transfusionen nur bei Vorliegen von objektiven, vorabdefinierten Kriterien zulässig (bei Patienten ohne PNH-assoziierten Symptomen ab einem Hb-Wert von  $< 7$  g/dl bzw. bei Patienten mit Symptomen ab einem Hb-Wert von  $< 9$  g/dl). Die Erhebung des Endpunktes *Transfusionsfreiheit* ist somit insgesamt als valide zu bewerten.

Bei der 26-wöchigen *RCP* der PRINCE-Studie, die zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Pegcetacoplan herangezogen wird, handelt es sich um eine randomisierte (2:1), zweiarmige, offene, aktiv-kontrollierte Studienphase, bei der die Erhebung des Endpunktes unverblindet erfolgte. Allerdings wurden Transfusionen nur bei Vorliegen von objektiven, vorabdefinierten Kriterien bezüglich des Hb-Wertes verabreicht. Der Hb-Wert wurde für den Endpunkt *Transfusionsfreiheit* anhand standardisierter Labormethoden im Rahmen der hämatologischen Untersuchung des Blutes des Patienten in einem zentralen Studienlabor bestimmt. Nur in Ausnahmefällen (wie z. B. aufgrund von Reisebeschränkungen im Zuge der COVID-19-Pandemie oder im Falle eines medizinischen Notfalls) wurden die Messungen in einem lokalen Labor durchgeführt. Sofern aus Sicht des Prüfarztes eine Transfusion auch bei Nichterfüllung der vorgegebenen Kriterien notwendig war, wurde dieses als Protokollabweichung betrachtet und vorhandene Daten wurden nicht für die Analyse der Endpunkte herangezogen. Somit konnten jegliche subjektive Aspekte durch die Auswertungsmethode vermieden werden. Es ist davon auszugehen, dass die durch die objektive Erhebung des Endpunktes keine Verzerrung durch eine Nicht-Verblindung erfolgte. Ein Abgleich des Studienprotokolls mit dem Studienbericht, dem SAP, den statistischen Nachberechnungen, den Einträgen in Datenbanken zu klinischen Studien und den Veröffentlichungen zur PRINCE-Studie, ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung [6-16]. Im Studienbericht sind der Patientenfluss und die Methodik transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es wurden adäquate statistische Verfahren verwendet und die Analysen des Endpunktes *Transfusionsfreiheit* wurden innerhalb der ITT-Population durchgeführt, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wurde für den Endpunkt somit adäquat umgesetzt. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Zusammenfassend ist das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Transfusionsfreiheit* als *niedrig* zu bewerten.

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

**Zeit bis zur ersten Transfusion**

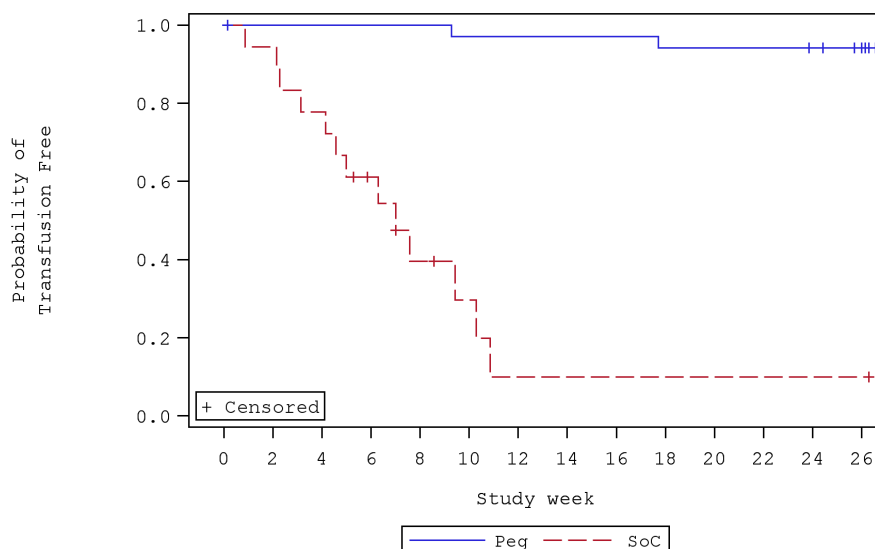
Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt *Zeit bis zur ersten Transfusion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| PRINCE<br>(APL2-308) | Peg<br>(N <sup>a</sup> = 35) |                                  | SoC<br>(N <sup>a</sup> = 18) |                                  | Peg vs. SoC<br><br>HR [95 %-KI];<br>p-Wert <sup>d</sup> |
|----------------------|------------------------------|----------------------------------|------------------------------|----------------------------------|---|
|                      | n <sup>b</sup><br>(%)        | Median<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | n <sup>b</sup><br>(%)        | Median<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> |   |
| Erste Transfusion    | 2<br>(5,7)                   | NE<br>[NE; NE]                   | 13<br>(72,2)                 | 7,00<br>[4,14; 10,29]            | 0,02 [0,00; 0,11];<br><b>&lt;0,0001</b>                 |

a: Analysepopulation: ITT-Population, zensierte Daten.  
b: Anzahl der Patienten mit Ereignissen.  
c: 95 %-KI nach Brookmeyer-Crowley.  
d: Analyse basiert auf einem stratifizierten Cox Proportional Modell. Das Modell ist stratifiziert nach Behandlungsgruppe und Stratifizierungsvariablen (basierend auf der Anzahl an Transfusionen innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening (< 4; ≥ 4)).  
Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].  
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Zum Datenschnitt vom 05.08.2021 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zur ersten Transfusion* zu Woche 26 im Pegcetacoplan-Arm 2 Ereignisse (5,7 %) und im Kontrollarm 13 Ereignisse (72,2 %). Im Pegcetacoplan-Arm wurde der Median nicht erreicht, während er im Kontrollarm bei 7,00 Wochen lag. Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (HR = 0,02 [0,00; 0,11]; p < 0,0001) (Tabelle 4-32).

Im Folgenden ist die Kaplan-Meier-Kurve für die *Zeit bis zur ersten Transfusion* dargestellt (Abbildung 4-8):



|     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Peg | 35 | 34 | 34 | 34 | 34 | 33 | 33 | 33 | 33 | 32 | 32 | 32 | 31 | 26 |
| SoC | 18 | 17 | 14 | 9  | 5  | 3  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  |

Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für die *Zeit bis zur ersten Transfusion*

Analysepopulation: ITT-Population, zensierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die Ergebnisse zur Darstellung der Escape-Patienten nach einem Wechsel auf den Pegcetacoplan-Arm sind in Anhang 4-G dargestellt.

### Transfusionsvermeidung

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt *Anzahl an Patienten mit einer Transfusionsvermeidung* zu Woche 26 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| PRINCE (APL2-308) | Peg   | SoC                       | Peg vs. SoC                  |                              |                              |                     |
|-------------------|---|---------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|---------------------|
|                   | Patienten mit Ereignis<br>n/N (%) <sup>a</sup><br>[95 %-KI] |                           | OR<br>[95 %-KI] <sup>b</sup> | RR<br>[95 %-KI] <sup>b</sup> | RD<br>[95 %-KI] <sup>b</sup> | p-Wert <sup>b</sup> |
| Woche 26          | 32/35 (91,4)<br>[76,9; 98,2]                                | 1/18 (5,6)<br>[0,1; 27,3] | 181,33<br>[15,19; 7.789,70]  | 16,46<br>[3,54; 562,48]      | 85,9<br>[64,4; 96,4]         | <0,0001             |

a: Analysepopulation: ITT-Population, zensierte Daten.  
 b: OR, RR und RD (inkl. p-Wert) berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe.  
 Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].  
 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Zum Datenschnitt vom 05.08.2021 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Anzahl an Patienten mit einer Transfusionsvermeidung* zu Woche 26 im Pegcetacoplan-Arm 32 Ereignisse (91,4 %) und im Kontrollarm ein Ereignis (5,6 %). Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das Relative Risiko ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (RR = 16,46 [3,54; 562,48]; p <0,0001) (Tabelle 4-33).

**Anteil der Patienten mit einer Transfusion oder Verringerung des Hb-Wertes um  $\geq 2$  g/dl**

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt *Anteil der Patienten mit einer Transfusion oder Verringerung des Hb-Wertes um  $\geq 2$  g/dl im Vergleich zu Baseline zu Woche 26* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| PRINCE<br>(APL2-308) | Peg   | SoC                            | Peg vs. SoC                  |                              |                              |                         |
|----------------------|---|--------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------------|
|                      | Patienten mit Ereignis<br>n/N (%) <sup>a</sup><br>[95 %-KI] |                                | OR<br>[95 %-KI] <sup>b</sup> | RR<br>[95 %-KI] <sup>b</sup> | RD<br>[95 %-KI] <sup>b</sup> | p-<br>Wert <sup>b</sup> |
| Woche 26             | 4/35 (11,4)<br>[3,2; 26,7]                                  | 18/18 (100,0)<br>[81,5; 100,0] | 0,00<br>[0,00; 0,04]         | 0,11<br>[0,03; 0,27]         | -88,6<br>[-96,8; -70,1]      | <0,0001                 |

a: Analysepopulation: ITT-Population, zensierte Daten.

b: OR, RR und RD (inkl. p-Wert) berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Zum Datenschnitt vom 05.08.2021 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Anteil der Patienten mit einer Transfusion oder Verringerung des Hb-Wertes um  $\geq 2$  g/dl im Vergleich zu Baseline zu Woche 26* im Pegcetacoplan-Arm 4 Ereignisse (11,4 %) und im Kontrollarm 18 Ereignisse (100,0 %). Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das Relative Risiko ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (RR = 0,11 [0,03; 0,27];  $p < 0,0001$ ) (Tabelle 4-34).

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

Der Bewertung liegt nur eine RCT (PRINCE-Studie) zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar. Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

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



#### 4.3.1.3.1.1.5 FACIT-Fatigue-Skala - RCT

Tabelle 4-35: Operationalisierung der *FACIT-Fatigue-Skala*

| Studie            | Operationalisierung  |
|-------------------|--|
| PRINCE (APL2-308) | <p>In der PRINCE-Studie beurteilten die Studienteilnehmer die Fatigue und deren Auswirkungen rückblickend auf die letzte Woche anhand der <i>FACIT-Fatigue-Skala</i> (Version 4). Die <i>FACIT-Fatigue-Skala</i> wurde während der <i>RCP</i> zu Baseline (Woche 0) sowie in den Studienwochen 4, 8, 12, 16, 20 und 26 durch die Teilnehmer rückblickend für die letzten sieben Tage beantwortet (Tabelle 4-90). Dabei wurde der Fragebogen zur <i>FACIT-Fatigue-Skala</i> zu den Studienvisiten jeweils vor der Verabreichung des Studienmedikaments erhoben. An Tag 1 erfolgte die Erhebung zudem vor der Randomisierung [6].</p> <p>Die Skala umfasst 13 Items. Auf einer 5-Punkte-Likert-Skala (0 = überhaupt nicht, 1 = ein wenig, 2 = mäßig, 3 = ziemlich, 4 = sehr stark) wird bewertet, wie sehr die Patienten aufgrund der Fatigue geschwächt sind und ob Schwierigkeiten bei der Ausübung alltäglicher Aktivitäten bestehen. Die einzelnen Bewertungen der 13 Items werden summiert. Die Skalenspannweite umfasst 0 bis 52 Punkte. Um sicherzustellen, dass eine höhere Punktzahl einer geringeren Morbidität entspricht, wurde vor der Berechnung der Gesamtpunktzahl das Vorzeichen der negativen Items (alle außer Item 5 und 7) umgedreht, indem die jeweilige Antwort um vier subtrahiert wurde. Die Summe der Items wurde anschließend mit dreizehn multipliziert und durch die Anzahl aller beantworteten Items dividiert [89].</p> <p>Im vorliegenden Dossier werden für die <i>FACIT-Fatigue-Skala</i> die folgenden Auswertungen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores</i> von Baseline bis Woche 26</li> <li>• <i>Zeit bis zur Verbesserung/Verschlechterung des FACIT-Fatigue-Scores</i> um <math>\geq 15\%</math> der Skalenspannweite (<math>\geq 8</math> Punkte) während der <i>RCP</i> (Baseline bis Woche 26)</li> </ul> <p><u>Datenanalyse der <i>RCP</i></u></p> <p>Alle Auswertungen für die <i>RCP</i> erfolgen auf Basis der ITT-Population nach dem in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Analyseansatz des <i>While on Treatment Approaches</i>. Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Datenschnitt: 05.08.2021</li> </ul> <p>Für die Analyse zur <i>Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores</i> von Baseline zu Woche 26 werden die folgenden Maße dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• n/N (%)</li> <li>• MW (SD)</li> </ul> <p>Zudem wird die <i>Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores</i> von Baseline bis Woche 26 mittels des ANCOVA-Modells mit Behandlungsgruppe und Stratifizierungsvariablen (basierend auf der Anzahl an Transfusionen innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening (<math>&lt; 4</math>; <math>\geq 4</math>)) als feste kategoriale Effekte und dem Wert zu Baseline als Kovariate modelliert und anhand der folgenden statistischen Maße dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des LS-Mean (SE) inkl. 95 %-KI</li> <li>• Differenz der LS-Mean-Veränderung (SE) (Pegcetacoplan vs. SoC) inkl. 95 %-KI und p-Wert, Hedges'g inkl. 95 %-KI</li> </ul> |

| Studie  | Operationalisierung   |
|---|---|
|   | <p>Für die Analyse der <i>Zeit bis zur Verbesserung/Verschlechterung des FACIT-Fatigue-Scores</i> um <math>\geq 15\%</math> der Skalenspannweite (<math>\geq 8</math> Punkte) zu Woche 26 werden die folgenden statistischen Maße angegeben, welche mittels des Cox Proportional Modells stratifiziert nach Behandlungsgruppe und Stratifizierungsvariablen (basierend auf der Anzahl an Transfusionen innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening (<math>&lt; 4; \geq 4</math>)) berechnet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• n/N (%)</li> <li>• Mediane Zeit bis zum Ereignis inkl. 95 %-KI</li> <li>• HR inkl. 95 %-KI</li> <li>• p-Wert</li> <li>• Kaplan-Meier-Kurven inkl. der Patienten unter Risiko über die Zeit</li> </ul> <p>Nähere Angaben zu den verwendeten Modellen und statistischen Maßen sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen.</p> <p><u>Weitere Analysen</u></p> <p>Für die Bewertung der Aussagekraft der Analysen wurden die Rücklaufquoten des Fragebogens bestimmt. Die Rücklaufquote wurde aus der Anzahl der Patienten mit komplett ausgefüllter <i>FACIT-Fatigue-Skala</i>, geteilt durch die Gesamtzahl der ITT-Population berechnet.</p> <p>Ergänzend wird die <i>Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores</i> von Baseline bis Woche 26 mittels des ANCOVA-Modells mit Behandlungsgruppe und Stratifizierungsvariablen (basierend auf der Anzahl an Transfusionen innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening (<math>&lt; 4; \geq 4</math>)) als feste kategoriale Effekte und dem Wert zu Baseline als Kovariate für die <i>Escape</i>-Patienten, d. h. diejenigen Patienten, die vom Kontrollarm in den Pegcetacoplan-Arm wechselten, modelliert und im Anhang 4-G dargestellt. Es werden die folgenden statistischen Maße dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• n/N (%)</li> <li>• MW (SD)</li> <li>• Veränderung des LS-Mean (SE) inkl. 95 %-KI</li> </ul> <p>Ergänzend wird eine Sensitivitätsanalyse der ITT-Population nach dem im Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen Analyseansatz des <i>Treatment Policy Approaches</i> in Anhang 4-G dargestellt.</p> |
| Quelle: Studienprotokoll 2020 [6], Statistischer Analyseplan [7]. | Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.   |

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

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

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die *FACIT-Fatigue-Skala* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie            | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| PRINCE (APL2-308) | hoch                                  | nein                        | ja                                  | ja                                    | ja                      | hoch                          |

Quelle: Studienprotokoll 2020 [6], Statistischer Analyseplan 2020 [7], Studienbericht 2021 [8], Nachberechnungsdokument 2023 [9], ClinicalTrials.gov 2022 [10], EU Clinical Trials Register 2019 [11], WHO 2023 [12], WHO 2022 [13], WHO 2021 [14], Wong et al. 2023 [15], Wong et al. 2023 [16].  
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der in der PRINCE-Studie verwendeten *FACIT-Fatigue-Skala* handelt es sich um einen validierten patientenberichteten Fragebogen, der die Fatigue und dessen Auswirkungen auf alltägliche Aktivitäten des Patienten erfasst. Die Erhebung des Endpunkts *FACIT-Fatigue-Skala* ist somit insgesamt als valide zu bewerten.

Bei der 26-wöchigen RCP der PRINCE-Studie, die zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Pegcetacoplan herangezogen wird, handelt es sich um eine randomisierte (2:1), zweiarmige, offene, aktiv-kontrollierte Studienphase, bei der die Erhebung des Endpunktes unverblindet erfolgte. Ein Abgleich des Studienprotokolls mit dem Studienbericht, dem SAP, den statistischen Nachberechnungen, den Einträgen in Datenbanken zu klinischen Studien und den Veröffentlichungen zur PRINCE-Studie, ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung [6-16]. Im Studienbericht sind der Patientenfluss und die Methodik transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es wurden adäquate statistische Verfahren verwendet und die Analysen des Endpunkts *FACIT-Fatigue-Skala* wurden innerhalb der ITT-Population durchgeführt, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wurde für den Endpunkt somit adäquat umgesetzt. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Die Rücklaufquoten bezogen auf die ITT-Population liegen bis Woche 26 über den vom G-BA geforderten 70 % und sind damit ausreichend hoch, um eine valide Bewertung der Ergebnisse des Fragebogens zu ermöglichen (Tabelle 4-37). Zusammenfassend ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *FACIT-Fatigue-Skala* aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit der Patienten als *hoch* zu bewerten.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt FACIT-Fatigue-Skala für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

**Rücklaufquoten zur FACIT-Fatigue-Skala**Tabelle 4-37: Rücklaufquoten zur *FACIT-Fatigue-Skala* für die ITT-Population, PRINCE-Studie

| PRINCE (APL2-308) |               |                   |               |                   |
|-------------------|---------------|-------------------|---------------|-------------------|
| Zeitpunkt         | Peg           |                   | SoC           |                   |
|                   | Erwartet<br>n | Erhalten<br>n (%) | Erwartet<br>n | Erhalten<br>n (%) |
| Baseline          | 35            | 35 (100,0)        | 18            | 16 (88,9)         |
| Woche 4           | 35            | 31 (88,6)         | 18            | 17 (94,4)         |
| Woche 8           | 35            | 29 (82,9)         | 18            | 16 (88,9)         |
| Woche 12          | 35            | 31 (88,6)         | 18            | 16 (88,9)         |
| Woche 16          | 35            | 30 (85,7)         | 18            | 17 (94,4)         |
| Woche 20          | 35            | 32 (91,4)         | 18            | 17 (94,4)         |
| Woche 26          | 35            | 28 (80,0)         | 18            | 14 (77,8)         |

Rücklaufquote ITT-Population: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteten Fragebögen. Fragebögen wurden von allen Studienteilnehmern der ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer erwartet.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

In der ITT-Population ist zum Datenschnitt vom 05.08.2021 die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes FACIT-Fatigue-Skala zu Baseline in beiden Behandlungsarmen oberhalb von 85 % (100,0 % im Pegcetacoplan-Arm, 88,9 % im Kontrollarm) (Tabelle 4-37).

Zu Woche 26 sind im Pegcetacoplan-Arm für 28 Studienteilnehmer (80,0 %) Angaben für das Instrument FACIT-Fatigue-Skala vorhanden, für den Kontrollarm ist dieses für 13 Studienteilnehmer (72,2 %) der Fall. Somit sind insgesamt Daten von über 70 % der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen.

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

**Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores**Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores* von Baseline bis Woche 26 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| PRINCE<br>(APL2-308) | Peg                                   |                        |  | SoC                                   |                        |  | Peg vs. SoC  |                             |
|----------------------|---------------------------------------|------------------------|--|---------------------------------------|------------------------|--|--|-----------------------------|
|                      | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(Punkte) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (Punkte)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(Punkte) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (Punkte)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | ΔLS-Mean (SE)<br>(Punkte)<br>[95 %-KI];<br>p-Wert <sup>c</sup> | Hedges' g (SE)<br>[95 %-KI] |
| Baseline             | 35/35<br>(100,0)                      | 36,34<br>(10,66)       | /  | 16/18<br>(88,9)                       | 37,13<br>(9,32)        | /  | /  | /                           |
| Woche 4              | 31/35<br>(88,6)                       | 44,32<br>(6,36)        | 7,44 (1,28)<br>[4,86; 10,01]   | 15/18<br>(83,3)                       | 33,65<br>(11,48)       | -4,57 (1,85)<br>[-8,31; -0,83]   | 12,01 (2,28)<br>[7,42; 16,60];<br><b>&lt;0,0001</b>            | 1,40 (0,36)<br>[0,76; 2,17] |
| Woche 8              | 29/35<br>(82,9)                       | 44,24<br>(7,81)        | 7,27 (1,37)<br>[4,50; 10,03]   | 15/18<br>(83,3)                       | 34,88<br>(9,38)        | -2,85 (1,92)<br>[-6,73; 1,03]  | 10,12 (2,39)<br>[5,29; 14,95];<br><b>0,0001</b>                | 1,10 (0,35)<br>[0,47; 1,85] |
| Woche 12             | 31/35<br>(88,6)                       | 44,87<br>(7,54)        | 7,96 (1,23)<br>[5,48; 10,43]   | 15/18<br>(83,3)                       | 35,31<br>(8,58)        | -2,65 (1,78)<br>[-6,24; 0,94]  | 10,61 (2,19)<br>[6,19; 15,02];<br><b>&lt;0,0001</b>            | 1,13 (0,35)<br>[0,51; 1,87] |
| Woche 16             | 30/35<br>(85,7)                       | 45,03<br>(7,26)        | 8,15 (1,24)<br>[5,65; 10,65]   | 16/18<br>(88,9)                       | 35,88<br>(8,94)        | -1,78 (1,70)<br>[-5,22; 1,66]  | 9,93 (2,12)<br>[5,65; 14,21];<br><b>&lt;0,0001</b>             | 1,16 (0,34)<br>[0,55; 1,90] |
| Woche 20             | 32/35<br>(91,4)                       | 44,66<br>(8,11)        | 8,16 (1,32)<br>[5,49; 10,83]   | 15/18<br>(83,3)                       | 36,00<br>(8,64)        | -2,01 (1,96)<br>[-5,95; 1,94]  | 10,17 (2,38)<br>[5,36; 14,97];<br><b>0,0001</b>                | 1,08 (0,34)<br>[0,46; 1,81] |
| Woche 26             | 28/35<br>(80,0)                       | 45,29<br>(7,26)        | 8,95 (1,35)<br>[6,22; 11,68]   | 13/18<br>(72,2)                       | 37,93<br>(8,58)        | 0,31 (2,01)<br>[-3,77; 4,39]   | 8,64 (2,46)<br>[3,67; 13,62];<br><b>0,0012</b>                 | 1,07 (0,37)<br>[0,41; 1,86] |

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

| PRINCE<br>(APL2-308)  | Peg                                   |                        |  | SoC                                   |                        |  | Peg vs. SoC  |                             |
|---|---------------------------------------|------------------------|--|---------------------------------------|------------------------|--|--|-----------------------------|
|   | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(Punkte) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (Punkte)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(Punkte) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (Punkte)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | ΔLS-Mean (SE)<br>(Punkte)<br>[95 %-KI];<br>p-Wert <sup>c</sup> | Hedges' g (SE)<br>[95 %-KI] |
| <p>a: Anzahl an auswertbaren Studienteilnehmern für die ANCOVA.<br/>                     b: Analysepopulation: ITT-Population, zensierte Daten.<br/>                     c: Analyse basiert auf einer ANCOVA. Das Modell enthält feste kategoriale Effekte für die Behandlungsgruppe und Stratifizierungsvariablen (basierend auf der Anzahl an Transfusionen innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening (&lt; 4; ≥ 4)), sowie als Kovariate den Wert zu Baseline.<br/>                     Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].<br/>                     Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |                                       |                        |  |                                       |                        |  |  |                             |

Zum Datenschnitt vom 05.08.2021 zeigte sich bei der Analyse des Endpunktes *Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores* von Baseline bis Woche 26 eine Veränderung von 8,95 Punkten ( $\pm 1,35$  Punkten) im Pegcetacoplan-Arm und von 0,31 Punkten ( $\pm 2,01$  Punkten) im Kontrollarm. Unter Pegcetacoplan kam es im Vergleich zur Kontrolltherapie zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Erhöhung und damit zu einer Verbesserung der Werte der FACIT-Fatigue-Skala ( $\Delta$ LS-Mean = 8,64 Punkte [3,67; 13,62];  $p = 0,0012$ ; Hedges'g = 1,07 [0,41; 1,86]; Tabelle 4-38).

Im Folgenden ist die Verlaufskurve für die *Veränderung FACIT-Fatigue-Scores* über die RCP dargestellt (Abbildung 4-9):

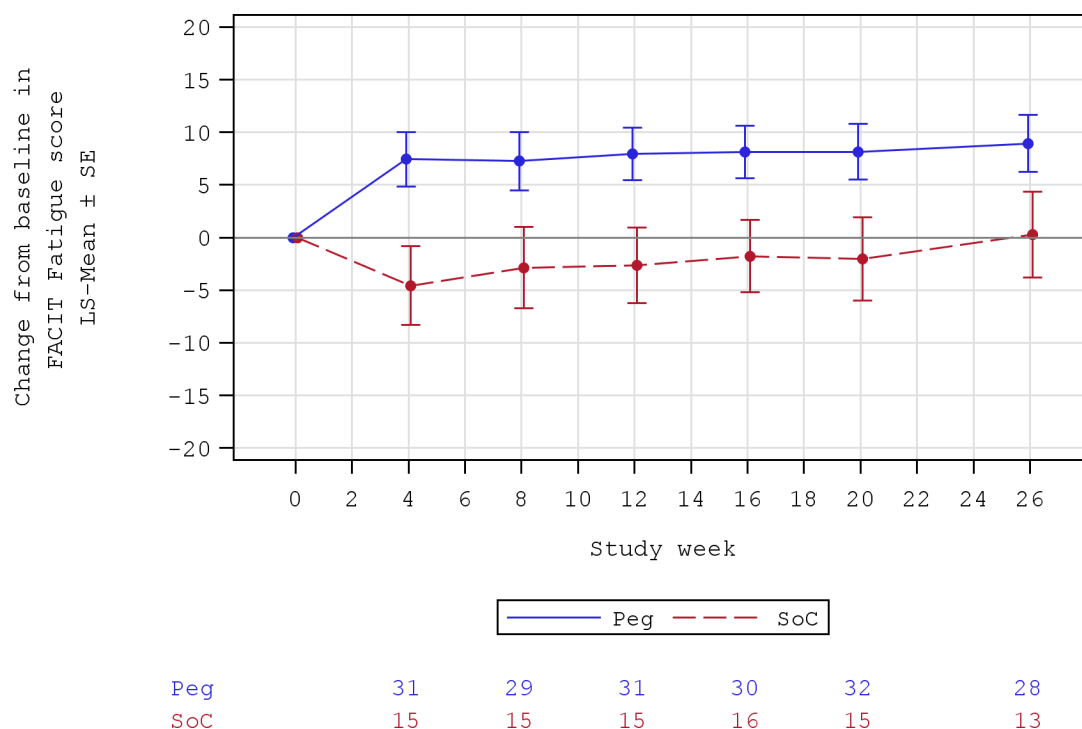


Abbildung 4-9: *Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores* von Baseline bis Woche 26

Analysepopulation: ITT-Population, zensierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bei Patienten, die in der RCP auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, zeigte sich anhand der *Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores* eine Verbesserung im Vergleich zu Baseline. Bei Patienten, die auf den Kontrollarm randomisiert wurden (*While on Treatment Approach*), trat während der RCP unter SoC-Therapie weder eine Verschlechterung noch eine Verbesserung im Vergleich zu Baseline auf. Die tabellarische Darstellung findet sich in Tabelle 4-38.

Die Ergebnisse zur Darstellung der Escape-Patienten nach einem Wechsel auf den Pegcetacoplan-Arm sind in Anhang 4-G dargestellt.

**Zeit bis zur Verbesserung des FACIT-Fatigue-Scores**

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt *Zeit bis zur Verbesserung des FACIT-Fatigue-Scores* um  $\geq 15$  % der Skalenspannweite ( $\geq 8$  Punkte) aus *RCT* mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| PRINCE<br>(APL2-308)   | Peg<br>(N <sup>a</sup> = 35) |                                  | SoC<br>(N <sup>a</sup> = 18) |                                  | Peg vs. SoC                          |
|--|------------------------------|----------------------------------|------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|
|  | n <sup>b</sup><br>(%)        | Median<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | n <sup>b</sup><br>(%)        | Median<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | HR [95 %-KI];<br>p-Wert <sup>d</sup> |
| Verbesserung des<br>FACIT-Fatigue-Scores um<br>$\geq 8$ Punkte | 21<br>(60,0)                 | 4,57<br>[4,14; 16,14]            | 3<br>(16,7)                  | 26,29<br>[26,14; 26,29]          | 6,64 [1,54; 28,56];<br><b>0,0110</b> |

a: Analysepopulation: ITT-Population, zensierte Daten.  
b: Anzahl der Patienten mit Ereignissen.  
c: 95 %-KI nach Brookmeyer-Crowley.  
d: Analyse basiert auf einem stratifizierten Cox Proportional Modell. Das Modell ist stratifiziert nach Behandlungsgruppe und Stratifizierungsvariablen (basierend auf der Anzahl an Transfusionen innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening (< 4;  $\geq 4$ )).  
Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].  
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Zum Datenschnitt vom 05.08.2021 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zur Verbesserung des FACIT-Fatigue-Scores* um eine MCID von  $\geq 8$  Punkten im Pegcetacoplan-Arm 21 Ereignisse (60,0 %) und im Kontrollarm 3 Ereignisse (16,7 %). Im Pegcetacoplan-Arm lag der Median bei 4,57 Wochen, während er im Kontrollarm bei 26,29 Wochen lag. Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (HR = 6,64 [1,54; 28,56]; p = 0,0110) (Tabelle 4-39).



Im Folgenden ist die Kaplan-Meier-Kurve für die *Zeit bis zur Verbesserung des FACIT-Fatigue-Scores* um eine MCID von  $\geq 8$  Punkten dargestellt (Abbildung 4-10):

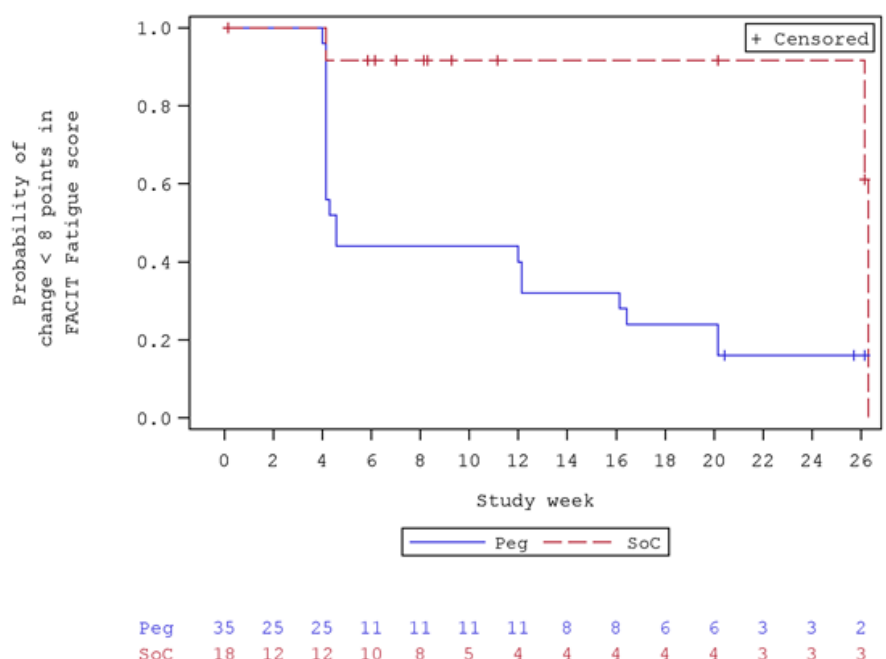


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für die *Zeit bis zur Verbesserung des FACIT-Fatigue-Scores* um eine MCID  $\geq 8$  Punkte

Analysepopulation: ITT-Population, zensierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

### **Zeit bis zur Verschlechterung des FACIT-Fatigue-Scores**

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt *Zeit bis zur Verschlechterung des FACIT-Fatigue-Scores* um  $\geq 15\%$  der Skalenspannweite ( $\geq 8$  Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| PRINCE<br>(APL2-308)   | Peg<br>(N <sup>a</sup> = 35) |                                  | SoC<br>(N <sup>a</sup> = 18) |                                  | Peg vs. SoC<br><br>HR [95 %-KI];<br>p-Wert <sup>d</sup> |
|--|------------------------------|----------------------------------|------------------------------|----------------------------------|---|
|  | n <sup>b</sup><br>(%)        | Median<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | n <sup>b</sup><br>(%)        | Median<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> |   |
| Verschlechterung des FACIT-Fatigue-Scores um $\geq 8$ Punkte | 6<br>(17,1)                  | NE<br>[NE; NE]                   | 9<br>(50,0)                  | 12,29<br>[NE; NE]                | 0,15 [0,05; 0,45];<br><b>0,0006</b>                     |

a: Analysepopulation: ITT-Population, zensierte Daten.

b: Anzahl der Patienten mit Ereignissen.

c: 95 %-KI nach Brookmeyer-Crowley.

d: Analyse basiert auf einem stratifizierten Cox Proportional Modell. Das Modell ist stratifiziert nach Behandlungsgruppe und Stratifizierungsvariablen (basierend auf der Anzahl an Transfusionen innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening (< 4;  $\geq 4$ )).

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Zum Datenschnitt vom 05.08.2021 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zur Verschlechterung des FACIT-Fatigue-Scores* um eine MCID von  $\geq 8$  Punkten im Pegcetacoplan-Arm 6 Ereignisse (17,1 %) und im Kontrollarm 9 Ereignisse (50,0 %). Im Pegcetacoplan-Arm wurde der Median nicht erreicht, während er im Kontrollarm bei 12,29 Wochen lag. Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (HR = 0,15 [0,05; 0,45]; p = 0,0006) (Tabelle 4-40).

Im Folgenden ist die Kaplan-Meier-Kurve für die *Zeit bis zur Verschlechterung des FACIT-Fatigue-Scores* um eine MCID von  $\geq 8$  Punkten dargestellt (Abbildung 4-11):

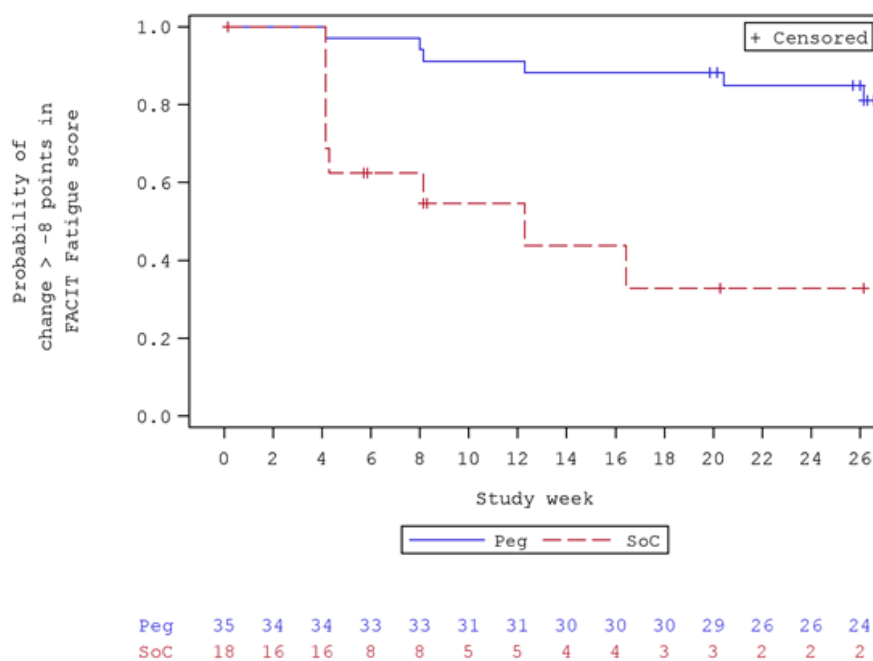


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für die *Zeit bis zur Verschlechterung des FACIT-Fatigue-Scores* um eine MCID  $\geq 8$  Punkte

Analysepopulation: ITT-Population, zensierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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

Der Bewertung liegt nur eine RCT (PRINCE-Studie) zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar. Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

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

**4.3.1.3.1.1.6 EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – RCT**Tabelle 4-41: Operationalisierung der *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen*

| Studie            | Operationalisierung  |
|-------------------|--|
| PRINCE (APL2-308) | <p>Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen (Version 3) wurde während der <i>RCP</i> zu Baseline (Woche 0) sowie in den Studienwochen 4, 8, 12, 16, 20 und 26 durch die Teilnehmer rückblickend für die letzte Woche bewertet (Tabelle 4-90). Dabei wurde der EORTC QLQ-C30 Fragebogen zu den Studienvisiten jeweils vor der Verabreichung des Studienmedikaments erhoben. An Tag 1 erfolgte die Erhebung zudem vor der Randomisierung [6].</p> <p>Die der Morbidität zugerechneten EORTC QLQ-C30 Symptomskalen umfassen die drei Multi-Item-Skalen <i>Schmerz</i>, <i>Fatigue</i> sowie <i>Übelkeit und Erbrechen</i>. Einzel-Items umfassen <i>Dyspnoe</i>, <i>Insomnie</i>, <i>Appetitlosigkeit</i>, <i>Obstipation</i>, <i>Diarrhö</i> und die vom Patienten wahrgenommene <i>Finanzielle Belastung</i>. Die Fragen werden auf einer 4-Punkte-Likert-Skala von eins (überhaupt nicht) bis vier (sehr) vom Patienten beurteilt. Auf Basis dieser Rohwerte erfolgt eine lineare Transformation. Folglich hat jede Skala einen Bereich von 0 bis 100 Punkten. Ein höherer Wert der Symptomskalen bzw. Einzelitems spiegelt einen höheren Grad an Symptomen oder Problemen wider [93].</p> <p>Im vorliegenden Dossier werden für die <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</i> die folgenden Auswertungen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores</i> von Baseline bis Woche 26</li> <li>• <i>Zeit bis zur Verbesserung/Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores</i> um eine MCID von <math>\geq 10</math> Punkten während der <i>RCP</i> (Baseline bis Woche 26)</li> </ul> <p><u>Datenanalyse der <i>RCP</i></u></p> <p>Alle Auswertungen für die <i>RCP</i> erfolgen auf Basis der ITT-Population nach dem in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Analyseansatz des <i>While on Treatment Approaches</i>. Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Datenschnitt: 05.08.2021</li> </ul> <p>Für die <i>Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores</i> werden zu Baseline und Woche 26 folgende Maße dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• n/N (%)</li> <li>• MW (SD)</li> </ul> <p>Zudem wird die <i>Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores</i> von Baseline bis Woche 26 mittels des ANCOVA-Modells mit Behandlungsgruppe und Stratifizierungsvariablen (basierend auf der Anzahl an Transfusionen innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening (<math>&lt; 4</math>; <math>\geq 4</math>)) als feste kategoriale Effekte und dem Wert zu Baseline als Kovariate modelliert und anhand der folgenden statistischen Maße dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des LS-Mean (SE) inkl. 95 %-KI</li> <li>• Differenz der LS-Mean-Veränderung (SE) (Pegcetacoplan vs. SoC) inkl. 95 %-KI und p-Wert, Hedges'g inkl. 95 %-KI</li> </ul> <p>Für die Analyse der <i>Zeit bis zur Verbesserung/Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores</i> um eine MCID von <math>\geq 10</math> Punkten werden die folgenden statistischen Maße angegeben, welche mittels des Cox Proportional Modells stratifiziert nach Behandlungsgruppe und Stratifizierungsvariablen (basierend auf der Anzahl an Transfusionen innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening (<math>&lt; 4</math>; <math>\geq 4</math>)) berechnet werden berechnet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• n/N (%)</li> <li>• Mediane Zeit bis zum Ereignis inkl. 95 %-KI</li> <li>• HR inkl. 95 %-KI</li> <li>• p-Wert</li> <li>• Kaplan-Meier-Kurven inkl. der Patienten unter Risiko über die Zeit</li> </ul> |

| Studie   | Operationalisierung  |
|--|--|
|  | Nähere Angaben zu den verwendeten Modellen und statistischen Maßen sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen.<br><u>Weitere Analysen</u><br>Für die Bewertung der Aussagekraft der Analysen wurden die Rücklaufquoten des Fragebogens bestimmt. Die Rücklaufquote wurde aus der Anzahl der Patienten mit komplett ausgefüllter <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</i> , geteilt durch die Gesamtzahl der ITT-Population berechnet. Ergänzend wird eine Sensitivitätsanalyse der ITT-Population nach dem in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen Analyseansatz des <i>Treatment Policy Approaches</i> in Anhang 4-G dargestellt. |
| Quelle: Studienprotokoll 2020 [6], Statistischer Analyseplan [7].<br>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |  |

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

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

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie   | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|--|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| PRINCE (APL2-308)  | hoch                                  | nein                        | ja                                  | ja                                    | ja                      | hoch                          |
| Quelle: Studienprotokoll 2020 [6], Statistischer Analyseplan 2020 [7], Studienbericht 2021 [8], Nachberechnungsdokument 2023 [9], ClinicalTrials.gov 2022 [10], EU Clinical Trials Register 2019 [11], WHO 2023 [12], WHO 2022 [13], WHO 2021 [14], Wong et al. 2023 [15], Wong et al. 2023 [16].<br>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der 26-wöchigen RCP der PRINCE-Studie, die zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Pegcetacoplan herangezogen wird, handelt es sich um eine randomisierte (2:1), zweiarmlige, offene, aktiv-kontrollierte Studienphase, bei der die Erhebung des Endpunktes unverblindet erfolgte. Ein Abgleich des Studienprotokolls mit dem Studienbericht, dem SAP, den statistischen Nachberechnungen, den Einträgen in Datenbanken zu klinischen Studien und den Veröffentlichungen zur PRINCE-Studie, ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung [6-16]. Im Studienbericht sind der Patientenfluss und die Methodik transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es wurden adäquate statistische Verfahren verwendet und die Analysen des Endpunkts *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* wurden

innerhalb der ITT-Population durchgeführt, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wurde für den Endpunkt somit adäquat umgesetzt. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Die Rücklaufquoten bezogen auf die ITT-Population liegen bis Woche 26 über den vom G-BA geforderten 70 % und sind damit ausreichend hoch, um eine valide Bewertung der Ergebnisse des Fragebogens zu ermöglichen (Tabelle 4-43). Zusammenfassend ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit der Patienten als *hoch* zu bewerten.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

### **Rücklaufquoten zu den EORTC QLQ-C30 Symptomskalen**

Tabelle 4-43: Rücklaufquoten zu den *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* für die ITT-Population, PRINCE-Studie

| PRINCE (APL2-308) |               |                   |               |                   |
|-------------------|---------------|-------------------|---------------|-------------------|
| Zeitpunkt         | Peg           |                   | SoC           |                   |
|                   | Erwartet<br>n | Erhalten<br>n (%) | Erwartet<br>n | Erhalten<br>n (%) |
| Baseline          | 35            | 35 (100,0)        | 18            | 16 (88,9)         |
| Woche 4           | 35            | 31 (88,6)         | 18            | 17 (94,4)         |
| Woche 8           | 35            | 29 (82,9)         | 18            | 16 (88,9)         |
| Woche 12          | 35            | 31 (88,6)         | 18            | 16 (88,9)         |
| Woche 16          | 35            | 30 (85,7)         | 18            | 17 (94,4)         |
| Woche 20          | 35            | 32 (91,4)         | 18            | 17 (94,4)         |
| Woche 26          | 35            | 27 (77,1)         | 18            | 13 (72,2)         |

Rücklaufquote ITT-Population: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteten Fragebögen. Fragebögen wurden von allen Studienteilnehmern der ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer erwartet.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 waren für alle Symptomskalen identisch (Anhang 4-G).

In der ITT-Population ist zum Datenschnitt vom 05.08.2021 die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-C30 zu Baseline in beiden Behandlungsarmen oberhalb von 85 % (100,0 % im Pegcetacoplan-Arm, 88,9 % im Kontrollarm) (Tabelle 4-43).

Zu Woche 26 sind im Pegcetacoplan-Arm für 27 Studienteilnehmer (77,1 %) Angaben für das Instrument EORTC QLQ-C30 vorhanden, für den Kontrollarm ist dieses für 13 Studienteilnehmer (72,2 %) der Fall.

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

**Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores**Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores* von Baseline bis Woche 26 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| PRINCE<br>(APL2-308) | Peg                                   |                        |  | SoC                                   |                        |  | Peg vs. SoC  |                              |
|----------------------|---------------------------------------|------------------------|--|---------------------------------------|------------------------|--|--|------------------------------|
|                      | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(Punkte) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (Punkte)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(Punkte) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (Punkte)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | ΔLS-Mean (SE)<br>(Punkte)<br>[95 %-KI];<br>p-Wert <sup>c</sup> | Hedges' g (SE)<br>[95 %-KI]  |
| <b>Schmerz</b>       |                                       |                        |  |                                       |                        |  |  |                              |
| Baseline             | 35/35<br>(100,0)                      | 15,24<br>(23,70)       | /  | 16/18<br>(88,9)                       | 23,96<br>(25,80)       | /  | /  | /                            |
| Woche 4              | 31/35<br>(88,6)                       | 15,05<br>(19,89)       | 1,05 (3,53)<br>[-6,08; 8,18]   | 15/18<br>(83,3)                       | 17,65<br>(23,18)       | -1,06 (5,19)<br>[-11,54; 9,42]   | 2,11 (6,45)<br>[-10,91; 15,13];<br>0,7453                      | 0,23 (0,32)<br>[-0,40; 0,87] |
| Woche 8              | 29/35<br>(82,9)                       | 13,22<br>(19,10)       | -1,36 (3,33)<br>[-8,09; 5,38]  | 15/18<br>(83,3)                       | 18,75<br>(18,13)       | 0,40 (4,73)<br>[-9,16; 9,96]   | -1,76 (5,96)<br>[-13,79; 10,28];<br>0,7695                     | 0,17 (0,33)<br>[-0,47; 0,82] |
| Woche 12             | 31/35<br>(88,6)                       | 12,90<br>(19,58)       | -2,86 (3,67)<br>[-10,27; 4,55]   | 15/18<br>(83,3)                       | 21,88<br>(21,70)       | 5,91 (5,40)<br>[-4,99; 16,81]  | -8,77 (6,71)<br>[-22,31; 4,77];<br>0,1983                      | 0,00 (0,32)<br>[NE; NE]      |
| Woche 16             | 30/35<br>(85,7)                       | 15,56<br>(20,50)       | -0,68 (4,13)<br>[-9,01; 7,66]  | 16/18<br>(88,9)                       | 19,61<br>(23,74)       | 3,35 (5,76)<br>[-8,27; 14,97]  | -4,03 (7,27)<br>[-18,70; 10,64];<br>0,5823                     | 0,19 (0,32)<br>[-0,42; 0,83] |
| Woche 20             | 32/35<br>(91,4)                       | 14,06<br>(23,23)       | -1,16 (3,87)<br>[-8,97; 6,65]  | 15/18<br>(83,3)                       | 20,59<br>(20,86)       | 3,44 (5,81)<br>[-8,27; 15,16]  | -4,61 (7,15)<br>[-19,02; 9,81];<br>0,5229                      | 0,02 (0,32)<br>[-0,61; 0,65] |
| Woche 26             | 27/35<br>(77,1)                       | 16,05<br>(20,40)       | 1,62 (3,62)<br>[-5,73; 8,97]   | 12/18<br>(66,7)                       | 14,10<br>(14,98)       | -3,41 (5,71)<br>[-15,01; 8,19]   | 5,03 (6,91)<br>[-9,00; 19,06];<br>0,4715                       | 0,26 (0,36)<br>[-0,43; 0,98] |

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

| PRINCE<br>(APL2-308) | Peg                                   |                        |  | SoC                                   |                        |  | Peg vs. SoC  |                                |
|----------------------|---------------------------------------|------------------------|--|---------------------------------------|------------------------|--|--|--------------------------------|
|                      | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(Punkte) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (Punkte)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(Punkte) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (Punkte)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | ΔLS-Mean (SE)<br>(Punkte)<br>[95 %-KI];<br>p-Wert <sup>c</sup> | Hedges' g (SE)<br>[95 %-KI]    |
| <i>Fatigue</i>       |                                       |                        |  |                                       |                        |  |  |                                |
| Baseline             | 35/35<br>(100,0)                      | 38,10<br>(22,43)       | /  | 16/18<br>(88,9)                       | 38,19<br>(21,07)       | /  | /  | /                              |
| Woche 4              | 31/35<br>(88,6)                       | 21,86<br>(14,48)       | -15,53 (2,99)<br>[-21,56; -9,50]   | 15/18<br>(83,3)                       | 37,25<br>(23,22)       | 3,21 (4,34)<br>[-5,55; 11,96]  | -18,74 (5,33)<br>[-29,50; -7,98];<br><b>0,0011</b>             | -0,84 (0,34)<br>[-1,54; -0,22] |
| Woche 8              | 29/35<br>(82,9)                       | 18,77<br>(16,83)       | -18,84 (3,38)<br>[-25,67; -12,02]  | 15/18<br>(83,3)                       | 40,28<br>(24,64)       | 4,58 (4,74)<br>[-5,00; 14,15]  | -23,42 (5,90)<br>[-35,33; -11,50];<br><b>0,0003</b>            | -1,08 (0,35)<br>[-1,82; -0,45] |
| Woche 12             | 31/35<br>(88,6)                       | 20,79<br>(16,16)       | -16,27 (3,19)<br>[-22,70; -9,84]   | 15/18<br>(83,3)                       | 39,58<br>(24,33)       | 5,48 (4,63)<br>[-3,86; 14,81]  | -21,75 (5,69)<br>[-33,22; -10,27];<br><b>0,0004</b>            | -0,89 (0,34)<br>[-1,59; -0,27] |
| Woche 16             | 30/35<br>(85,7)                       | 17,78<br>(20,13)       | -19,85 (3,74)<br>[-27,41; -12,30]  | 16/18<br>(88,9)                       | 36,60<br>(24,77)       | 0,42 (5,15)<br>[-9,98; 10,82]  | -20,28 (6,42)<br>[-33,23; -7,32];<br><b>0,0029</b>             | -0,85 (0,33)<br>[-1,54; -0,24] |
| Woche 20             | 32/35<br>(91,4)                       | 18,06<br>(18,88)       | -19,96 (3,55)<br>[-27,11; -12,80]  | 15/18<br>(83,3)                       | 37,25<br>(24,83)       | 3,42 (5,25)<br>[-7,17; 14,00]  | -23,38 (6,39)<br>[-36,27; -10,48];<br><b>0,0007</b>            | -0,94 (0,34)<br>[-1,64; -0,32] |
| Woche 26             | 27/35<br>(77,1)                       | 17,28<br>(16,69)       | -20,03 (3,13)<br>[-26,38; -13,67]  | 12/18<br>(66,7)                       | 30,77<br>(16,45)       | -4,32 (4,86)<br>[-14,20; 5,55]   | -15,71 (5,86)<br>[-27,59; -3,82];<br><b>0,0111</b>             | -0,77 (0,37)<br>[-1,55; -0,09] |



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

| PRINCE<br>(APL2-308)          | Peg                                   |                        |  | SoC                                   |                        |  | Peg vs. SoC  |                                |
|-------------------------------|---------------------------------------|------------------------|--|---------------------------------------|------------------------|--|--|--------------------------------|
|                               | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(Punkte) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (Punkte)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(Punkte) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (Punkte)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | ΔLS-Mean (SE)<br>(Punkte)<br>[95 %-KI];<br>p-Wert <sup>c</sup> | Hedges' g (SE)<br>[95 %-KI]    |
| <b>Übelkeit und Erbrechen</b> |                                       |                        |  |                                       |                        |  |  |                                |
| Baseline                      | 35/35<br>(100,0)                      | 6,19<br>(13,46)        | /  | 16/18<br>(88,9)                       | 2,08<br>(8,33)         | /  | /  | /                              |
| Woche 4                       | 31/35<br>(88,6)                       | 1,61<br>(5,01)         | -3,50 (1,59)<br>[-6,71; -0,29]   | 15/18<br>(83,3)                       | 6,86<br>(13,25)        | 2,78 (2,31)<br>[-1,89; 7,45]   | -6,28 (2,85)<br>[-12,03; -0,53];<br><b>0,0331</b>              | -0,75 (0,33)<br>[-1,44; -0,13] |
| Woche 8                       | 29/35<br>(82,9)                       | 1,72<br>(5,17)         | -3,72 (1,32)<br>[-6,39; -1,05]   | 15/18<br>(83,3)                       | 6,25<br>(10,32)        | 1,64 (1,86)<br>[-2,11; 5,40]   | -5,36 (2,32)<br>[-10,05; -0,68];<br><b>0,0258</b>              | -0,76 (0,34)<br>[-1,47; -0,14] |
| Woche 12                      | 31/35<br>(88,6)                       | 3,76<br>(12,70)        | -2,00 (1,83)<br>[-5,69; 1,69]  | 15/18<br>(83,3)                       | 5,21<br>(10,03)        | 1,90 (2,66)<br>[-3,47; 7,27]   | -3,90 (3,28)<br>[-10,51; 2,71];<br>0,2407                      | -0,52 (0,33)<br>[-1,19; 0,10]  |
| Woche 16                      | 30/35<br>(85,7)                       | 3,33<br>(10,17)        | -2,01 (1,73)<br>[-5,51; 1,49]  | 16/18<br>(88,9)                       | 5,88<br>(10,11)        | 1,69 (2,39)<br>[-3,14; 6,52]   | -3,70 (2,99)<br>[-9,74; 2,33];<br>0,2228                       | -0,58 (0,32)<br>[-1,24; 0,03]  |
| Woche 20                      | 32/35<br>(91,4)                       | 4,69<br>(13,54)        | 0,10 (2,19)<br>[-4,31; 4,51]   | 15/18<br>(83,3)                       | 3,92<br>(7,29)         | -0,23 (3,24)<br>[-6,77; 6,30]  | 0,33 (3,95)<br>[-7,64; 8,30];<br>0,9341                        | -0,19 (0,32)<br>[-0,83; 0,43]  |
| Woche 26                      | 27/35<br>(77,1)                       | 4,32<br>(11,87)        | -1,00 (2,05)<br>[-5,16; 3,17]  | 12/18<br>(66,7)                       | 2,56<br>(6,26)         | -1,90 (3,19)<br>[-8,37; 4,57]  | 0,91 (3,84)<br>[-6,89; 8,70];<br>0,8150                        | -0,12 (0,36)<br>[-0,83; 0,58]  |

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

| PRINCE<br>(APL2-308) | Peg                                   |                        |  | SoC                                   |                        |  | Peg vs. SoC  |                               |
|----------------------|---------------------------------------|------------------------|--|---------------------------------------|------------------------|--|--|-------------------------------|
|                      | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(Punkte) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (Punkte)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(Punkte) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (Punkte)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | ΔLS-Mean (SE)<br>(Punkte)<br>[95 %-KI];<br>p-Wert <sup>c</sup> | Hedges' g (SE)<br>[95 %-KI]   |
| <i>Dyspnoe</i>       |                                       |                        |  |                                       |                        |  |  |                               |
| Baseline             | 35/35<br>(100,0)                      | 17,14<br>(21,95)       | /  | 16/18<br>(88,9)                       | 22,92<br>(15,96)       | /  | /  | /                             |
| Woche 4              | 31/35<br>(88,6)                       | 6,45<br>(15,91)        | -10,63 (3,59)<br>[-17,88; -3,39]   | 15/18<br>(83,3)                       | 25,49<br>(27,71)       | 6,42 (5,24)<br>[-4,14; 16,99]  | -17,06 (6,46)<br>[-30,10; -4,02];<br><b>0,0116</b>             | -0,62 (0,33)<br>[-1,29; 0,00] |
| Woche 8              | 29/35<br>(82,9)                       | 11,49<br>(22,32)       | -5,04 (3,97)<br>[-13,07; 2,98]   | 15/18<br>(83,3)                       | 27,08<br>(21,84)       | 9,75 (5,61)<br>[-1,58; 21,08]  | -14,79 (7,02)<br>[-28,98; -0,61];<br><b>0,0414</b>             | -0,42 (0,33)<br>[-1,09; 0,21] |
| Woche 12             | 31/35<br>(88,6)                       | 8,60<br>(17,14)        | -8,14 (3,29)<br>[-14,79; -1,49]  | 15/18<br>(83,3)                       | 22,92<br>(23,47)       | 5,71 (4,82)<br>[-4,01; 15,43]  | -13,85 (5,95)<br>[-25,86; -1,83];<br><b>0,0250</b>             | -0,40 (0,33)<br>[-1,06; 0,22] |
| Woche 16             | 30/35<br>(85,7)                       | 11,11<br>(22,03)       | -6,74 (3,75)<br>[-14,32; 0,84]   | 16/18<br>(88,9)                       | 21,57<br>(20,21)       | 2,22 (5,19)<br>[-8,26; 12,70]  | -8,96 (6,50)<br>[-22,08; 4,16];<br>0,1753                      | -0,23 (0,32)<br>[-0,87; 0,38] |
| Woche 20             | 32/35<br>(91,4)                       | 11,46<br>(21,77)       | -6,97 (3,35)<br>[-13,72; -0,22]  | 15/18<br>(83,3)                       | 21,57<br>(20,21)       | 3,77 (4,97)<br>[-6,26; 13,79]  | -10,74 (6,07)<br>[-22,98; 1,51];<br>0,0840                     | -0,40 (0,32)<br>[-1,05; 0,22] |
| Woche 26             | 27/35<br>(77,1)                       | 8,64<br>(17,52)        | -9,70 (3,46)<br>[-16,72; -2,68]  | 12/18<br>(66,7)                       | 23,08<br>(21,01)       | 5,22 (5,42)<br>[-5,78; 16,23]  | -14,92 (6,54)<br>[-28,21; -1,64];<br><b>0,0288</b>             | -0,51 (0,36)<br>[-1,25; 0,17] |

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

| PRINCE<br>(APL2-308) | Peg                                   |                        |  | SoC                                   |                        |  | Peg vs. SoC  |                               |
|----------------------|---------------------------------------|------------------------|--|---------------------------------------|------------------------|--|--|-------------------------------|
|                      | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(Punkte) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (Punkte)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(Punkte) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (Punkte)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | ΔLS-Mean (SE)<br>(Punkte)<br>[95 %-KI];<br>p-Wert <sup>c</sup> | Hedges' g (SE)<br>[95 %-KI]   |
| <b>Insomnie</b>      |                                       |                        |  |                                       |                        |  |  |                               |
| Baseline             | 35/35<br>(100,0)                      | 21,90<br>(26,74)       | /  | 16/18<br>(88,9)                       | 33,33<br>(24,34)       | /  | /  | /                             |
| Woche 4              | 31/35<br>(88,6)                       | 20,43<br>(28,12)       | -4,62 (4,36)<br>[-13,42; 4,18]   | 15/18<br>(83,3)                       | 27,45<br>(24,25)       | 2,88 (6,37)<br>[-9,97; 15,73]  | -7,50 (7,87)<br>[-23,37; 8,38];<br>0,3460                      | -0,12 (0,32)<br>[-0,76; 0,51] |
| Woche 8              | 29/35<br>(82,9)                       | 19,54<br>(24,43)       | -6,20 (4,08)<br>[-14,45; 2,05]   | 15/18<br>(83,3)                       | 29,17<br>(26,87)       | 3,10 (5,76)<br>[-8,55; 14,74]  | -9,30 (7,21)<br>[-23,87; 5,28];<br>0,2047                      | -0,18 (0,33)<br>[-0,83; 0,45] |
| Woche 12             | 31/35<br>(88,6)                       | 19,35<br>(25,49)       | -6,47 (4,11)<br>[-14,76; 1,81]   | 15/18<br>(83,3)                       | 29,17<br>(26,87)       | 4,49 (6,00)<br>[-7,61; 16,59]  | -10,97 (7,41)<br>[-25,91; 3,98];<br>0,1461                     | -0,16 (0,32)<br>[-0,80; 0,47] |
| Woche 16             | 30/35<br>(85,7)                       | 21,11<br>(25,50)       | -5,01 (3,70)<br>[-12,49; 2,46]   | 16/18<br>(88,9)                       | 29,41<br>(26,04)       | 1,07 (5,13)<br>[-9,29; 11,43]  | -6,08 (6,44)<br>[-19,08; 6,92];<br>0,3509                      | -0,06 (0,32)<br>[-0,68; 0,57] |
| Woche 20             | 32/35<br>(91,4)                       | 22,92<br>(31,04)       | -1,75 (4,47)<br>[-10,76; 7,26]   | 15/18<br>(83,3)                       | 27,45<br>(24,25)       | 1,41 (6,65)<br>[-12,00; 14,82]   | -3,16 (8,13)<br>[-19,57; 13,24];<br>0,6991                     | -0,04 (0,32)<br>[-0,67; 0,59] |
| Woche 26             | 27/35<br>(77,1)                       | 22,22<br>(27,74)       | -3,89 (4,33)<br>[-12,68; 4,90]   | 12/18<br>(66,7)                       | 17,95<br>(17,30)       | -8,16 (6,76)<br>[-21,88; 5,56]   | 4,27 (8,14)<br>[-12,25; 20,79];<br>0,6032                      | 0,17 (0,36)<br>[-0,52; 0,89]  |

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

| PRINCE<br>(APL2-308)    | Peg                                   |                        |  | SoC                                   |                        |  | Peg vs. SoC  |                                |
|-------------------------|---------------------------------------|------------------------|--|---------------------------------------|------------------------|--|--|--------------------------------|
|                         | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(Punkte) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (Punkte)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(Punkte) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (Punkte)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | ΔLS-Mean (SE)<br>(Punkte)<br>[95 %-KI];<br>p-Wert <sup>c</sup> | Hedges' g (SE)<br>[95 %-KI]    |
| <i>Appetitlosigkeit</i> |                                       |                        |  |                                       |                        |  |  |                                |
| Baseline                | 35/35<br>(100,0)                      | 11,43<br>(21,30)       | /  | 16/18<br>(88,9)                       | 14,58<br>(17,08)       | /  | /  | /                              |
| Woche 4                 | 31/35<br>(88,6)                       | 6,45<br>(13,39)        | -6,93 (3,77)<br>[-14,53; 0,68]   | 15/18<br>(83,3)                       | 25,49<br>(30,11)       | 12,09 (5,49)<br>[1,01; 23,17]  | -19,02 (6,77)<br>[-32,68; -5,35];<br><b>0,0075</b>             | -0,67 (0,33)<br>[-1,36; -0,06] |
| Woche 8                 | 29/35<br>(82,9)                       | 9,20<br>(15,16)        | -2,53 (3,50)<br>[-9,62; 4,55]  | 15/18<br>(83,3)                       | 25,00<br>(25,82)       | 11,57 (4,95)<br>[1,56; 21,57]  | -14,10 (6,19)<br>[-26,62; -1,58];<br><b>0,0282</b>             | -0,56 (0,33)<br>[-1,24; 0,07]  |
| Woche 12                | 31/35<br>(88,6)                       | 9,68<br>(19,61)        | -2,93 (4,28)<br>[-11,57; 5,71]   | 15/18<br>(83,3)                       | 22,92<br>(29,11)       | 10,50 (6,25)<br>[-2,12; 23,12]   | -13,43 (7,73)<br>[-29,02; 2,16];<br>0,0896                     | -0,38 (0,32)<br>[-1,04; 0,24]  |
| Woche 16                | 30/35<br>(85,7)                       | 8,89<br>(19,44)        | -2,75 (4,27)<br>[-11,38; 5,87]   | 16/18<br>(88,9)                       | 25,49<br>(30,11)       | 13,50 (5,90)<br>[1,59; 25,41]  | -16,25 (7,38)<br>[-31,14; -1,36];<br><b>0,0332</b>             | -0,55 (0,32)<br>[-1,21; 0,06]  |
| Woche 20                | 32/35<br>(91,4)                       | 8,33<br>(16,93)        | -4,72 (3,84)<br>[-12,46; 3,02]   | 15/18<br>(83,3)                       | 23,53<br>(28,30)       | 12,16 (5,71)<br>[0,65; 23,67]  | -16,88 (6,98)<br>[-30,95; -2,81];<br><b>0,0198</b>             | -0,54 (0,33)<br>[-1,21; 0,07]  |
| Woche 26                | 27/35<br>(77,1)                       | 7,41<br>(14,12)        | -4,95 (3,28)<br>[-11,60; 1,71]   | 12/18<br>(66,7)                       | 17,95<br>(22,01)       | 4,72 (5,14)<br>[-5,71; 15,14]  | -9,67 (6,19)<br>[-22,23; 2,89];<br>0,1272                      | -0,41 (0,36)<br>[-1,14; 0,28]  |

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

| PRINCE<br>(APL2-308) | Peg                                   |                        |  | SoC                                   |                        |  | Peg vs. SoC  |                               |
|----------------------|---------------------------------------|------------------------|--|---------------------------------------|------------------------|--|--|-------------------------------|
|                      | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(Punkte) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (Punkte)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(Punkte) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (Punkte)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | ΔLS-Mean (SE)<br>(Punkte)<br>[95 %-KI];<br>p-Wert <sup>c</sup> | Hedges' g (SE)<br>[95 %-KI]   |
| <b>Obstipation</b>   |                                       |                        |  |                                       |                        |  |  |                               |
| Baseline             | 35/35<br>(100,0)                      | 12,38<br>(18,23)       | /  | 16/18<br>(88,9)                       | 12,50<br>(20,64)       | /  | /  | /                             |
| Woche 4              | 31/35<br>(88,6)                       | 8,60<br>(14,83)        | -2,80 (2,82)<br>[-8,49; 2,89]  | 15/18<br>(83,3)                       | 9,80<br>(15,66)        | -0,88 (4,10)<br>[-9,15; 7,38]  | -1,92 (5,04)<br>[-12,08; 8,25];<br>0,7055                      | 0,00 (0,32)<br>[-0,63; 0,64]  |
| Woche 8              | 29/35<br>(82,9)                       | 9,20<br>(15,16)        | -1,92 (2,97)<br>[-7,91; 4,08]  | 15/18<br>(83,3)                       | 16,67<br>(21,08)       | 3,71 (4,17)<br>[-4,72; 12,13]  | -5,62 (5,19)<br>[-16,11; 4,86];<br>0,2850                      | -0,33 (0,33)<br>[-0,99; 0,30] |
| Woche 12             | 31/35<br>(88,6)                       | 10,75<br>(18,03)       | -1,07 (3,22)<br>[-7,57; 5,43]  | 15/18<br>(83,3)                       | 8,33<br>(19,25)        | -4,46 (4,68)<br>[-13,90; 4,99]   | 3,39 (5,75)<br>[-8,22; 15,00];<br>0,5591                       | 0,15 (0,32)<br>[-0,47; 0,79]  |
| Woche 16             | 30/35<br>(85,7)                       | 14,44<br>(18,94)       | 1,49 (3,49)<br>[-5,55; 8,54]   | 16/18<br>(88,9)                       | 11,76<br>(20,21)       | -0,72 (4,81)<br>[-10,41; 8,98]   | 2,21 (5,99)<br>[-9,87; 14,29];<br>0,7138                       | 0,05 (0,32)<br>[-0,57; 0,67]  |
| Woche 20             | 32/35<br>(91,4)                       | 13,54<br>(20,49)       | 0,65 (3,50)<br>[-6,42; 7,71]   | 15/18<br>(83,3)                       | 11,76<br>(20,21)       | 0,96 (5,18)<br>[-9,49; 11,42]  | -0,32 (6,31)<br>[-13,05; 12,42];<br>0,9601                     | 0,05 (0,32)<br>[-0,58; 0,68]  |
| Woche 26             | 27/35<br>(77,1)                       | 9,88<br>(15,51)        | -2,23 (3,08)<br>[-8,49; 4,03]  | 12/18<br>(66,7)                       | 10,26<br>(16,01)       | -0,84 (4,80)<br>[-10,57; 8,90]   | -1,39 (5,78)<br>[-13,13; 10,34];<br>0,8108                     | -0,29 (0,36)<br>[-1,02; 0,40] |

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

| PRINCE<br>(APL2-308) | Peg                                   |                        |  | SoC                                   |                        |  | Peg vs. SoC  |                               |
|----------------------|---------------------------------------|------------------------|--|---------------------------------------|------------------------|--|--|-------------------------------|
|                      | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(Punkte) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (Punkte)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(Punkte) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (Punkte)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | ΔLS-Mean (SE)<br>(Punkte)<br>[95 %-KI];<br>p-Wert <sup>c</sup> | Hedges' g (SE)<br>[95 %-KI]   |
| <b>Diarrhö</b>       |                                       |                        |  |                                       |                        |  |  |                               |
| Baseline             | 35/35<br>(100,0)                      | 8,57<br>(16,85)        | /  | 16/18<br>(88,9)                       | 2,08<br>(8,33)         | /  | /  | /                             |
| Woche 4              | 31/35<br>(88,6)                       | 4,30<br>(11,36)        | -2,97 (1,97)<br>[-6,94; 1,00]  | 15/18<br>(83,3)                       | 1,96<br>(8,08)         | -4,98 (2,87)<br>[-10,78; 0,82]   | 2,01 (3,55)<br>[-5,16; 9,18];<br>0,5749                        | -0,28 (0,32)<br>[-0,93; 0,34] |
| Woche 8              | 29/35<br>(82,9)                       | 5,75<br>(12,81)        | -1,68 (2,41)<br>[-6,55; 3,19]  | 15/18<br>(83,3)                       | 6,25<br>(13,44)        | 1,02 (3,40)<br>[-5,85; 7,90]   | -2,70 (4,26)<br>[-11,31; 5,90];<br>0,5291                      | -0,47 (0,33)<br>[-1,14; 0,16] |
| Woche 12             | 31/35<br>(88,6)                       | 5,38<br>(12,46)        | -1,92 (2,10)<br>[-6,17; 2,33]  | 15/18<br>(83,3)                       | 2,08<br>(8,33)         | -4,93 (3,07)<br>[-11,13; 1,28]   | 3,01 (3,80)<br>[-4,66; 10,68];<br>0,4332                       | -0,21 (0,32)<br>[-0,86; 0,41] |
| Woche 16             | 30/35<br>(85,7)                       | 7,78<br>(16,80)        | 0,90 (2,74)<br>[-4,63; 6,42]   | 16/18<br>(88,9)                       | 5,88<br>(13,10)        | 0,40 (3,79)<br>[-7,24; 8,05]   | 0,49 (4,75)<br>[-9,09; 10,07];<br>0,9181                       | -0,29 (0,32)<br>[-0,93; 0,32] |
| Woche 20             | 32/35<br>(91,4)                       | 8,33<br>(16,93)        | -0,10 (2,30)<br>[-4,73; 4,53]  | 15/18<br>(83,3)                       | 3,92<br>(11,07)        | 0,21 (3,41)<br>[-6,68; 7,09]   | -0,31 (4,18)<br>[-8,75; 8,13];<br>0,9411                       | -0,23 (0,32)<br>[-0,87; 0,39] |
| Woche 26             | 27/35<br>(77,1)                       | 3,70<br>(10,68)        | -5,03 (2,26)<br>[-9,62; -0,44]   | 12/18<br>(66,7)                       | 5,13<br>(12,52)        | -2,73 (3,52)<br>[-9,88; 4,42]  | -2,30 (4,27)<br>[-10,96; 6,36];<br>0,5929                      | -0,53 (0,36)<br>[-1,28; 0,15] |

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

| PRINCE<br>(APL2-308)         | Peg                                   |                        |  | SoC                                   |                        |  | Peg vs. SoC  |                                |
|------------------------------|---------------------------------------|------------------------|--|---------------------------------------|------------------------|--|--|--------------------------------|
|                              | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(Punkte) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (Punkte)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(Punkte) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (Punkte)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | ΔLS-Mean (SE)<br>(Punkte)<br>[95 %-KI];<br>p-Wert <sup>c</sup> | Hedges' g (SE)<br>[95 %-KI]    |
| <b>Finanzielle Belastung</b> |                                       |                        |  |                                       |                        |  |  |                                |
| Baseline                     | 35/35<br>(100,0)                      | 44,76<br>(33,28)       | /  | 16/18<br>(88,9)                       | 45,83<br>(36,26)       | /  | /  | /                              |
| Woche 4                      | 31/35<br>(88,6)                       | 25,81<br>(33,01)       | -16,19 (4,27)<br>[-24,80; -7,58]   | 15/18<br>(83,3)                       | 35,29<br>(34,30)       | -6,54 (6,20)<br>[-19,04; 5,97]   | -9,65 (7,62)<br>[-25,03; 5,72];<br>0,2120                      | -0,49 (0,33)<br>[-1,16; 0,12]  |
| Woche 8                      | 29/35<br>(82,9)                       | 16,09<br>(24,59)       | -24,84 (4,21)<br>[-33,36; -16,33]  | 15/18<br>(83,3)                       | 35,42<br>(37,45)       | -5,30 (5,92)<br>[-17,26; 6,65]   | -19,54 (7,36)<br>[-34,41; -4,67];<br><b>0,0113</b>             | -0,80 (0,34)<br>[-1,50; -0,17] |
| Woche 12                     | 31/35<br>(88,6)                       | 18,28<br>(24,10)       | -21,55 (3,60)<br>[-28,82; -14,28]  | 15/18<br>(83,3)                       | 35,42<br>(35,42)       | -4,35 (5,23)<br>[-14,90; 6,20]   | -17,20 (6,42)<br>[-30,16; -4,23];<br><b>0,0105</b>             | -0,73 (0,33)<br>[-1,42; -0,11] |
| Woche 16                     | 30/35<br>(85,7)                       | 23,33<br>(30,51)       | -18,20 (4,92)<br>[-28,13; -8,26]   | 16/18<br>(88,9)                       | 39,22<br>(39,50)       | -3,38 (6,78)<br>[-17,06; 10,30]  | -14,82 (8,45)<br>[-31,88; 2,24];<br>0,0869                     | -0,46 (0,32)<br>[-1,12; 0,15]  |
| Woche 20                     | 32/35<br>(91,4)                       | 22,92<br>(29,86)       | -19,39 (4,20)<br>[-27,85; -10,93]  | 15/18<br>(83,3)                       | 33,33<br>(33,33)       | -7,70 (6,21)<br>[-20,22; 4,82]   | -11,69 (7,56)<br>[-26,94; 3,56];<br>0,1295                     | -0,49 (0,32)<br>[-1,15; 0,12]  |
| Woche 26                     | 27/35<br>(77,1)                       | 20,99<br>(26,39)       | -19,21 (4,57)<br>[-28,49; -9,92]   | 12/18<br>(66,7)                       | 25,64<br>(30,89)       | -16,69 (7,11)<br>[-31,12; -2,25]   | -2,52 (8,56)<br>[-19,89; 14,85];<br>0,7702                     | -0,19 (0,36)<br>[-0,91; 0,50]  |

a: Anzahl an auswertbaren Studienteilnehmern für die ANCOVA.

b: Analysepopulation: ITT-Population, zensierte Daten.

c: Analyse basiert auf einer ANCOVA. Das Modell enthält feste kategoriale Effekte für die Behandlungsgruppe und Stratifizierungsvariablen (basierend auf der Anzahl an Transfusionen innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening (< 4; ≥ 4)), sowie als Kovariate den Wert zu Baseline.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Zum Datenschnitt vom 05.08.2021 zeigte sich bei der Analyse des Endpunktes *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Fatigue* von Baseline bis Woche 26 eine Veränderung von -20,03 Punkten ( $\pm 3,13$  Punkten) im Pegcetacoplan-Arm und von -4,32 Punkten ( $\pm 4,86$  Punkten) im Kontrollarm. Unter Pegcetacoplan kam es im Vergleich zur Kontrolltherapie zu einer statistisch signifikanten Verringerung der Fatigue ( $\Delta$ LS-Mean = -15,71 [-27,59; -3,82];  $p = 0,0111$ ; Hedges'g = -0,77 [-1,55; -0,09]; Tabelle 4-44).

Zum Datenschnitt vom 05.08.2021 zeigte sich bei der Analyse des Endpunktes *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Dyspnoe* von Baseline bis Woche 26 eine Veränderung von -9,70 Punkten ( $\pm 3,46$  Punkten) im Pegcetacoplan-Arm und von 5,22 Punkten ( $\pm 5,42$  Punkten) im Kontrollarm. Unter Pegcetacoplan kam es im Vergleich zur Kontrolltherapie zu einer statistisch signifikanten Verringerung der Dyspnoe ( $\Delta$ LS-Mean = -14,92 [-28,21; -1,64];  $p = 0,0288$ , Hedges'g = -0,51 [-1,25; 0,17]; Tabelle 4-44).

Im Folgenden sind die Verlaufskurven für die *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores* über die RCP dargestellt (Abbildung 4-12 bis Abbildung 4-20):



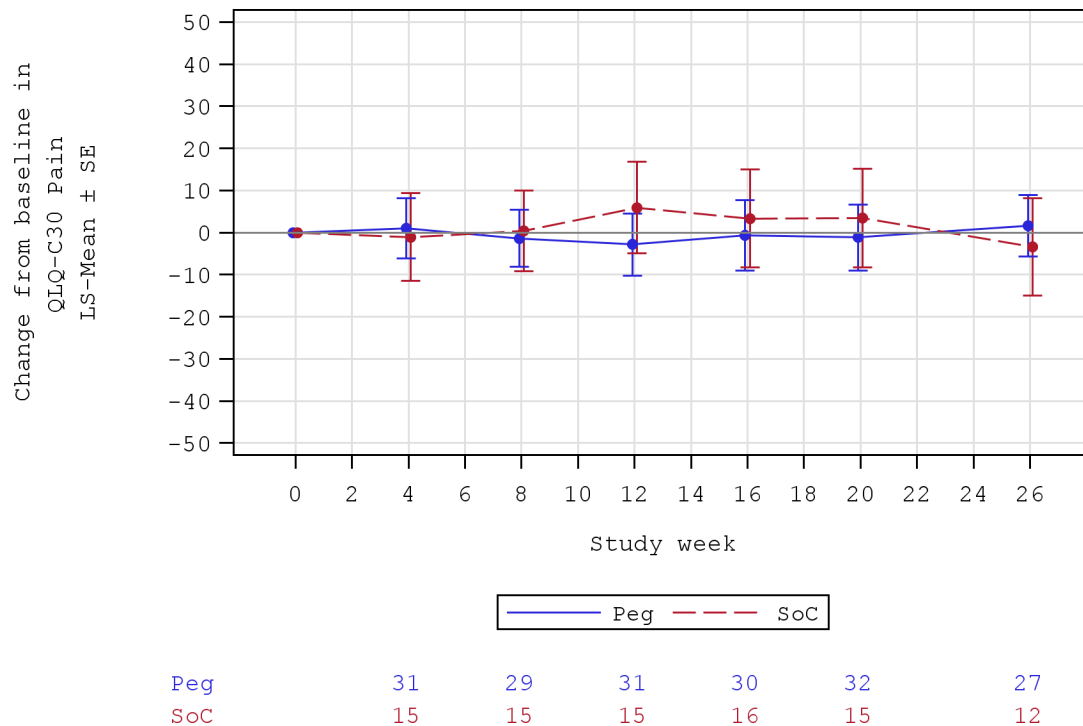


Abbildung 4-12: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Schmerz von Baseline bis Woche 26

Analysepopulation: ITT-Population, zensierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bei Patienten, die in der RCP auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, zeigte sich anhand der Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Schmerz weder eine Verbesserung noch eine Verschlechterung im Vergleich zu Baseline. Bei Patienten, die auf den Kontrollarm randomisiert wurden (*While on Treatment Approach*), trat während der RCP unter SoC-Therapie ebenfalls weder eine Verschlechterung noch eine Verbesserung im Vergleich zu Baseline auf. Die tabellarische Darstellung findet sich in Tabelle 4-44.

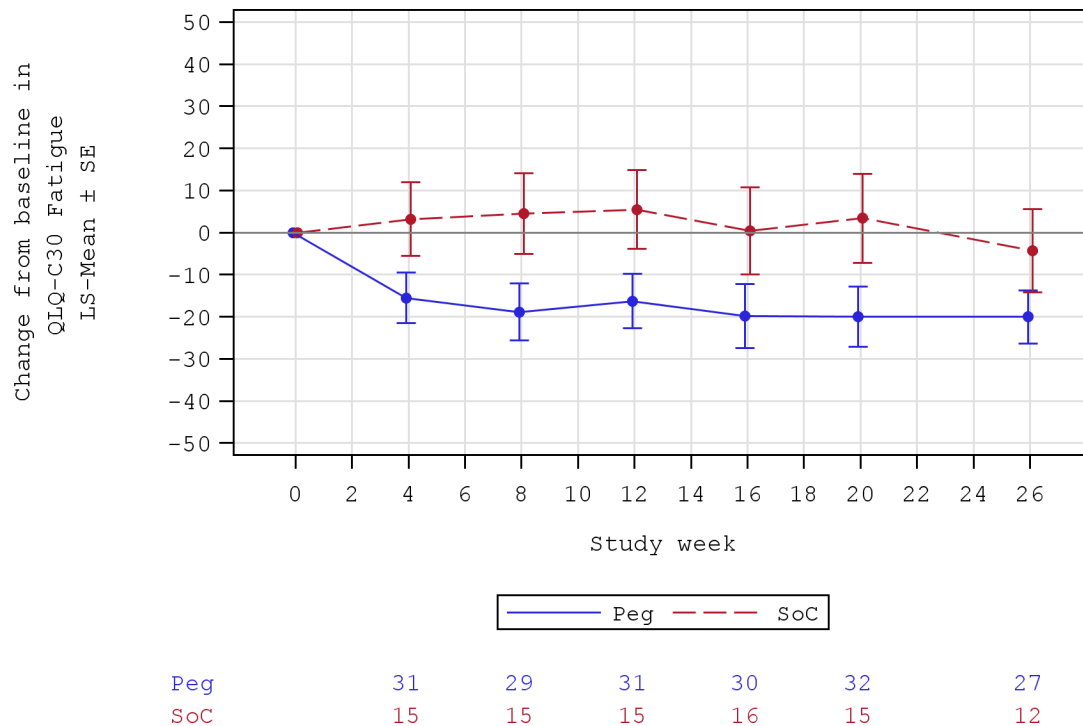


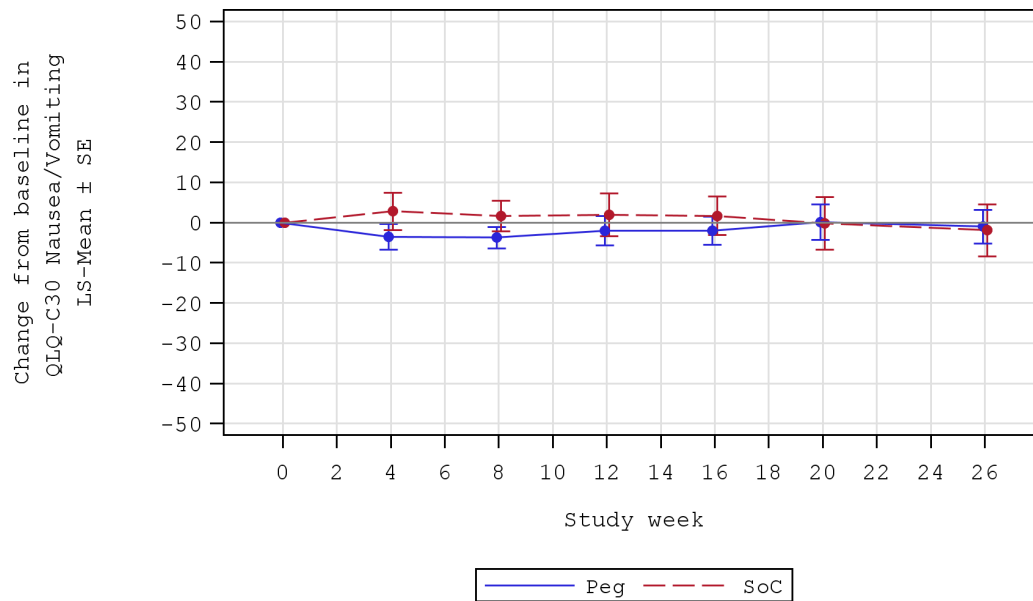
Abbildung 4-13: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Fatigue von Baseline bis Woche 26

Analysepopulation: ITT-Population, zensierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bei Patienten, die in der RCP auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, zeigte sich anhand der Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Fatigue eine Verbesserung im Vergleich zu Baseline. Bei Patienten, die auf den Kontrollarm randomisiert wurden (While on Treatment Approach), trat während der RCP unter SoC-Therapie weder eine Verbesserung noch eine Verschlechterung im Vergleich zu Baseline auf. Die tabellarische Darstellung findet sich in Tabelle 4-44.



|     |    |    |    |    |    |    |
|-----|----|----|----|----|----|----|
| Peg | 31 | 29 | 31 | 30 | 32 | 27 |
| SoC | 15 | 15 | 15 | 16 | 15 | 12 |

Abbildung 4-14: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Übelkeit und Erbrechen von Baseline bis Woche 26

Analysepopulation: ITT-Population, zensierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bei Patienten, die in der RCP auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, zeigte sich anhand der Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Übelkeit und Erbrechen weder eine Verbesserung noch eine Verschlechterung im Vergleich zu Baseline. Bei Patienten, die auf den Kontrollarm randomisiert wurden (*While on Treatment Approach*), trat während der RCP unter SoC-Therapie ebenfalls weder eine Verschlechterung noch eine Verbesserung im Vergleich zu Baseline auf. Die tabellarische Darstellung findet sich in Tabelle 4-44.

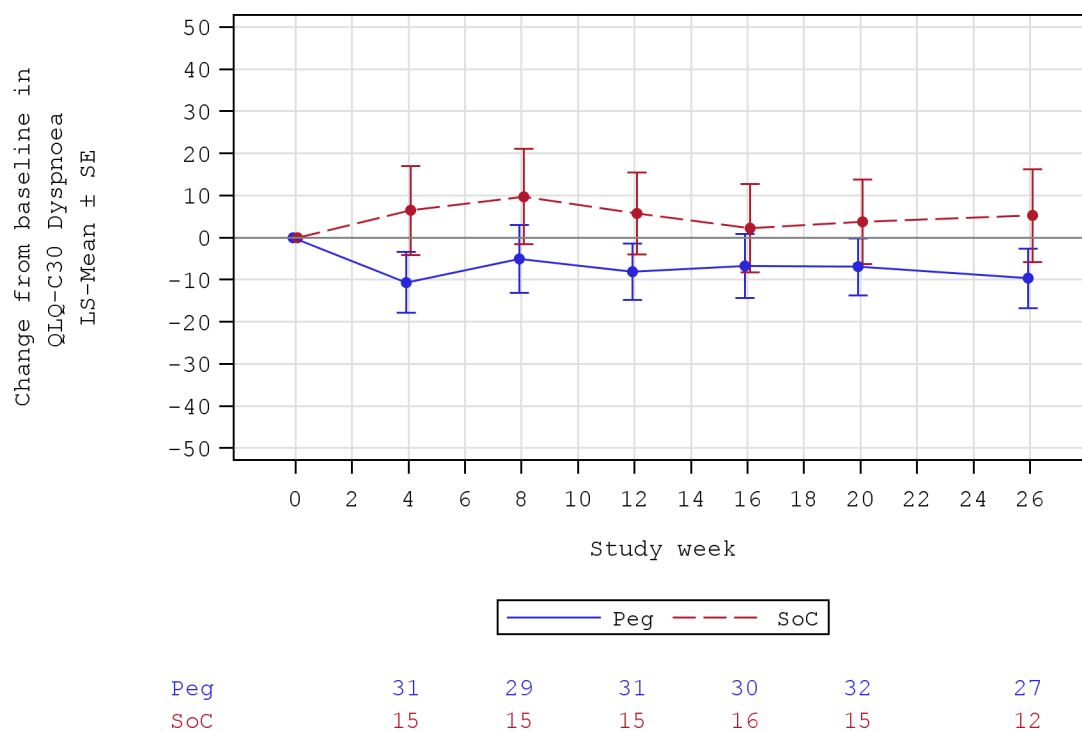


Abbildung 4-15: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Dyspnoe von Baseline bis Woche 26

Analysepopulation: ITT-Population, zensierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bei Patienten, die in der RCP auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, zeigte sich anhand der Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Dyspnoe weder eine Verbesserung noch eine Verschlechterung im Vergleich zu Baseline. Bei Patienten, die auf den Kontrollarm randomisiert wurden (*While on Treatment Approach*), trat während der RCP unter SoC-Therapie ebenfalls weder eine Verschlechterung noch eine Verbesserung im Vergleich zu Baseline auf. Die tabellarische Darstellung findet sich in Tabelle 4-44.

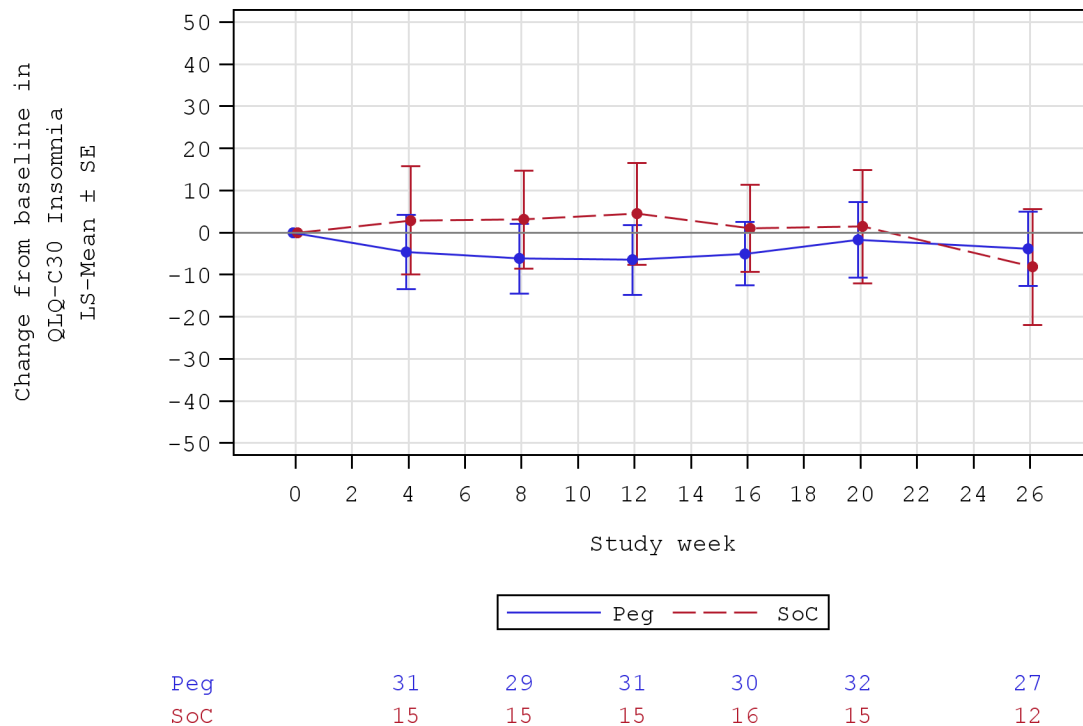


Abbildung 4-16: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Insomnie von Baseline bis Woche 26

Analysepopulation: ITT-Population, zensierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bei Patienten, die in der RCP auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, zeigte sich anhand der Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Insomnie weder eine Verbesserung noch eine Verschlechterung im Vergleich zu Baseline. Bei Patienten, die auf den Kontrollarm randomisiert wurden (*While on Treatment Approach*), trat während der RCP unter SoC-Therapie ebenfalls weder eine Verschlechterung noch eine Verbesserung im Vergleich zu Baseline auf. Die tabellarische Darstellung findet sich in Tabelle 4-44.

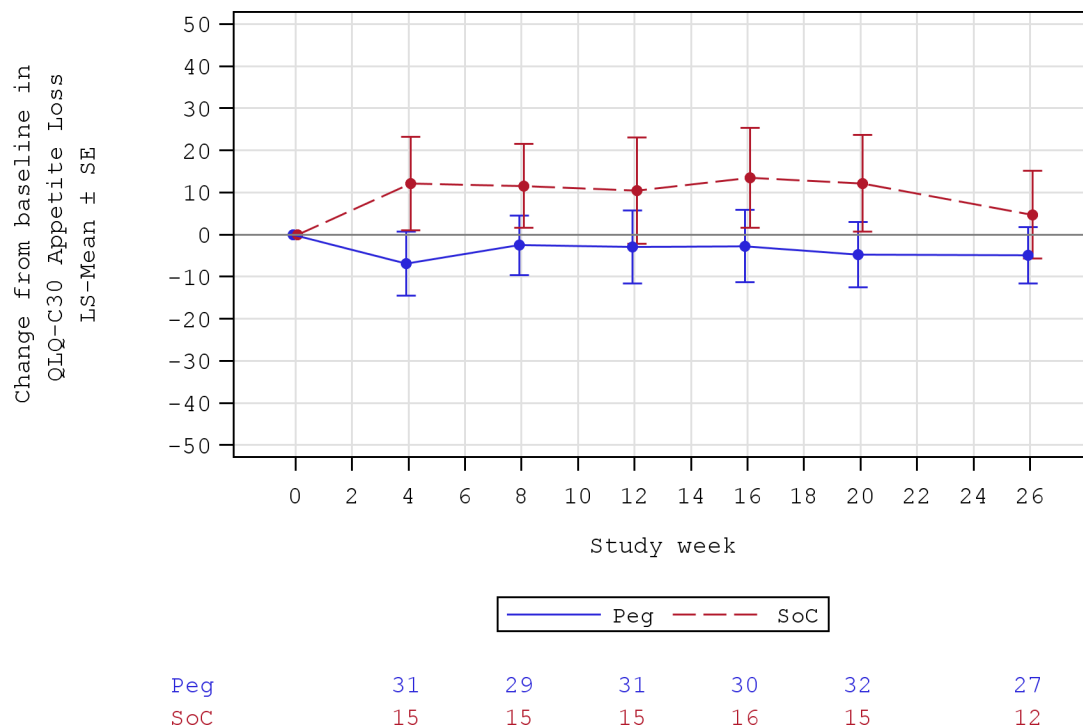


Abbildung 4-17: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Appetitlosigkeit von Baseline bis Woche 26

Analysepopulation: ITT-Population, zensierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bei Patienten, die in der RCP auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, zeigte sich anhand der Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Appetitlosigkeit weder eine Verbesserung noch eine Verschlechterung im Vergleich zu Baseline. Bei Patienten, die auf den Kontrollarm randomisiert wurden (*While on Treatment Approach*), trat während der RCP unter SoC-Therapie eine Verschlechterung im Vergleich zu Baseline bis Woche 20 auf, die sich zu Woche 26 jedoch wieder verbesserte. Die tabellarische Darstellung findet sich in Tabelle 4-44.

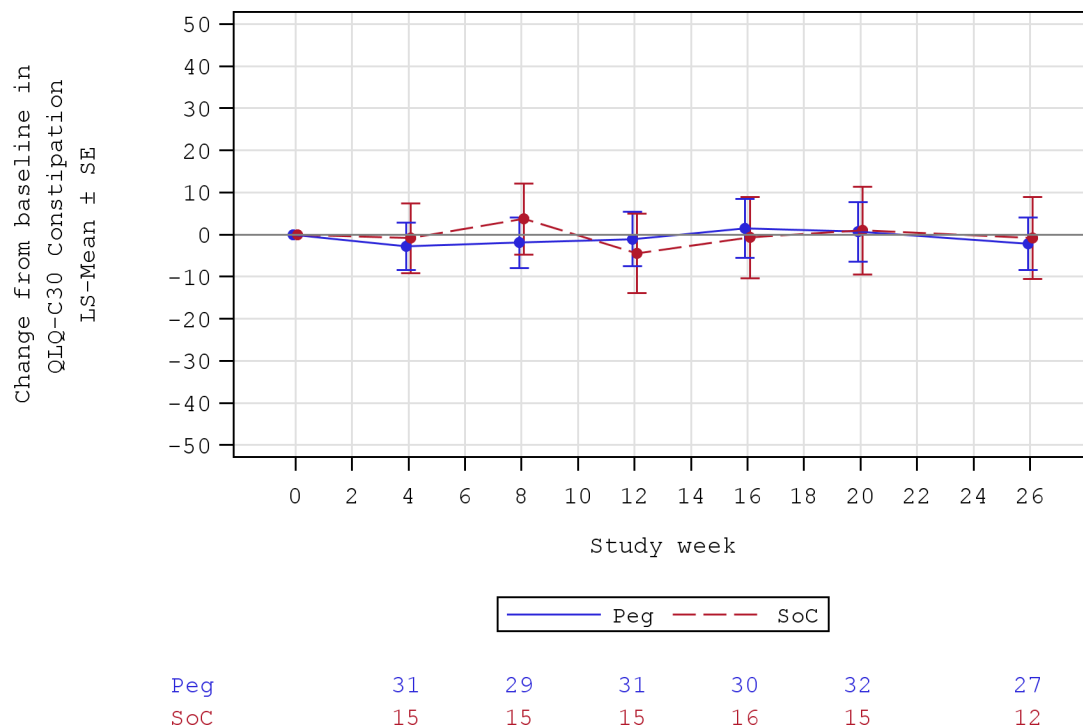


Abbildung 4-18: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Obstipation von Baseline bis Woche 26

Analysepopulation: ITT-Population, zensierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bei Patienten, die in der RCP auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, zeigte sich anhand der Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Obstipation weder eine Verbesserung noch eine Verschlechterung im Vergleich zu Baseline. Bei Patienten, die auf den Kontrollarm randomisiert wurden (*While on Treatment Approach*), trat während der RCP unter SoC-Therapie ebenfalls weder eine Verschlechterung noch eine Verbesserung im Vergleich zu Baseline auf. Die tabellarische Darstellung findet sich in Tabelle 4-44.

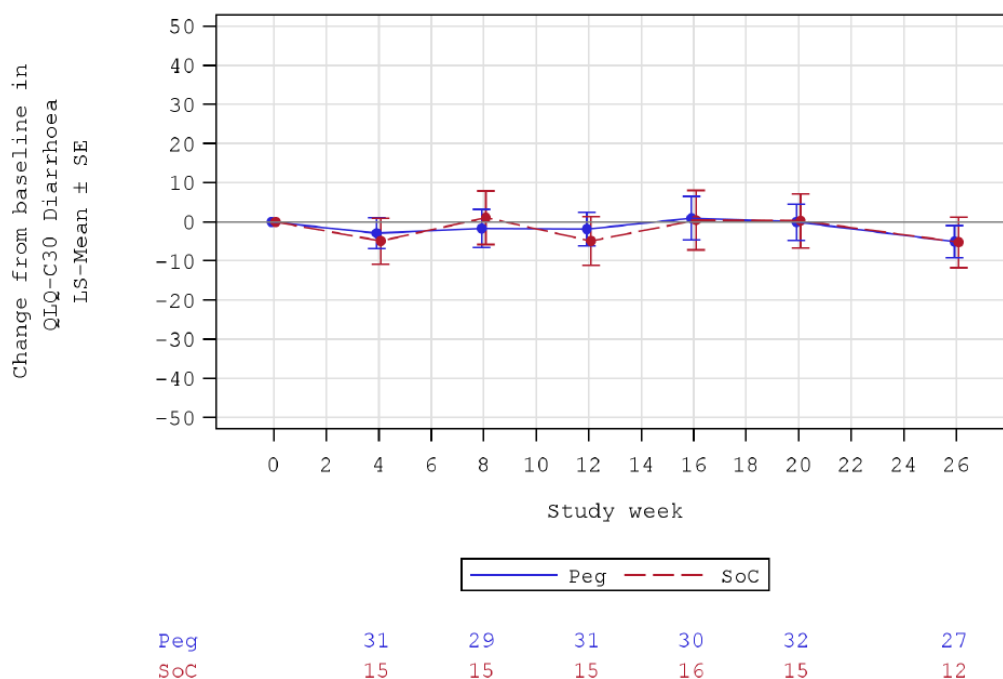


Abbildung 4-19: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Diarrhö von Baseline bis Woche 26

Analysepopulation: ITT-Population, zensierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bei Patienten, die in der RCP auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, zeigte sich anhand der Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Diarrhö weder eine Verbesserung noch eine Verschlechterung im Vergleich zu Baseline. Bei Patienten, die auf den Kontrollarm randomisiert wurden (*While on Treatment Approach*), trat während der RCP unter SoC-Therapie ebenfalls weder eine Verschlechterung noch eine Verbesserung im Vergleich zu Baseline auf. Die tabellarische Darstellung findet sich in Tabelle 4-44.



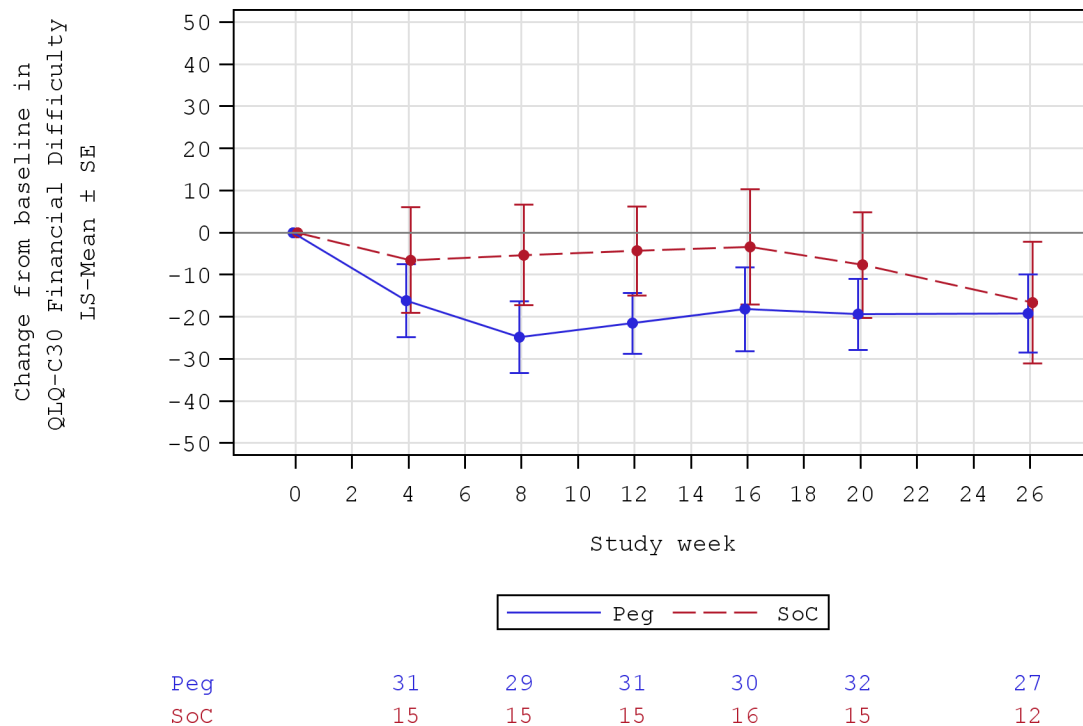


Abbildung 4-20: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Finanzielle Belastung von Baseline bis Woche 26

Analysepopulation: ITT-Population, zensierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bei Patienten, die in der RCP auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, zeigte sich anhand der Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Finanzielle Belastung eine Verbesserung im Vergleich zu Baseline. Bei Patienten, die auf den Kontrollarm randomisiert wurden (*While on Treatment Approach*), trat während der RCP unter SoC-Therapie zu Woche 26 ebenfalls eine Verbesserung im Vergleich zu Baseline auf. Die tabellarische Darstellung findet sich in Tabelle 4-44.

**Zeit bis zur Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores um eine MCID von  $\geq 10$  Punkten**

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt *Zeit bis zur Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores um eine MCID von  $\geq 10$  Punkten* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| PRINCE<br>(APL2-308)   | Peg<br>(N <sup>a</sup> = 35) |                                  | SoC<br>(N <sup>a</sup> = 18) |                                  | Peg vs. SoC                          |
|------------------------|------------------------------|----------------------------------|------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|
|                        | n <sup>b</sup><br>(%)        | Median<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | n <sup>b</sup><br>(%)        | Median<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | HR [95 %-KI];<br>p-Wert <sup>d</sup> |
| Schmerz                | 11<br>(31,4)                 | 4,57<br>[4,14; 12,14]            | 8<br>(44,4)                  | 4,21<br>[3,86; 16,43]            | 0,81 [0,31; 2,11];<br>0,6674         |
| Fatigue                | 27<br>(77,1)                 | 4,14<br>[4,14; 4,57]             | 8<br>(44,4)                  | 12,14<br>[4,14; NE]              | 2,14 [0,96; 4,78];<br>0,0634         |
| Übelkeit und Erbrechen | 6<br>(17,1)                  | 4,14<br>[4,14; 4,57]             | 1<br>(5,6)                   | 4,14<br>[NE; NE]                 | NE [NE; NE];<br>0,9966               |
| Dyspnoe                | 12<br>(34,3)                 | 4,14<br>[4,14; 8,00]             | 3<br>(16,7)                  | NE<br>[NE; NE]                   | 5,35 [1,48; 19,34];<br><b>0,0105</b> |
| Insomnie               | 14<br>(40,0)                 | 6,14<br>[4,14; 12,00]            | 4<br>(22,2)                  | NE<br>[NE; NE]                   | 3,58 [1,16; 11,08];<br><b>0,0270</b> |
| Appetitlosigkeit       | 9<br>(25,7)                  | 4,36<br>[3,86; 16,00]            | 3<br>(16,7)                  | 12,29<br>[4,14; NE]              | 4,00 [0,91; 17,50];<br>0,0655        |
| Obstipation            | 9<br>(25,7)                  | 4,14<br>[4,14; 11,57]            | 4<br>(22,2)                  | 8,14<br>[4,14; 12,14]            | 1,15 [0,34; 3,83];<br>0,8238         |
| Diarrhö                | 8<br>(22,9)                  | 4,14<br>[4,14; 4,57]             | 1<br>(5,6)                   | 4,29<br>[NE; NE]                 | 1,76 [0,20; 15,92];<br>0,6140        |
| Finanzielle Belastung  | 23<br>(65,7)                 | 6,21<br>[4,14; 8,29]             | 5<br>(27,8)                  | 12,14<br>[8,14; NE]              | 2,73 [1,03; 7,25];<br><b>0,0433</b>  |

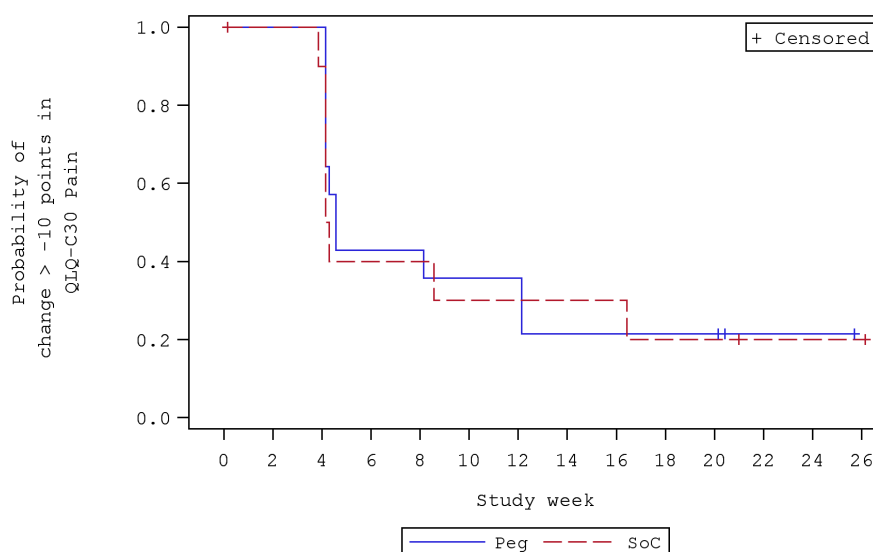
a: Analysepopulation: ITT-Population, zensierte Daten.  
b: Anzahl der Patienten mit Ereignissen.  
c: 95 %-KI nach Brookmeyer-Crowley.  
d: Analyse basiert auf einem stratifizierten Cox Proportional Modell. Das Modell ist stratifiziert nach Behandlungsgruppe und Stratifizierungsvariablen (basierend auf der Anzahl an Transfusionen innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening (< 4;  $\geq 4$ )).  
Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].  
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Zum Datenschnitt vom 05.08.2021 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zur Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Dyspnoe* um eine MCID von  $\geq 10$  Punkten im Pegcetacoplan-Arm 12 Ereignisse (34,3 %) und im Kontrollarm 3 Ereignisse (16,7 %). Im Pegcetacoplan-Arm lag der Median bei 4,14 Wochen, während er im Kontrollarm nicht erreicht wurde. Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (HR = 5,35 [1,48; 19,34]; p = 0,0105) (Tabelle 4-45).

Zum Datenschnitt vom 05.08.2021 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zur Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Insomnie* um eine MCID von  $\geq 10$  Punkten im Pegcetacoplan-Arm 14 Ereignisse (40,0 %) und im Kontrollarm 4 Ereignisse (22,2 %). Im Pegcetacoplan-Arm lag der Median bei 6,14 Wochen, während er im Kontrollarm nicht erreicht wurde. Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (HR = 3,58 [1,16; 11,08];  $p = 0,0270$ ) (Tabelle 4-45).

Zum Datenschnitt vom 05.08.2021 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zur Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Finanzielle Belastung* um eine MCID von  $\geq 10$  Punkten im Pegcetacoplan-Arm 23 Ereignisse (65,7 %) und im Kontrollarm 5 Ereignisse (27,8 %). Im Pegcetacoplan-Arm lag der Median bei 6,21 Wochen, während er im Kontrollarm bei 12,14 Wochen lag. Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (HR = 2,73 [1,03; 7,25];  $p = 0,0433$ ) (Tabelle 4-45).

Im Folgenden sind die Kaplan-Meier-Kurven für die *Zeit bis zur Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores* um eine MCID von  $\geq 10$  Punkten dargestellt (Abbildung 4-21 bis Abbildung 4-29):



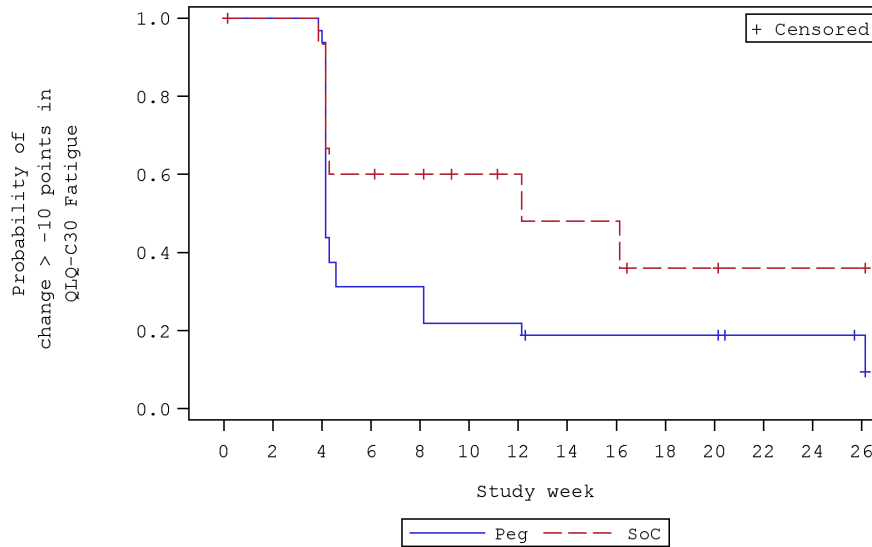
|     |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|-----|----|----|----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Peg | 35 | 14 | 14 | 6 | 6 | 5 | 5 | 3 | 3 | 3 | 3 | 1 | 1 | 0 |
| SoC | 18 | 10 | 9  | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 |

Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve für die *Zeit bis zur Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Schmerz* um eine MCID  $\geq 10$  Punkte

Analysepopulation: ITT-Population, zensierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



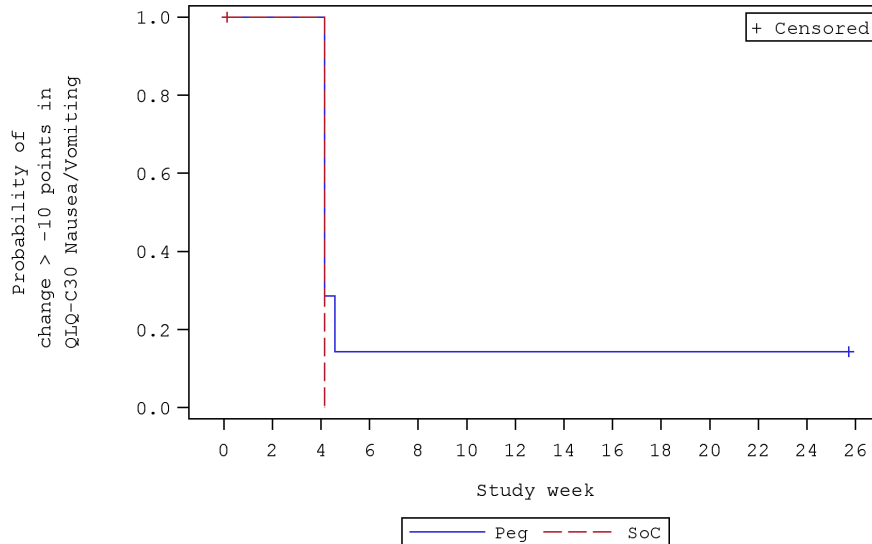
|     |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|-----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Peg | 35 | 32 | 31 | 10 | 10 | 7 | 7 | 5 | 5 | 5 | 5 | 3 | 3 | 2 |
| SoC | 18 | 15 | 14 | 9  | 8  | 6 | 5 | 4 | 4 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 |

Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Fatigue um eine MCID  $\geq 10$  Punkte

Analysepopulation: ITT-Population, zensierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



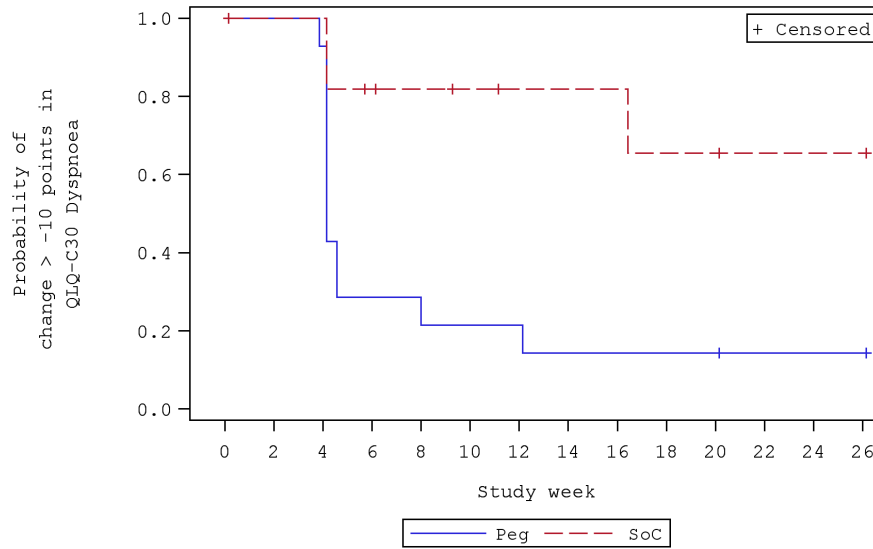
|     |    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|-----|----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Peg | 35 | 7 | 7 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| SoC | 18 | 1 | 1 | 0 |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |

Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Übelkeit und Erbrechen um eine MCID  $\geq 10$  Punkte

Analysepopulation: ITT-Population, zensierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



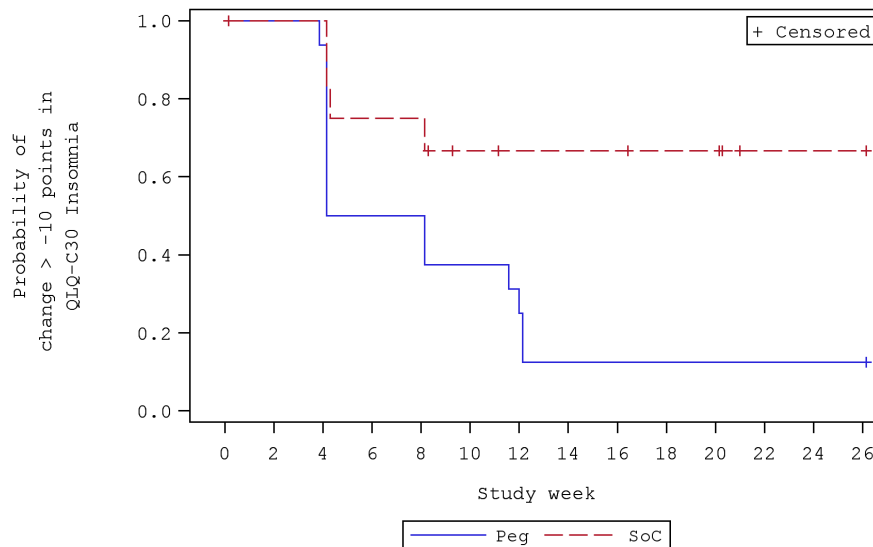
|     |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|-----|----|----|----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Peg | 35 | 14 | 13 | 4 | 4 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 |
| SoC | 18 | 11 | 11 | 8 | 7 | 6 | 5 | 5 | 5 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 |

Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Dyspnoe um eine MCID  $\geq 10$  Punkte

Analysepopulation: ITT-Population, zensierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



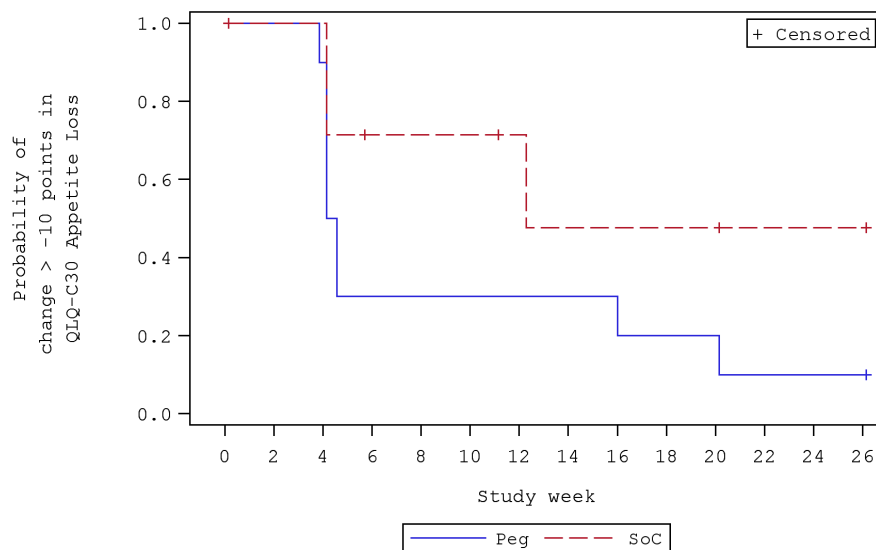
|     |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|-----|----|----|----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Peg | 35 | 16 | 15 | 8 | 8 | 6 | 5 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| SoC | 18 | 12 | 12 | 9 | 9 | 6 | 5 | 5 | 5 | 4 | 4 | 1 | 1 | 1 |

Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Insomnia um eine MCID  $\geq 10$  Punkte

Analysepopulation: ITT-Population, zensierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



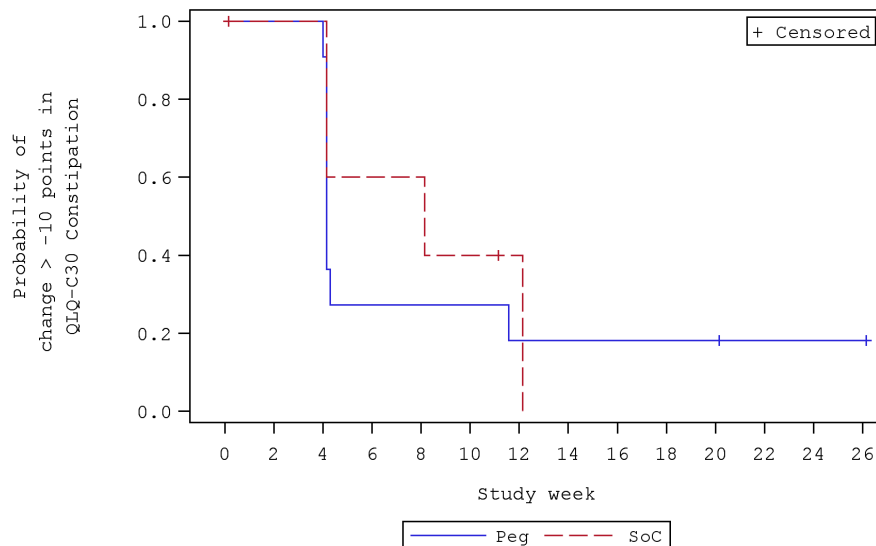
|     |    |    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|-----|----|----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Peg | 35 | 10 | 9 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 |
| SoC | 18 | 7  | 7 | 4 | 4 | 4 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 |

Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Appetitlosigkeit um eine MCID  $\geq 10$  Punkte

Analysepopulation: ITT-Population, zensierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



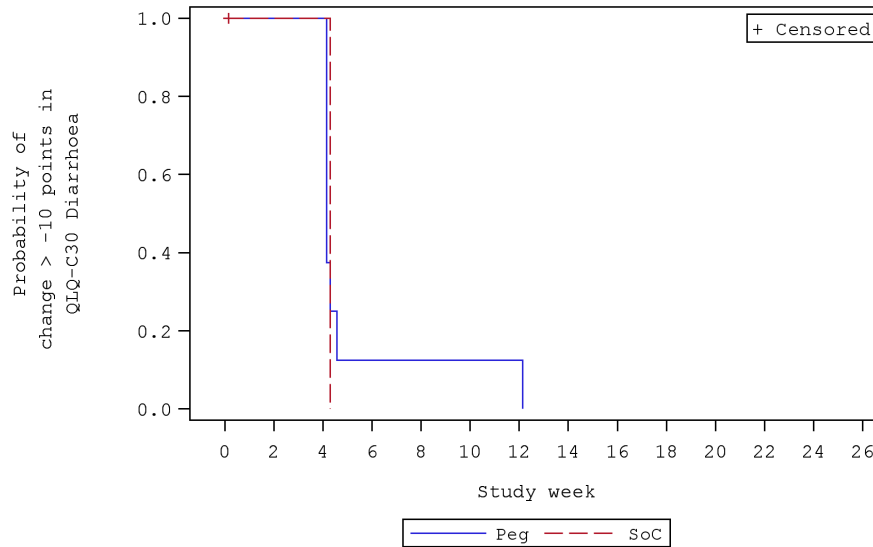
|     |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|-----|----|----|----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Peg | 35 | 11 | 11 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 |
| SoC | 18 | 5  | 5  | 3 | 3 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Obstipation um eine MCID  $\geq 10$  Punkte

Analysepopulation: ITT-Population, zensierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



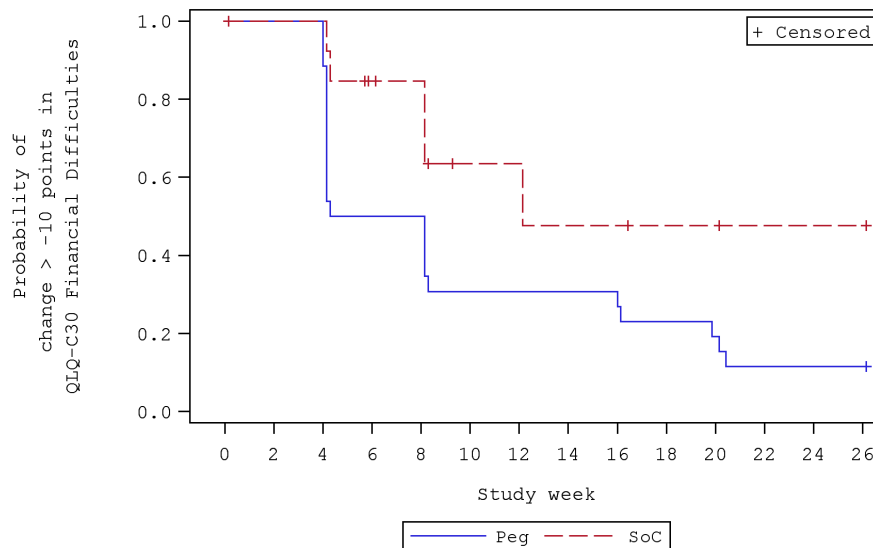
|     |    |   |   |   |   |   |   |   |
|-----|----|---|---|---|---|---|---|---|
| Peg | 35 | 8 | 8 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| SoC | 18 | 1 | 1 | 0 |   |   |   |   |

Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Diarrhö um eine MCID  $\geq$  10 Punkte

Analysepopulation: ITT-Population, zensierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



|     |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|-----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Peg | 35 | 26 | 26 | 13 | 13 | 8 | 8 | 8 | 8 | 6 | 5 | 3 | 3 | 3 |
| SoC | 18 | 13 | 13 | 9  | 8  | 4 | 4 | 3 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 |

Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Finanzielle Belastung um eine MCID  $\geq$  10 Punkte

Analysepopulation: ITT-Population, zensierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

**Zeit bis zur Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskalen um eine MCID von  $\geq 10$  Punkten**

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt *Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores um eine MCID von  $\geq 10$  Punkten* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| PRINCE<br>(APL2-308)   | Peg<br>(N <sup>a</sup> = 35) |                                  | SoC<br>(N <sup>a</sup> = 18) |                                  | Peg vs. SoC<br><br>HR [95 %-KI];<br>p-Wert <sup>d</sup> |
|------------------------|------------------------------|----------------------------------|------------------------------|----------------------------------|---|
|                        | n <sup>b</sup><br>(%)        | Median<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | n <sup>b</sup><br>(%)        | Median<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> |   |
| Schmerz                | 19<br>(54,3)                 | 20,14<br>[8,29; NE]              | 6<br>(33,3)                  | NE<br>[NE; NE]                   | 1,27 [0,50; 3,21];<br>0,6199                            |
| Fatigue                | 8<br>(22,9)                  | NE<br>[NE; NE]                   | 9<br>(50,0)                  | 8,29<br>[4,14; NE]               | 0,29 [0,11; 0,76];<br><b>0,0122</b>                     |
| Übelkeit und Erbrechen | 10<br>(28,6)                 | NE<br>[NE; NE]                   | 5<br>(27,8)                  | NE<br>[NE; NE]                   | 0,54 [0,18; 1,65];<br>0,2780                            |
| Dyspnoe                | 7<br>(20,0)                  | NE<br>[NE; NE]                   | 7<br>(38,9)                  | 16,00<br>[8,14; NE]              | 0,25 [0,08; 0,75];<br><b>0,0129</b>                     |
| Insomnie               | 12<br>(34,3)                 | NE<br>[NE; NE]                   | 5<br>(27,8)                  | NE<br>[NE; NE]                   | 0,73 [0,25; 2,13];<br>0,5623                            |
| Appetitlosigkeit       | 9<br>(25,7)                  | NE<br>[NE; NE]                   | 8<br>(44,4)                  | 16,43<br>[4,14; NE]              | 0,31 [0,12; 0,85];<br><b>0,0229</b>                     |
| Obstipation            | 11<br>(31,4)                 | NE<br>[NE; NE]                   | 5<br>(27,8)                  | NE<br>[NE; NE]                   | 0,77 [0,26; 2,28];<br>0,6413                            |
| Diarrhö                | 10<br>(28,6)                 | NE<br>[NE; NE]                   | 4<br>(22,2)                  | NE<br>[NE; NE]                   | 0,69 [0,21; 2,29];<br>0,5468                            |
| Finanzielle Belastung  | 5<br>(14,3)                  | NE<br>[NE; NE]                   | 1<br>(5,6)                   | NE<br>[NE; NE]                   | 1,59 [0,18; 13,98];<br>0,6765                           |

a: Analysepopulation: ITT-Population, zensierte Daten.

b: Anzahl der Patienten mit Ereignissen.

c: 95 %-KI nach Brookmeyer-Crowley.

d: Analyse basiert auf einem stratifizierten Cox Proportional Modell. Das Modell ist stratifiziert nach Behandlungsgruppe und Stratifizierungsvariablen (basierend auf der Anzahl an Transfusionen innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening (< 4;  $\geq 4$ )).

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Zum Datenschnitt vom 05.08.2021 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Fatigue* um eine MCID von  $\geq 10$  Punkten im Pegcetacoplan-Arm 8 Ereignisse (22,9 %) und im Kontrollarm 9 Ereignisse (50,0 %). Im Pegcetacoplan-Arm wurde der Median nicht erreicht, während er im Kontrollarm bei 8,29 Wochen lag. Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (HR = 0,29 [0,11; 0,76]; p = 0,0122) (Tabelle 4-46).



Zum Datenschnitt vom 05.08.2021 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Dyspnoe* um eine MCID von  $\geq 10$  Punkten im Pegcetacoplan-Arm 7 Ereignisse (20,0 %) und im Kontrollarm 7 Ereignisse (38,9 %). Im Pegcetacoplan-Arm wurde der Median nicht erreicht, während er im Kontrollarm bei 16,00 Wochen lag. Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (HR = 0,25 [0,08; 0,75]; p = 0,0129) (Tabelle 4-46).

Zum Datenschnitt vom 05.08.2021 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Appetitlosigkeit* um eine MCID von  $\geq 10$  Punkten im Pegcetacoplan-Arm 9 Ereignisse (25,7 %) und im Kontrollarm 8 Ereignisse (44,4 %). Im Pegcetacoplan-Arm wurde der Median nicht erreicht, während er im Kontrollarm bei 16,43 Wochen lag. Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (HR = 0,31 [0,12; 0,85]; p = 0,0229) (Tabelle 4-46).

Im Folgenden sind die Kaplan-Meier-Kurven für die *Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores* um eine MCID von  $\geq 10$  Punkten dargestellt (Abbildung 4-30 bis Abbildung 4-38):

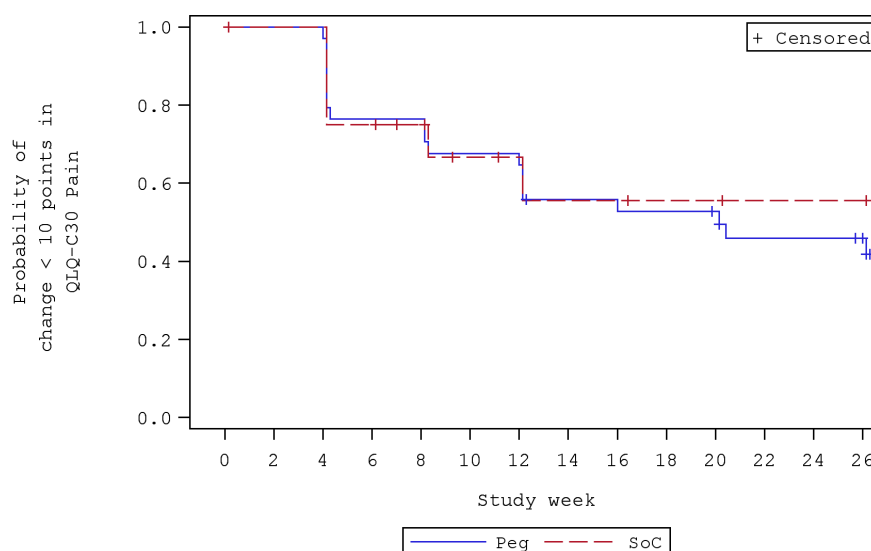
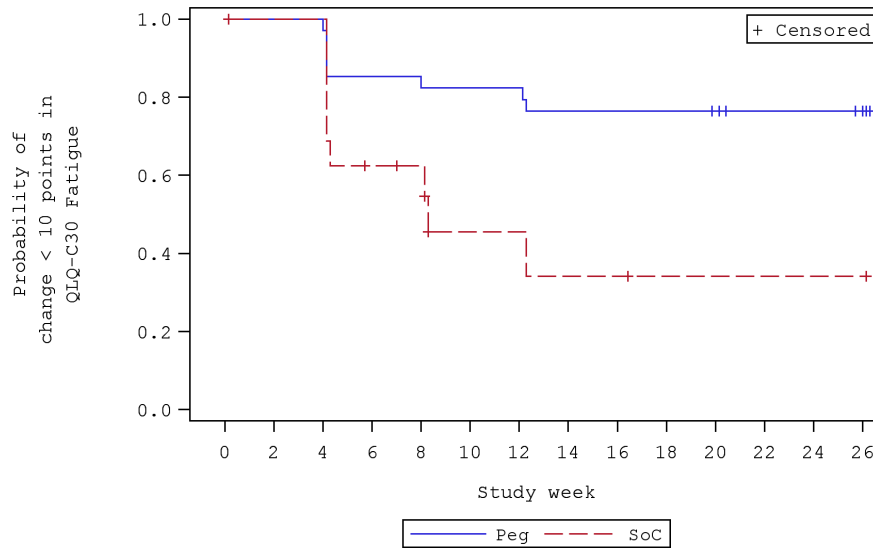


Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurve für die *Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Schmerz* um eine MCID  $\geq 10$  Punkte

Analysepopulation: ITT-Population, zensierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



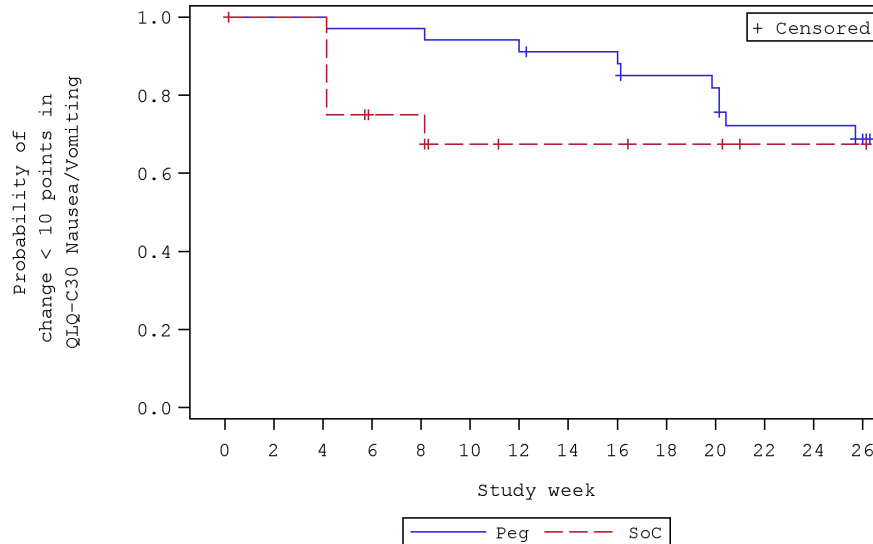
|     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Peg | 35 | 34 | 34 | 29 | 29 | 28 | 28 | 26 | 26 | 26 | 25 | 21 | 21 | 19 |
| SoC | 18 | 16 | 16 | 9  | 8  | 4  | 4  | 3  | 3  | 2  | 2  | 2  | 2  | 2  |

Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Fatigue um eine MCID  $\geq 10$  Punkte

Analysepopulation: ITT-Population, zensierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



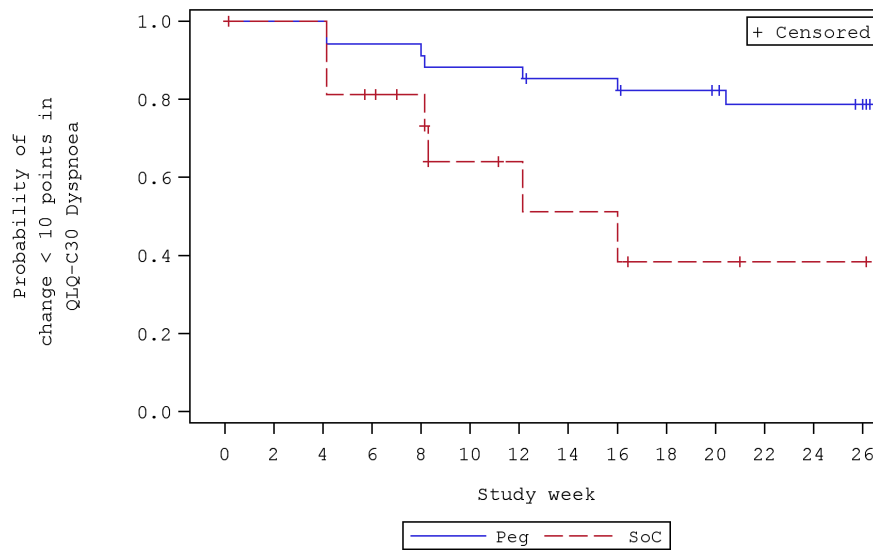
|     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Peg | 35 | 34 | 34 | 33 | 33 | 32 | 32 | 30 | 30 | 27 | 26 | 21 | 21 | 19 |
| SoC | 18 | 16 | 16 | 10 | 10 | 7  | 6  | 6  | 6  | 5  | 5  | 3  | 3  | 3  |

Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Übelkeit und Erbrechen um eine MCID  $\geq 10$  Punkte

Analysepopulation: ITT-Population, zensierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



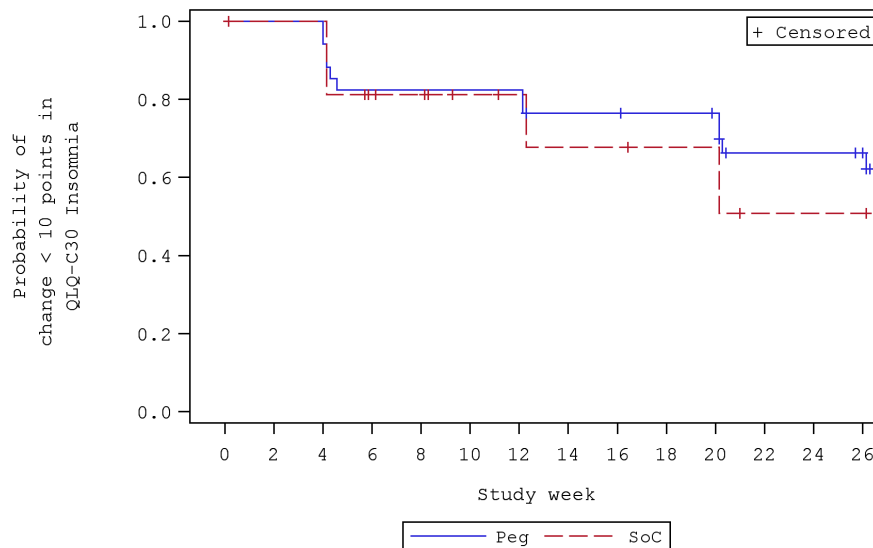
|     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Peg | 35 | 34 | 34 | 32 | 32 | 30 | 30 | 28 | 28 | 26 | 25 | 22 | 22 | 20 |
| SoC | 18 | 16 | 16 | 12 | 10 | 6  | 5  | 4  | 4  | 2  | 2  | 1  | 1  | 1  |

Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Dyspnoe um eine MCID  $\geq 10$  Punkte

Analysepopulation: ITT-Population, zensierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



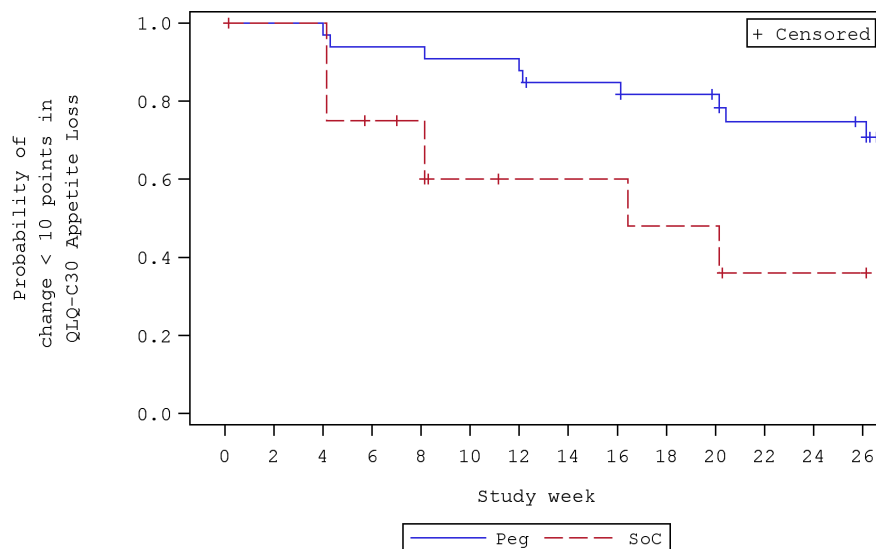
|     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Peg | 35 | 34 | 34 | 28 | 28 | 28 | 28 | 25 | 25 | 24 | 23 | 18 | 18 | 17 |
| SoC | 18 | 16 | 16 | 11 | 10 | 7  | 6  | 5  | 5  | 4  | 4  | 2  | 2  | 2  |

Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Insomnie um eine MCID  $\geq 10$  Punkte

Analysepopulation: ITT-Population, zensierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



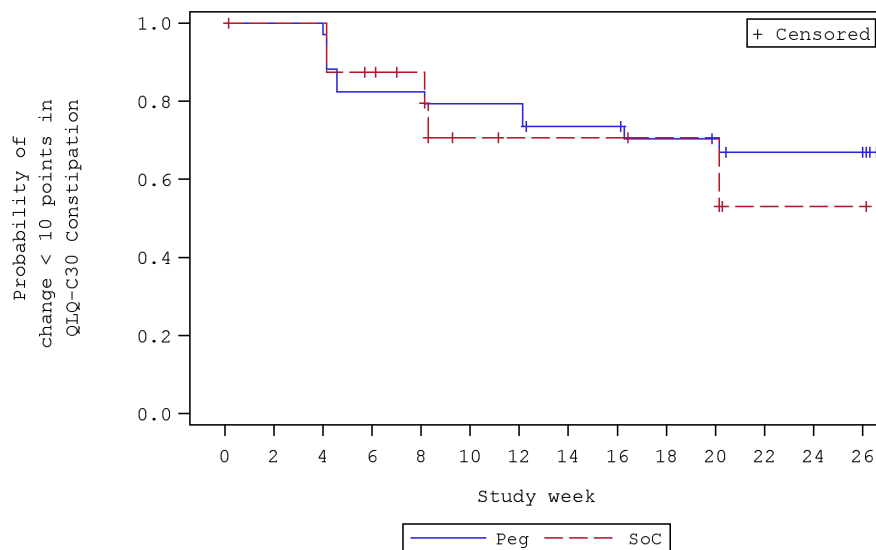
|     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Peg | 35 | 33 | 33 | 31 | 31 | 30 | 30 | 27 | 27 | 25 | 24 | 21 | 21 | 19 |
| SoC | 18 | 16 | 16 | 11 | 10 | 6  | 5  | 5  | 5  | 4  | 4  | 2  | 2  | 2  |

Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Appetitlosigkeit um eine MCID  $\geq 10$  Punkte

Analysepopulation: ITT-Population, zensierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



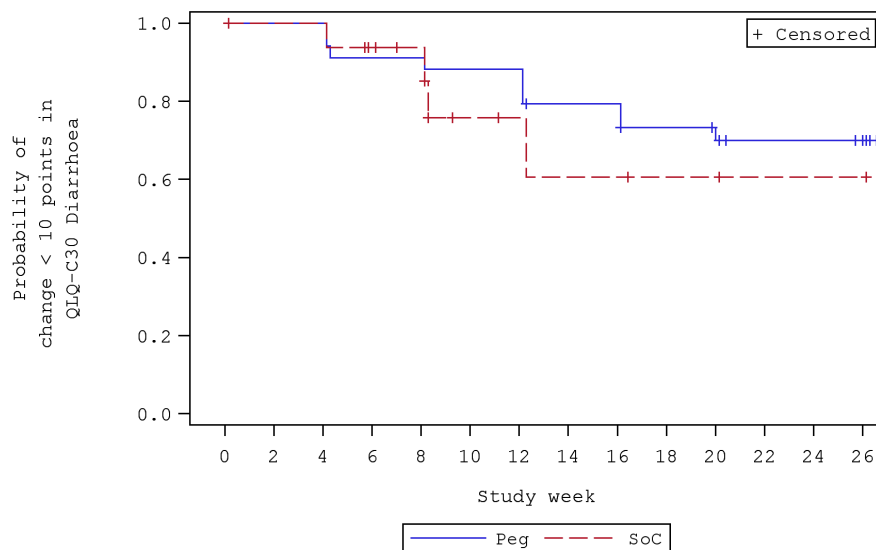
|     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Peg | 35 | 34 | 34 | 28 | 28 | 27 | 27 | 24 | 24 | 22 | 21 | 19 | 19 | 19 |
| SoC | 18 | 16 | 16 | 13 | 11 | 6  | 5  | 5  | 5  | 4  | 4  | 1  | 1  | 1  |

Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Obstipation um eine MCID  $\geq 10$  Punkte

Analysepopulation: ITT-Population, zensierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



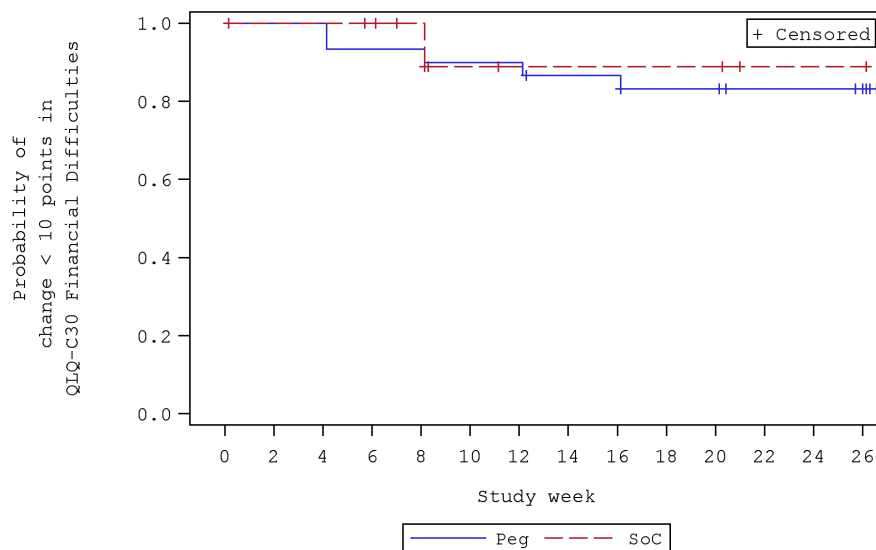
|     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Peg | 35 | 34 | 34 | 31 | 31 | 30 | 30 | 26 | 26 | 23 | 22 | 18 | 18 | 16 |
| SoC | 18 | 16 | 16 | 13 | 11 | 6  | 5  | 4  | 4  | 3  | 3  | 2  | 2  | 2  |

Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Diarrhö um eine MCID  $\geq 10$  Punkte

Analysepopulation: ITT-Population, zensierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



|     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Peg | 35 | 30 | 30 | 28 | 28 | 27 | 27 | 25 | 25 | 23 | 23 | 19 | 19 | 18 |
| SoC | 18 | 12 | 12 | 11 | 9  | 6  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 3  | 3  | 3  |

Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Finanzielle Belastung um eine MCID  $\geq 10$  Punkte

Analysepopulation: ITT-Population, zensierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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

Der Bewertung liegt nur eine RCT (PRINCE-Studie) zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar. Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

#### 4.3.1.3.1.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität - RCT

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

##### 4.3.1.3.1.2.1 EORTC QLQ-C30 Allgemeiner-Gesundheitszustand und Funktionskalen-RCT

Tabelle 4-47: Operationalisierung von *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionskalen*

| Studie             | Operationalisierung  |
|--------------------|--|
| PRINCE (APL-2-308) | <p>Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen (Version 3) wurde während der RCP zu Baseline (Woche 0) sowie in den Studienwochen 4, 8, 12, 16, 20 und 26 durch die Teilnehmer rückblickend für die letzte Woche bewertet (Tabelle 4-90). Dabei wurde der EORTC QLQ-C30 Fragebogen zu den Studienvisiten jeweils vor der Verabreichung des Studienmedikaments erhoben. An Tag 1 erfolgte die Erhebung zudem vor der Randomisierung [6].</p> <p>Die fünf Funktionskalen umfassen die <i>Physische Funktion</i>, <i>Rollenfunktion</i>, <i>Emotionale Funktion</i>, <i>Kognitive Funktion</i> und <i>Soziale Funktion</i>. Die Fragen zu den Funktionskalen werden auf Basis einer 4-Punkte-Likert-Skala von eins (überhaupt nicht) bis vier (sehr) bewertet. Die Skala zum allgemeinen Gesundheitszustand und Lebensqualität wird anhand von zwei Fragen zur allgemeinen Gesundheit und zur Lebensqualität auf Basis einer siebenstufigen Skala von eins (sehr schlecht) bis sieben (ausgezeichnet) erfasst. Auf Basis dieser Rohwerte erfolgt eine lineare Transformation. Folglich hat jede Skala einen Bereich von 0 bis 100 Punkten. Höhere Werte des globalen Gesundheitszustandes, der Funktionskalen und der Lebensqualität repräsentieren einen besseren Gesundheitszustand bzw. eine bessere Funktionalität und eine bessere Lebensqualität [93].</p> <p>Im vorliegenden Dossier werden für den <i>EORTC QLQ-30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionskalen</i> die folgende Auswertung dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Veränderung des EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionskalen Scores</i> von Baseline bis Woche 26</li> <li>• <i>Zeit bis zur Verbesserung/Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionskalen Scores</i> um eine MCID von <math>\geq 10</math> Punkten während der RCP (Baseline bis Woche 26)</li> </ul> <p><u>Datenanalyse der RCP</u></p> <p>Alle Auswertungen für die RCP erfolgen auf Basis der ITT-Population nach dem in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Analyseansatz des <i>While on Treatment Approaches</i>. Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Datenschnitt: 05.08.2021</li> </ul> <p>Für die Analyse zur <i>Veränderung des EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionskalen Scores</i> von Baseline zu Woche 26 werden die folgenden Maße dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• n/N (%)</li> <li>• MW (SD)</li> </ul> |

| Studie  | Operationalisierung  |
|---|--|
|   | <p>Zudem wird die <i>Veränderung des EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Scores</i> von Baseline bis Woche 26 mittels des ANCOVA-Modells mit Behandlungsgruppe und Stratifizierungsvariablen (basierend auf der Anzahl an Transfusionen innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening (<math>&lt; 4</math>; <math>\geq 4</math>)) als feste kategoriale Effekte und dem Wert zu Baseline als Kovariate modelliert und anhand der folgenden statistischen Maße dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des LS-Mean (SE) inkl. 95 %-KI</li> <li>• Differenz der LS-Mean-Veränderung (SE) (Pegcetacoplan vs. SoC) inkl. 95 %-KI und p-Wert, Hedges'g inkl. 95 %-KI</li> </ul> <p>Für die Analyse der <i>Zeit bis zur Verbesserung/Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Scores</i> um eine MCID von <math>\geq 10</math> Punkten werden die folgenden statistischen Maße angegeben, welche mittels des Cox Proportional Modells, stratifiziert nach Behandlungsgruppe und Stratifizierungsvariablen (basierend auf der Anzahl an Transfusionen innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening (<math>&lt; 4</math>; <math>\geq 4</math>)), berechnet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• n/N (%)</li> <li>• Mediane Zeit bis zum Ereignis inkl. 95 %-KI</li> <li>• HR inkl. 95 %-KI</li> <li>• p-Wert</li> <li>• Kaplan-Meier-Kurven inkl. der Patienten unter Risiko über die Zeit</li> </ul> <p>Nähere Angaben zu den verwendeten Modellen und statistischen Maßen sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen.</p> <p><u>Weitere Analysen</u></p> <p>Für die Bewertung der Aussagekraft der Analysen wurden die Rücklaufquoten des Fragebogens bestimmt. Die Rücklaufquote wurde aus der Anzahl der Patienten mit komplett ausgefülltem <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Scores</i>, geteilt durch die Gesamtzahl der ITT-Population, berechnet.</p> <p>Ergänzend wird eine Sensitivitätsanalyse der ITT-Population nach dem in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen Analyseansatz des <i>Treatment Policy Approaches</i> in Anhang 4-G dargestellt</p> |
| Quelle: Studienprotokoll [6], Statistischer Analyseplan [7].<br>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |  |

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

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



Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie  | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| PRINCE (APL-2-308)  | hoch                                  | nein                        | ja                                  | ja                                    | ja                      | hoch                          |
| Quelle: Studienprotokoll 2020 [6], Statistischer Analyseplan 2020 [7], Studienbericht 2021 [8], Nachberechnungsdokument 2023 [9], ClinicalTrials.gov 2022 [10], EU Clinical Trials Register 2019 [11], WHO 2023 [12], WHO 2022 [13], WHO 2021 [14], Wong et al. 2023 [15], Wong et al. 2023 [16].<br>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der 26-wöchigen RCP der PRINCE-Studie, die zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Pegcetacoplan herangezogen wird, handelt es sich um eine randomisierte (2:1), zweiarmige, aktiv-kontrollierte Studienphase. Ein Abgleich des Studienprotokolls mit dem Studienbericht, dem SAP, den statistischen Nachberechnungen, den Einträgen in Datenbanken zu klinischen Studien und den Veröffentlichungen zur PRINCE-Studie ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung [6-16]. Im Studienbericht sind der Patientenfluss und die Methodik transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es wurden adäquate statistische Verfahren verwendet und die Analysen des Endpunkts *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* wurde innerhalb der ITT-Population durchgeführt, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wurde für den Endpunkt somit adäquat umgesetzt. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Die Rücklaufquoten, bezogen auf die ITT-Population, liegen bis Woche 26 über den vom G-BA geforderten 70 % und sind damit ausreichend hoch, um eine valide Bewertung der Ergebnisse des Fragebogens zu ermöglichen (Tabelle 4-49). Zusammenfassend ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit der Patienten als *hoch* zu bewerten.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

### **Rücklaufquoten zu den EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen**

Tabelle 4-49: Rücklaufquoten zu den EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen für die ITT-Population, PRINCE-Studie

| <b>PRINCE (APL2-308)</b> |                       |                           |                       |                           |
|--------------------------|-----------------------|---------------------------|-----------------------|---------------------------|
| <b>Zeitpunkt</b>         | <b>Peg</b>            |                           | <b>SoC</b>            |                           |
|                          | <b>Erwartet<br/>n</b> | <b>Erhalten<br/>n (%)</b> | <b>Erwartet<br/>n</b> | <b>Erhalten<br/>n (%)</b> |
| Baseline                 | 35                    | 35 (100,0)                | 18                    | 16 (88,9)                 |
| Woche 4                  | 35                    | 31 (88,6)                 | 18                    | 17 (94,4)                 |
| Woche 8                  | 35                    | 29 (82,9)                 | 18                    | 16 (88,9)                 |
| Woche 12                 | 35                    | 31 (88,6)                 | 18                    | 16 (88,9)                 |
| Woche 16                 | 35                    | 30 (85,7)                 | 18                    | 17 (94,4)                 |
| Woche 20                 | 35                    | 32 (91,4)                 | 18                    | 17 (94,4)                 |
| Woche 26                 | 35                    | 27 (77,1)                 | 18                    | 13 (72,2)                 |

Rücklaufquote ITT-Population: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteten Fragebögen. Fragebögen wurden von allen Studienteilnehmern der ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer erwartet.  
Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].  
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 waren für die Skala zum Allgemeinen Gesundheitszustand und für alle Funktionsskalen identisch (Anhang 4-G).

In der ITT-Population ist zum Datenschnitt vom 05.08.2021 die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-C30 zu Baseline in beiden Behandlungsarmen oberhalb von 85 % (100,0 % im Pegcetacoplan-Arm, 88,9 % im Kontrollarm) (Tabelle 4-49).

Zu Woche 26 sind im Pegcetacoplan-Arm für 27 Studienteilnehmer (77,1 %) Angaben für das Instrument EORTC QLQ-C30 vorhanden, für den Kontrollarm ist dieses für 13 Studienteilnehmer (72,2 %) der Fall.

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

**Veränderung des EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Scores**Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Scores* von Baseline bis Woche 26 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| PRINCE<br>(APL2-308)                  | Peg                                   |                        |  | SoC                                   |                        |  | Peg vs. SoC  |                             |
|---------------------------------------|---------------------------------------|------------------------|--|---------------------------------------|------------------------|--|--|-----------------------------|
|                                       | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(Punkte) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (Punkte)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(Punkte) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (Punkte)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | ΔLS-Mean (SE)<br>(Punkte)<br>[95 %-KI];<br>p-Wert <sup>c</sup> | Hedges' g (SE)<br>[95 %-KI] |
| <b>Allgemeiner Gesundheitszustand</b> |                                       |                        |  |                                       |                        |  |  |                             |
| Baseline                              | 35/35<br>(100,0)                      | 63,33<br>(19,72)       | /  | 16/18<br>(88,9)                       | 61,98<br>(15,80)       | /  | /  | /                           |
| Woche 4                               | 31/35<br>(88,6)                       | 76,08<br>(13,56)       | 13,37 (2,41)<br>[8,51; 18,23]  | 15/18<br>(83,3)                       | 63,73<br>(15,85)       | 0,15 (3,50)<br>[-6,92; 7,21]   | 13,22 (4,31)<br>[4,54; 21,91];<br><b>0,0037</b>                | 0,68 (0,33)<br>[0,06; 1,37] |
| Woche 8                               | 29/35<br>(82,9)                       | 78,74<br>(16,60)       | 15,68 (2,93)<br>[9,76; 21,61]  | 15/18<br>(83,3)                       | 60,94<br>(16,31)       | -2,55 (4,12)<br>[-10,88; 5,79]   | 18,23 (5,14)<br>[7,85; 28,61];<br><b>0,0010</b>                | 0,83 (0,34)<br>[0,20; 1,54] |
| Woche 12                              | 31/35<br>(88,6)                       | 76,88<br>(17,44)       | 14,15 (2,98)<br>[8,13; 20,17]  | 15/18<br>(83,3)                       | 59,38<br>(17,45)       | -5,36 (4,34)<br>[-14,12; 3,40]   | 19,51 (5,34)<br>[8,72; 30,29];<br><b>0,0007</b>                | 0,75 (0,33)<br>[0,13; 1,44] |
| Woche 16                              | 30/35<br>(85,7)                       | 78,33<br>(14,94)       | 15,04 (3,00)<br>[8,98; 21,10]  | 16/18<br>(88,9)                       | 64,22<br>(21,60)       | -0,07 (4,14)<br>[-8,41; 8,28]  | 15,10 (5,15)<br>[4,70; 25,51];<br><b>0,0055</b>                | 0,70 (0,33)<br>[0,09; 1,37] |
| Woche 20                              | 32/35<br>(91,4)                       | 79,17<br>(12,52)       | 16,90 (2,38)<br>[12,10; 21,69]   | 15/18<br>(83,3)                       | 60,78<br>(17,37)       | -4,46 (3,53)<br>[-11,57; 2,65]   | 21,35 (4,30)<br>[12,68; 30,03];<br><b>&lt;0,0001</b>           | 1,00 (0,34)<br>[0,39; 1,72] |
| Woche 26                              | 27/35<br>(77,1)                       | 83,95<br>(14,79)       | 23,18 (3,01)<br>[17,07; 29,29]   | 12/18<br>(66,7)                       | 61,54<br>(18,49)       | -1,26 (4,73)<br>[-10,86; 8,35]   | 24,44 (5,72)<br>[12,83; 36,05];<br><b>0,0001</b>               | 0,95 (0,38)<br>[0,27; 1,75] |

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

| PRINCE<br>(APL2-308)      | Peg                                   |                        |  | SoC                                   |                        |  | Peg vs. SoC  |                             |
|---------------------------|---------------------------------------|------------------------|--|---------------------------------------|------------------------|--|--|-----------------------------|
|                           | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(Punkte) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (Punkte)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(Punkte) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (Punkte)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | ΔLS-Mean (SE)<br>(Punkte)<br>[95 %-KI];<br>p-Wert <sup>c</sup> | Hedges' g (SE)<br>[95 %-KI] |
| <i>Physische Funktion</i> |                                       |                        |  |                                       |                        |  |  |                             |
| Baseline                  | 35/35<br>(100,0)                      | 80,38<br>(16,00)       | /  | 16/18<br>(88,9)                       | 79,17<br>(17,70)       | /  | /  | /                           |
| Woche 4                   | 31/35<br>(88,6)                       | 90,32<br>(10,45)       | 7,90 (2,53)<br>[2,80; 13,00]   | 15/18<br>(83,3)                       | 77,25<br>(22,74)       | -7,89 (3,67)<br>[-15,29; -0,48]  | 15,79 (4,51)<br>[6,69; 24,89];<br><b>0,0011</b>                | 1,09 (0,34)<br>[0,47; 1,83] |
| Woche 8                   | 29/35<br>(82,9)                       | 91,26<br>(10,71)       | 9,11 (2,62)<br>[3,82; 14,41]   | 15/18<br>(83,3)                       | 77,50<br>(20,78)       | -6,07 (3,68)<br>[-13,50; 1,37]   | 15,18 (4,58)<br>[5,92; 24,44];<br><b>0,0020</b>                | 1,02 (0,35)<br>[0,39; 1,75] |
| Woche 12                  | 31/35<br>(88,6)                       | 91,18<br>(11,07)       | 9,10 (2,58)<br>[3,89; 14,30]   | 15/18<br>(83,3)                       | 78,33<br>(21,01)       | -5,47 (3,74)<br>[-13,03; 2,09]   | 14,57 (4,60)<br>[5,28; 23,86];<br><b>0,0029</b>                | 0,94 (0,34)<br>[0,32; 1,65] |
| Woche 16                  | 30/35<br>(85,7)                       | 91,33<br>(14,02)       | 10,81 (2,87)<br>[5,01; 16,61]  | 16/18<br>(88,9)                       | 76,86<br>(22,00)       | -4,01 (3,96)<br>[-12,00; 3,97]   | 14,82 (4,93)<br>[4,86; 24,78];<br><b>0,0045</b>                | 0,82 (0,33)<br>[0,21; 1,50] |
| Woche 20                  | 32/35<br>(91,4)                       | 90,83<br>(13,41)       | 9,72 (2,61)<br>[4,45; 14,99]   | 15/18<br>(83,3)                       | 79,61<br>(19,50)       | -5,21 (3,87)<br>[-13,01; 2,58]   | 14,93 (4,71)<br>[5,43; 24,43];<br><b>0,0028</b>                | 0,94 (0,34)<br>[0,32; 1,65] |
| Woche 26                  | 27/35<br>(77,1)                       | 90,62<br>(14,23)       | 10,11 (2,63)<br>[4,77; 15,45]  | 12/18<br>(66,7)                       | 82,56<br>(13,75)       | -0,02 (4,09)<br>[-8,32; 8,28]  | 10,13 (4,92)<br>[0,14; 20,12];<br><b>0,0471</b>                | 0,68 (0,37)<br>[0,00; 1,44] |

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

| PRINCE<br>(APL2-308)  | Peg                                   |                        |  | SoC                                   |                        |  | Peg vs. SoC  |                             |
|-----------------------|---------------------------------------|------------------------|--|---------------------------------------|------------------------|--|--|-----------------------------|
|                       | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(Punkte) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (Punkte)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(Punkte) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (Punkte)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | ΔLS-Mean (SE)<br>(Punkte)<br>[95 %-KI];<br>p-Wert <sup>c</sup> | Hedges' g (SE)<br>[95 %-KI] |
| <b>Rollenfunktion</b> |                                       |                        |  |                                       |                        |  |  |                             |
| Baseline              | 35/35<br>(100,0)                      | 71,43<br>(29,31)       | /  | 16/18<br>(88,9)                       | 82,29<br>(26,15)       | /  | /  | /                           |
| Woche 4               | 31/35<br>(88,6)                       | 90,32<br>(13,45)       | 11,80 (3,37)<br>[5,00; 18,60]  | 15/18<br>(83,3)                       | 71,57<br>(26,20)       | -12,17 (4,92)<br>[-22,10; -2,23]   | 23,97 (6,09)<br>[11,68; 36,26];<br><b>0,0003</b>               | 1,27 (0,35)<br>[0,64; 2,02] |
| Woche 8               | 29/35<br>(82,9)                       | 90,80<br>(15,80)       | 10,29 (3,32)<br>[3,58; 17,00]  | 15/18<br>(83,3)                       | 76,04<br>(21,05)       | -6,56 (4,68)<br>[-16,02; 2,91]   | 16,84 (5,85)<br>[5,01; 28,68];<br><b>0,0064</b>                | 1,03 (0,35)<br>[0,41; 1,77] |
| Woche 12              | 31/35<br>(88,6)                       | 89,25<br>(15,84)       | 10,72 (3,20)<br>[4,27; 17,17]  | 15/18<br>(83,3)                       | 76,04<br>(23,55)       | -7,71 (4,66)<br>[-17,13; 1,70]   | 18,44 (5,76)<br>[6,81; 30,06];<br><b>0,0026</b>                | 1,11 (0,34)<br>[0,49; 1,84] |
| Woche 16              | 30/35<br>(85,7)                       | 85,56<br>(19,93)       | 7,86 (3,91)<br>[-0,03; 15,75]  | 16/18<br>(88,9)                       | 71,57<br>(26,85)       | -9,53 (5,38)<br>[-20,39; 1,33]   | 17,39 (6,70)<br>[3,86; 30,92];<br><b>0,0130</b>                | 0,80 (0,33)<br>[0,20; 1,49] |
| Woche 20              | 32/35<br>(91,4)                       | 85,42<br>(18,33)       | 9,29 (3,11)<br>[3,02; 15,56]   | 15/18<br>(83,3)                       | 77,45<br>(20,36)       | -6,42 (4,63)<br>[-15,77; 2,92]   | 15,71 (5,69)<br>[4,23; 27,20];<br><b>0,0085</b>                | 1,09 (0,34)<br>[0,47; 1,81] |
| Woche 26              | 27/35<br>(77,1)                       | 90,74<br>(16,23)       | 12,66 (2,90)<br>[6,78; 18,55]  | 12/18<br>(66,7)                       | 79,49<br>(15,45)       | -3,79 (4,50)<br>[-12,94; 5,35]   | 16,46 (5,44)<br>[5,41; 27,50];<br><b>0,0046</b>                | 1,03 (0,38)<br>[0,34; 1,83] |

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

| PRINCE<br>(APL2-308)       | Peg                                   |                        |  | SoC                                   |                        |  | Peg vs. SoC  |                              |
|----------------------------|---------------------------------------|------------------------|--|---------------------------------------|------------------------|--|--|------------------------------|
|                            | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(Punkte) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (Punkte)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(Punkte) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (Punkte)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | ΔLS-Mean (SE)<br>(Punkte)<br>[95 %-KI];<br>p-Wert <sup>c</sup> | Hedges' g (SE)<br>[95 %-KI]  |
| <i>Emotionale Funktion</i> |                                       |                        |  |                                       |                        |  |  |                              |
| Baseline                   | 35/35<br>(100,0)                      | 75,00<br>(22,78)       | /  | 16/18<br>(88,9)                       | 73,44<br>(20,23)       | /  | /  | /                            |
| Woche 4                    | 31/35<br>(88,6)                       | 83,33<br>(16,24)       | 8,00 (2,51)<br>[2,93; 13,07]   | 15/18<br>(83,3)                       | 75,49<br>(25,25)       | -0,98 (3,65)<br>[-8,34; 6,39]  | 8,97 (4,49)<br>[-0,08; 18,03];<br>0,0520                       | 0,60 (0,33)<br>[-0,02; 1,28] |
| Woche 8                    | 29/35<br>(82,9)                       | 85,92<br>(16,98)       | 9,71 (3,23)<br>[3,19; 16,23]   | 15/18<br>(83,3)                       | 78,13<br>(25,80)       | 3,44 (4,53)<br>[-5,71; 12,60]  | 6,27 (5,64)<br>[-5,13; 17,67];<br>0,2727                       | 0,35 (0,33)<br>[-0,28; 1,01] |
| Woche 12                   | 31/35<br>(88,6)                       | 85,22<br>(17,17)       | 10,14 (3,33)<br>[3,42; 16,87]  | 15/18<br>(83,3)                       | 77,60<br>(26,83)       | 2,37 (4,84)<br>[-7,40; 12,13]  | 7,77 (5,95)<br>[-4,23; 19,78];<br>0,1984                       | 0,36 (0,32)<br>[-0,26; 1,02] |
| Woche 16                   | 30/35<br>(85,7)                       | 88,33<br>(15,26)       | 12,58 (3,34)<br>[5,85; 19,31]  | 16/18<br>(88,9)                       | 76,96<br>(26,60)       | 0,89 (4,60)<br>[-8,39; 10,17]  | 11,69 (5,73)<br>[0,12; 23,26];<br><b>0,0478</b>                | 0,44 (0,32)<br>[-0,17; 1,09] |
| Woche 20                   | 32/35<br>(91,4)                       | 85,94<br>(16,46)       | 11,08 (2,87)<br>[5,30; 16,86]  | 15/18<br>(83,3)                       | 77,94<br>(26,01)       | 0,83 (4,24)<br>[-7,73; 9,38]   | 10,25 (5,17)<br>[-0,18; 20,67];<br>0,0538                      | 0,52 (0,33)<br>[-0,10; 1,18] |
| Woche 26                   | 27/35<br>(77,1)                       | 86,42<br>(15,53)       | 12,55 (2,78)<br>[6,90; 18,20]  | 12/18<br>(66,7)                       | 82,69<br>(15,76)       | 5,52 (4,32)<br>[-3,26; 14,29]  | 7,03 (5,20)<br>[-3,53; 17,59];<br>0,1851                       | 0,44 (0,36)<br>[-0,24; 1,18] |

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

| PRINCE<br>(APL2-308)      | Peg                                   |                        |  | SoC                                   |                        |  | Peg vs. SoC  |                              |
|---------------------------|---------------------------------------|------------------------|--|---------------------------------------|------------------------|--|--|------------------------------|
|                           | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(Punkte) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (Punkte)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(Punkte) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (Punkte)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | ΔLS-Mean (SE)<br>(Punkte)<br>[95 %-KI];<br>p-Wert <sup>c</sup> | Hedges' g (SE)<br>[95 %-KI]  |
| <b>Kognitive Funktion</b> |                                       |                        |  |                                       |                        |  |  |                              |
| Baseline                  | 35/35<br>(100,0)                      | 78,57<br>(20,44)       | /  | 16/18<br>(88,9)                       | 87,50<br>(15,52)       | /  | /  | /                            |
| Woche 4                   | 31/35<br>(88,6)                       | 86,02<br>(18,31)       | 4,94 (3,01)<br>[-1,14; 11,03]  | 15/18<br>(83,3)                       | 80,39<br>(22,23)       | -5,77 (4,42)<br>[-14,69; 3,14]   | 10,72 (5,47)<br>[-0,32; 21,76];<br>0,0568                      | 0,89 (0,34)<br>[0,28; 1,60]  |
| Woche 8                   | 29/35<br>(82,9)                       | 85,06<br>(19,08)       | 4,27 (3,37)<br>[-2,54; 11,07]  | 15/18<br>(83,3)                       | 81,25<br>(19,12)       | -3,81 (4,77)<br>[-13,44; 5,83]   | 8,07 (5,98)<br>[-4,02; 20,17];<br>0,1848                       | 0,67 (0,33)<br>[0,05; 1,36]  |
| Woche 12                  | 31/35<br>(88,6)                       | 85,48<br>(19,12)       | 4,40 (3,19)<br>[-2,05; 10,84]  | 15/18<br>(83,3)                       | 83,33<br>(19,25)       | -2,42 (4,67)<br>[-11,84; 7,01]   | 6,81 (5,78)<br>[-4,85; 18,47];<br>0,2449                       | 0,57 (0,33)<br>[-0,05; 1,24] |
| Woche 16                  | 30/35<br>(85,7)                       | 88,89<br>(16,57)       | 8,26 (2,92)<br>[2,37; 14,14]   | 16/18<br>(88,9)                       | 78,43<br>(18,41)       | -7,15 (4,04)<br>[-15,31; 1,01]   | 15,41 (5,08)<br>[5,17; 25,65];<br><b>0,0041</b>                | 1,06 (0,34)<br>[0,45; 1,78]  |
| Woche 20                  | 32/35<br>(91,4)                       | 85,94<br>(21,63)       | 4,33 (3,56)<br>[-2,85; 11,52]  | 15/18<br>(83,3)                       | 81,37<br>(18,52)       | -5,95 (5,31)<br>[-16,66; 4,76]   | 10,28 (6,51)<br>[-2,85; 23,42];<br>0,1216                      | 0,64 (0,33)<br>[0,03; 1,32]  |
| Woche 26                  | 27/35<br>(77,1)                       | 86,42<br>(16,69)       | 5,91 (2,90)<br>[0,02; 11,81]   | 12/18<br>(66,7)                       | 80,77<br>(17,80)       | -4,76 (4,55)<br>[-13,99; 4,47]   | 10,68 (5,50)<br>[-0,50; 21,85];<br>0,0605                      | 0,87 (0,37)<br>[0,19; 1,66]  |

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

| PRINCE<br>(APL2-308)    | Peg                                   |                        |  | SoC                                   |                        |  | Peg vs. SoC  |                              |
|-------------------------|---------------------------------------|------------------------|--|---------------------------------------|------------------------|--|--|------------------------------|
|                         | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(Punkte) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (Punkte)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(Punkte) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (Punkte)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | ΔLS-Mean (SE)<br>(Punkte)<br>[95 %-KI];<br>p-Wert <sup>c</sup> | Hedges' g (SE)<br>[95 %-KI]  |
| <b>Soziale Funktion</b> |                                       |                        |  |                                       |                        |  |  |                              |
| Baseline                | 35/35<br>(100,0)                      | 69,52<br>(28,44)       | /  | 16/18<br>(88,9)                       | 68,75<br>(32,70)       | /  | /  | /                            |
| Woche 4                 | 31/35<br>(88,6)                       | 83,33<br>(23,57)       | 10,92 (4,50)<br>[1,84; 20,01]  | 15/18<br>(83,3)                       | 72,55<br>(34,33)       | -1,46 (6,53)<br>[-14,65; 11,73]  | 12,38 (8,03)<br>[-3,83; 28,59];<br>0,1307                      | 0,51 (0,33)<br>[-0,11; 1,18] |
| Woche 8                 | 29/35<br>(82,9)                       | 86,78<br>(19,61)       | 14,09 (4,26)<br>[5,48; 22,70]  | 15/18<br>(83,3)                       | 70,83<br>(33,05)       | -1,69 (5,98)<br>[-13,77; 10,40]  | 15,78 (7,44)<br>[0,75; 30,81];<br><b>0,0401</b>                | 0,63 (0,33)<br>[0,01; 1,32]  |
| Woche 12                | 31/35<br>(88,6)                       | 85,48<br>(23,86)       | 12,30 (4,69)<br>[2,84; 21,76]  | 15/18<br>(83,3)                       | 72,92<br>(30,96)       | -2,09 (6,81)<br>[-15,82; 11,65]  | 14,39 (8,37)<br>[-2,50; 31,27];<br>0,0929                      | 0,39 (0,32)<br>[-0,23; 1,05] |
| Woche 16                | 30/35<br>(85,7)                       | 85,56<br>(23,87)       | 14,97 (4,84)<br>[5,21; 24,73]  | 16/18<br>(88,9)                       | 70,59<br>(33,61)       | 0,05 (6,66)<br>[-13,39; 13,49]   | 14,92 (8,30)<br>[-1,83; 31,68];<br>0,0794                      | 0,45 (0,32)<br>[-0,15; 1,11] |
| Woche 20                | 32/35<br>(91,4)                       | 87,50<br>(20,30)       | 16,50 (4,13)<br>[8,16; 24,83]  | 15/18<br>(83,3)                       | 72,55<br>(30,01)       | -1,74 (6,11)<br>[-14,07; 10,59]  | 18,23 (7,45)<br>[3,21; 33,26];<br><b>0,0185</b>                | 0,64 (0,33)<br>[0,03; 1,32]  |
| Woche 26                | 27/35<br>(77,1)                       | 85,80<br>(20,52)       | 13,70 (4,15)<br>[5,28; 22,13]  | 12/18<br>(66,7)                       | 75,64<br>(26,01)       | 2,92 (6,46)<br>[-10,19; 16,04]   | 10,78 (7,78)<br>[-5,01; 26,57];<br>0,1744                      | 0,35 (0,36)<br>[-0,34; 1,08] |

a: Anzahl an auswertbaren Studienteilnehmern für die ANCOVA.

b: Analysepopulation: ITT-Population, zensierte Daten.

c: Analyse basiert auf einer ANCOVA. Das Modell enthält feste kategoriale Effekte für die Behandlungsgruppe und Stratifizierungsvariablen (basierend auf der Anzahl an Transfusionen innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening (< 4; ≥ 4)), sowie als Kovariate den Wert zu Baseline.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Zum Datenschnitt vom 05.08.2021 zeigte sich bei der Analyse des Endpunktes *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Scores – Allgemeiner Gesundheitszustand* von Baseline bis Woche 26 eine Veränderung von 23,18 Punkten ( $\pm 3,01$  Punkten) im Pegcetacoplan-Arm und von -1,26 Punkten ( $\pm 4,73$  Punkten) im Kontrollarm. Unter Pegcetacoplan kam es im Vergleich zur Kontrolltherapie zu einer statistisch signifikanten Erhöhung des *Allgemeinen Gesundheitszustandes* ( $\Delta$ LS-Mean = 24,44 [12,83; 36,04]; Hedges'g = 0,95 [0,27; 1,75]; p = 0,0001) (Tabelle 4-50).

Zum Datenschnitt vom 05.08.2021 zeigte sich bei der Analyse des Endpunktes *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Physische Funktion* von Baseline bis Woche 26 eine Veränderung von 10,11 Punkten ( $\pm 2,63$  Punkten) im Pegcetacoplan-Arm und von -0,02 Punkten ( $\pm 4,09$  Punkten) im Kontrollarm. Unter Pegcetacoplan kam es im Vergleich zur Kontrolltherapie zu einer statistisch signifikanten Erhöhung der *Physischen Funktion* ( $\Delta$ LS-Mean = 10,13 [0,14; 20,12]; Hedges'g = 0,68 [0,00; 1,44]; p = 0,0471) (Tabelle 4-50).

Zum Datenschnitt vom 05.08.2021 zeigte sich bei der Analyse des Endpunktes *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Rollenfunktion* von Baseline bis Woche 26 eine Veränderung von 12,66 Punkten ( $\pm 2,90$  Punkten) im Pegcetacoplan-Arm und von -3,79 Punkten ( $\pm 4,50$  Punkten) im Kontrollarm. Unter Pegcetacoplan kam es im Vergleich zur Kontrolltherapie zu einer statistisch signifikanten Erhöhung der *Rollenfunktion* ( $\Delta$ LS-Mean = 16,46 [5,41; 27,50]; Hedges'g = 1,03 [0,34; 1,83]; p = 0,0046) (Tabelle 4-50).

Im Folgenden sind die Verlaufskurven für die *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitsstatus und Funktionsskalen Scores* über die RCP dargestellt (Abbildung 4-39 bis Abbildung 4-44):

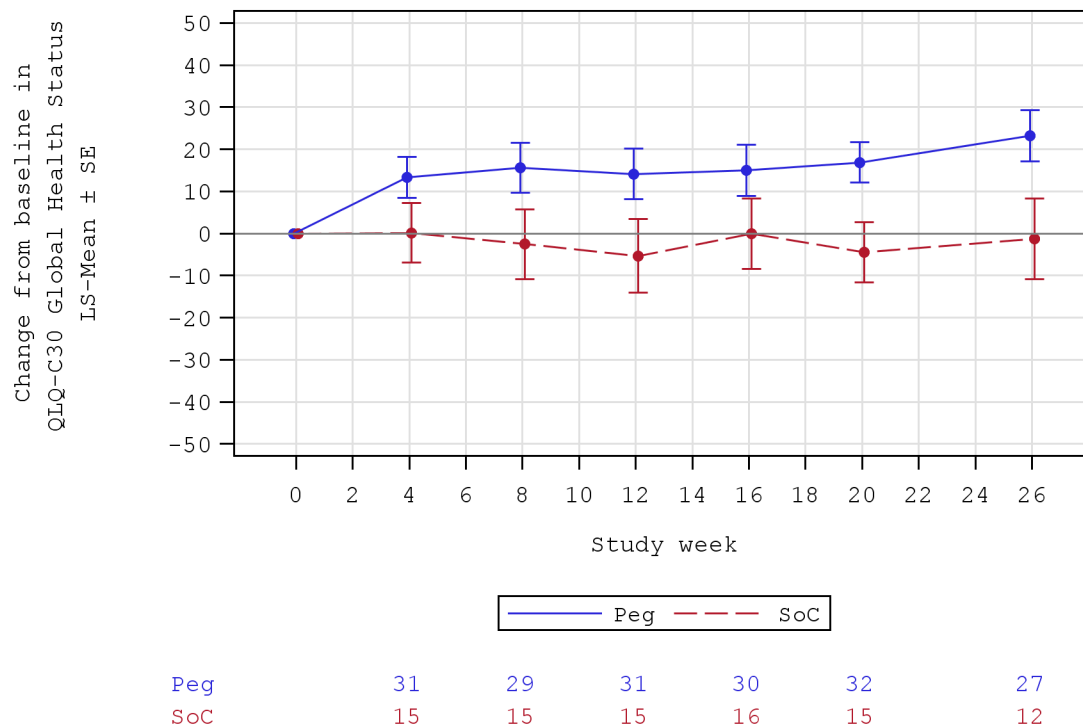


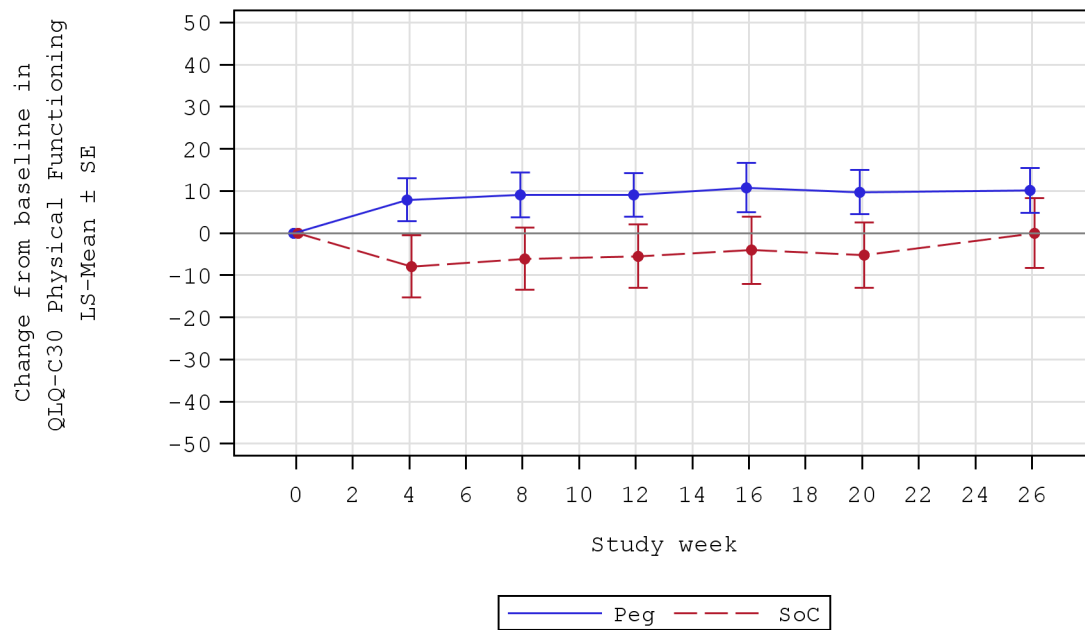
Abbildung 4-39: *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Scores – Allgemeiner Gesundheitszustand* von Baseline bis Woche 26

Analysepopulation: ITT-Population, zensierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bei Patienten, die in der RCP auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, zeigte sich anhand der *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Scores – Allgemeiner Gesundheitszustand* eine Verbesserung im Vergleich zu Baseline. Bei Patienten, die auf den Kontrollarm randomisiert wurden (*While on Treatment Approach*), trat während der RCP unter SoC-Therapie weder eine Verschlechterung noch eine Verbesserung im Vergleich zu Baseline auf. Die tabellarische Darstellung findet sich in Tabelle 4-50.



|     |    |    |    |    |    |    |
|-----|----|----|----|----|----|----|
| Peg | 31 | 29 | 31 | 30 | 32 | 27 |
| SoC | 15 | 15 | 15 | 16 | 15 | 12 |

Abbildung 4-40: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Physische Funktion von Baseline bis Woche 26

Analysepopulation: ITT-Population, zensierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bei Patienten, die in der RCP auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, zeigte sich anhand der Veränderung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Physische Funktion eine Verbesserung im Vergleich zu Baseline. Bei Patienten, die auf den Kontrollarm randomisiert wurden (*While on Treatment Approach*), trat während der RCP unter SoC-Therapie weder eine Verschlechterung noch eine Verbesserung im Vergleich zu Baseline auf. Die tabellarische Darstellung findet sich in Tabelle 4-50.

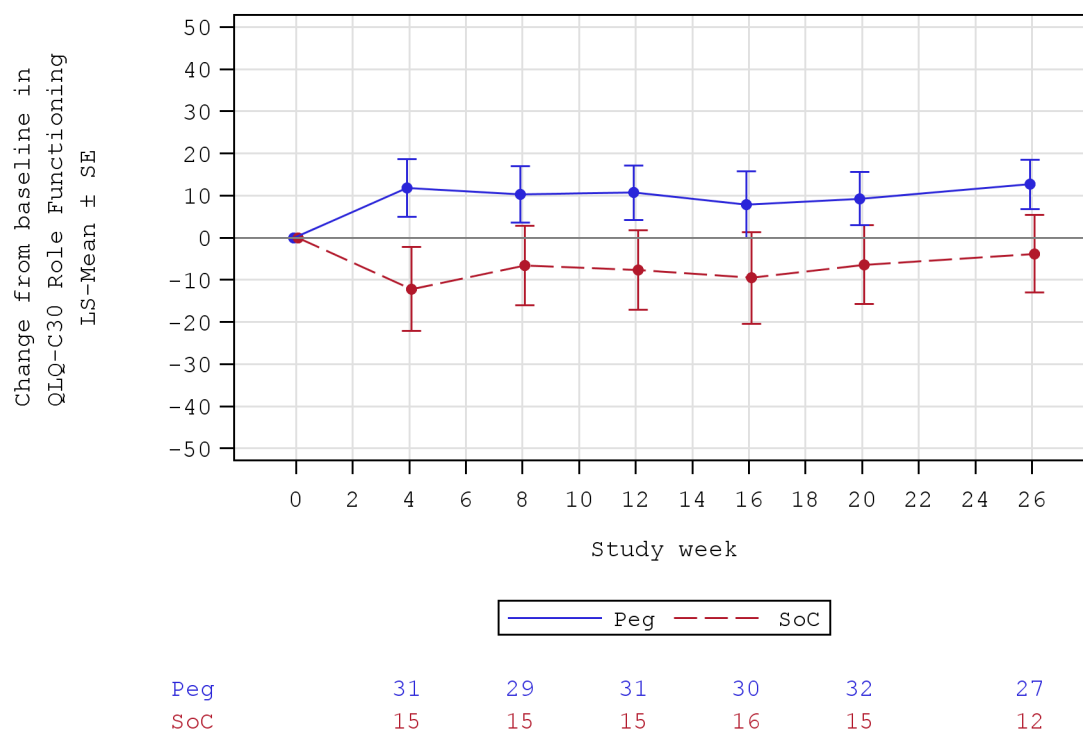


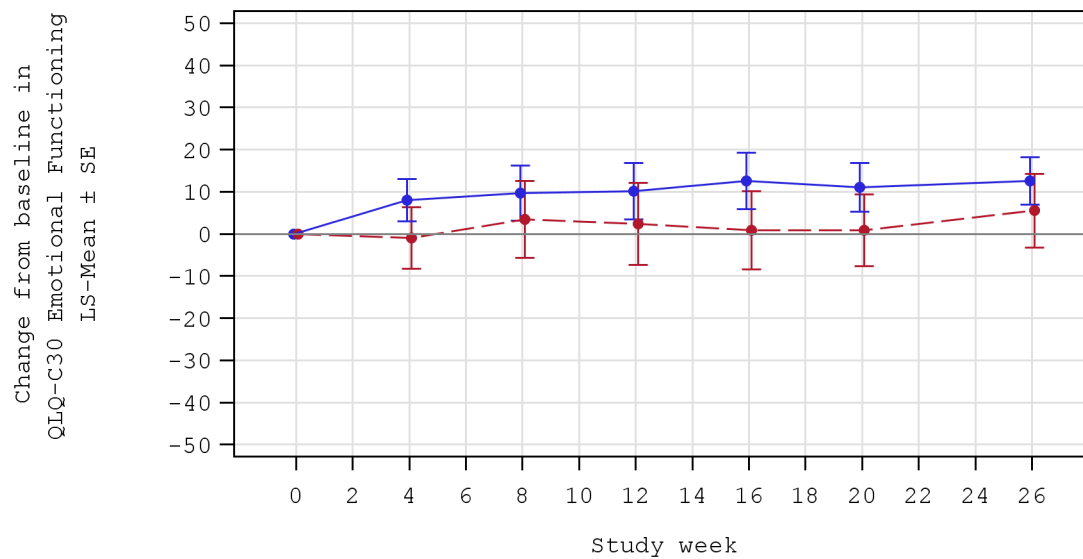
Abbildung 4-41: *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Rollenfunktion* von Baseline bis Woche 26

Analysepopulation: ITT-Population, zensierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bei Patienten, die in der RCP auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, zeigte sich anhand der *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Rollenfunktion* eine Verbesserung im Vergleich zu Baseline. Bei Patienten, die auf den Kontrollarm randomisiert wurden (*While on Treatment Approach*), trat während der RCP unter SoC-Therapie weder eine Verschlechterung noch eine Verbesserung im Vergleich zu Baseline auf. Die tabellarische Darstellung findet sich in Tabelle 4-50.



|     |    |    |    |    |    |    |
|-----|----|----|----|----|----|----|
| Peg | 31 | 29 | 31 | 30 | 32 | 27 |
| SoC | 15 | 15 | 15 | 16 | 15 | 12 |

Abbildung 4-42: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Funktionskalen Scores – Emotionale Funktion von Baseline bis Woche 26

Analysepopulation: ITT-Population, zensierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bei Patienten, die in der RCP auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, zeigte sich anhand der Veränderung des EORTC QLQ-C30 Funktionskalen Scores – Emotionale Funktion eine Verbesserung im Vergleich zu Baseline. Bei Patienten, die auf den Kontrollarm randomisiert wurden (*While on Treatment Approach*), trat während der RCP unter SoC-Therapie weder eine Verschlechterung noch eine Verbesserung im Vergleich zu Baseline auf. Die tabellarische Darstellung findet sich in Tabelle 4-50.

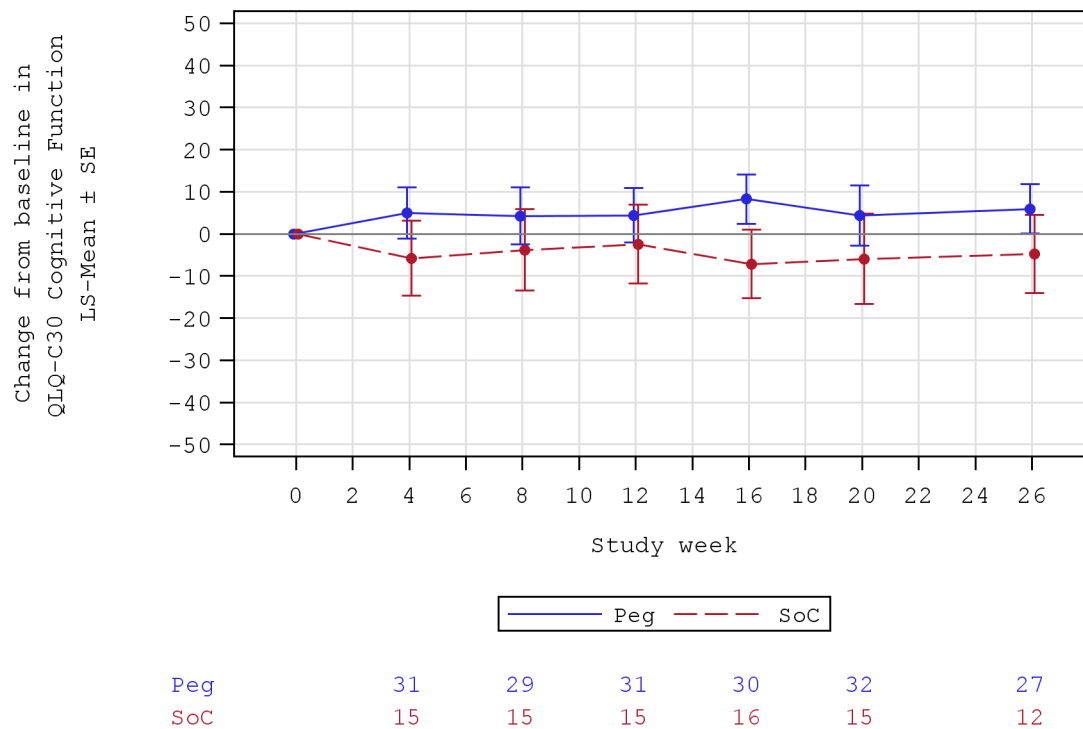


Abbildung 4-43: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Kognitive Funktion von Baseline bis Woche 26

Analysepopulation: ITT-Population, zensierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bei Patienten, die in der RCP auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, zeigte sich anhand der Veränderung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Kognitive Funktion weder eine Verbesserung noch eine Verschlechterung im Vergleich zu Baseline. Bei Patienten, die auf den Kontrollarm randomisiert wurden (*While on Treatment Approach*), trat während der RCP unter SoC-Therapie ebenfalls weder eine Verschlechterung noch eine Verbesserung im Vergleich zu Baseline auf. Die tabellarische Darstellung findet sich in Tabelle 4-50.

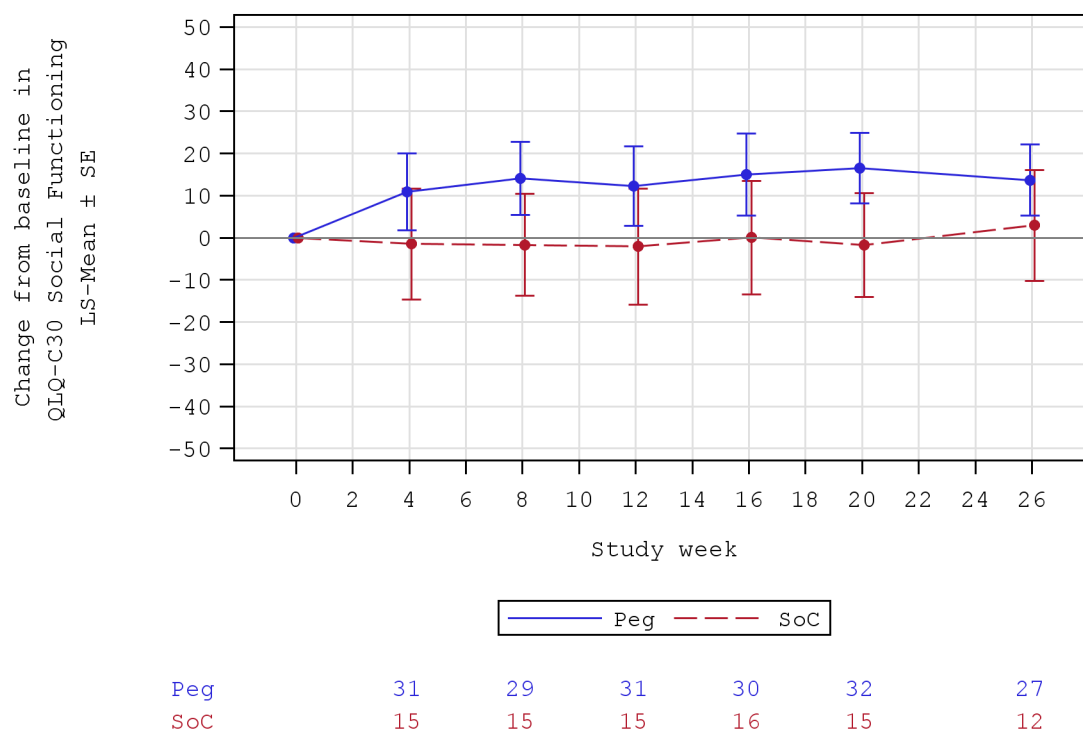


Abbildung 4-44: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Soziale Funktion von Baseline bis Woche 26

Analysepopulation: ITT-Population, zensierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bei Patienten, die in der RCP auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, zeigte sich anhand der Veränderung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Soziale Funktion eine Verbesserung im Vergleich zu Baseline. Bei Patienten, die auf den Kontrollarm randomisiert wurden (*While on Treatment Approach*), trat während der RCP unter SoC-Therapie weder eine Verschlechterung noch eine Verbesserung im Vergleich zu Baseline auf. Die tabellarische Darstellung findet sich in Tabelle 4-50.

**Zeit bis zur Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Scores um eine MCID von  $\geq 10$  Punkten**

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt *Zeit bis zur Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Scores* um eine MCID von  $\geq 10$  Punkten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| PRINCE<br>(APL2-308)           | Peg<br>(N <sup>a</sup> = 35) |                                  | SoC<br>(N <sup>a</sup> = 18) |                                  | Peg vs. SoC                          |
|--------------------------------|------------------------------|----------------------------------|------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|
|                                | n <sup>b</sup><br>(%)        | Median <sup>c</sup><br>[95 %-KI] | n <sup>b</sup><br>(%)        | Median <sup>c</sup><br>[95 %-KI] | HR [95 %-KI];<br>p-Wert <sup>d</sup> |
| Allgemeiner Gesundheitszustand | 23<br>(65,7)                 | 8,14<br>[4,14; 16,14]            | 7<br>(38,9)                  | 16,43<br>[4,14; NE]              | 1,67 [0,72; 3,91];<br>0,2352         |
| Physische Funktion             | 19<br>(54,3)                 | 4,14<br>[4,14; 8,14]             | 4<br>(22,2)                  | 16,43<br>[8,29; NE]              | 4,07 [1,37; 12,15];<br><b>0,0117</b> |
| Rollenfunktion                 | 19<br>(54,3)                 | 4,14<br>[NE; NE]                 | 3<br>(16,7)                  | NE<br>[NE; NE]                   | 5,28 [1,54; 18,18];<br><b>0,0083</b> |
| Emotionale Funktion            | 19<br>(54,3)                 | 4,43<br>[4,14; 8,14]             | 4<br>(22,2)                  | NE<br>[NE; NE]                   | 4,92 [1,65; 14,66];<br><b>0,0042</b> |
| Kognitive Funktion             | 17<br>(48,6)                 | 8,00<br>[4,14; NE]               | 2<br>(11,1)                  | NE<br>[NE; NE]                   | 3,52 [0,81; 15,28];<br>0,0930        |
| Soziale Funktion               | 19<br>(54,3)                 | 4,14<br>[4,14; 4,29]             | 6<br>(33,3)                  | 12,14<br>[3,86; NE]              | 2,58 [1,00; 6,64];<br><b>0,0490</b>  |

a: Analysepopulation: ITT-Population, zensierte Daten.

b: Anzahl der Patienten mit Ereignissen.

c: 95 %-KI nach Brookmeyer-Crowley.

d: Analyse basiert auf einem stratifizierten Cox Proportional Modell. Das Modell ist stratifiziert nach Behandlungsgruppe und Stratifizierungsvariablen (basierend auf der Anzahl an Transfusionen innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening (< 4;  $\geq 4$ )).

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Zum Datenschnitt vom 05.08.2021 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zur Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Physische Funktion* um eine MCID von  $\geq 10$  Punkten im Pegcetacoplan-Arm 19 Ereignisse (54,3 %) und im Kontrollarm vier Ereignisse (22,2 %). Im Pegcetacoplan-Arm lag der Median bei 8,14 Wochen und im Kontrollarm bei 16,43 Wochen. Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (HR [95 %-KI]: 4,07 [1,37; 12,15]; p = 0,0117) (Tabelle 4-51).

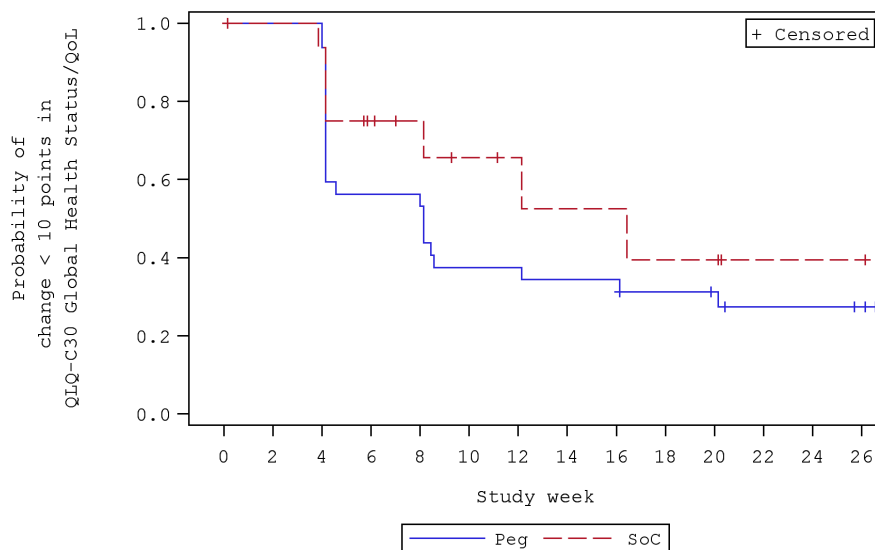
Zum Datenschnitt vom 05.08.2021 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zur Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Rollenfunktion* um eine MCID von  $\geq 10$  Punkten im Pegcetacoplan-Arm 19 Ereignisse (54,3 %) und im Kontrollarm drei Ereignisse (16,7 %). Im Pegcetacoplan-Arm lag der Median bei 4,14 Wochen, während er im Kontrollarm nicht erreicht wurde. Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (HR [95 %-KI]: 5,28 [1,54; 18,18]; p = 0,0083) (Tabelle 4-51).



Zum Datenschnitt vom 05.08.2021 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zur Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Emotionale Funktion* um eine MCID von  $\geq 10$  Punkten im Pegcetacoplan-Arm 19 Ereignisse (54,3 %) und im Kontrollarm vier Ereignisse (22,2 %). Im Pegcetacoplan-Arm lag der Median bei 4,43 Wochen, während er im Kontrollarm nicht erreicht wurde. Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (HR [95 %-KI]: 4,92 [1,65; 14,66];  $p = 0,0042$ ) (Tabelle 4-51).

Zum Datenschnitt vom 05.08.2021 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zur Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Soziale Funktion* um eine MCID von  $\geq 10$  Punkten im Pegcetacoplan-Arm 19 Ereignisse (54,3 %) und im Kontrollarm sechs Ereignisse (33,3 %). Im Pegcetacoplan-Arm lag der Median bei 4,14 Wochen und im Kontrollarm bei 12,14 Wochen. Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (HR [95 %-KI]: 2,58 [1,00; 6,64];  $p = 0,0490$ ) (Tabelle 4-51).

Im Folgenden sind die Kaplan-Meier-Kurven für die *Zeit bis zur Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitsstatus und Funktionsskalen Scores* um eine MCID von  $\geq 10$  Punkten dargestellt (Abbildung 4-45 bis Abbildung 4-50):



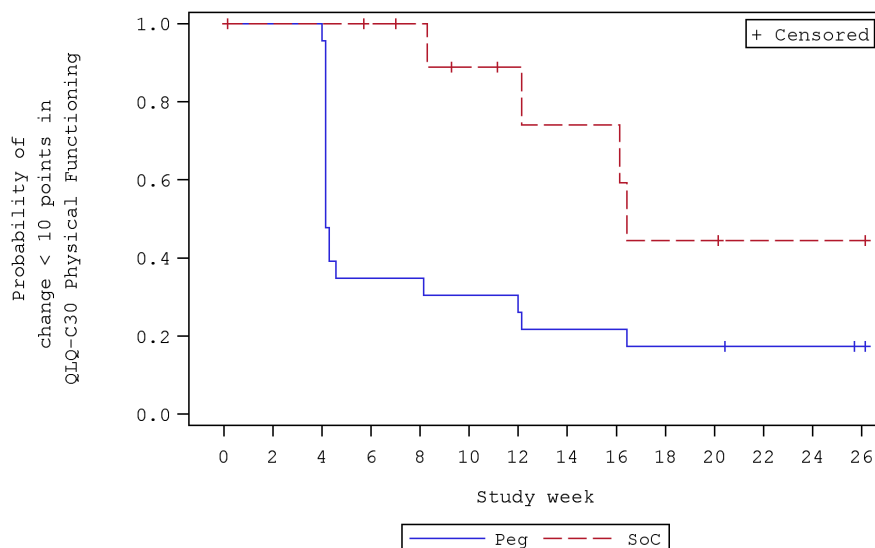
|     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |
|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|---|
| Peg | 35 | 32 | 32 | 18 | 18 | 12 | 12 | 11 | 11 | 9 | 8 | 6 | 6 | 5 |
| SoC | 18 | 16 | 15 | 10 | 8  | 6  | 5  | 4  | 4  | 3 | 3 | 1 | 1 | 1 |

Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verbesserung des EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand um eine MCID  $\geq 10$  Punkte

Analysepopulation: ITT-Population, zensierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



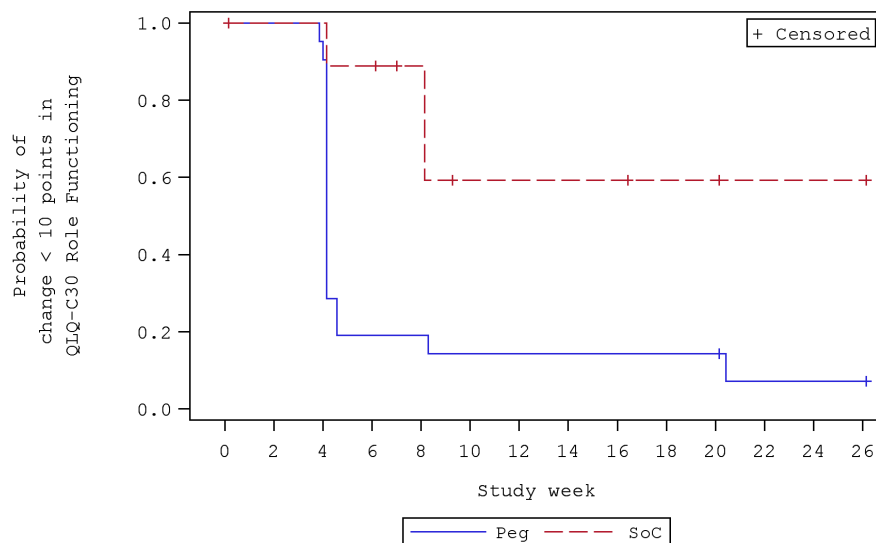
|     |    |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|-----|----|----|----|----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Peg | 35 | 23 | 23 | 8  | 8 | 7 | 7 | 5 | 5 | 4 | 4 | 3 | 3 | 1 |
| SoC | 18 | 11 | 11 | 10 | 9 | 7 | 6 | 5 | 5 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 |

Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Physische Funktion um eine MCID  $\geq 10$  Punkte

Analysepopulation: ITT-Population, zensierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



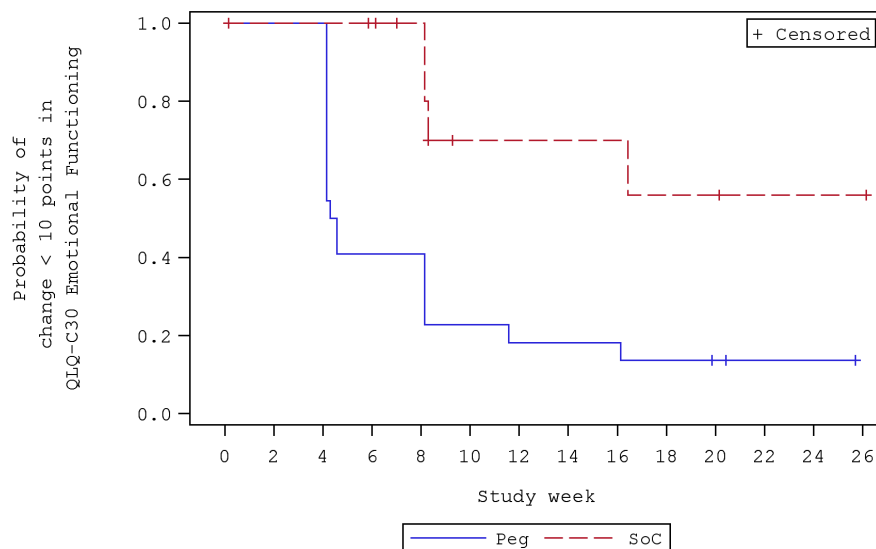
|     |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|-----|----|----|----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Peg | 35 | 21 | 20 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 1 | 1 | 1 |
| SoC | 18 | 9  | 9  | 8 | 6 | 3 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 |

Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Funktionskalen Scores – Rollenfunktion um eine MCID  $\geq 10$  Punkte

Analysepopulation: ITT-Population, zensierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



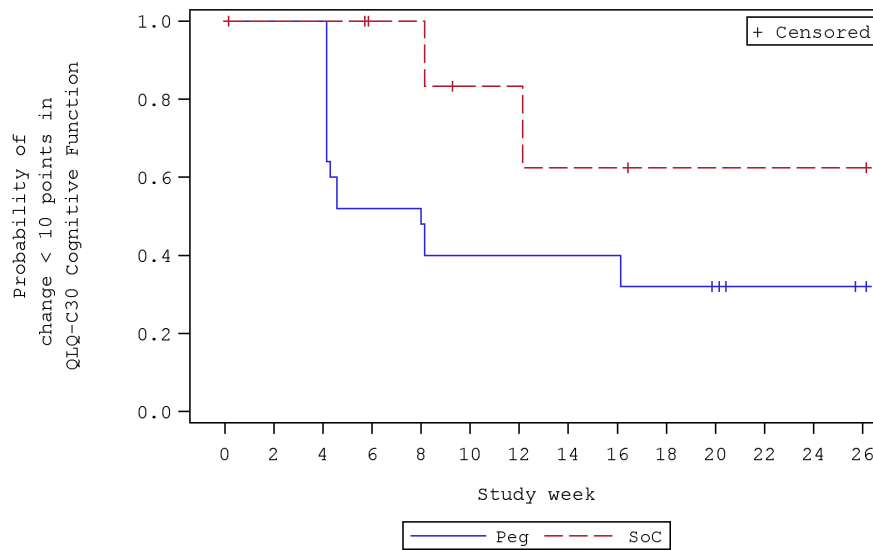
|     |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|-----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Peg | 35 | 22 | 22 | 9  | 9  | 5 | 4 | 4 | 4 | 3 | 2 | 1 | 1 | 0 |
| SoC | 18 | 13 | 13 | 12 | 10 | 5 | 5 | 5 | 5 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 |

Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Funktionskalen Scores – Emotionale Funktion um eine MCID  $\geq 10$  Punkte

Analysepopulation: ITT-Population, zensierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



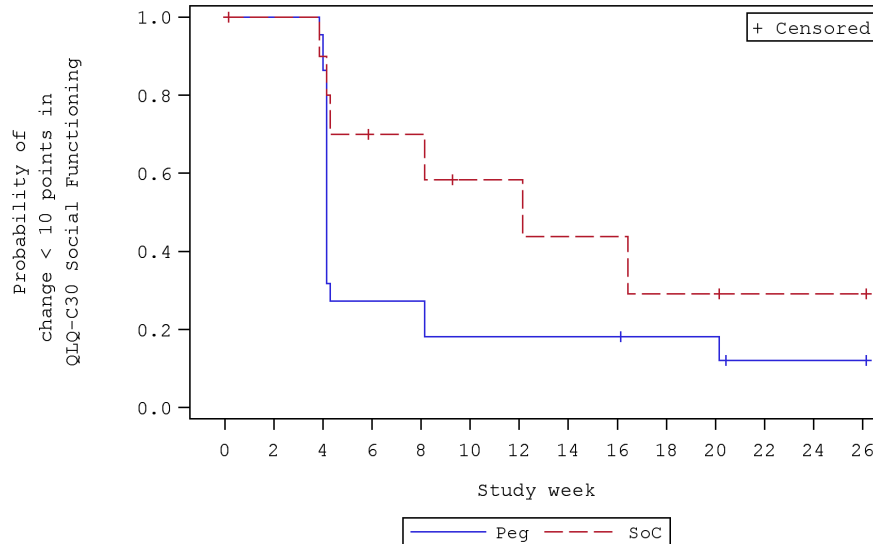
|     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |
|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|---|
| Peg | 35 | 25 | 25 | 13 | 13 | 10 | 10 | 10 | 10 | 8 | 7 | 5 | 5 | 4 |
| SoC | 18 | 8  | 8  | 6  | 6  | 4  | 4  | 3  | 3  | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |

Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Funktionskalen Scores – Kognitive Funktion um eine MCID  $\geq 10$  Punkte

Analysepopulation: ITT-Population, zensierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



|     |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|-----|----|----|----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Peg | 35 | 22 | 21 | 6 | 6 | 4 | 4 | 4 | 4 | 3 | 3 | 1 | 1 | 1 |
| SoC | 18 | 10 | 9  | 6 | 6 | 4 | 4 | 3 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 |

Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Funktionskalen Scores – Soziale Funktion um eine MCID  $\geq 10$  Punkte

Analysepopulation: ITT-Population, zensierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

**Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Scores um eine MCID von  $\geq 10$  Punkten**Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt *Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Scores* um eine MCID von  $\geq 10$  Punkten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| PRINCE<br>(APL2-308)           | Peg<br>(N <sup>a</sup> = 35) |                                  | SoC<br>(N <sup>a</sup> = 18) |                                  | Peg vs. SoC                          |
|--------------------------------|------------------------------|----------------------------------|------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|
|                                | n <sup>b</sup><br>(%)        | Median <sup>c</sup><br>[95 %-KI] | n <sup>b</sup><br>(%)        | Median <sup>c</sup><br>[95 %-KI] | HR [95 %-KI];<br>p-Wert <sup>d</sup> |
| Allgemeiner Gesundheitszustand | 7<br>(20,0)                  | NE<br>[NE; NE]                   | 6<br>(33,3)                  | NE<br>[NE; NE]                   | 0,30 [0,10; 0,94];<br><b>0,0382</b>  |
| Physische Funktion             | 6<br>(17,1)                  | NE<br>[NE; NE]                   | 6<br>(33,3)                  | NE<br>[NE; NE]                   | 0,31 [0,10; 1,02];<br>0,0536         |
| Rollenfunktion                 | 7<br>(20,0)                  | NE<br>[NE; NE]                   | 11<br>(61,1)                 | 4,14<br>[4,14; 4,29]             | 0,17 [0,06; 0,45];<br><b>0,0005</b>  |
| Emotionale Funktion            | 6<br>(17,1)                  | NE<br>[NE; NE]                   | 3<br>(16,7)                  | NE<br>[NE; NE]                   | 0,76 [0,18; 3,17];<br>0,7028         |
| Kognitive Funktion             | 11<br>(31,4)                 | NE<br>[NE; NE]                   | 10<br>(55,6)                 | 8,14<br>[4,14; NE]               | 0,27 [0,11; 0,66];<br><b>0,0043</b>  |
| Soziale Funktion               | 8<br>(22,9)                  | NE<br>[NE; NE]                   | 6<br>(33,3)                  | NE<br>[NE; NE]                   | 0,41 [0,14; 1,21];<br>0,1046         |

a: Analysepopulation: ITT-Population, zensierte Daten.

b: Anzahl der Patienten mit Ereignissen.

c: 95 %-KI nach Brookmeyer-Crowley.

d: Analyse basiert auf einem stratifizierten Cox Proportional Modell. Das Modell ist stratifiziert nach Behandlungsgruppe und Stratifizierungsvariablen (basierend auf der Anzahl an Transfusionen innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening (< 4;  $\geq 4$ )).

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Zum Datenschnitt vom 05.08.2021 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Scores - Allgemeiner Gesundheitszustand* um eine MCID von  $\geq 10$  Punkten im Pegcetacoplan-Arm sieben Ereignisse (20,0 %) und im Kontrollarm sechs Ereignisse (33,3 %). Die mediane Zeit wurde in keinem der Behandlungsarme erreicht. Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (HR [95 %-KI]: 0,30 [0,10; 0,94]; p = 0,0382) (Tabelle 4-52).

Zum Datenschnitt vom 05.08.2021 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores - Rollenfunktion* um eine MCID von  $\geq 10$  Punkten im Pegcetacoplan-Arm sieben Ereignisse (20,0 %) und im Kontrollarm elf Ereignisse (61,1 %). Im Kontrollarm lag der Median bei 4,14 Wochen, während er im Pegcetacoplan-Arm nicht erreicht wurde. Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (HR [95 %-KI]: 0,17 [0,06; 0,45]; p = 0,0005) (Tabelle 4-52).

Zum Datenschnitt vom 05.08.2021 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – kognitive Funktion* um eine MCID von  $\geq 10$  Punkten im Pegcetacoplan-Arm elf Ereignisse (31,4 %) und im Kontrollarm zehn Ereignisse (55,6 %). Im Kontrollarm lag der Median bei 8,14 Wochen, während er im Pegcetacoplan-Arm nicht erreicht wurde. Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (HR [95 %-KI]: 0,27 [0,11; 0,66];  $p = 0,0043$ ) (Tabelle 4-52).

Im Folgenden sind die Kaplan-Meier-Kurven für die *Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitsstatus und Funktionsskalen Scores* um eine MCID von  $\geq 10$  Punkten dargestellt (Abbildung 4-51 und Abbildung 4-56):

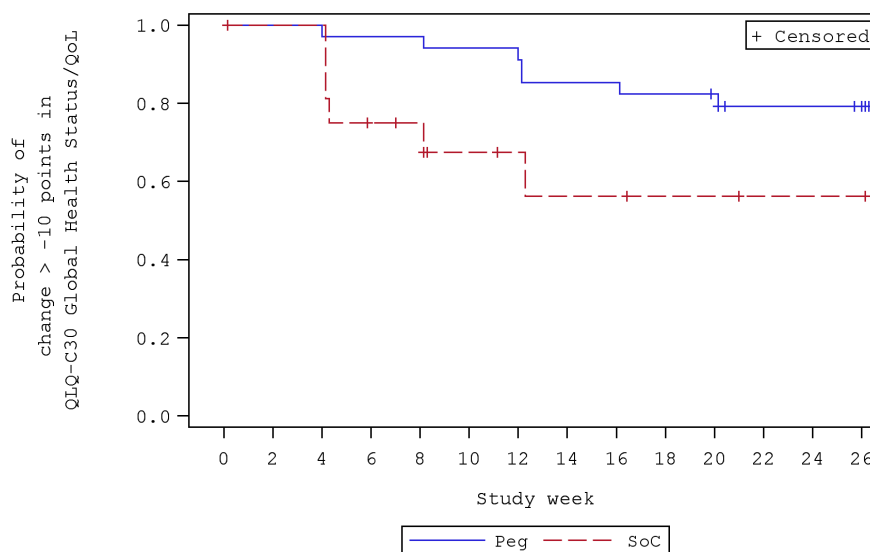


Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurve für die *Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand* um eine MCID  $\geq 10$  Punkte

Analysepopulation: ITT-Population, zensierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

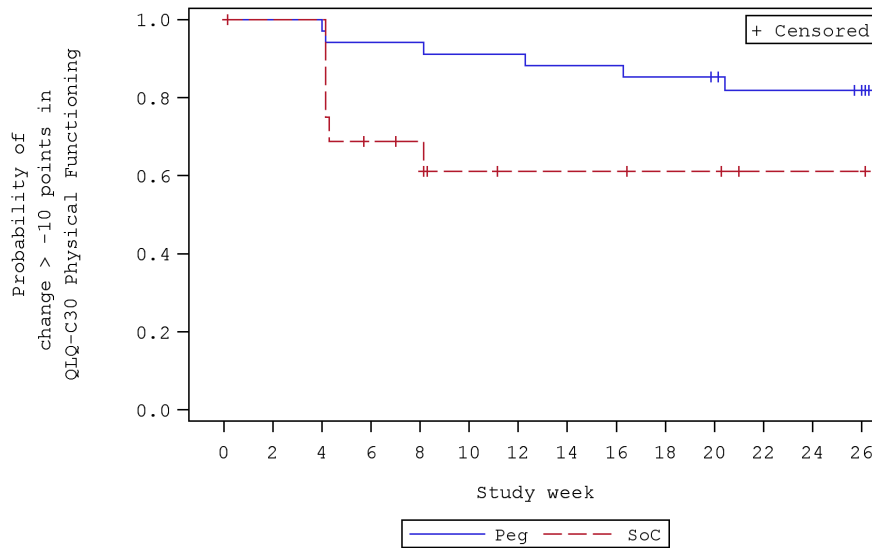


Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Funktionskalen Scores – Physische Funktion um eine MCID  $\geq 10$  Punkte  
 Analysepopulation: ITT-Population, zensierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

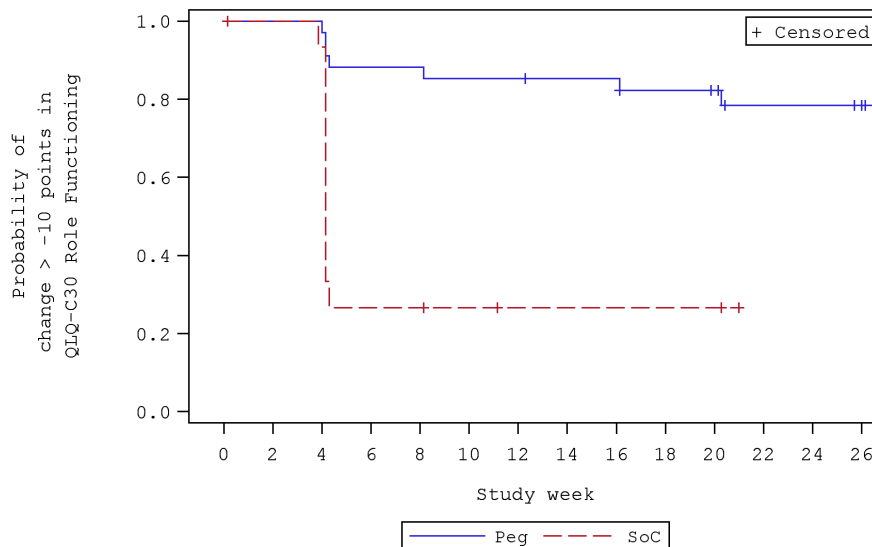


Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Funktionskalen Scores – Rollenfunktion um eine MCID  $\geq 10$  Punkte  
 Analysepopulation: ITT-Population, zensierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

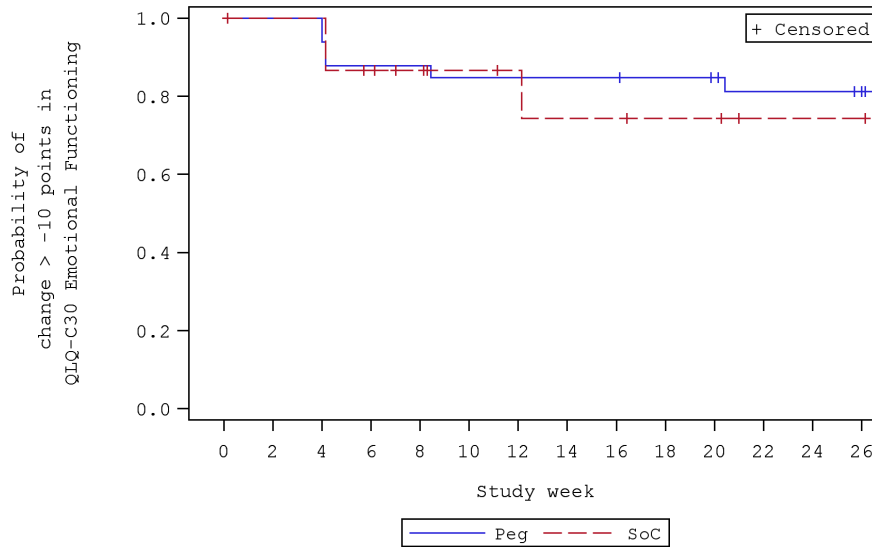


Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Funktionskalen Scores – Emotionale Funktion um eine MCID  $\geq 10$  Punkte

Analysepopulation: ITT-Population, zensierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

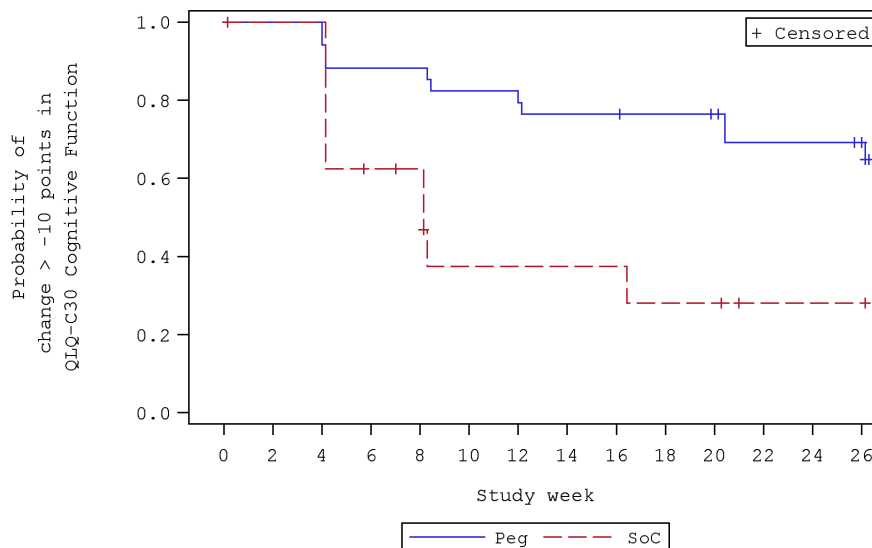


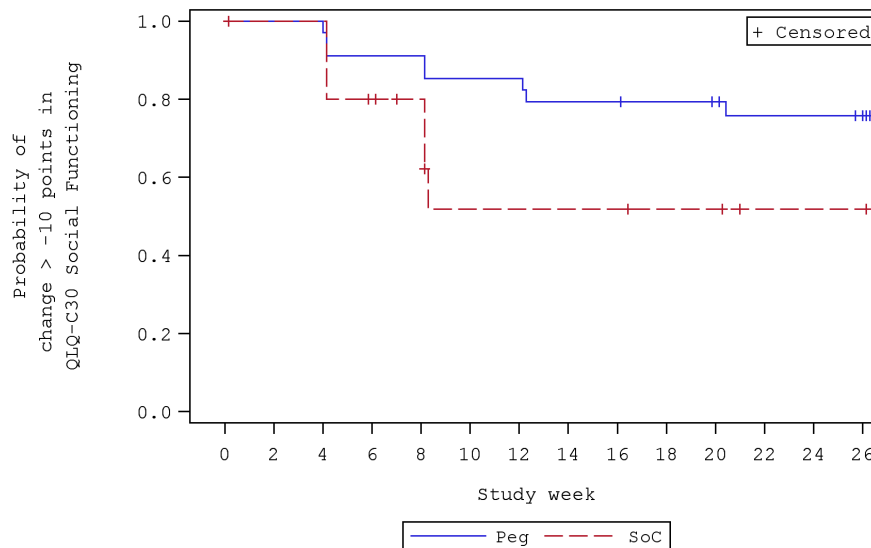
Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Funktionskalen Scores – Kognitive Funktion um eine MCID  $\geq 10$  Punkte

Analysepopulation: ITT-Population, zensierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.





|     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Peg | 35 | 34 | 34 | 31 | 31 | 29 | 29 | 27 | 27 | 26 | 25 | 21 | 21 | 19 |
| SoC | 18 | 15 | 15 | 11 | 9  | 5  | 5  | 5  | 5  | 4  | 4  | 2  | 2  | 2  |

Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Funktionskalen Scores – Soziale Funktion um eine MCID  $\geq 10$  Punkte

Analysepopulation: ITT-Population, zensierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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

Der Bewertung liegt nur eine RCT (PRINCE-Studie) zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar. Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

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

## 4.3.1.3.1.2.2 LASA-Skala - RCT

Tabelle 4-53: Operationalisierung von *LASA-Skala*

| Studie                | Operationalisierung   |
|-----------------------|---|
| PRINCE<br>(APL-2-308) | <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels LASA-Skala während der <i>RCP</i> zu Baseline (Woche 0) sowie in den Studienwochen 4, 8, 12, 16, 20 und 26 durch die Teilnehmer rückblickend für die letzte Woche bewertet (Tabelle 4-90). Dabei wurde die LASA-Skala zu den Studienvisiten jeweils vor der Verabreichung des Studienmedikaments erhoben. An Tag 1 erfolgte die Erhebung zudem vor der Randomisierung [6].</p> <p>Die LASA-Skala beinhaltet die drei Items <i>Aktivitätslevel</i>, <i>Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen</i> sowie die <i>Generelle Lebensqualität</i>. Die Bewertung dieser drei Items erfolgt jeweils auf einer Skala von 0 bis 100, wobei ein höherer Wert ein höheres wahrgenommenes Funktionsniveau widerspiegelt.</p> <p>Im vorliegenden Dossier wird für den Endpunkt <i>LASA-Skala</i> für den <i>Gesamtscore</i> und jede Subskala die folgende Auswertung dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Veränderung des LASA-Scores</i> von Baseline bis Woche 26</li> <li>• <i>Zeit bis zur Verbesserung/Verschlechterung des LASA-Scores</i> um eine MCID von <math>\geq 15\%</math> der Skalenspannweite (Gesamtscore: <math>\geq 45</math> Punkte, Subskalen: <math>\geq 15</math> Punkte) während der <i>RCP</i> (Baseline bis Woche 26)</li> </ul> <p><u>Datenanalyse der <i>RCP</i></u></p> <p>Alle Auswertungen für die <i>RCP</i> erfolgen auf Basis der ITT-Population nach dem in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Analyseansatz des <i>While on Treatment Approaches</i>. Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Datenschnitt: 05.08.2021</li> </ul> <p>Für die Analyse zur <i>Veränderung des LASA-Scores</i> von Baseline zu Woche 26 werden die folgenden Maße dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• n/N (%)</li> <li>• MW (SD)</li> </ul> <p>Zudem wird die <i>Veränderung des LASA-Scores</i> von Baseline bis Woche 26 mittels des ANCOVA-Modells mit Behandlungsgruppe und Stratifizierungsvariablen (basierend auf der Anzahl an Transfusionen innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening (<math>&lt; 4</math>; <math>\geq 4</math>)) als feste kategoriale Effekte und dem Wert zu Baseline als Kovariate modelliert und anhand der folgenden statistischen Maße dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des LS-Mean (SE) inkl. 95 %-KI</li> <li>• Differenz der LS-Mean-Veränderung (SE) (Pegcetacoplan vs. SoC) inkl. 95 %-KI und p-Wert, Hedges'g inkl. 95 %-KI</li> </ul> <p>Für die Analyse der <i>Zeit bis zur Verbesserung/Verschlechterung des LASA-Scores</i> um eine MCID von <math>\geq 15\%</math> der Skalenspannweite (Gesamtscore: <math>\geq 45</math> Punkte, Subskalen: <math>\geq 15</math> Punkte) werden die folgenden statistischen Maße angegeben, welche mittels des Cox Proportional Modells, stratifiziert nach Behandlungsgruppe und Stratifizierungsvariablen (basierend auf der Anzahl an Transfusionen innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening (<math>&lt; 4</math>; <math>\geq 4</math>)) berechnet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• n/N (%)</li> <li>• Mediane Zeit bis zum Ereignis inkl. 95 %-KI</li> <li>• HR inkl. 95 %-KI</li> <li>• p-Wert</li> <li>• Kaplan-Meier-kurven inkl. der Patienten unter Risiko über die Zeit</li> </ul> <p>Nähere Angaben zu den verwendeten Modellen und statistischen Maßen sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen.</p> |

| Studie   | Operationalisierung  |
|--|--|
|  | <p><u>Weitere Analysen</u></p> <p>Für die Bewertung der Aussagekraft der Analysen wurden die Rücklaufquoten des Fragebogens bestimmt. Die Rücklaufquote wurde aus der Anzahl der Patienten mit komplett ausgefüllter <i>LASA-Skala</i>, geteilt durch die Gesamtzahl der ITT-Population, berechnet.</p> <p>Ergänzend wird die <i>Veränderung des LASA-Scores</i> (Gesamtscore und Subskalen) von Baseline bis Woche 26 mittels des ANCOVA-Modells mit Behandlungsgruppe und Stratifizierungsvariablen (basierend auf der Anzahl an Transfusionen innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening (&lt; 4; ≥ 4)) als feste kategoriale Effekte und dem Wert zu Baseline als Kovariate für die <i>Escape-Patienten</i>, d. h. diejenigen Patienten, die vom Kontrollarm in den Pegcetacoplan-Arm wechselten, modelliert und in Anhang 4-G dargestellt. Es werden die folgenden statistischen Maße dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• n/N (%)</li> <li>• MW (SD)</li> <li>• Veränderung des LS-Mean (SE) inkl. 95 %-KI</li> </ul> <p>Ergänzend wird eine Sensitivitätsanalyse der ITT-Population nach dem in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen Analyseansatz des <i>Treatment Policy Approaches</i> in Anhang 4-G dargestellt.</p> |
| <p>Quelle: Studienprotokoll [6], Statistischer Analyseplan [7].</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |  |

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

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

Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *LASA-Skala* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie  | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| PRINCE (APL2-308)   | hoch                                  | nein                        | ja                                  | ja                                    | ja                      | hoch                          |
| <p>Quelle: Studienprotokoll 2020 [6], Statistischer Analyseplan 2020 [7], Studienbericht 2021 [8], Nachberechnungsdokument 2023 [9], ClinicalTrials.gov 2022 [10], EU Clinical Trials Register 2019 [11], WHO 2023 [12], WHO 2022 [13], WHO 2021 [14], Wong et al. 2023 [15], Wong et al. 2023 [16].</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der 26-wöchigen RCP der PRINCE-Studie, die zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Pegcetacoplan herangezogen wird, handelt es sich um eine randomisierte (2:1), zweiarmige, aktiv-kontrollierte Studienphase. Ein Abgleich des Studienprotokolls mit dem Studienbericht, dem SAP, den statistischen Nachberechnungen, den Einträgen in Datenbanken zu klinischen Studien und den Veröffentlichungen zur PRINCE-Studie, ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung [6-16]. Im Studienbericht sind der Patientenfluss und die Methodik transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es wurden adäquate statistische Verfahren verwendet und die Analysen des Endpunkts LASA-Skala wurden innerhalb der ITT-Population durchgeführt, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wurde für den Endpunkt somit adäquat umgesetzt. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Die Rücklaufquoten bezogen auf die ITT-Population liegen bis Woche 26 über den vom G-BA geforderten 70 % und sind damit ausreichend hoch, um eine valide Bewertung der Ergebnisse des Fragebogens zu ermöglichen (Tabelle 4-55). Zusammenfassend ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *LASA-Skala* aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit der Patienten als *hoch* zu bewerten.

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

**Rücklaufquoten zur LASA-Skala**Tabelle 4-55: Rücklaufquoten zur *LASA-Skala* für die ITT-Population, PRINCE-Studie

| PRINCE (APL2-308)   |               |                   |               |                   |
|---|---------------|-------------------|---------------|-------------------|
| Zeitpunkt   | Peg           |                   | SoC           |                   |
|   | Erwartet<br>n | Erhalten<br>n (%) | Erwartet<br>n | Erhalten<br>n (%) |
| <b>Gesamtscore</b>  |               |                   |               |                   |
| Baseline  | 35            | 35 (100,0)        | 18            | 16 (88,9)         |
| Woche 4   | 35            | 31 (88,6)         | 18            | 17 (94,4)         |
| Woche 8   | 35            | 29 (82,9)         | 18            | 16 (88,9)         |
| Woche 12  | 35            | 31 (88,6)         | 18            | 16 (88,9)         |
| Woche 16  | 35            | 30 (85,7)         | 18            | 17 (94,4)         |
| Woche 20  | 35            | 32 (91,4)         | 18            | 17 (94,4)         |
| Woche 26  | 35            | 27 (77,1)         | 18            | 13 (72,2)         |
| <p>Rücklaufquote ITT-Population: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteten Fragebögen. Fragebögen wurden von allen Studienteilnehmern der ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer erwartet.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |               |                   |               |                   |

Die Rücklaufquoten der LASA-Skala waren für alle Subskalen identisch (Anhang 4-G).

In der ITT-Population ist zum Datenschnitt vom 05.08.2021 die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes LASA-Skala zu Baseline in beiden Behandlungsarmen oberhalb von 85 % (100,0 % im Pegcetacoplan-Arm, 88,9 % im Kontrollarm) (Tabelle 4-56). Zu Woche 26 sind im Pegcetacoplan-Arm für 27 Studienteilnehmer (77,1 %) Angaben für das Instrument LASA-Skala vorhanden, für den Kontrollarm ist dieses für 13 Studienteilnehmer (72,2 %) der Fall.

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

**Veränderung des LASA-Scores**Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung des LASA-Scores* von Baseline bis Woche 26 aus *RCT* mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| PRINCE<br>(APL2-308) | Peg                                   |                        |  | SoC                                   |                        |  | Peg vs. SoC  |                             |
|----------------------|---------------------------------------|------------------------|--|---------------------------------------|------------------------|--|--|-----------------------------|
|                      | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(Punkte) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (Punkte)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(Punkte) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (Punkte)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | ΔLS-Mean (SE)<br>(Punkte)<br>[95 %-KI];<br>p-Wert <sup>c</sup> | Hedges' g (SE)<br>[95 %-KI] |
| <b>Gesamtscore</b>   |                                       |                        |  |                                       |                        |  |  |                             |
| Baseline             | 35/35<br>(100,0)                      | 186,49<br>(59,12)      | /  | 16/18<br>(88,9)                       | 193,81<br>(49,95)      | /  | /  | /                           |
| Woche 4              | 31/35<br>(88,6)                       | 219,90<br>(56,83)      | 33,44 (8,94)<br>[15,40; 51,49]   | 15/18<br>(83,3)                       | 183,47<br>(60,89)      | -15,18 (12,98)<br>[-41,37; 11,01]  | 48,62 (15,95)<br>[16,43; 80,81];<br><b>0,0040</b>              | 0,81 (0,33)<br>[0,19; 1,50] |
| Woche 8              | 29/35<br>(82,9)                       | 231,59<br>(55,12)      | 43,81 (8,88)<br>[25,86; 61,77]   | 15/18<br>(83,3)                       | 179,31<br>(62,40)      | -15,24 (12,47)<br>[-40,44; 9,97]   | 59,05 (15,51)<br>[27,70; 90,40];<br><b>0,0005</b>              | 1,08 (0,35)<br>[0,45; 1,82] |
| Woche 12             | 31/35<br>(88,6)                       | 224,48<br>(68,69)      | 37,95 (10,64)<br>[16,49; 59,42]  | 15/18<br>(83,3)                       | 176,44<br>(54,56)      | -23,04 (15,44)<br>[-54,19; 8,12]   | 60,99 (18,98)<br>[22,70; 99,28];<br><b>0,0025</b>              | 0,72 (0,33)<br>[0,11; 1,41] |
| Woche 16             | 30/35<br>(85,7)                       | 227,33<br>(68,24)      | 39,02 (11,37)<br>[16,07; 61,97]  | 16/18<br>(88,9)                       | 190,47<br>(64,28)      | -7,79 (15,66)<br>[-39,38; 23,81]   | 46,81 (19,50)<br>[7,45; 86,17];<br><b>0,0209</b>               | 0,62 (0,32)<br>[0,01; 1,29] |
| Woche 20             | 32/35<br>(91,4)                       | 240,00<br>(55,67)      | 52,76 (8,74)<br>[35,14; 70,39]   | 15/18<br>(83,3)                       | 185,12<br>(57,83)      | -13,58 (12,93)<br>[-39,64; 12,49]  | 66,34 (15,75)<br>[34,59; 98,09];<br><b>0,0001</b>              | 1,10 (0,34)<br>[0,49; 1,83] |
| Woche 26             | 27/35<br>(77,1)                       | 240,96<br>(60,88)      | 56,56 (9,89)<br>[36,48; 76,64]   | 12/18<br>(66,7)                       | 183,85<br>(60,61)      | -15,03 (15,37)<br>[-46,24; 16,19]  | 71,59 (18,50)<br>[34,02; 109,15];<br><b>0,0005</b>             | 1,12 (0,38)<br>[0,43; 1,93] |

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

| PRINCE<br>(APL2-308)   | Peg                                   |                        |  | SoC                                   |                        |  | Peg vs. SoC  |                             |
|------------------------|---------------------------------------|------------------------|--|---------------------------------------|------------------------|--|--|-----------------------------|
|                        | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(Punkte) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (Punkte)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(Punkte) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (Punkte)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | ΔLS-Mean (SE)<br>(Punkte)<br>[95 %-KI];<br>p-Wert <sup>c</sup> | Hedges' g (SE)<br>[95 %-KI] |
| <i>Aktivitätslevel</i> |                                       |                        |  |                                       |                        |  |  |                             |
| Baseline               | 35/35<br>(100,0)                      | 59,74<br>(20,09)       | /  | 16/18<br>(88,9)                       | 64,69<br>(15,54)       | /  | /  | /                           |
| Woche 4                | 31/35<br>(88,6)                       | 71,84<br>(20,30)       | 12,38 (3,36)<br>[5,60; 19,17]  | 15/18<br>(83,3)                       | 59,94<br>(20,03)       | -5,12 (4,89)<br>[-14,98; 4,74]   | 17,51 (6,01)<br>[5,38; 29,63];<br><b>0,0057</b>                | 0,83 (0,33)<br>[0,21; 1,53] |
| Woche 8                | 29/35<br>(82,9)                       | 75,66<br>(19,10)       | 15,94 (3,31)<br>[9,25; 22,62]  | 15/18<br>(83,3)                       | 59,38<br>(21,71)       | -4,55 (4,65)<br>[-13,94; 4,85]   | 20,48 (5,79)<br>[8,78; 32,19];<br><b>0,0010</b>                | 1,10 (0,35)<br>[0,47; 1,84] |
| Woche 12               | 31/35<br>(88,6)                       | 74,23<br>(23,39)       | 14,64 (3,59)<br>[7,39; 21,89]  | 15/18<br>(83,3)                       | 58,69<br>(18,98)       | -6,86 (5,22)<br>[-17,39; 3,67]   | 21,50 (6,41)<br>[8,55; 34,44];<br><b>0,0017</b>                | 0,85 (0,34)<br>[0,24; 1,56] |
| Woche 16               | 30/35<br>(85,7)                       | 74,47<br>(23,46)       | 13,93 (3,96)<br>[5,93; 21,93]  | 16/18<br>(88,9)                       | 62,82<br>(21,72)       | -2,56 (5,47)<br>[-13,59; 8,47]   | 16,49 (6,82)<br>[2,73; 30,25];<br><b>0,0200</b>                | 0,69 (0,33)<br>[0,08; 1,36] |
| Woche 20               | 32/35<br>(91,4)                       | 79,97<br>(18,19)       | 19,86 (3,00)<br>[13,81; 25,91]   | 15/18<br>(83,3)                       | 61,53<br>(19,82)       | -3,92 (4,44)<br>[-12,87; 5,03]   | 23,77 (5,41)<br>[12,86; 34,69];<br><b>&lt;0,0001</b>           | 1,21 (0,35)<br>[0,59; 1,95] |
| Woche 26               | 27/35<br>(77,1)                       | 80,00<br>(20,58)       | 21,54 (3,43)<br>[14,58; 28,49]   | 12/18<br>(66,7)                       | 61,08<br>(21,35)       | -4,96 (5,33)<br>[-15,77; 5,86]   | 26,49 (6,42)<br>[13,46; 39,53];<br><b>0,0002</b>               | 1,25 (0,39)<br>[0,56; 2,09] |

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

| PRINCE<br>(APL2-308)                                   | Peg                                   |                        |  | SoC                                   |                        |  | Peg vs. SoC  |                              |
|--|---------------------------------------|------------------------|--|---------------------------------------|------------------------|--|--|------------------------------|
|  | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(Punkte) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (Punkte)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(Punkte) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (Punkte)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | ΔLS-Mean (SE)<br>(Punkte)<br>[95 %-KI];<br>p-Wert <sup>c</sup> | Hedges' g (SE)<br>[95 %-KI]  |
| <i>Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen</i> |                                       |                        |  |                                       |                        |  |  |                              |
| Baseline   | 35/35<br>(100,0)                      | 62,34<br>(23,12)       | /  | 16/18<br>(88,9)                       | 62,38<br>(15,71)       | /  | /  | /                            |
| Woche 4  | 31/35<br>(88,6)                       | 73,71<br>(20,28)       | 11,47 (3,20)<br>[5,02; 17,92]  | 15/18<br>(83,3)                       | 61,06<br>(20,48)       | -4,24 (4,64)<br>[-13,60; 5,12]   | 15,71 (5,70)<br>[4,20; 27,22];<br><b>0,0086</b>                | 0,62 (0,33)<br>[0,01; 1,30]  |
| Woche 8  | 29/35<br>(82,9)                       | 77,83<br>(18,94)       | 15,07 (3,14)<br>[8,72; 21,41]  | 15/18<br>(83,3)                       | 58,50<br>(21,67)       | -5,66 (4,41)<br>[-14,56; 3,24]   | 20,72 (5,48)<br>[9,65; 31,80];<br><b>0,0005</b>                | 0,91 (0,34)<br>[0,29; 1,63]  |
| Woche 12   | 31/35<br>(88,6)                       | 74,13<br>(23,90)       | 12,05 (3,84)<br>[4,31; 19,80]  | 15/18<br>(83,3)                       | 58,50<br>(20,11)       | -7,31 (5,57)<br>[-18,55; 3,94]   | 19,36 (6,85)<br>[5,53; 33,19];<br><b>0,0072</b>                | 0,53 (0,33)<br>[-0,09; 1,20] |
| Woche 16   | 30/35<br>(85,7)                       | 76,10<br>(23,20)       | 13,56 (4,00)<br>[5,48; 21,64]  | 16/18<br>(88,9)                       | 63,47<br>(22,71)       | -1,42 (5,51)<br>[-12,54; 9,70]   | 14,98 (6,86)<br>[1,12; 28,83];<br><b>0,0348</b>                | 0,47 (0,32)<br>[-0,14; 1,12] |
| Woche 20   | 32/35<br>(91,4)                       | 79,75<br>(19,17)       | 17,34 (3,09)<br>[11,11; 23,57]   | 15/18<br>(83,3)                       | 60,29<br>(20,04)       | -5,33 (4,57)<br>[-14,55; 3,88]   | 22,67 (5,57)<br>[11,44; 33,90];<br><b>0,0002</b>               | 0,92 (0,34)<br>[0,30; 1,62]  |
| Woche 26   | 27/35<br>(77,1)                       | 80,41<br>(21,59)       | 18,70 (3,49)<br>[11,62; 25,79]   | 12/18<br>(66,7)                       | 60,08<br>(21,25)       | -4,21 (5,43)<br>[-15,24; 6,82]   | 22,91 (6,54)<br>[9,62; 36,20];<br><b>0,0013</b>                | 0,85 (0,37)<br>[0,17; 1,63]  |



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

| PRINCE<br>(APL2-308)            | Peg                                   |                        |  | SoC                                   |                        |  | Peg vs. SoC  |                              |
|---------------------------------|---------------------------------------|------------------------|--|---------------------------------------|------------------------|--|--|------------------------------|
|                                 | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(Punkte) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (Punkte)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(Punkte) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (Punkte)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | ΔLS-Mean (SE)<br>(Punkte)<br>[95 %-KI];<br>p-Wert <sup>c</sup> | Hedges' g (SE)<br>[95 %-KI]  |
| <b>Generelle Lebensqualität</b> |                                       |                        |  |                                       |                        |  |  |                              |
| Baseline                        | 35/35<br>(100,0)                      | 64,40<br>(20,71)       | /  | 16/18<br>(88,9)                       | 66,75<br>(22,61)       | /  | /  | /                            |
| Woche 4                         | 31/35<br>(88,6)                       | 74,35<br>(18,63)       | 9,50 (3,07)<br>[3,30; 15,70]   | 15/18<br>(83,3)                       | 62,47<br>(21,79)       | -5,63 (4,46)<br>[-14,64; 3,37]   | 15,13 (5,48)<br>[4,07; 26,20];<br><b>0,0085</b>                | 0,70 (0,33)<br>[0,08; 1,38]  |
| Woche 8                         | 29/35<br>(82,9)                       | 78,10<br>(18,04)       | 12,79 (2,93)<br>[6,87; 18,71]  | 15/18<br>(83,3)                       | 61,44<br>(20,04)       | -4,99 (4,11)<br>[-13,30; 3,32]   | 17,77 (5,11)<br>[7,44; 28,11];<br><b>0,0012</b>                | 0,90 (0,34)<br>[0,28; 1,63]  |
| Woche 12                        | 31/35<br>(88,6)                       | 76,13<br>(22,05)       | 11,37 (3,44)<br>[4,42; 18,31]  | 15/18<br>(83,3)                       | 59,25<br>(16,48)       | -9,09 (5,00)<br>[-19,17; 0,99]   | 20,45 (6,14)<br>[8,06; 32,85];<br><b>0,0018</b>                | 0,68 (0,33)<br>[0,06; 1,36]  |
| Woche 16                        | 30/35<br>(85,7)                       | 76,77<br>(21,85)       | 11,42 (3,69)<br>[3,98; 18,87]  | 16/18<br>(88,9)                       | 64,18<br>(20,87)       | -3,61 (5,08)<br>[-13,86; 6,64]   | 15,03 (6,33)<br>[2,26; 27,80];<br><b>0,0221</b>                | 0,57 (0,32)<br>[-0,03; 1,24] |
| Woche 20                        | 32/35<br>(91,4)                       | 80,28<br>(18,65)       | 15,59 (3,01)<br>[9,52; 21,66]  | 15/18<br>(83,3)                       | 63,29<br>(19,03)       | -4,39 (4,45)<br>[-13,36; 4,59]   | 19,98 (5,42)<br>[9,05; 30,91];<br><b>0,0006</b>                | 0,89 (0,33)<br>[0,28; 1,60]  |
| Woche 26                        | 27/35<br>(77,1)                       | 80,56<br>(19,43)       | 16,26 (3,33)<br>[9,49; 23,02]  | 12/18<br>(66,7)                       | 62,69<br>(19,20)       | -5,88 (5,18)<br>[-16,40; 4,63]   | 22,14 (6,23)<br>[9,49; 34,80];<br><b>0,0011</b>                | 1,02 (0,38)<br>[0,34; 1,82]  |

a: Anzahl an auswertbaren Studienteilnehmern für die ANCOVA.

b: Analysepopulation: ITT-Population, zensierte Daten.

c: Analyse basiert auf einer ANCOVA. Das Modell enthält feste kategoriale Effekte für die Behandlungsgruppe und Stratifizierungsvariablen (basierend auf der Anzahl an Transfusionen innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening (< 4; ≥ 4)), sowie als Kovariate den Wert zu Baseline.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Zum Datenschnitt vom 05.08.2021 zeigte sich bei der Analyse des Endpunktes *Veränderung des LASA-Scores – Gesamtscore* von Baseline bis Woche 26 eine Veränderung von 56,56 Punkten ( $\pm 9,89$  Punkten) im Pegcetacoplan-Arm und von -15,03 Punkten ( $\pm 15,37$  Punkten) im Kontrollarm. Unter Pegcetacoplan kam es im Vergleich zur Kontrolltherapie zu einer statistisch signifikanten Erhöhung des Gesamtscores ( $\Delta$ LS-Mean = 71,59 Punkte [34,02; 109,15]; Hedges'g = 1,12 [0,43; 1,93]; p = 0,0005) (Tabelle 4-56).

Zum Datenschnitt vom 05.08.2021 zeigte sich bei der Analyse des Endpunktes *Veränderung des LASA-Scores – Aktivitätslevel* von Baseline bis Woche 26 eine Veränderung von 21,54 Punkten ( $\pm 3,43$  Punkten) im Pegcetacoplan-Arm und von -4,96 Punkten ( $\pm 5,33$  Punkten) im Kontrollarm. Unter Pegcetacoplan kam es im Vergleich zur Kontrolltherapie zu einer statistisch signifikanten Erhöhung des Gesamtscores ( $\Delta$ LS-Mean = 26,49 Punkte [13,46; 39,53]; Hedges'g = 1,25 [0,56; 2,09]; p = 0,0002) (Tabelle 4-56).

Zum Datenschnitt vom 05.08.2021 zeigte sich bei der Analyse des Endpunktes *Veränderung des LASA-Scores – Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen* von Baseline bis Woche 26 eine Veränderung von 18,70 Punkten ( $\pm 3,49$  Punkten) im Pegcetacoplan-Arm und von -4,21 Punkten ( $\pm 5,43$  Punkten) im Kontrollarm. Unter Pegcetacoplan kam es im Vergleich zur Kontrolltherapie zu einer statistisch signifikanten Erhöhung des Gesamtscores ( $\Delta$ LS-Mean = 22,91 Punkte [9,62; 36,20]; Hedges'g = 0,85 [0,17; 1,63]; p = 0,0013) (Tabelle 4-56).

Zum Datenschnitt vom 05.08.2021 zeigte sich bei der Analyse des Endpunktes *Veränderung des LASA-Scores – Generelle Lebensqualität* von Baseline bis Woche 26 eine Veränderung von 16,26 Punkten ( $\pm 3,33$  Punkten) im Pegcetacoplan-Arm und von -5,88 Punkten ( $\pm 5,18$  Punkten) im Kontrollarm. Unter Pegcetacoplan kam es im Vergleich zur Kontrolltherapie zu einer statistisch signifikanten Erhöhung des Gesamtscores ( $\Delta$ LS-Mean = 22,14 Punkte [9,49; 34,80]; Hedges'g = 1,02 [0,34; 1,82]; p = 0,0011) (Tabelle 4-56).

Im Folgenden sind die Verlaufskurven für die *Veränderung des LASA-Scores* (Gesamtscore und Subskalen) über die *RCP* dargestellt (Abbildung 4-57 bis Abbildung 4-60):

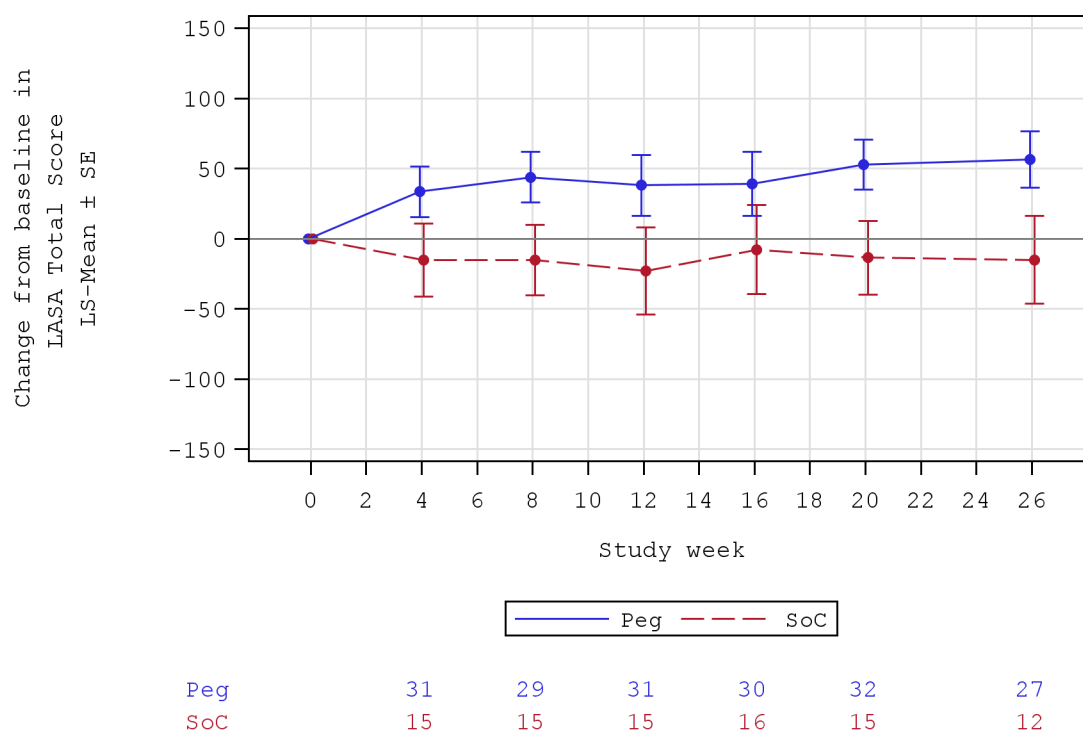


Abbildung 4-57: *Veränderung des LASA-Scores – Gesamtscore* von Baseline bis Woche 26

Analysepopulation: ITT-Population, zensierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bei Patienten, die in der *RCP* auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, zeigte sich anhand der *Veränderung des LASA-Scores – Gesamtscore* eine Verbesserung im Vergleich zu Baseline. Bei Patienten, die auf den Kontrollarm randomisiert wurden (*While on Treatment Approach*), trat während der *RCP* unter SoC-Therapie weder eine Verschlechterung noch eine Verbesserung im Vergleich zu Baseline auf. Die tabellarische Darstellung findet sich in Tabelle 4-56.

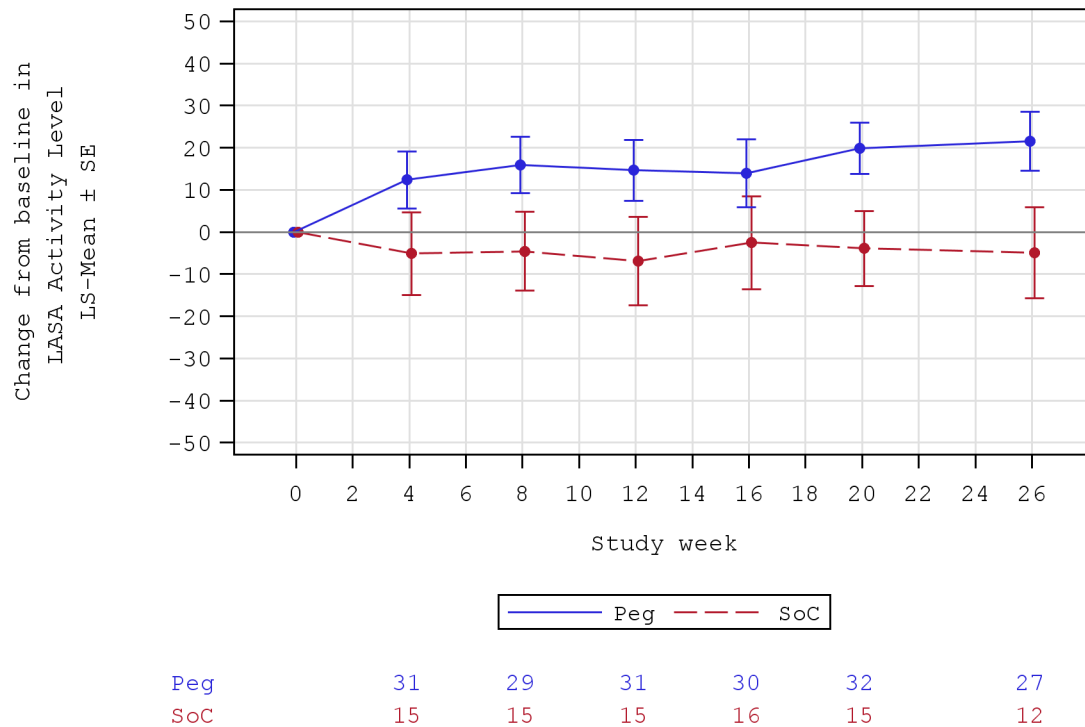


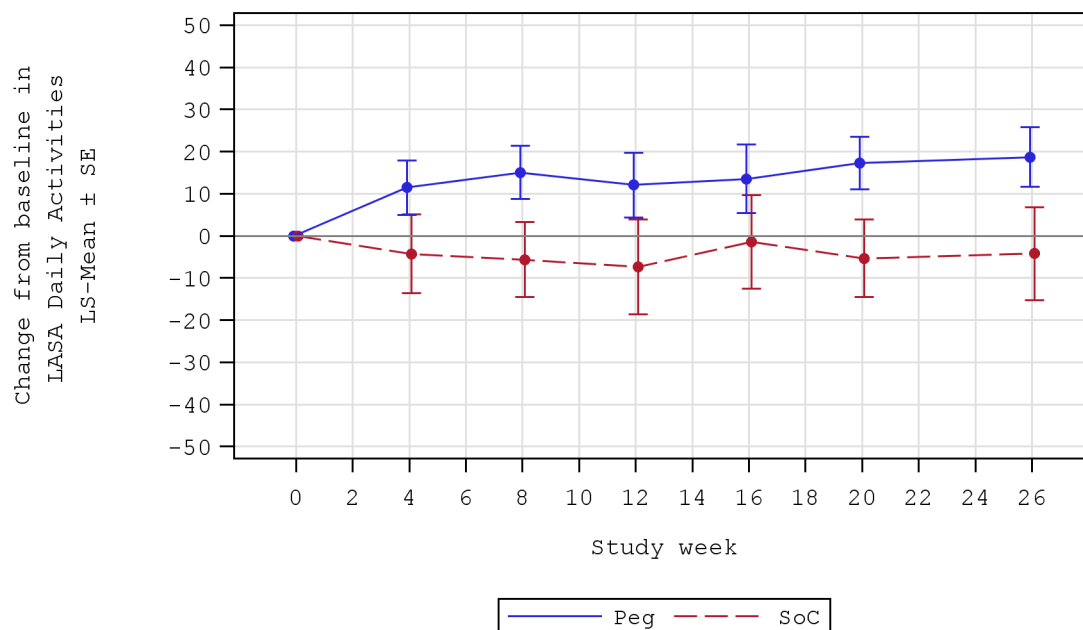
Abbildung 4-58: *Veränderung des LASA-Scores – Aktivitätslevel* von Baseline bis Woche 26

Analysepopulation: ITT-Population, zensierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bei Patienten, die in der RCP auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, zeigte sich anhand der *Veränderung des LASA-Scores – Aktivitätslevel* eine Verbesserung im Vergleich zu Baseline. Bei Patienten, die auf den Kontrollarm randomisiert wurden (*While on Treatment Approach*), trat während der RCP unter SoC-Therapie weder eine Verschlechterung noch eine Verbesserung im Vergleich zu Baseline auf. Die tabellarische Darstellung findet sich in Tabelle 4-56.



|     |    |    |    |    |    |    |
|-----|----|----|----|----|----|----|
| Peg | 31 | 29 | 31 | 30 | 32 | 27 |
| SoC | 15 | 15 | 15 | 16 | 15 | 12 |

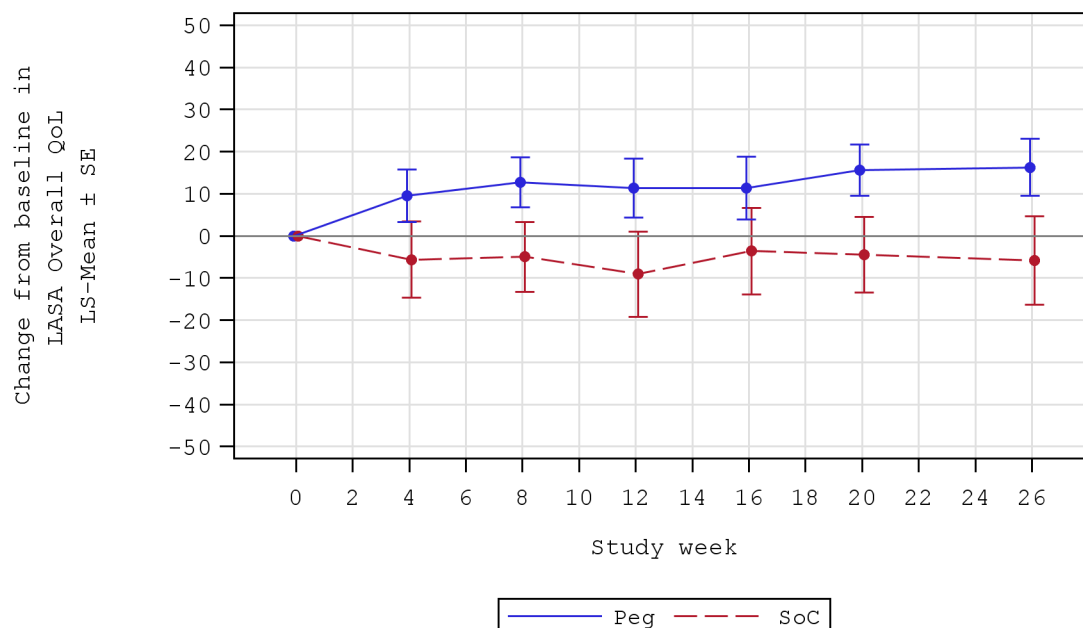
Abbildung 4-59: *Veränderung des LASA-Scores – Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen* von Baseline bis Woche 26

Analysepopulation: ITT-Population, zensierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bei Patienten, die in der RCP auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, zeigte sich anhand der *Veränderung des LASA-Scores – Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen* eine Verbesserung im Vergleich zu Baseline. Bei Patienten, die auf den Kontrollarm randomisiert wurden (*While on Treatment Approach*), trat während der RCP unter SoC-Therapie weder eine Verschlechterung noch eine Verbesserung im Vergleich zu Baseline auf. Die tabellarische Darstellung findet sich in Tabelle 4-56.



|     |    |    |    |    |    |    |
|-----|----|----|----|----|----|----|
| Peg | 31 | 29 | 31 | 30 | 32 | 27 |
| SoC | 15 | 15 | 15 | 16 | 15 | 12 |

Abbildung 4-60: Veränderung des LASA-Scores – Generelle Lebensqualität von Baseline bis Woche 26

Analysepopulation: ITT-Population, zensierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bei Patienten, die in der RCP auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, zeigte sich anhand der Veränderung des LASA-Scores – Generelle Lebensqualität eine Verbesserung im Vergleich zu Baseline. Bei Patienten, die auf den Kontrollarm randomisiert wurden (*While on Treatment Approach*), trat während der RCP unter SoC-Therapie weder eine Verschlechterung noch eine Verbesserung im Vergleich zu Baseline auf. Die tabellarische Darstellung findet sich in Tabelle 4-56.

**Zeit bis zur Verbesserung des LASA-Scores um eine MCID von  $\geq 15$  % der Skalenspannweite**

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt *Zeit bis zur Verbesserung des LASA-Scores um eine MCID von  $\geq 15$  % der Skalenspannweite* (Gesamtscore:  $\geq 45$  Punkte, Subskalen:  $\geq 15$  Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| PRINCE<br>(APL2-308)                               | Peg<br>(N <sup>a</sup> = 35) |                                  | SoC<br>(N <sup>a</sup> = 18) |                                  | Peg vs. SoC                          |
|--|------------------------------|----------------------------------|------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|
|  | n <sup>b</sup><br>(%)        | Median <sup>c</sup><br>[95 %-KI] | n <sup>b</sup><br>(%)        | Median <sup>c</sup><br>[95 %-KI] | HR [95 %-KI];<br>p-Wert <sup>d</sup> |
| Gesamtscore  | 17<br>(48,6)                 | 16,43<br>[8,14; NE]              | 1<br>(5,6)                   | NE<br>[NE; NE]                   | 9,11 [1,19; 69,52];<br><b>0,0331</b> |
| Aktivitätslevel                                    | 20<br>(57,1)                 | 14,14<br>[4,14; 26,14]           | 2<br>(11,1)                  | NE<br>[NE; NE]                   | 5,36 [1,24; 23,17];<br><b>0,0245</b> |
| Fähigkeit alltägliche<br>Aktivitäten durchzuführen | 20<br>(57,1)                 | 8,14<br>[4,14; 16,43]            | 4<br>(22,2)                  | NE<br>[NE; NE]                   | 3,32 [1,12; 9,77];<br><b>0,0298</b>  |
| Generelle Lebensqualität                           | 18<br>(51,4)                 | 12,14<br>[4,57; NE]              | 2<br>(11,1)                  | NE<br>[NE; NE]                   | 3,68 [0,84; 16,21];<br>0,0850        |

a: Analysepopulation: ITT-Population, zensierte Daten.  
b: Anzahl der Patienten mit Ereignissen.  
c: 95 %-KI nach Brookmeyer-Crowley.  
d: Analyse basiert auf einem stratifizierten Cox Proportional Modell. Das Modell ist stratifiziert nach Behandlungsgruppe und Stratifizierungsvariablen (basierend auf der Anzahl an Transfusionen innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening (< 4;  $\geq 4$ )).  
Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].  
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Zum Datenschnitt vom 05.08.2021 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zur Verbesserung des LASA-Scores – Gesamtscore* um eine MCID von  $\geq 15$  % der Skalenspannweite ( $\geq 45$  Punkte) im Pegcetacoplan-Arm 17 Ereignisse (48,6 %) und im Kontrollarm ein Ereignis (5,6 %). Im Pegcetacoplan-Arm lag der Median bei 16,43 Wochen, während er im Kontrollarm nicht erreicht wurde. Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (HR [95 %-KI]: 9,11 [1,19; 69,52]; p = 0,0331) (Tabelle 4-57).

Zum Datenschnitt vom 05.08.2021 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zur Verbesserung des LASA-Scores – Aktivitätslevel* um eine MCID von  $\geq 15$  % der Skalenspannweite ( $\geq 15$  Punkte) im Pegcetacoplan-Arm 20 Ereignisse (57,1 %) und im Kontrollarm zwei Ereignisse (11,1 %). Im Pegcetacoplan-Arm lag der Median bei 14,14 Wochen, während er im Kontrollarm nicht erreicht wurde. Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (HR [95 %-KI]: 5,36 [1,24; 23,17]; p = 0,0245) (Tabelle 4-57).

Zum Datenschnitt vom 05.08.2021 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zur Verbesserung des LASA-Scores – Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen* um eine MCID von  $\geq 15$  % der Skalenspannweite ( $\geq 15$  Punkte) im Pegcetacoplan-Arm 20 Ereignisse (57,1 %) und im Kontrollarm vier Ereignisse (22,2 %). Im Pegcetacoplan-Arm lag der Median bei 8,14 Wochen, während er im Kontrollarm nicht erreicht wurde. Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (HR [95 %-KI]: 3,32 [1,12; 9,77];  $p = 0,0298$ ) (Tabelle 4-57).

Im Folgenden sind die Kaplan-Meier-Kurven für die *Zeit bis zur Verbesserung des LASA-Scores* um eine MCID von  $\geq 15$  % der Skalenspannweite (Gesamtscore:  $\geq 45$  Punkte, Subskalen:  $\geq 15$  Punkte) dargestellt (Abbildung 4-61 bis Abbildung 4-64):

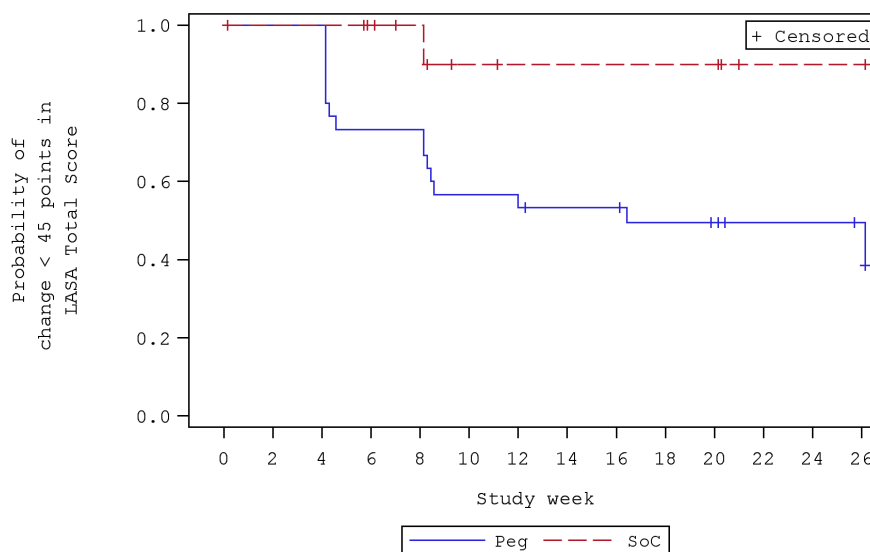


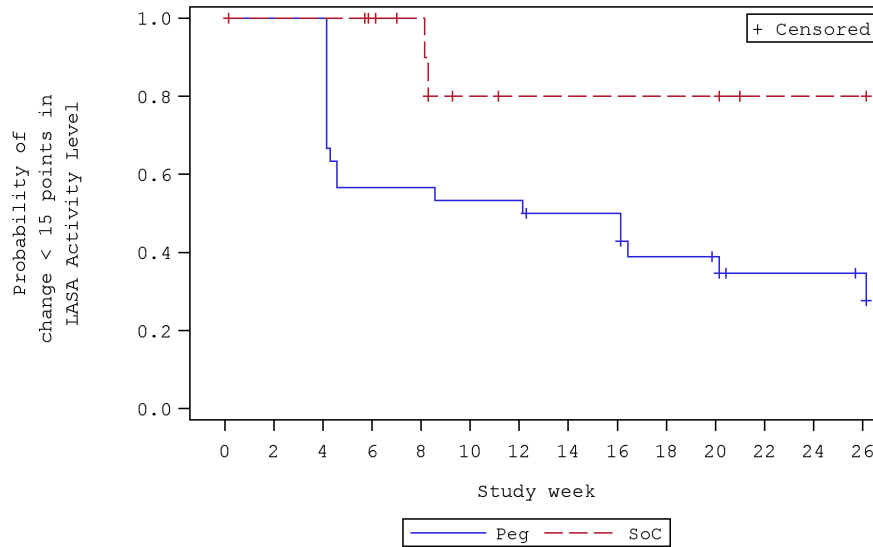
Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurve für die *Zeit bis zur Verbesserung des LASA-Scores – Gesamtscore* um eine MCID  $\geq 45$  Punkte

Analysepopulation: ITT-Population, zensierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.





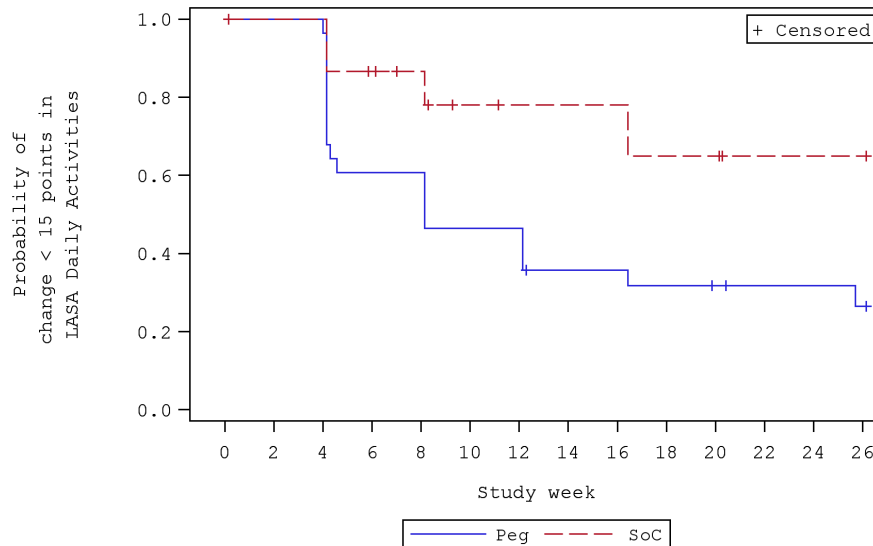
|     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |
|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|
| Peg | 35 | 30 | 30 | 17 | 17 | 16 | 16 | 14 | 14 | 10 | 9 | 6 | 6 | 5 |
| SoC | 18 | 14 | 14 | 12 | 10 | 6  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5 | 3 | 3 | 3 |

Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verbesserung des LASA-Scores – Aktivitätslevel um eine MCID  $\geq 15$  Punkte

Analysepopulation: ITT-Population, zensierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



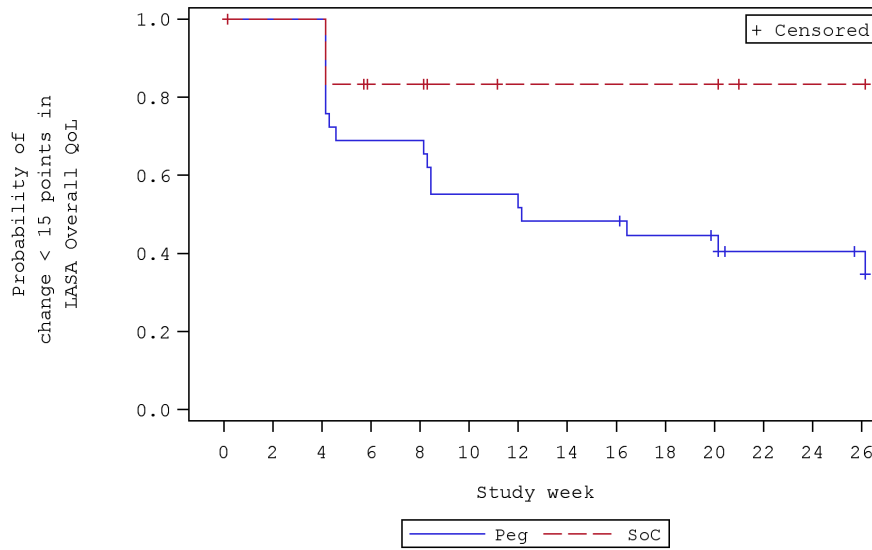
|     |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |
|-----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|---|---|---|
| Peg | 35 | 28 | 28 | 17 | 17 | 13 | 13 | 9 | 9 | 8 | 7 | 6 | 6 | 5 |
| SoC | 18 | 15 | 15 | 12 | 10 | 7  | 6  | 6 | 6 | 5 | 5 | 3 | 3 | 3 |

Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verbesserung des LASA-Scores – Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen um eine MCID  $\geq 15$  Punkte

Analysepopulation: ITT-Population, zensierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



|     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |
|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|
| Peg | 35 | 29 | 29 | 20 | 20 | 16 | 16 | 14 | 14 | 12 | 11 | 8 | 8 | 7 |
| SoC | 18 | 12 | 12 | 8  | 8  | 6  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 3 | 3 | 3 |

Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verbesserung des LASA-Scores – Generelle Lebensqualität um eine MCID  $\geq$  15 Punkte

Analysepopulation: ITT-Population, zensierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

**Zeit bis zur Verschlechterung des LASA-Scores um eine MCID von  $\geq 15$  % der Skalenspannweite**

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt *Zeit bis zur Verschlechterung des LASA-Scores um eine MCID von  $\geq 15$  % der Skalenspannweite* (Gesamtscore:  $\geq 45$  Punkte, Subskalen:  $\geq 15$  Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| PRINCE<br>(APL2-308)                               | Peg<br>(N <sup>a</sup> = 35) |                                  | SoC<br>(N <sup>a</sup> = 18) |                                  | Peg vs. SoC                          |
|--|------------------------------|----------------------------------|------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|
|  | n <sup>b</sup><br>(%)        | Median <sup>c</sup><br>[95 %-KI] | n <sup>b</sup><br>(%)        | Median <sup>c</sup><br>[95 %-KI] | HR [95 %-KI];<br>p-Wert <sup>d</sup> |
| Gesamtscore  | 4<br>(11,4)                  | NE<br>[NE; NE]                   | 6<br>(33,3)                  | 16,29<br>[8,14; NE]              | 0,16 [0,04; 0,58];<br><b>0,0054</b>  |
| Aktivitätslevel                                    | 6<br>(17,1)                  | NE<br>[NE; NE]                   | 6<br>(33,3)                  | 16,29<br>[8,14; NE]              | 0,27 [0,08; 0,85];<br><b>0,0260</b>  |
| Fähigkeit alltägliche<br>Aktivitäten durchzuführen | 7<br>(20,0)                  | NE<br>[NE; NE]                   | 6<br>(33,3)                  | 12,29<br>[8,14; NE]              | 0,21 [0,07; 0,67];<br><b>0,0084</b>  |
| Generelle Lebensqualität                           | 5<br>(14,3)                  | NE<br>[NE; NE]                   | 7<br>(38,9)                  | 12,29<br>[4,14; NE]              | 0,13 [0,04; 0,43];<br><b>0,0009</b>  |

a: Analysepopulation: ITT-Population, zensierte Daten.  
b: Anzahl der Patienten mit Ereignissen.  
c: 95 %-KI nach Brookmeyer-Crowley.  
d: Analyse basiert auf einem stratifizierten Cox Proportional Modell. Das Modell ist stratifiziert nach Behandlungsgruppe und Stratifizierungsvariablen (basierend auf der Anzahl an Transfusionen innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening (< 4;  $\geq 4$ )).  
Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].  
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Zum Datenschnitt vom 05.08.2021 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zur Verschlechterung des LASA-Scores – Gesamtscore* um eine MCID von  $\geq 15$  % der Skalenspannweite ( $\geq 45$  Punkte) im Pegcetacoplan-Arm vier Ereignisse (11,4 %) und im Kontrollarm sechs Ereignisse (33,3 %). Im Kontrollarm lag der Median bei 16,29 Wochen, während er im Pegcetacoplan-Arm nicht erreicht wurde. Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (HR [95 %-KI]: 0,16 [0,04; 0,58]; p = 0,0054) (Tabelle 4-58).

Zum Datenschnitt vom 05.08.2021 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zur Verschlechterung des LASA-Scores – Aktivitätslevel* um eine MCID von  $\geq 15$  % der Skalenspannweite ( $\geq 15$  Punkte) im Pegcetacoplan-Arm sechs Ereignisse (17,1 %) und im Kontrollarm sechs Ereignisse (33,3 %). Im Kontrollarm lag der Median bei 16,29 Wochen, während er im Pegcetacoplan-Arm nicht erreicht wurde. Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (HR [95 %-KI]: 0,27 [0,08; 0,85]; p = 0,0260) (Tabelle 4-58).

Zum Datenschnitt vom 05.08.2021 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zur Verschlechterung des LASA-Scores – Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen* um eine MCID von  $\geq 15$  % der Skalenspannweite ( $\geq 15$  Punkte) im Pegcetacoplan-Arm sieben Ereignisse (20,0 %) und im Kontrollarm sechs Ereignisse (33,3 %). Im Kontrollarm lag der Median bei 12,29 Wochen, während er im Pegcetacoplan-Arm nicht erreicht wurde. Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (HR [95 %-KI]: 0,21 [0,07; 0,67];  $p = 0,0084$ ) (Tabelle 4-58).

Zum Datenschnitt vom 05.08.2021 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zur Verschlechterung des LASA-Scores – Generelle Lebensqualität* um eine MCID von  $\geq 15$  % der Skalenspannweite ( $\geq 15$  Punkte) im Pegcetacoplan-Arm fünf Ereignisse (14,3 %) und im Kontrollarm sieben Ereignisse (38,9 %). Im Kontrollarm lag der Median bei 12,29 Wochen, während er im Pegcetacoplan-Arm nicht erreicht wurde. Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (HR [95 %-KI]: 0,13 [0,04; 0,43];  $p = 0,0009$ ) (Tabelle 4-58).

Im Folgenden sind die Kaplan-Meier-Kurven für die *Zeit bis zur Verschlechterung des LASA-Scores* um eine MCID von  $\geq 15$  % der Skalenspannweite (Gesamtscore:  $\geq 45$  Punkte, Subskalen:  $\geq 15$  Punkte) dargestellt (Abbildung 4-65 bis Abbildung 4-68):

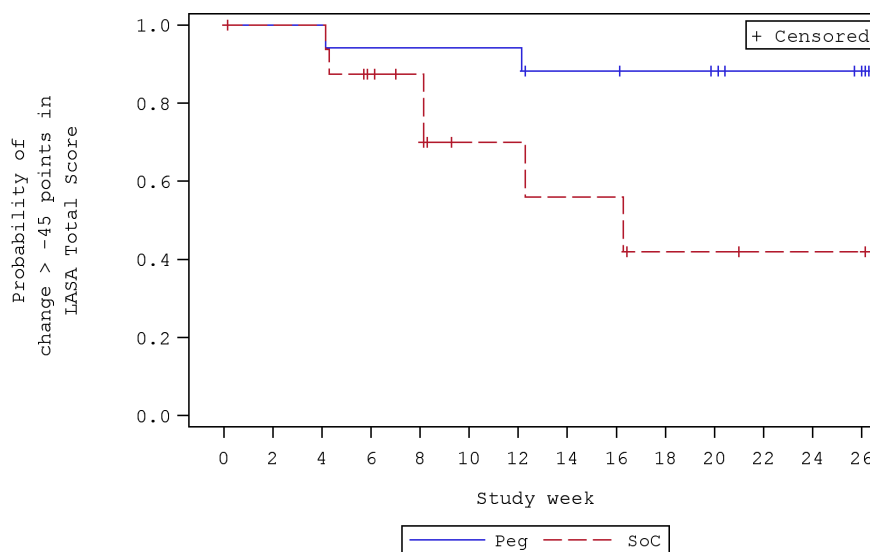
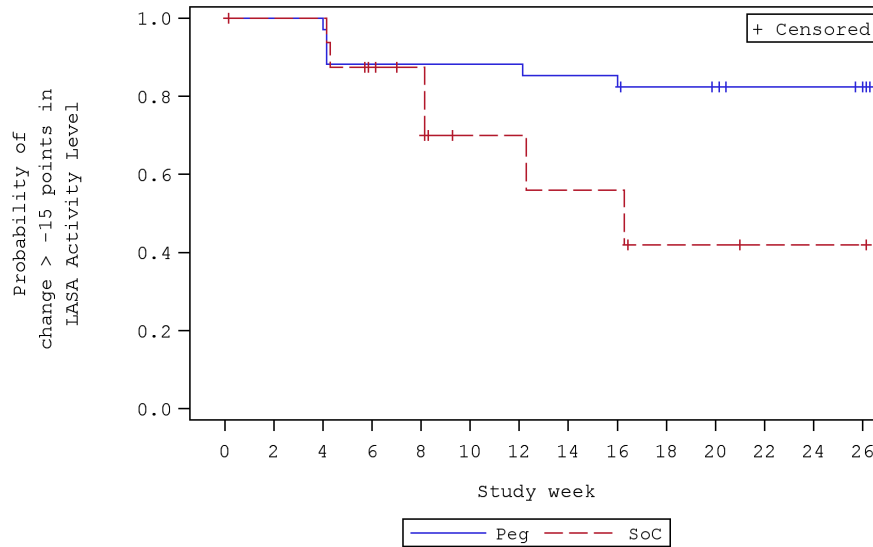


Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurve für die *Zeit bis zur Verschlechterung des LASA-Scores – Gesamtscore* um eine MCID  $\geq 45$  Punkte

Analysepopulation: ITT-Population, zensierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



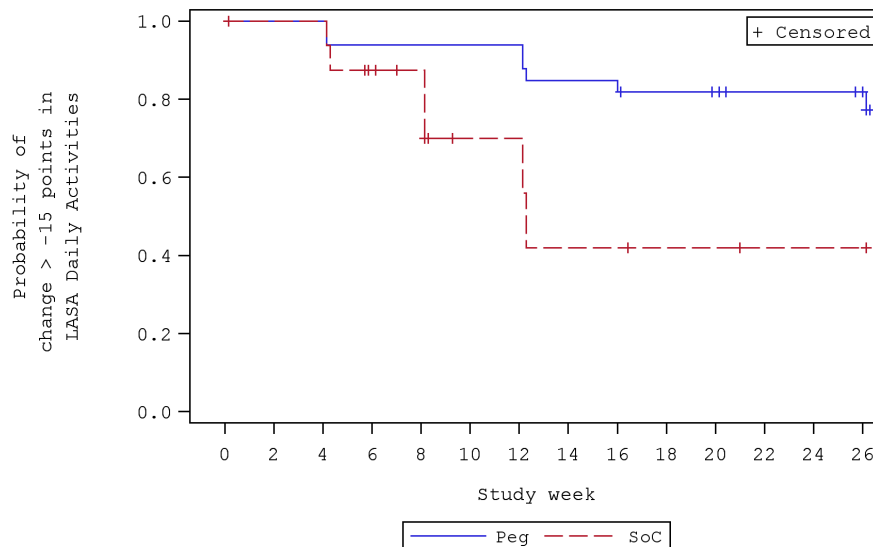
|     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Peg | 35 | 34 | 34 | 30 | 30 | 30 | 30 | 29 | 29 | 27 | 26 | 22 | 22 | 20 |
| SoC | 18 | 16 | 16 | 12 | 10 | 5  | 5  | 4  | 4  | 2  | 2  | 1  | 1  | 1  |

Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung des LASA-Scores – Aktivitätslevel um eine MCID  $\geq 15$  Punkte

Analysepopulation: ITT-Population, zensierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



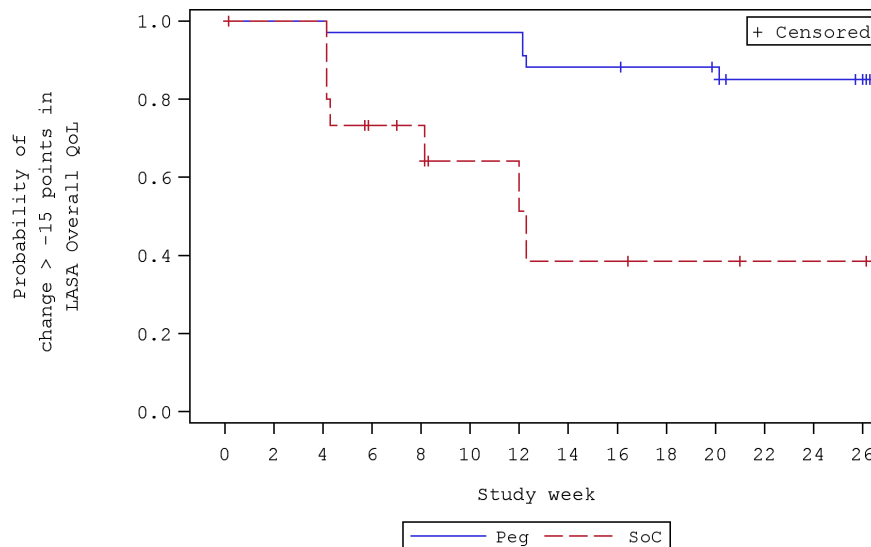
|     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Peg | 35 | 33 | 33 | 31 | 31 | 31 | 31 | 28 | 28 | 26 | 25 | 21 | 21 | 19 |
| SoC | 18 | 16 | 16 | 12 | 10 | 5  | 5  | 3  | 3  | 2  | 2  | 1  | 1  | 1  |

Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung des LASA-Scores – Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen um eine MCID  $\geq 15$  Punkte

Analysepopulation: ITT-Population, zensierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



|     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Peg | 35 | 34 | 34 | 33 | 33 | 33 | 33 | 30 | 30 | 29 | 28 | 23 | 23 | 20 |
| SoC | 18 | 15 | 15 | 9  | 8  | 5  | 5  | 3  | 3  | 2  | 2  | 1  | 1  | 1  |

Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung des LASA-Scores – Generelle Lebensqualität um eine MCID  $\geq 15$  Punkte

Analysepopulation: ITT-Population, zensierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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

Der Bewertung liegt nur eine RCT (PRINCE-Studie) zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar. Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

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

#### 4.3.1.3.1.3 Sicherheit - RCT

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

Tabelle 4-59: Operationalisierung von Sicherheit – *Unerwünschte Ereignisse*

| Studie               | Operationalisierung   |
|----------------------|---|
| PRINCE<br>(APL2-308) | <p>Die <i>Unerwünschten Ereignisse</i> wurden in der PRINCE-Studie nach der ersten Verabreichung der Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Verabreichung (<i>Safety Follow-Up</i>) erfasst. Für Studienteilnehmer, die nach Abschluss der PRINCE-Studie optional in die <i>OLE-Studie</i> (APL2-307) übergangen, erfolgte kein <i>Safety Follow-Up</i>.</p> <p>Die <i>Unerwünschten Ereignisse</i> wurden durch den Studienteilnehmer berichtet oder während der Studienvisiten durch den Prüfarzt abgefragt (Tabelle 4-90). Anschließend wurden die <i>Unerwünschten Ereignisse</i> durch den Prüfarzt kodiert und im eCRF dokumentiert. Die Kodierung erfolgte gemäß MedDRA (Version 23.0) in <i>SOC</i> und <i>PT</i> [6].</p> <p>Als <i>Unerwünschte Ereignisse</i> wird das Auftreten von jeglichen unerwünschten medizinischen Ereignissen definiert, die bei einer klinischen Prüfung nach Verabreichung eines Arzneimittels auftreten, aber nicht unbedingt durch die Behandlung induziert werden (TEAE).</p> <p>Eine Einschränkung auf <i>Unerwünschte Ereignisse</i>, die in kausalem Zusammenhang mit dem Prüfpräparat stehen, wird im Rahmen dieses Dossiers nicht vorgenommen, da es sich dabei um eine subjektive und somit potenziell verzerrte Einschätzung der behandelnden Person handelt. Darüber hinaus wurden die <i>Unerwünschten Ereignisse</i> nach ihrem Schweregrad in <i>mild</i>, <i>moderat</i> und <i>schwer</i> eingeteilt.</p> <p>Die Klassifikation der Schweregrade erfolgte anhand der folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>mild</i>: milde oder transiente Symptome, die keine Intervention oder Behandlung erfordern oder Aktivitäten des täglichen Lebens einschränken (z. B. Schlaflosigkeit oder leichte Kopfschmerzen)</li> <li>• <i>moderat</i>: Ereignis, durch das die Aktivitäten des täglichen Lebens eingeschränkt werden oder das eine Intervention oder Behandlung erfordert (z. B. febrile Erkrankung, die eine orale Medikation erfordert)</li> <li>• <i>schwer</i>: medizinisch signifikante Symptome, die die normalen Aktivitäten des täglichen Lebens verhindern oder die eine Hospitalisierung oder invasive Intervention erforderlich machen (z. B. Anämien, die eine Bluttransfusion erfordern)</li> </ul> <p><i>SUE</i> sind Ereignisse, die tödlich oder lebensbedrohlich sind, eine stationäre Behandlung oder Verlängerung der stationären Behandlung erforderlich machen, zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität führen, einer kongenitalen Anomalie bzw. einem Geburtsfehler entsprechen oder zu anderen medizinisch wichtigen <i>SUE</i> gehören.</p> <p><i>UE</i>, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, sind unerwünschte Ereignisse, aufgrund derer Patienten nicht weiter an der Studie teilnahmen.</p> <p>Die <i>Unerwünschten Ereignisse</i> werden für die Safety-Population berichtet. Die Safety-Population umfasst alle Studienteilnehmer des Pegcetacoplan-Arms, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Pegcetacoplan) erhielten sowie alle Teilnehmer, die auf den Kontrollarm randomisiert wurden. Unerwünschte Ereignisse, die bei Teilnehmern des Kontrollarms nach dem Wechsel zum Pegcetacoplan-Arm (<i>Escape-Patienten</i>) auftraten, wurden für die vergleichende Analyse nicht berücksichtigt.</p> <p>Supportiv erfolgt für die Kohorte der Studienteilnehmer, die auf den Kontrollarm randomisiert wurden und die nach dem Wechsel zum Pegcetacoplan-Arm (<i>Escape-Patienten</i>) mindestens eine Dosis Pegcetacoplan erhielten (<i>Safety-Escape Population</i>), eine deskriptive, einarmige Darstellung der <i>Unerwünschten Ereignisse</i> für die Zeit nach dem Wechsel auf die Pegcetacoplan-Behandlung (Anhang 4-G).</p> |

| Studie | Operationalisierung   |
|--------|---|
|        | <p><u>Gesamtraten der UE</u></p> <p>Im vorliegenden Dossier werden die Gesamtraten für die folgenden <i>Unerwünschten Ereignisse</i> dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Jegliche UE</i></li> <li>• <i>Milde, Moderate und Schwere UE</i></li> <li>• <i>SUE</i></li> <li>• <i>UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten</i></li> <li>• <i>UE, die zum Tod führten</i></li> </ul> <p><u>Gesamtraten ohne krankheitsbezogene UE</u></p> <p>In einer Zusatzanalyse wurden Gesamtraten der <i>Unerwünschten Ereignisse</i> berichtet, in die <i>krankheitsbezogene UE</i> nicht eingegangen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Jegliche UE</i></li> <li>• <i>Schwere UE</i></li> <li>• <i>SUE</i></li> </ul> <p>Eine vollständige Liste der krankheitsbezogenen UE der PRINCE-Studie, die für die Analyse ausgeschlossen wurden, ist in Abschnitt 4.2.5.2 dargestellt.</p> <p><u>Detaildarstellung der UE nach SOC und PT</u></p> <p>Ergänzend erfolgt für die folgenden UE eine detaillierte Darstellung der <i>SOC</i> und der zugehörigen <i>PT</i> gemäß MedDRA. Dabei werden folgende Schwellenwerte für die Häufigkeit in mindestens einer der beiden Behandlungsgruppen verwendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Jegliche UE nach SOC und PT mit einer Inzidenz von <math>\geq 10\%</math> in mindestens einem Studienarm</i></li> <li>• <i>Schwere UE nach SOC und PT mit einer Inzidenz von <math>\geq 5\%</math> in mindestens einem Studienarm</i></li> <li>• <i>SUE nach SOC und PT mit einer Inzidenz von <math>\geq 5\%</math> in mindestens einem Studienarm</i></li> <li>• <i>UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten nach SOC und PT (keine Einschränkung, deskriptiv)</i></li> <li>• <i>UE, die zum Tod führten nach SOC und PT (keine Einschränkung, deskriptiv)</i></li> </ul> <p><u>UE von besonderem Interesse</u></p> <p>Im Studienprotokoll der PRINCE-Studie wurden für die folgenden <i>Unerwünschten Ereignisse</i> eine gesonderte Auswertung prädefiniert, sodass sie im Rahmen des vorliegenden Dossiers als <i>UE von besonderem Interesse</i> dargestellt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Reaktionen an der Injektionsstelle</i> (definiert als UE an der Injektionsstelle oder im Zusammenhang mit der Verwendung der Pumpe, die vom Prüfarzt als klinisch relevant eingestuft wurden)</li> <li>• <i>Jegliche Infektionen (inkl. Sepsis)</i> (definiert anhand der <i>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>)</li> <li>• <i>Hypersensitivität</i> (definiert anhand der <i>SMQ Hypersensitivität</i>)</li> </ul> <p>Die Darstellung der <i>Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse</i> erfolgt in Form von Gesamtraten für:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Jegliche UE von besonderem Interesse</i></li> <li>• <i>Milde, Moderate, Schwere UE von besonderem Interesse</i></li> <li>• <i>Schwerwiegende UE von besonderem Interesse</i></li> </ul> |



| Studie | Operationalisierung  |
|--------|--|
|        | <p data-bbox="379 293 507 322"><u>Weitere UE</u></p> <ul data-bbox="379 333 1394 1122" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="379 333 1394 725"> <p data-bbox="432 333 1038 362"><i>Anzahl thrombotischer und kardiovaskulärer Ereignisse</i></p> <p data-bbox="432 374 1394 432">Ergänzend wird im vorliegenden Dossier die <i>Anzahl an thrombotischen und kardiovaskulären Ereignissen</i> dargestellt.</p> <p data-bbox="432 443 1394 533">Die <i>Anzahl an thrombotischen Ereignissen</i> wurde in der PRINCE-Studie im Rahmen der Sicherheitsanalysen erhoben [6]. Dafür wurden <i>Unerwünschte Ereignisse</i>, die eine Kodierung des <i>HLGT Embolie</i> und <i>Thrombose</i> gemäß MedDRA hatten, ausgewertet.</p> <p data-bbox="432 544 1394 725">Die <i>Anzahl an kardiovaskulären Ereignissen</i> wurde in der PRINCE-Studie <i>post hoc</i> anhand der Sicherheitsanalysen ausgewertet [6]. Dafür wurde die Anzahl an kardiovaskulären Ereignissen anhand des Kombinationsendpunktes <i>MACE-3</i> bewertet. Der Kombinationsendpunkt umfasst Todesfälle aufgrund von kardiovaskulären Ereignissen (inkl. Todesfälle unbekannter Ursache), nicht-tödliche Myokardinfarkte (einschließlich stiller Myokardinfarkte) sowie nicht-tödliche Schlaganfälle.</p> </li> <li data-bbox="379 736 1394 958"> <p data-bbox="432 736 906 766"><i>Anzahl an Patienten mit Hospitalisierungen</i></p> <p data-bbox="432 777 1394 958">Zusätzlich wird die <i>Anzahl an Patienten mit Hospitalisierungen</i> dargestellt. Die <i>Anzahl an Patienten mit Hospitalisierungen</i> wurde in der PRINCE-Studie <i>post hoc</i> anhand der Sicherheitsanalysen ausgewertet [6]. Dabei wird eine Hospitalisierung als ein ungeplanter Aufenthalt im Krankenhaus definiert. Die Hospitalisierung oder Verlängerung der Hospitalisierung ist ein Charakteristikum der <i>Schweren UE</i>, das bei der Erhebung der <i>Unerwünschte Ereignisse</i> für jeden Patienten im eCRF erfasst wurde.</p> </li> <li data-bbox="379 969 1394 1122"> <p data-bbox="432 969 799 999"><i>Anzahl an Durchbruchhämolysen</i></p> <p data-bbox="432 1010 1394 1122">Darüber hinaus wurde in der PRINCE-Studie die <i>Anzahl an Durchbruchhämolysen</i> im Rahmen der Sicherheitsanalysen erhoben [6]. Dafür wurden <i>Unerwünschte Ereignisse</i>, die eine Kodierung des <i>SMQ Hämolytische Erkrankungen</i> gemäß MedDRA hatten, ausgewertet.</p> </li> </ul> <p data-bbox="379 1133 624 1162"><u>Datenanalyse der RCP</u></p> <p data-bbox="379 1173 1394 1296">Alle oben genannten Auswertungen für die <i>RCP</i> erfolgen auf Basis der Safety-Population. Da alle Studienteilnehmer, die die Woche 26 der <i>RCP</i> abgeschlossen hatten, ohne <i>Safety Follow-Up</i>-Phase in die <i>OLE-Studie</i> übergingen, wird für die Datenanalyse der <i>RCP</i> das <i>Safety Follow-Up</i>-Phase nicht berücksichtigt.</p> <p data-bbox="379 1308 1394 1644">Aufgrund des erlaubten <i>Escapes</i> aus dem Kontrollarm in den Pegcetacoplan-Arm kam es zu unterschiedlichen Expositionszeiten in den beiden Behandlungsarmen (Tabelle 4-12). Um den Einfluss der unterschiedlichen Expositionszeiten auf die Rate der unerwünschten Ereignisse zu berücksichtigen, erfolgte die Analyse mittels expositionsadjustierter Inzidenzraten (<i>Exposure Adjusted Incidence Rate</i>, EAIR). Die EAIR ist definiert als die Anzahl der Studienteilnehmer mit Ereignis dividiert durch die Gesamtexpositionszeit (in Jahren) aller Teilnehmer, die unter Risiko für ein Ereignis standen. Für Studienteilnehmer ohne Ereignis ist die Expositionszeit die Zeit vom Datum der ersten Verabreichung des ihnen zugewiesenen Studienmedikaments bis zum Datum der letzten Verabreichung während der <i>RCP</i>. Für Studienteilnehmer, bei denen ein Ereignis auftrat, ist die Expositionszeit die Zeit vom Datum der ersten Verabreichung der Studienmedikation bis zum Eintreten des ersten Ereignisses während der <i>RCP</i>.</p> <p data-bbox="379 1655 999 1684">Die Ergebnisse werden für einen Datenschnitt dargestellt:</p> <ul data-bbox="427 1695 743 1724" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="427 1695 743 1724">• Datenschnitt: 05.08.2021</li> </ul> |

| Studie  | Operationalisierung  |
|---|--|
|   | <p>Für die <i>Unerwünschten Ereignisse</i> werden zu Woche 26<sup>a</sup> die folgenden statistischen Maße dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• N (Gesamtzahl der Patienten in der Analysepopulation)</li> <li>• n (Anzahl an Patienten mit Ereignis)</li> <li>• EY (Patientenjahre, Zeit unter Risiko in Jahren)</li> <li>• EAIR pro Behandlungsgruppe</li> <li>• Rate Ratio inkl. 95 %-KI</li> <li>• p-Wert</li> </ul> <p>Das Rate Ratio wurde mittels eines negativen binomialen Regressionsmodells mit der beobachteten individuellen Dauer des Behandlungszeitraums als Korrekturgröße berechnet. Das Modell enthielt keine Stratifikationsfaktoren, um Konvergenz zu gewährleisten. Nähere Angaben zu den verwendeten Modellen und statistischen Maßen sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen.</p> <p><u>Weitere Analysen</u></p> <p>Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse werden im Dossier EAIR-Analysen für die <i>Unerwünschten Ereignisse</i> zur gesamten Studiendauer (<i>RCP</i><sup>a</sup> inkl. <i>Safety Follow-Up + post-RCP</i><sup>b</sup>) durchgeführt, um alle unerwünschten Ereignisse, die in der PRINCE-Studie vor Übergang in die <i>OLE-Studie</i> auftraten, zu untersuchen. Bei der <i>post-RCP</i> handelt es sich um eine Studienperiode, die <i>post hoc</i> aufgrund von Verzögerungen beim Übergang von der PRINCE-Studie in die <i>OLE-Studie</i>, verursacht durch die COVID-19-Pandemie, eingeführt wurde. Während der <i>post-RCP</i> erhielten die Studienteilnehmer weiterhin die ihnen zugewiesenen Behandlung (Pegcetacoplan oder SoC). Die Analysen für die gesamte Studiendauer umfassen die Zeit von der ersten Verabreichung der zugewiesenen Studienmedikation bis zur letzten Visite innerhalb der Studie (max. bis Woche 62<sup>b</sup>) und basieren auf der Safety-Population. Detaillierte Angaben zu den weiteren Analysen sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen.</p> <p>Supportiv erfolgt für alle der oben genannten Endpunkte zu <i>Unerwünschten Ereignissen</i> eine deskriptive, einarmige Darstellung für die Kohorte der Studienteilnehmer, die auf den Kontrollarm randomisiert wurden und die nach dem Wechsel zum Pegcetacoplan-Arm (<i>Escape-Patienten</i>) mindestens eine Dosis Pegcetacoplan erhielten. Die Analysen für die Kohorte der <i>Escape-Patienten</i> umfassen die Zeit von der ersten Verabreichung der Studienmedikation (Pegcetacoplan) bis zur letzten Visite innerhalb der Studie und basieren auf der <i>Safety-Escape</i> Population. Die Beschreibung der <i>Unerwünschten Ereignisse</i> für die <i>Safety-Escape</i> Population erfolgt deskriptiv unter Angabe von N, n, EY und EAIR inkl. 95 %-KI. Detaillierte Angaben zu den weiteren Analysen sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen.</p> |
| <p>a: Der Zeitraum von Tag 1 bis Woche 26 beschreibt die <i>RCP</i>.<br/> b: Der Zeitraum von Woche 27 bis max. Woche 62 beschreibt die <i>post-RCP</i>.<br/> Quelle: Studienprotokoll [6], Statistischer Analyseplan [7].<br/> Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |  |

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

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

Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Unerwünschte Ereignisse* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie  | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| PRINCE (APL2-308)   |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |
| <i>Jegliche UE</i>  | hoch                                  | nein                        | ja                                  | ja                                    | ja                      | hoch                          |
| <i>Milde UE</i>   | hoch                                  | nein                        | ja                                  | ja                                    | ja                      | hoch                          |
| <i>Moderate UE</i>  | hoch                                  | nein                        | ja                                  | ja                                    | ja                      | hoch                          |
| <i>Schwere UE</i>   | hoch                                  | nein                        | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| <i>SUE</i>  | hoch                                  | nein                        | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| <i>UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten</i>  | hoch                                  | nein                        | ja                                  | ja                                    | ja                      | hoch                          |
| <i>UE, die zum Tod führten</i>  | hoch                                  | nein                        | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| <i>UE von besonderem Interesse</i>  | hoch                                  | nein                        | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| <i>Anzahl thrombotischer und kardiovaskulärer Ereignisse</i>  | hoch                                  | nein                        | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| <i>Anzahl an Patienten mit Hospitalisierung</i>   | hoch                                  | nein                        | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| <i>Anzahl an Durchbruchhämolyse</i>   | hoch                                  | nein                        | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| Quelle: Studienprotokoll 2020 [6], Statistischer Analyseplan 2020 [7], Studienbericht 2021 [8], Nachberechnungsdokument 2023 [9], ClinicalTrials.gov 2022 [10], EU Clinical Trials Register 2019 [11], WHO 2023 [12], WHO 2022 [13], WHO 2021 [14], Wong et al. 2023 [15], Wong et al. 2023 [16].<br>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die *Unerwünschten Ereignisse* wurden in der PRINCE-Studie nach der ersten Verabreichung der Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Verabreichung (*Safety Follow-Up*) erfasst. Für Studienteilnehmer, die nach Abschluss der PRINCE-Studie optional in die *OLE-Studie* (APL2-307) übergangen, erfolgte kein *Safety Follow-Up*. Da alle Studienteilnehmer, die die Woche 26 der *RCP* abgeschlossen hatten, ohne *Safety Follow-Up* in die *OLE-Studie* übergangen, wird im vorliegenden Dossier für die Datenanalyse der *RCP* das *Safety Follow-Up* nicht berücksichtigt.

Die *Unerwünschten Ereignisse* wurden durch den Studienteilnehmer berichtet oder während der Studienvisiten durch den Prüfarzt abgefragt. Anschließend wurden die *Unerwünschten Ereignisse* durch den Prüfarzt kodiert und im eCRF dokumentiert.

Bei der 26-wöchigen *RCP* der PRINCE-Studie, die zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Pegcetacoplan herangezogen wird, handelt es sich um eine randomisierte (2:1), zweiarmige, aktiv-kontrollierte Studienphase. Studienteilnehmer des Kontrollarms hatten bei Auftreten der im Studienprotokoll definierten, objektiven Parameter, die Möglichkeit, zu einer Pegcetacoplan-Behandlung zu wechseln (*Escape*).

Die Analysen zu den *Unerwünschten Ereignissen* wurden innerhalb der Safety-Population durchgeführt. Die Safety-Population umfasst alle Studienteilnehmer, des Pegcetacoplan-Arms, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Pegcetacoplan) erhielten sowie alle Teilnehmer, die auf den Kontrollarm randomisiert wurden. Unerwünschte Ereignisse, die bei Teilnehmern des Kontrollarms nach dem erlaubten Wechsel zum Pegcetacoplan-Arm (*Escape-Patienten*) auftraten, wurden in den vergleichenden Analysen der *Unerwünschten Ereignisse* nicht berücksichtigt. Alle Studienteilnehmer erhielten nach Randomisierung mindestens eine Dosis der ihnen zugewiesenen Studienmedikation. Somit waren alle Teilnehmer der ITT-Population in der Safety-Population enthalten. Das ITT-Prinzip wurde für den Endpunkt somit adäquat umgesetzt. Da es aufgrund des erlaubten Wechsels aus dem Kontrollarm zum Pegcetacoplan-Arm (*Escape*) zu unterschiedlichen Expositionszeiten in den beiden Behandlungsarmen kam, erfolgte die Analyse mittels EAIR, um den Einfluss der unterschiedlichen Expositionszeiten auf die Rate der unerwünschten Ereignisse zu berücksichtigen. Mit Verwendung der EAIR wurde ein adäquates statistisches Verfahren angewandt, um möglichen verzerrenden Aspekten in den Analysen des Endpunkts zu begegnen.

Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse werden Analysen der *Unerwünschten Ereignisse* zur gesamten Studiendauer durchgeführt, d. h. für die Zeit der *RCP* (inkl. *Safety Follow-Up* für Teilnehmer, die die Studie vor Woche 26 beendeten) plus *post-RCP*. Die *post-RCP* ergab sich durch die COVID-19-Pandemie bedingten Verzögerungen beim Übergang von der PRINCE-Studie in die *OLE-Studie* und wurde *post hoc* eingeführt. Während dieser Studienperiode erhielten die Studienteilnehmer weiterhin die vorangegangene Studienmedikation (Pegcetacoplan oder SoC). Die Sensitivitätsanalysen umfassen die Zeit von der ersten Verabreichung der zugewiesenen Studienmedikation bis zur letzten Visite innerhalb der Studie (max. bis Woche 62) und basieren auf der Safety-Population. Die Bewertung erfolgt ebenfalls mittels EAIR.

Supportiv erfolgt für die Kohorte der Studienteilnehmer, die auf den Kontrollarm randomisiert wurden und nach dem Wechsel zum Pegcetacoplan-Arm (*Escape-Patienten*) mindestens eine Dosis Pegcetacoplan erhielten (*Safety-Escape Population*), eine deskriptive, einarmige Darstellung der *Unerwünschten Ereignisse*.

Ein Abgleich des Studienprotokolls mit dem Studienbericht, dem SAP, den statistischen Nachberechnungen, den Einträgen in Datenbanken zu klinischen Studien und den Veröffentlichungen zur PRINCE-Studie, ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung [6-16]. Im Studienbericht sind der Patientenfluss und die Methodik transparent und nachvollziehbar dargestellt.

Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Ungeachtet dessen ist das Verzerrungspotenzial für die verschiedenen Endpunkte der *Unerwünschten Ereignisse* unterschiedlich, was der fehlenden Verblindung bei subjektiver Erhebung der Endpunkte geschuldet ist. Für *Jegliche UE, Milde und Moderate UE* und für *UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten*, kann eine Beeinflussung durch die fehlende Verblindung nicht ausgeschlossen werden. Für die *Schweren UE, SUE, UE, die zum Tod führten, UE von besonderem Interesse, Anzahl an Durchbruchhämolyse, Anzahl an thrombotischen und kardiovaskulären Ereignissen* sowie *Anzahl an Patienten mit Hospitalisierungen* kann aufgrund des Vorliegens definierter Regeln bzw. objektiver Kriterien eine Beeinflussung durch die fehlende Verblindung ausgeschlossen werden.

In der Gesamtschau ergab sich demzufolge für die PRINCE-Studie für die Endpunkte *Jegliche UE und UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten* infolge der fehlenden Verblindung ein hohes Verzerrungspotenzial und für die Endpunkte *Schwere UE, SUE, UE, die zum Tod führten, UE von besonderem Interesse, Durchbruchhämolyse, Anzahl an thrombotischen und kardiovaskulären Ereignissen* sowie *Anzahl an Patienten mit Hospitalisierungen* ein niedriges Verzerrungspotenzial.

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

**4.3.1.3.1.1 Gesamtraten der UE - RCT***RCP*

Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten der UE* aus *RCT* mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| PRINCE<br>(APL2-308)                                     | Peg<br>N <sup>a</sup> = 35<br>EY = 17,3 |                   | SoC<br>N <sup>a</sup> = 18<br>EY = 5,4 |                   | Peg vs. SoC<br>Rate Ratio [95 %-KI];<br>p-Wert <sup>d</sup> |
|--|---|-------------------|--|-------------------|---|
|  | n <sup>b</sup>                          | EAIR <sup>c</sup> | n <sup>b</sup>                         | EAIR <sup>c</sup> |   |
| <i>Jegliche UE</i>                                       | 28                                      | 1,62              | 12                                     | 2,24              | 0,73 [0,37; 1,43];<br>0,3525                                |
| <i>Milde UE</i>  | 27                                      | 1,56              | 8                                      | 1,49              | 1,05 [0,48; 2,31];<br>0,9045                                |
| <i>Moderate UE</i>                                       | 14                                      | 0,81              | 5                                      | 0,93              | 0,87 [0,31; 2,42];<br>0,7904                                |
| <i>Schwere UE</i>  | 3                                       | 0,17              | 2                                      | 0,37              | 0,47 [0,08; 2,79];<br>0,4035                                |
| <i>SUE</i>   | 3                                       | 0,17              | 3                                      | 0,56              | 0,31 [0,06; 1,54];<br>0,1525                                |
| <i>UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten</i> | 0                                       | 0,00              | 0                                      | 0,00              | NE [NE; NE];<br>NE  |
| <i>UE, die zum Tod führten</i>                           | 0                                       | 0,00              | 1                                      | 0,19              | NE [NE; NE];<br>NE  |

a: Gesamtzahl der Patienten.  
b: Anzahl der Patienten mit Ereignissen.  
c: Expositionsbereinigte Inzidenzrate (jährliche Rate).  
d: Rate Ratio inkl. KI, p-Wert aus einem negativen binomialen Regressionsmodell.  
Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].  
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Zum Datenschnitt vom 05.08.2021 zeigte sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamtraten der UE* bei einer Expositionsdauer von 17,3 Jahren im Pegcetacoplan-Arm und von 5,4 Jahren im Kontrollarm während der 26-wöchigen *RCP* für *Jegliche UE* im Pegcetacoplan 28 Ereignisse (EAIR: 1,62) und im Kontrollarm 12 Ereignisse (EAIR: 2,24) (Rate Ratio = 0,73 [0,37; 1,43]; p = 0,3525), für *Milde UE* im Pegcetacoplan-Arm 27 Ereignisse (EAIR: 1,56) und im Kontrollarm acht Ereignisse (EAIR: 1,49) (Rate Ratio = 1,05 [0,48; 2,31]; p = 0,9045), für *Moderate UE* im Pegcetacoplan-Arm 14 Ereignisse (EAIR: 0,81) und im Kontrollarm fünf Ereignisse (EAIR: 0,93) (Rate Ratio = 0,87 [0,31; 2,42]; p = 0,7904), für *Schwere UE* im Pegcetacoplan-Arm drei Ereignisse (EAIR: 0,17) und im Kontrollarm zwei Ereignisse (EAIR: 0,37) (Rate Ratio = 0,47 [0,08; 2,79]; p = 0,4035) sowie für *SUE* im Pegcetacoplan-Arm drei Ereignisse (EAIR: 0,17) und im Kontrollarm drei Ereignisse (EAIR: 0,56) (Rate Ratio = 0,31 [0,06; 1,54]; p = 0,1525) (Tabelle 4-61).

Im Pegcetacoplan-Arm gab es zum Datenschnitt vom 05.08.2021 keine *UE*, die zum *Tod führten*, während dies im Kontrollarm bei einem Studienteilnehmer der Fall war (EAIR: 0,19) (Tabelle 4-61). Dieser Todesfall trat aufgrund eines *schweren Atemwegsversagens* und *septischen Schocks* auf. Dieses Ereignis stand jedoch nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation [8, 9].

In keinem der beiden Behandlungsarme traten während der 26-wöchigen *RCP* Ereignisse auf, die zum *Abbruch der Studienmedikation führten* (Tabelle 4-61).

Das Sicherheitsprofil von Pegcetacoplan ist somit mit dem der ausschließlich supportiven Therapien des Kontrollarms vergleichbar bzw. für *schwere UE* und *SUE* sogar numerisch überlegen.

#### Gesamtstudiendauer

Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten der UE* aus *RCT* mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| PRINCE<br>(APL2-308)                                     | Peg<br>N <sup>a</sup> = 35<br>EY = 23,5 |                   | SoC<br>N <sup>a</sup> = 18<br>EY = 5,4 |                   | Peg vs. SoC<br>Rate Ratio [95 %-KI];<br>p-Wert <sup>d</sup> |
|--|---|-------------------|--|-------------------|---|
|  | n <sup>b</sup>                          | EAIR <sup>c</sup> | n <sup>b</sup>                         | EAIR <sup>c</sup> |   |
| <i>Jegliche UE</i>                                       | 29                                      | 1,23              | 12                                     | 2,20              | 0,56 [0,29; 1,10];<br>0,0904                                |
| <i>Milde UE</i>  | 27                                      | 1,15              | 8                                      | 1,47              | 0,78 [0,35; 1,72];<br>0,5390                                |
| <i>Moderate UE</i>                                       | 18                                      | 0,76              | 5                                      | 0,92              | 0,83 [0,31; 2,24];<br>0,7177                                |
| <i>Schwere UE</i>  | 4                                       | 0,17              | 2                                      | 0,37              | 0,46 [0,08; 2,53];<br>0,3736                                |
| <i>SUE</i>   | 4                                       | 0,17              | 3                                      | 0,55              | 0,31 [0,07; 1,38];<br>0,1236                                |
| <i>UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten</i> | 0                                       | 0,00              | 0                                      | 0,00              | NE [NE; NE];<br>NE  |
| <i>UE, die zum Tod führten</i>                           | 1                                       | 0,04              | 1                                      | 0,18              | 0,23 [0,01; 3,70];<br>0,3007                                |

a: Gesamtzahl der Patienten.  
b: Anzahl der Patienten mit Ereignissen.  
c: Expositionsbereinigte Inzidenzrate (jährliche Rate).  
d: Rate Ratio inkl. KI, p-Wert aus einem negativen binomialen Regressionsmodell.  
Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].  
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Zum Datenschnitt vom 05.08.2021 zeigte sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamtraten der UE* bei einer Expositionsdauer von 23,5 Jahren im Pegcetacoplan-Arm und von 5,4 Jahren im Kontrollarm während der Gesamtstudiendauer für *Jegliche UE* im Pegcetacoplan 29 Ereignisse (EAIR: 1,23) und im Kontrollarm 12 Ereignisse (EAIR: 2,20) (Rate Ratio = 0,56 [0,29; 1,10]; p = 0,0904) für *Milde UE* im Pegcetacoplan-Arm 27 Ereignisse (EAIR: 1,15) und im Kontrollarm acht Ereignisse (EAIR: 1,47) (Rate Ratio = 0,78 [0,35; 1,72]; p = 0,5390), für *Moderate UE* im Pegcetacoplan-Arm 18 Ereignisse (EAIR: 0,76) und im Kontrollarm fünf Ereignisse (EAIR: 0,92) (Rate Ratio = 0,83 [0,31; 2,24]; p = 0,7177), für *Schwere UE* im Pegcetacoplan-Arm vier Ereignisse (EAIR: 0,17) und im Kontrollarm zwei Ereignisse (EAIR: 0,37) (Rate Ratio = 0,46 [0,08; 2,53]; p = 0,3736) sowie für *SUE* im Pegcetacoplan-Arm vier Ereignisse (EAIR: 0,17) und im Kontrollarm drei Ereignisse (EAIR: 0,55) (Rate Ratio = 0,31 [0,07; 1,38]; p = 0,1236) (Tabelle 4-62).

In keinem der Behandlungsarme traten während der Gesamtstudiendauer zum Datenschnitt vom 05.08.2021 Ereignisse auf, die zum Abbruch der Studienmedikation führten (Tabelle 4-62).

Sowohl im Pegcetacoplan-Arm (EAIR: 0,04) als auch im Kontrollarm (EAIR: 0,18) traten zum Datenschnitt vom 05.08.2021 bei einem Studienteilnehmer *UE, die zum Tod führten*, auf (Rate Ratio = 0,23 [0,01; 3,70]; p = 0,3007) (Tabelle 4-62). Während der 26-wöchigen *RCP* trat im Kontrollarm ein Todesfall aufgrund eines *schweren Atemwegsversagens* und *septischen Schocks* auf. Ein Studienteilnehmer des Pegcetacoplan-Arms verweigerte auf eigene Entscheidung die Fortsetzung der Studientherapie während der *RCP*. Dieser Studienteilnehmer verstarb im Anschluss an die *RCP* nach einer Hospitalisierung an einem *septischen Schock*. Dieses Ereignis wurde im Rahmen des *Safety Follow-Ups* berichtet. Beide Todesfälle standen nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation [8, 9].

Das Sicherheitsprofil von Pegcetacoplan ist somit mit dem der ausschließlich supportiven Therapien des Kontrollarms vergleichbar bzw. für *schwere UE* und *SUE* sogar numerisch überlegen.

#### *Escape-Patienten*

Die Ergebnisse zu den *Gesamtraten der UE* für die *Escape-Patienten* nach einem Wechsel auf den Pegcetacoplan-Arm sind in Anhang 4-G dargestellt.



**4.3.1.3.1.3.2 Gesamtraten ohne krankheitsbezogene UE - RCT***RCP*

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten ohne krankheitsbezogene UE* aus *RCT* mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| PRINCE<br>(APL2-308) | Peg<br>N <sup>a</sup> = 35<br>EY = 17,3 |                   | SoC<br>N <sup>a</sup> = 18<br>EY = 5,4 |                   | Peg vs. SoC<br>Rate Ratio [95 %-KI];<br>p-Wert <sup>d</sup> |
|----------------------|---|-------------------|--|-------------------|---|
|                      | n <sup>b</sup>                          | EAIR <sup>c</sup> | n <sup>b</sup>                         | EAIR <sup>c</sup> |   |
| <i>Jegliche UE</i>   | 28                                      | 1,62              | 9                                      | 1,68              | 0,97 [0,46; 2,05];<br>0,9312                                |
| <i>Schwere UE</i>    | 0                                       | 0,00              | 1                                      | 0,19              | NE [NE; NE];<br>NE  |
| <i>SUE</i>           | 1                                       | 0,06              | 2                                      | 0,37              | 0,16 [0,01; 1,71];<br>0,1286                                |

a: Gesamtzahl der Patienten.  
b: Anzahl der Patienten mit Ereignissen.  
c: Expositionsbereinigte Inzidenzrate (jährliche Rate).  
d: Rate Ratio inkl. KI, p-Wert aus einem negativen binomialen Regressionsmodell.  
Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].  
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Zum Datenschnitt vom 05.08.2021 zeigte sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamtraten ohne krankheitsbezogene UE* bei einer Expositionsdauer von 17,3 Jahren im Pegcetacoplan-Arm und von 5,4 Jahren im Kontrollarm während der 26-wöchigen *RCP* für *Jegliche UE* im Pegcetacoplan-Arm 28 Ereignisse (EAIR: 1,62) und im Kontrollarm neun Ereignisse (EAIR: 1,68) (Rate Ratio = 0,97 [0,46; 2,05]; p = 0,9312). Im Pegcetacoplan-Arm trat bei keinem Studienteilnehmer ein *Schweres UE* auf, während dies im Kontrollarm bei einem Studienteilnehmer der Fall war (EAIR: 0,19) (Rate Ratio = NE [NE; NE]; p = NE). Ein *SUE* wurde für einen Studienteilnehmer des Pegcetacoplan-Arms (EAIR: 0,06) und für zwei Studienteilnehmer des Kontrollarms (EAIR: 0,37) (Rate Ratio = 0,16 [0,01; 1,71]; p = 0,1286) berichtet (Tabelle 4-63).

Das Sicherheitsprofil von Pegcetacoplan ist somit mit dem der ausschließlich supportiven Therapien des Kontrollarms vergleichbar.

*Gesamtstudiendauer*Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten ohne krankheitsbezogene UE* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| PRINCE<br>(APL2-308) | Peg<br>N <sup>a</sup> = 35<br>EY = 23,5 |                   | SoC<br>N <sup>a</sup> = 18<br>EY = 5,4 |                   | Peg vs. SoC<br>Rate Ratio [95 %-KI];<br>p-Wert <sup>d</sup> |
|----------------------|---|-------------------|--|-------------------|---|
|                      | n <sup>b</sup>                          | EAIR <sup>c</sup> | n <sup>b</sup>                         | EAIR <sup>c</sup> |   |
| <i>Jegliche UE</i>   | 28                                      | 1,19              | 9                                      | 1,65              | 0,72 [0,34; 1,53];<br>0,3910                                |
| <i>Schwere UE</i>    | 1                                       | 0,04              | 2                                      | 0,37              | 0,12 [0,01; 1,28];<br>0,0782                                |
| <i>SUE</i>           | 2                                       | 0,08              | 2                                      | 0,37              | 0,23 [0,03; 1,64];<br>0,1433                                |

a: Gesamtzahl der Patienten.  
b: Anzahl der Patienten mit Ereignissen.  
c: Expositionsbereinigte Inzidenzrate (jährliche Rate).  
d: Rate Ratio inkl. KI, p-Wert aus einem negativen binomialen Regressionsmodell.  
Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].  
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Zum Datenschnitt vom 05.08.2021 zeigte sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamtraten ohne krankheitsbezogene UE* bei einer Expositionsdauer von 23,5 Jahren im Pegcetacoplan-Arm und von 5,4 Jahren im Kontrollarm für die Gesamtstudiendauer für *Jegliche UE* im Pegcetacoplan-Arm 28 Ereignisse (EAIR: 1,19) und im Kontrollarm neun Ereignisse (EAIR: 1,65) (Rate Ratio = 0,72 [0,34; 1,53]; p = 0,3910). Ein *Schweres UE* wurde für einen Studienteilnehmer des Pegcetacoplan-Arms (EAIR: 0,04) und für zwei Studienteilnehmer des Kontrollarms (EAIR: 0,37) berichtet (Rate Ratio = 0,12 [0,01; 1,28]; p = 0,0782). Von einem *SUE* waren sowohl zwei Studienteilnehmer im Pegcetacoplan-Arm (EAIR: 0,08) als auch im Kontrollarm (EAIR: 0,37) betroffen (Rate Ratio = 0,23 [0,03; 1,64]; p = 0,1433) (Tabelle 4-64).

Das Sicherheitsprofil von Pegcetacoplan ist somit mit dem der ausschließlich supportiven Therapien des Kontrollarms vergleichbar.

*Escape-Patienten*

Die Ergebnisse zu den *Gesamtraten ohne krankheitsbezogene UE* für die *Escape-Patienten* nach einem Wechsel auf den Pegcetacoplan-Arm sind in Anhang 4-G dargestellt.

**4.3.1.3.1.3.3 Detaildarstellung der UE nach SOC und PT – RCT****Jegliche UE nach SOC und PT mit einer Inzidenz  $\geq 10$  % in mindestens einem Studienarm****RCP**Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt *Jegliche UE* – *Detaildarstellung der UE nach SOC und PT* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| PRINCE<br>(APL2-308)  | Peg<br>N <sup>a</sup> = 35<br>EY = 17,3 |                   | SoC<br>N <sup>a</sup> = 18<br>EY = 5,4 |                   | Peg vs. SoC<br>Rate Ratio [95 %-KI];<br>p-Wert <sup>d</sup> |
|---|---|-------------------|--|-------------------|---|
|   | n <sup>b</sup>                          | EAIR <sup>c</sup> | n <sup>b</sup>                         | EAIR <sup>c</sup> |   |
| <b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>                       |   |                   |  |                   |   |
| <i>Jegliche UE</i>  | 4                                       | 0,23              | 3                                      | 0,56              | 0,41 [0,09; 1,85];<br>0,2490                                |
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>                            |   |                   |  |                   |   |
| <i>Jegliche UE</i>  | 6                                       | 0,35              | 2                                      | 0,37              | 0,93 [0,19; 4,62];<br>0,9322                                |
| <b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>       |   |                   |  |                   |   |
| <i>Jegliche UE</i>  | 15                                      | 0,87              | 1                                      | 0,19              | 4,66 [0,62; 35,31];<br>0,1359                               |
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>                            |   |                   |  |                   |   |
| <i>Jegliche UE</i>  | 8                                       | 0,46              | 5                                      | 0,93              | 0,50 [0,16; 1,52];<br>0,2208                                |
| <i>Infektion der oberen Atemwege</i>                                      | 1                                       | 0,06              | 2                                      | 0,37              | 0,16 [0,01; 1,71];<br>0,1286                                |
| <b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b> |   |                   |  |                   |   |
| <i>Jegliche UE</i>  | 4                                       | 0,23              | 1                                      | 0,19              | 1,24 [0,14; 11,13];<br>0,8453                               |
| <b>Untersuchungen</b>   |   |                   |  |                   |   |
| <i>Jegliche UE</i>  | 6                                       | 0,35              | 0                                      | 0,00              | NE [NE; NE];<br>NE  |
| <b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>                              |   |                   |  |                   |   |
| <i>Jegliche UE</i>  | 9                                       | 0,52              | 3                                      | 0,56              | 0,93 [0,25; 3,45];<br>0,9170                                |
| <i>Hypokaliämie</i>   | 4                                       | 0,23              | 2                                      | 0,37              | 0,62 [0,11; 3,40];<br>0,5834                                |
| <b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>             |   |                   |  |                   |   |
| <i>Jegliche UE</i>  | 9                                       | 0,52              | 1                                      | 0,19              | 2,80 [0,35; 22,09];<br>0,3289                               |

| PRINCE<br>(APL2-308)  | Peg<br>N <sup>a</sup> = 35<br>EY = 17,3 |                   | SoC<br>N <sup>a</sup> = 18<br>EY = 5,4 |                   | Peg vs. SoC<br>Rate Ratio [95 %-KI];<br>p-Wert <sup>d</sup> |
|---|---|-------------------|--|-------------------|---|
|   | n <sup>b</sup>                          | EAIR <sup>c</sup> | n <sup>b</sup>                         | EAIR <sup>c</sup> |   |
| <b>Erkrankungen des Nervensystems</b>   |   |                   |  |                   |   |
| Jegliche UE   | 6                                       | 0,35              | 0                                      | 0,00              | NE [NE; NE];<br>NE  |
| Schwindelgefühl   | 4                                       | 0,23              | 0                                      | 0,00              | NE [NE; NE];<br>NE  |
| <b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>   |   |                   |  |                   |   |
| Jegliche UE   | 5                                       | 0,29              | 3                                      | 0,56              | 0,52 [0,12; 2,17];<br>0,3681                                |
| <b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>   |   |                   |  |                   |   |
| Jegliche UE   | 9                                       | 0,52              | 0                                      | 0,00              | NE [NE; NE];<br>NE  |
| a: Gesamtzahl der Patienten.<br>b: Anzahl der Patienten mit Ereignissen.<br>c: Expositionsbereinigte Inzidenzrate (jährliche Rate).<br>d: Rate Ratio inkl. KI, p-Wert aus einem negativen binomialen Regressionsmodell.<br>Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].<br>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |   |                   |  |                   |   |

Zum Datenschnitt vom 05.08.2021 traten während der 26-wöchigen RCP in den *Jeglichen UE nach SOC und PT mit einer Inzidenz  $\geq 10\%$  in mindestens einem Studienarm* keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf (Tabelle 4-65).

#### Gesamtstudiendauer

Ebenfalls traten während der Gesamtstudiendauer in den *Jeglichen UE nach SOC und PT mit einer Inzidenz  $\geq 10\%$  in mindestens einem Studienarm* keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf. Die Ergebnisse zur Gesamtstudiendauer sind in Anhang 4-G dargestellt.

#### Escape-Patienten

Die Ergebnisse zu den *Jeglichen UE nach SOC und PT mit einer Inzidenz  $\geq 10\%$  in mindestens einem Studienarm* für die *Escape-Patienten* nach einem Wechsel auf den Pegcetacoplan-Arm sind in Anhang 4-G dargestellt.

**Schwere UE nach SOC und PT mit einer Inzidenz  $\geq 5\%$  in mindestens einem Studienarm****RCP**

Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt *Schwere UE* – *Detailldarstellung der UE nach SOC und PT* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| PRINCE<br>(APL2-308)  | Peg<br>N <sup>a</sup> = 35<br>EY = 17,3 |                   | SoC<br>N <sup>a</sup> = 18<br>EY = 5,4 |                   | Peg vs. SoC<br>Rate Ratio [95 %-KI];<br>p-Wert <sup>d</sup> |
|---|---|-------------------|--|-------------------|---|
|   | n <sup>b</sup>                          | EAIR <sup>c</sup> | n <sup>b</sup>                         | EAIR <sup>c</sup> |   |
| <b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>   |   |                   |  |                   |   |
| <i>Jegliche UE</i>  | 2                                       | 0,12              | 2                                      | 0,37              | 0,31 [0,04; 2,21];<br>0,2428                                |
| <i>Anämie</i>   | 0                                       | 0,00              | 1                                      | 0,19              | NE [NE; NE];<br>NE  |
| <i>Thrombozytopenie</i>   | 0                                       | 0,00              | 1                                      | 0,19              | NE [NE; NE];<br>NE  |
| <b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>  |   |                   |  |                   |   |
| <i>Jegliche UE</i>  | 0                                       | 0,00              | 1                                      | 0,19              | NE [NE; NE];<br>NE  |
| <i>Hypokaliämie</i>   | 0                                       | 0,00              | 1                                      | 0,19              | NE [NE; NE];<br>NE  |
| a: Gesamtzahl der Patienten.<br>b: Anzahl der Patienten mit Ereignissen.<br>c: Expositionsbereinigte Inzidenzrate (jährliche Rate).<br>d: Rate Ratio inkl. KI, p-Wert aus einem negativen binomialen Regressionsmodell.<br>Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].<br>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |   |                   |  |                   |   |

Zum Datenschnitt vom 05.08.2021 traten während der 26-wöchigen RCP in den *Schweren UE nach SOC und PT mit einer Inzidenz  $\geq 5\%$  in mindestens einem Studienarm* keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf (Tabelle 4-66).

**Gesamtstudiendauer**

Ebenfalls traten während der Gesamtstudiendauer in den *Schweren UE nach SOC und PT mit einer Inzidenz  $\geq 5\%$  in mindestens einem Studienarm* keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf. Die Ergebnisse zur Gesamtstudiendauer sind in Anhang 4-G dargestellt.

**Escape-Patienten**

Die Ergebnisse zu den *Schweren UE nach SOC und PT mit einer Inzidenz  $\geq 5\%$  in mindestens einem Studienarm* für die *Escape-Patienten* nach einem Wechsel auf den Pegcetacoplan-Arm sind in Anhang 4-G dargestellt.

***SUE nach SOC und PT mit einer Inzidenz  $\geq 5\%$  in mindestens einem Studienarm******RCP***

Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt *SUE* – *Detailldarstellung der UE nach SOC und PT* aus *RCT* mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| PRINCE<br>(APL2-308)  | Peg<br>N <sup>a</sup> = 35<br>EY = 17,3 |                   | SoC<br>N <sup>a</sup> = 18<br>EY = 5,4 |                   | Peg vs. SoC<br>Rate Ratio [95 %-KI];<br>p-Wert <sup>d</sup> |
|---|---|-------------------|--|-------------------|---|
|   | n <sup>b</sup>                          | EAIR <sup>c</sup> | n <sup>b</sup>                         | EAIR <sup>c</sup> |   |
| <b><i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i></b>  |   |                   |  |                   |   |
| <i>Jegliche UE</i>  | 2                                       | 0,12              | 2                                      | 0,37              | 0,31 [0,04; 2,21];<br>0,2428                                |
| <i>Knochenmarksversagen</i>   | 0                                       | 0,00              | 1                                      | 0,19              | NE [NE; NE];<br>NE  |
| <i>Thrombozytopenie</i>   | 0                                       | 0,00              | 1                                      | 0,19              | NE [NE; NE];<br>NE  |
| <b><i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i></b>   |   |                   |  |                   |   |
| <i>Jegliche UE</i>  | 0                                       | 0,00              | 1                                      | 0,19              | NE [NE; NE];<br>NE  |
| <i>Pneumocystis jirovecii-<br/>Pneumonie</i>  | 0                                       | 0,00              | 1                                      | 0,19              | NE [NE; NE];<br>NE  |
| <b><i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i></b>   |   |                   |  |                   |   |
| <i>Jegliche UE</i>  | 0                                       | 0,00              | 1                                      | 0,19              | NE [NE; NE];<br>NE  |
| <i>Metabolische Azidose</i>   | 0                                       | 0,00              | 1                                      | 0,19              | NE [NE; NE];<br>NE  |
| a: Gesamtzahl der Patienten.<br>b: Anzahl der Patienten mit Ereignissen.<br>c: Expositionsbereinigte Inzidenzrate (jährliche Rate).<br>d: Rate Ratio inkl. KI, p-Wert aus einem negativen binomialen Regressionsmodell.<br>Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].<br>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |   |                   |  |                   |   |

Zum Datenschnitt vom 05.08.2021 traten während der 26-wöchigen *RCP* in den *SUE nach SOC und PT mit einer Inzidenz  $\geq 5\%$  in mindestens einem Studienarm* keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf (Tabelle 4-67).

***Gesamtstudiendauer***

Ebenfalls traten während der Gesamtstudiendauer in den *SUE nach SOC und PT mit einer Inzidenz  $\geq 5\%$  in mindestens einem Studienarm* keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf. Die Ergebnisse zur Gesamtstudiendauer sind in Anhang 4-G dargestellt.

*Escape-Patienten*

Die Ergebnisse zu den *SUE nach SOC und PT mit einer Inzidenz  $\geq 5\%$  in mindestens einem Studienarm* für die *Escape-Patienten* nach einem Wechsel auf den Pegcetacoplan-Arm sind in Anhang 4-G dargestellt.

***UE die zum Abbruch der Studienmedikation führten nach SOC und PT****RCP*

Zum Datenschnitt vom 05.08.2021 zeigten sich keine UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten (Tabelle 4-61). Entsprechend kann für die Analyse des Endpunktes *UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten nach SOC und PT*, während der 26-wöchigen *RCP* kein Ereignis berichtet werden.

*Gesamtstudiendauer*

Zum Datenschnitt vom 05.08.2021 zeigten sich keine UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten (Tabelle 4-62). Entsprechend kann für die Analyse des Endpunktes *UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten nach SOC und PT*, während der gesamten Studiendauer kein Ereignis berichtet werden.

*Escape-Patienten*

Die Ergebnisse zu den *UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten nach SOC und PT* für die *Escape-Patienten* nach einem Wechsel auf den Pegcetacoplan-Arm sind in Anhang 4-G dargestellt.

***UE, die zum Tod führten – Detaildarstellung der UE nach SOC und PT****RCP*

Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt *UE, die zum Tod führten – Detaildarstellung der UE nach SOC und PT* aus *RCT* mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| PRINCE<br>(APL2-308)  | Peg<br>N <sup>a</sup> = 35<br>EY = 17,3 |                   | SoC<br>N <sup>a</sup> = 18<br>EY = 5,4 |                   |
|---|---|-------------------|--|-------------------|
|   | n <sup>b</sup>                          | EAIR <sup>c</sup> | n <sup>b</sup>                         | EAIR <sup>c</sup> |
| <b><i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i></b>  |   |                   |  |                   |
| <i>Jegliche UE</i>  | 0                                       | 0,00              | 1                                      | 0,19              |
| <i>Thrombozytopenie</i>   | 0                                       | 0,00              | 1                                      | 0,19              |
| a: Gesamtzahl der Patienten.<br>b: Anzahl der Patienten mit Ereignissen.<br>c: Expositionsbereinigte Inzidenzrate (jährliche Rate).<br>d: Rate Ratio inkl. KI, p-Wert aus einem negativen binomialen Regressionsmodell.<br>Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].<br>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |   |                   |  |                   |

Zum Datenschnitt vom 05.08.2021 trat bei einem Patienten, der auf den Kontrollarm randomisiert wurde, ein Ereignis (EAIR: 0,19) während der *RCP* auf, das später zum Tod des Patienten führte. Der Patient brach aufgrund der *Thrombozytopenie* die *RCP* ab und entwickelte während der *Follow-Up Phase* weitere UE, die ebenfalls zu seinem Tod führten (u. a. ein *schweres Atemwegsversagen* und einen *septischen Schock*). Diese werden bei der Auswertung der Gesamtstudiendauer berücksichtigt (Anhang 4-G). Dieser Todesfall stand nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation [8, 9]. Für Patienten, die in der *RCP* auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, trat kein UE, das zum Tod führte, (EAIR: 0,00) auf (Tabelle 4-68).

#### *Gesamtstudiendauer*

Neben dem oben beschriebenen Patienten des Kontrollarms, der während der *RCP* eine *Thrombozytopenie* und während der *Follow-Up Phase* weitere UE entwickelte, an deren Kombination er schlussendlich verstarb, brach ein Studienteilnehmer des Pegcetacoplan-Arms während der *RCP* auf eigene Entscheidung die weitere Behandlung mit der Studienmedikation ab. Dieser Studienteilnehmer verstarb im Anschluss an die *RCP* im *Safety Follow-Up* aufgrund eines *septischen Schocks*. Beide Todesfälle standen nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation [8, 9]. Die Ergebnisse zur Gesamtstudiendauer sind in Anhang 4-G dargestellt.

#### *Escape-Patienten*

Die Ergebnisse zur Darstellung der *Escape-Patienten* nach einem Wechsel auf den Pegcetacoplan-Arm sind in Anhang 4-G dargestellt.



**4.3.1.3.1.3.4 UE von besonderem Interesse – RCT*****UE von besonderem Interesse – Infektionen und parasitäre Erkrankungen******RCP***

Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse – UE von besonderem Interesse – Infektionen und parasitäre Erkrankungen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| <b>PRINCE<br/>(APL2-308)</b> | <b>Peg<br/>N<sup>a</sup> = 35<br/>EY = 17,3</b> |                         | <b>SoC<br/>N<sup>a</sup> = 18<br/>EY = 5,4</b> |                         | <b>Peg vs. SoC<br/>Rate Ratio [95 %-KI];<br/>p-Wert<sup>d</sup></b> |
|------------------------------|---|-------------------------|--|-------------------------|---|
|                              | <b>n<sup>b</sup></b>                            | <b>EAIR<sup>c</sup></b> | <b>n<sup>b</sup></b>                           | <b>EAIR<sup>c</sup></b> |   |
| <i>Jegliche UE</i>           | 8   | 0,46                    | 5  | 0,93                    | 0,50 [0,16; 1,52];<br>0,2208  |
| <i>Milde UE</i>              | 6   | 0,35                    | 3  | 0,56                    | 0,62 [0,16; 2,49];<br>0,5018  |
| <i>Moderate UE</i>           | 3   | 0,17                    | 2  | 0,37                    | 0,47 [0,08; 2,79];<br>0,4035  |
| <i>Schwere UE</i>            | 0   | 0,00                    | 0  | 0,00                    | NE [NE; NE]<br>NE   |
| <i>SUE</i>                   | 0   | 0,00                    | 1  | 0,19                    | NE [NE; NE];<br>NE  |

a: Gesamtzahl der Patienten.  
b: Anzahl der Patienten mit Ereignissen.  
c: Expositionsbereinigte Inzidenzrate (jährliche Rate).  
d: Rate Ratio inkl. KI, p-Wert aus einem negativen binomialen Regressionsmodell.  
Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].  
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Zum Datenschnitt vom 05.08.2021 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Infektionen und parasitäre Erkrankungen* bei einer Expositionsdauer von 17,3 Jahren im Pegcetacoplan-Arm und von 5,4 Jahren im Kontrollarm während der 26-wöchigen RCP keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. (Tabelle 4-69). Die meisten *Infektionen und parasitären Erkrankungen* waren als *mild bis moderat* eingestuft.

***Gesamtstudiendauer***

Auch zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Infektionen und parasitäre Erkrankungen* für die Gesamtstudiendauer keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Die Ergebnisse zur Gesamtstudiendauer sind in Anhang 4-G dargestellt.

***Escape-Patienten***

Die Ergebnisse zur Darstellung der *Escape-Patienten* nach einem Wechsel auf den Pegcetacoplan-Arm sind in Anhang 4-G dargestellt.

***UE von besonderem Interesse – Reaktion an der Injektionsstelle******RCP***

Tabelle 4-70: Ergebnisse für *Unerwünschte Ereignisse – UE von besonderem Interesse – Reaktion an der Injektionsstelle* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| <b>PRINCE<br/>(APL2-308)</b> | <b>Peg<sup>a</sup><br/>N<sup>b</sup> = 35<br/>EY = 17,3</b> |                                   |
|------------------------------|---|-----------------------------------|
|                              | <b>n<sup>c</sup></b>  | <b>EAIR<sup>d</sup> [95 %-KI]</b> |
| <i>Jegliche UE</i>           | 11  | 0,64 [0,35; 1,15]                 |
| <i>Milde UE</i>              | 11  | 0,64 [0,35; 1,15]                 |
| <i>Moderate UE</i>           | 0   | 0,00 [0,00; 0,00]                 |
| <i>Schwere UE</i>            | 0   | 0,00 [0,00; 0,00]                 |
| <i>SUE</i>                   | 0   | 0,00 [0,00; 0,00]                 |

a: Aufgrund der Applikation nur einarmige Darstellung für den Pegcetacoplan-Arm  
b: Gesamtzahl der Patienten.  
c: Anzahl der Patienten mit Ereignissen.  
d: Expositionsbereinigte Inzidenzrate (jährliche Rate) inkl. KI.  
Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].  
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Zum Datenschnitt vom 05.08.2021 zeigte sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE von besonderem Interesse – Reaktionen an der Injektionsstelle* bei einer Expositionsdauer von 17,3 Jahren während der 26-wöchigen RCP im Pegcetacoplan-Arm 11 Ereignisse (EAIR: 0,637). Alle Ereignisse waren vom Schweregrad *Mild* (Tabelle 4-70).

***Gesamtstudiendauer***

Zum Datenschnitt vom 05.08.2021 zeigte sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche UE von besonderem Interesse – Reaktionen an der Injektionsstelle* für die Gesamtstudiendauer bei einer Expositionsdauer von 23,5 Jahren für Patienten des Pegcetacoplan-Arms 13 Ereignisse (EAIR: 0,552). Alle Ereignisse waren vom Schweregrad *Mild* (EAIR: 0,552). Die Ergebnisse zur Gesamtstudiendauer sind in Anhang 4-G dargestellt.

***Escape-Patienten***

Die Ergebnisse zur Darstellung der *Escape-Patienten* nach einem Wechsel auf den Pegcetacoplan-Arm sind in Anhang 4-G dargestellt.

**UE von besonderem Interesse – Hypersensitivität****RCP**

Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – UE von besonderem Interesse – Hypersensitivität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| PRINCE<br>(APL2-308) | Peg<br>N <sup>a</sup> = 35<br>EY = 17,3 |                   | SoC<br>N <sup>a</sup> = 18<br>EY = 5,4 |                   | Peg vs. SoC<br>Rate Ratio [95 %-KI];<br>p-Wert <sup>d</sup> |
|----------------------|---|-------------------|--|-------------------|---|
|                      | n <sup>b</sup>                          | EAIR <sup>c</sup> | n <sup>b</sup>                         | EAIR <sup>c</sup> |   |
| <i>Jegliche UE</i>   | 8                                       | 0,46              | 1                                      | 0,19              | 2,49 [0,31; 19,89];<br>0,3902                               |
| <i>Milde UE</i>      | 7                                       | 0,41              | 1                                      | 0,19              | 2,18 [0,27; 17,69];<br>0,4669                               |
| <i>Moderate UE</i>   | 1                                       | 0,06              | 0                                      | 0,00              | NE [NE; NE];<br>NE  |
| <i>Schwere UE</i>    | 0                                       | 0,00              | 0                                      | 0,00              | NE [NE; NE]<br>NE   |
| <i>SUE</i>           | 0                                       | 0,00              | 0                                      | 0,00              | NE [NE; NE]<br>NE   |

a: Gesamtzahl der Patienten.  
b: Anzahl der Patienten mit Ereignissen.  
c: Expositionsbereinigte Inzidenzrate (jährliche Rate).  
d: Rate Ratio inkl. KI, p-Wert aus einem negativen binomialen Regressionsmodell.  
Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].  
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Zum Datenschnitt vom 05.08.2021 zeigten sich bei der Analyse der Endpunktes UE von besonderem Interesse – Hypersensitivität während der 26-wöchigen RCP keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-71).

**Gesamtstudiendauer**

Ebenfalls zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Hypersensitivität* für die Gesamtstudiendauer keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Die Ergebnisse zur Gesamtstudiendauer sind in Anhang 4-G dargestellt.

**Escape-Patienten**

Die Ergebnisse zur Darstellung der *Escape*-Patienten nach einem Wechsel auf den Pegcetacoplan-Arm sind in Anhang 4-G dargestellt.

**4.3.1.3.1.3.5 Weitere UE - RCT*****Anzahl an thrombotischen und kardiovaskulären Ereignissen******RCP***

Zum Datenschnitt vom 05.08.2021 zeigte sich bei den Analysen des Endpunktes *Anzahl an thrombotischen und kardiovaskulären Ereignissen* zu Woche 26 in keinem der beiden Behandlungsarme ein Ereignis [8].

***Gesamtstudiendauer***

Auch zeigte sich bei den Analysen der Endpunkte *Anzahl an thrombotischen und kardiovaskulären Ereignissen* für die Gesamtstudiendauer in keinem der Behandlungsarme ein Ereignis [8].

***Escape-Patienten***

Die Ergebnisse zur Darstellung der *Escape-Patienten* nach einem Wechsel auf den Pegcetacoplan-Arm sind in Anhang 4-G dargestellt.

***Anzahl an Patienten mit Hospitalisierungen******RCP***

Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse – Anzahl an Patienten mit Hospitalisierungen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| PRINCE<br>(APL2-308) | Peg<br>N <sup>a</sup> = 35<br>EY = 17,3 |                   | SoC<br>N <sup>a</sup> = 18<br>EY = 5,4 |                   | Peg vs. SoC<br>Rate Ratio [95 %-KI];<br>p-Wert <sup>d</sup> |
|----------------------|---|-------------------|--|-------------------|---|
|                      | n <sup>b</sup>                          | EAIR <sup>c</sup> | n <sup>b</sup>                         | EAIR <sup>c</sup> |   |
| <i>Woche 26</i>      | 2                                       | 0,12              | 2                                      | 0,37              | 0,31 [0,04; 2,21];<br>0,2428                                |

a: Gesamtzahl der Patienten.  
b: Anzahl der Patienten mit Ereignissen.  
c: Expositionsbereinigte Inzidenzrate (jährliche Rate).  
d: Rate Ratio inkl. KI, p-Wert aus einem negativen binomialen Regressionsmodell.  
Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].  
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Zum Datenschnitt vom 05.08.2021 zeigte sich bei der Analyse des Endpunktes *Anzahl an Patienten mit Hospitalisierungen* zu Woche 26 kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-72).

***Gesamtstudiendauer***

Ebenfalls zeigte sich bei der Analyse des Endpunktes *Anzahl an Patienten mit Hospitalisierungen* für die Gesamtstudiendauer kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die Ergebnisse zur Gesamtstudiendauer sind in Anhang 4-G dargestellt.

*Escape-Patienten*

Die Ergebnisse zur Darstellung der *Escape*-Patienten nach einem Wechsel auf den Pegcetacoplan-Arm sind in Anhang 4-G dargestellt.

***Anzahl an Durchbruchhämolyse****RCP*

Zum Datenschnitt vom 05.08.2021 zeigte sich bei der Analyse des Endpunktes *Anzahl an Durchbruchhämolyse* zu Woche 26 in keinem der beiden Behandlungsarme ein Ereignis [8].

*Gesamtstudiendauer*

Auch zeigte sich bei der Analyse des Endpunktes *Anzahl an Durchbruchhämolyse* für die Gesamtstudiendauer in keinem der beiden Behandlungsarme ein Ereignis [8, 9].

*Escape-Patienten*

Die Ergebnisse zur Darstellung der *Escape*-Patienten nach einem Wechsel auf den Pegcetacoplan-Arm sind in Anhang 4-G dargestellt.

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

Der Bewertung liegt nur eine RCT (PRINCE-Studie) zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar. Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

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

#### 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.<sup>20</sup>

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmotifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

---

<sup>16</sup> unbesetzt

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

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

Tabelle 4-73: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

| Endpunkt  | Alter   | Geschlecht              | Transfusionen <sup>a</sup> | Region                            |
|---|---|-------------------------|----------------------------|-----------------------------------|
| PRINCE<br>(APL2-308)  | (< 60 Jahre,<br>≥ 60 Jahre)   | (weiblich,<br>männlich) | (< 4, ≥ 4)                 | (Asien/Pazifik,<br>Lateinamerika) |
| <b>Mortalität</b>   |   |                         |                            |                                   |
| Mortalität <sup>b</sup>   | Todesfälle wurden in der PRINCE-Studie im Rahmen der Sicherheitsanalysen erhoben. |                         |                            |                                   |
| <b>Morbidität</b>   |   |                         |                            |                                   |
| <b>Hämoglobinwert-assoziierte Endpunkte</b>   |   |                         |                            |                                   |
| Stabilisierung des Hb-Wertes  | ● <sup>c</sup>  | ●                       | ●                          | ○                                 |
| Veränderung des Hb-Wertes   | ○   | ○                       | ○                          | ○                                 |
| Hb-Ansprechen   | ○   | ○                       | ○                          | ○                                 |
| <b>LDH-Wert-assoziierte Endpunkte</b>   |   |                         |                            |                                   |
| Veränderung des LDH-Wertes  | ● <sup>c</sup>  | ●                       | ●                          | ○                                 |
| <b>Retikulozytenzahl-assoziierte Endpunkte</b>  |   |                         |                            |                                   |
| Veränderung der Retikulozytenzahl   | ○   | ○                       | ○                          | ○                                 |
| <b>Transfusionsfreiheit</b>   |   |                         |                            |                                   |
| Zeit bis zur ersten Transfusion   | ○   | ○                       | ○                          | ○                                 |
| <b>FACIT-Fatigue-Skala</b>  |   |                         |                            |                                   |
| Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores  | ○   | ○                       | ○                          | ○                                 |
| Zeit bis zur Verbesserung/<br>Verschlechterung des FACIT-Fatigue-Scores um eine MCID von ≥ 8 Punkten                | ○   | ○                       | ○                          | ○                                 |
| <b>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</b>  |   |                         |                            |                                   |
| Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores  | ○   | ○                       | ○                          | ○                                 |
| Zeit bis zur Verbesserung/<br>Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores um eine MCID von ≥ 10 Punkten | ○   | ○                       | ○                          | ○                                 |

| <b>Endpunkt</b>  | <b>Alter</b>                | <b>Geschlecht</b>       | <b>Transfusionen<sup>a</sup></b> | <b>Region</b>                     |
|--|-----------------------------|-------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| PRINCE<br>(APL2-308)   | (< 60 Jahre,<br>≥ 60 Jahre) | (weiblich,<br>männlich) | (< 4, ≥ 4)                       | (Asien/Pazifik,<br>Lateinamerika) |
| <b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>  |                             |                         |                                  |                                   |
| <b>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen</b>  |                             |                         |                                  |                                   |
| Veränderung des<br>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner<br>Gesundheitszustand und<br>Funktionsskalen Scores   | ○                           | ○                       | ○                                | ○                                 |
| Zeit bis zur Verbesserung/<br>Verschlechterung des<br>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner<br>Gesundheitszustand und<br>Funktionsskalen Scores um eine<br>MCID von ≥ 10 Punkten   | ○                           | ○                       | ○                                | ○                                 |
| <b>LASA-Skala</b>  |                             |                         |                                  |                                   |
| Veränderung des LASA-Scores  | ○                           | ○                       | ○                                | ○                                 |
| Zeit bis zur Verbesserung/<br>Verschlechterung des<br>LASA-Scores um ≥ 15 % der<br>Skalenspannweite<br>(Gesamtscore: ≥ 45 Punkte,<br>Subskalen: ≥ 15 Punkte)   | ○                           | ○                       | ○                                | ○                                 |
| <b>Sicherheit</b>  |                             |                         |                                  |                                   |
| Gesamtraten für UE   | ○                           | ○                       | ○                                | ○                                 |
| Gesamtraten für UE ohne<br>krankheitsbezogene Ereignisse   | ○                           | ○                       | ○                                | ○                                 |
| UE nach SOC und PT   | ○                           | ○                       | ○                                | ○                                 |
| UE von besonderem Interesse  | ○                           | ○                       | ○                                | ○                                 |
| Weitere UE   | ○                           | ○                       | ○                                | ○                                 |
| <p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse.</p> <p>a: Die Subgruppenanalyse zu Transfusionen dient der Erfassung der Krankheitsschwere in der Indikation PNH. Es handelt sich dabei um die Transfusionen innerhalb von 12 Monaten vor dem Screening (&lt; 4; ≥ 4).</p> <p>b: Todesfälle wurden in der PRINCE-Studie im Rahmen der Sicherheitsanalysen erhoben und werden im vorliegenden Dossier in der Nutzendimension <i>Sicherheit</i> dargestellt.</p> <p>c: Für die Subgruppe <i>Alter</i> waren a priori die Trennpunkte &lt; 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre in den Studienunterlagen definiert. Da aufgrund der geringen Anzahl an über 65-Jährigen in der Studie diese Subgruppenanalyse gemäß den Anforderungen des IQWiG-Methodenpapiers 7.0 nicht hätte durchgeführt werden müssen, wurden für das Dossier <i>post hoc</i> abweichende Trennpunkte definiert.</p> <p>Quelle: Statistischer Analyseplan [7], Nachberechnungsdokument 2023 [9].</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |                             |                         |                                  |                                   |



Zur Untersuchung, ob mögliche Effekte die Wirksamkeit und Sicherheit von Pegcetacoplan beeinflussen könnten, wurden Subgruppenanalysen durchgeführt.

Die in der Verfo geforderten Subgruppenanalysen zu Geschlecht, Alter, Zentrums- und Ländereffekte (hier: Region) sowie Krankheitsschwere bzw. -stadium (hier: Transfusionen) wurden durchgeführt. Entsprechend der in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen Methodik, finden sich nachfolgend die Ergebnisse der durchgeführten Subgruppenanalysen auf Basis des Datenschnittes vom 05.08.2021 für alle patientenrelevanten Endpunkte der RCP, die zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Pegcetacoplan herangezogen werden. Eine Subgruppenanalyse wurde nur durchgeführt, wenn gemäß IQWiG-Methodenpapier 7.0 eine Subgruppe mindestens zehn Patienten umfasst und bei binären Daten mindestens zehn Ereignisse in einer Subgruppe aufgetreten sind [17].

Die p-Interaktionswerte wurden bezüglich folgender Subgruppenkategorien dargestellt:

- Alter (< 60 Jahre vs. ≥ 60 Jahre)
- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- Transfusionen (< 4 Transfusionen vs. ≥ 4 Transfusionen)
- Region (Asien/Pazifik vs. Lateinamerika)

Interaktionsterme waren nicht berechenbar, wenn in einem Behandlungsarm in allen Kategorien keine Ereignisse auftraten. Dies ist in den Tabellen als NE gekennzeichnet.

In der nachfolgenden Tabelle 4-74 ist eine Übersicht der berechneten p-Interaktionsterme der Subgruppenanalysen zu den patientenrelevanten Endpunkten der PRINCE-Studie dargestellt, die für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen werden.

*Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-74 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Interaktionsterme.*

Tabelle 4-74: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Nutzendimensionen *Mortalität*, *Morbidität*, *Gesundheitsbezogene Lebensqualität* und *Sicherheit* für die PRINCE-Studie und Effektmodifikator

| <b>Endpunkt</b><br>PRINCE<br>(APL2-308)  | <b>Alter</b><br>( $< 60$ Jahre vs.<br>$\geq 60$ Jahre)                            | <b>Geschlecht</b><br>(weiblich vs.<br>männlich) | <b>Region</b><br>(Asien/Pazifik vs.<br>Lateinamerika) | <b>Trans-fusionen<sup>a</sup></b><br>( $< 4$ Transfusionen vs.<br>$\geq 4$ Transfusionen) |
|--|---|---|---|---|
| <b>Mortalität</b>  |   |   |   |   |
| Mortalität <sup>b</sup>  | Todesfälle wurden in der PRINCE-Studie im Rahmen der Sicherheitsanalysen erhoben. |   |   |   |
| <b>Morbidität</b>  |   |   |   |   |
| <b>Hämoglobinwert-assoziierte Endpunkte</b>  |   |   |   |   |
| <i>Stabilisierung des Hb-Wertes</i>  | NE  | NE  | NE  | NE  |
| <i>Veränderung des Hb-Wertes</i>   | 0,7750  | 0,7850  | 0,8277  | 0,7400  |
| <i>Hb-Ansprechen</i>   | NE  | NE  | NE  | NE  |
| <b>LDH-Wert-assoziierte Endpunkte</b>  |   |   |   |   |
| <i>Veränderung des LDH-Wertes</i>  | 0,9936  | 0,3844  | 0,7906  | 0,1908  |
| <b>Retikulozytenzahl-assoziierte Endpunkte</b>   |   |   |   |   |
| <i>Veränderung der Retikulozytenzahl</i>   | 0,6134  | 0,5329  | 0,5686  | 0,8928  |
| <b>Transfusionsfreiheit</b>  |   |   |   |   |
| <i>Zeit bis zur ersten Transfusion</i>   | NE  | NE <sup>c</sup>                                 | NE  | NE  |
| <b>FACIT-Fatigue-Skala</b>   |   |   |   |   |
| <i>Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores</i>  | 0,8129  | 0,7447  | 0,1232  | 0,7573  |
| <i>Zeit bis zur Verbesserung des FACIT-Fatigue-Scores um eine MCID von <math>\geq 8</math> Punkten</i>     | NE  | 0,4854  | NE  | 0,9338  |
| <i>Zeit bis zur Verschlechterung des FACIT-Fatigue-Scores um eine MCID von <math>\geq 8</math> Punkten</i> | NE  | NE  | NE  | NE <sup>c</sup>   |

| <b>Endpunkt</b><br>PRINCE<br>(APL2-308)   | <b>Alter</b><br>( $< 60$ Jahre vs.<br>$\geq 60$ Jahre) | <b>Geschlecht</b><br>(weiblich vs.<br>männlich) | <b>Region</b><br>(Asien/Pazifik vs.<br>Lateinamerika) | <b>Transfusionen<sup>a</sup></b><br>( $< 4$ Transfusionen vs.<br>$\geq 4$ Transfusionen) |
|---|--|---|---|--|
| <b>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</b>  |  |   |   |  |
| <i>Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores</i>   |  |   |   |  |
| Schmerz   | 0,6604   | 0,1766  | 0,7480  | 0,6766   |
| Fatigue   | 0,6761   | 0,9235  | 0,2207  | 0,5425   |
| Übelkeit und Erbrechen  | 0,8545   | 0,2055  | 0,0728  | 0,5001   |
| Dyspnoe   | 0,7463   | 0,5205  | 0,8986  | 0,5790   |
| Insomnie  | 0,8231   | 0,8986  | 0,7048  | 0,4375   |
| Appetitlosigkeit  | 0,7086   | 0,2722  | 0,7892  | 0,5293   |
| Obstipation   | 0,7668   | 0,0861  | 0,1043  | 0,8514   |
| Diarrhö   | 0,7569   | 0,7018  | 0,7123  | 0,2623   |
| Finanzielle Belastung   | 0,1128   | 0,9087  | 0,0702  | 0,7431   |
| <i>Zeit bis zur Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores um eine MCID von <math>\geq 10</math> Punkten</i>     |  |   |   |  |
| Schmerz   | 0,0764   | 0,5502  | 0,8329  | 0,2009   |
| Fatigue   | 0,6168   | 0,4793  | 0,1726  | 0,8993   |
| Übelkeit und Erbrechen  | NE <sup>c</sup>  | NE <sup>c</sup>                                 | NE <sup>c</sup>                                       | NE <sup>c</sup>  |
| Dyspnoe   | NE   | NE <sup>c</sup>                                 | NE <sup>c</sup>                                       | NE <sup>c</sup>  |
| Insomnie  | NE   | 0,3492  | NE  | 0,8716   |
| Appetitlosigkeit  | NE   | NE <sup>c</sup>                                 | NE <sup>c</sup>                                       | NE <sup>c</sup>  |
| Obstipation   | NE   | NE <sup>c</sup>                                 | NE <sup>c</sup>                                       | NE <sup>c</sup>  |
| Diarrhö   | NE   | NE <sup>c</sup>                                 | NE <sup>c</sup>                                       | NE <sup>c</sup>  |
| Finanzielle Belastung   | 0,9667   | 0,2942  | NE  | 0,2450   |
| <i>Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores um eine MCID von <math>\geq 10</math> Punkten</i> |  |   |   |  |
| Schmerz   | 0,7461   | 0,3658  | 0,1916  | 0,2581   |
| Fatigue   | 0,5393   | NE  | 0,2435  | NE <sup>c</sup>  |
| Übelkeit und Erbrechen  | 0,8153   | 0,2869  | NE  | NE <sup>c</sup>  |
| Dyspnoe   | NE   | NE <sup>c</sup>                                 | NE  | NE <sup>c</sup>  |
| Insomnie  | 0,4406   | NE  | 0,2675  | 0,5545   |
| Appetitlosigkeit  | 0,6279   | 0,6276  | NE  | 0,4178   |
| Obstipation   | NE   | NE <sup>c</sup>                                 | 0,1895  | NE <sup>c</sup>  |
| Diarrhö   | NE   | NE <sup>c</sup>                                 | NE  | NE <sup>c</sup>  |
| Finanzielle Belastung   | NE <sup>c</sup>  | NE <sup>c</sup>                                 | NE <sup>c</sup>                                       | NE <sup>c</sup>  |

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

| <b>Endpunkt</b><br>PRINCE<br>(APL2-308)  | <b>Alter</b><br>( $< 60$ Jahre vs.<br>$\geq 60$ Jahre) | <b>Geschlecht</b><br>(weiblich vs.<br>männlich) | <b>Region</b><br>(Asien/Pazifik vs.<br>Lateinamerika) | <b>Transfusionen<sup>a</sup></b><br>( $< 4$ Transfusionen vs.<br>$\geq 4$ Transfusionen) |
|--|--|---|---|--|
| <b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>  |  |   |   |  |
| <b>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen</b>  |  |   |   |  |
| <i>Veränderung des EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Scores</i>   |  |   |   |  |
| <i>Allgemeiner Gesundheitszustand</i>  | 0,5592   | 0,2574  | 0,5703  | 0,5034   |
| <i>Physische Funktion</i>  | 0,3798   | 0,9309  | 0,6005  | 0,2422   |
| <i>Rollenfunktion</i>  | 0,1925   | 0,3249  | 0,1893  | 0,3722   |
| <i>Emotionale Funktion</i>   | 0,5144   | 0,8854  | 0,0988  | 0,4229   |
| <i>Kognitive Funktion</i>  | 0,8896   | 0,4880  | 0,6849  | 0,5653   |
| <i>Soziale Funktion</i>  | 0,4385   | 0,3617  | 0,4364  | 0,5403   |
| <i>Zeit bis zur Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Scores um eine MCID von <math>\geq 10</math> Punkten</i>     |  |   |   |  |
| <i>Allgemeiner Gesundheitszustand</i>  | 0,5704   | 0,1522  | NE  | 0,2414   |
| <i>Physische Funktion</i>  | NE   | 0,7299  | NE  | 0,8215   |
| <i>Rollenfunktion</i>  | NE   | 0,9632  | NE  | 0,4186   |
| <i>Emotionale Funktion</i>   | NE   | 0,2405  | NE  | 0,2917   |
| <i>Kognitive Funktion</i>  | NE   | 0,6705  | NE  | NE   |
| <i>Soziale Funktion</i>  | 0,8799   | 0,3845  | 0,8102  | 0,7125   |
| <i>Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Scores um eine MCID von <math>\geq 10</math> Punkten</i> |  |   |   |  |
| <i>Allgemeiner Gesundheitszustand</i>  | 0,3506   | NE <sup>c</sup>                                 | NE  | NE <sup>c</sup>  |
| <i>Physische Funktion</i>  | NE <sup>c</sup>  | NE <sup>c</sup>                                 | NE  | NE <sup>c</sup>  |
| <i>Rollenfunktion</i>  | 0,6875   | 0,8743  | NE  | 0,2066   |
| <i>Emotionale Funktion</i>   | NE <sup>c</sup>  | NE <sup>c</sup>                                 | NE <sup>c</sup>                                       | NE <sup>c</sup>  |
| <i>Kognitive Funktion</i>  | NE   | 0,4714  | NE  | 0,0876   |
| <i>Soziale Funktion</i>  | NE <sup>c</sup>  | NE  | NE  | NE <sup>c</sup>  |
| <b>LASA-Skala</b>  |  |   |   |  |
| <i>Veränderung des LASA-Scores</i>   |  |   |   |  |
| <i>Gesamtscore</i>   | 0,3256   | 0,1583  | 0,2170  | 0,5329   |
| <i>Aktivitätslevel</i>   | 0,3831   | 0,1409  | 0,0507  | 0,3936   |
| <i>Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen</i>   | 0,2474   | 0,0636  | 0,2211  | 0,5537   |
| <i>Generelle Lebensqualität</i>  | 0,2890   | 0,3132  | 0,5694  | 0,7353   |

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

| <b>Endpunkt</b><br>PRINCE<br>(APL2-308)  | <b>Alter</b><br>( $< 60$ Jahre vs.<br>$\geq 60$ Jahre) | <b>Geschlecht</b><br>(weiblich vs.<br>männlich) | <b>Region</b><br>(Asien/Pazifik vs.<br>Lateinamerika) | <b>Trans-fusionen<sup>a</sup></b><br>( $< 4$ Transfusionen vs.<br>$\geq 4$ Transfusionen) |
|--|--|---|---|---|
| <i>Zeit bis zur Verbesserung des LASA-Scores um <math>\geq 15</math> % der Skalenspannweite (Gesamtscore: <math>\geq 45</math> Punkte, Subskalen: <math>\geq 15</math> Punkte)</i>     |  |   |   |   |
| <i>Gesamtscore</i>   | NE   | NE  | NE <sup>c</sup>                                       | NE  |
| <i>Aktivitätslevel</i>   | NE   | 0,8525  | NE  | 0,8545  |
| <i>Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen</i>   | NE   | 0,0833  | NE  | 0,5653  |
| <i>Generelle Lebensqualität</i>  | 0,6771   | 0,8242  | 0,3037  | 0,7781  |
| <i>Zeit bis zur Verschlechterung des LASA-Scores um <math>\geq 15</math> % der Skalenspannweite (Gesamtscore: <math>\geq 45</math> Punkte, Subskalen: <math>\geq 15</math> Punkte)</i> |  |   |   |   |
| <i>Gesamtscore</i>   | NE <sup>c</sup>  | NE <sup>c</sup>                                 | NE <sup>c</sup>                                       | NE <sup>c</sup>   |
| <i>Aktivitätslevel</i>   | NE <sup>c</sup>  | NE  | NE  | NE  |
| <i>Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen</i>   | NE <sup>c</sup>  | NE <sup>c</sup>                                 | NE  | NE  |
| <i>Generelle Lebensqualität</i>  | NE <sup>c</sup>  | NE <sup>c</sup>                                 | NE  | NE <sup>c</sup>   |
| <b>Sicherheit</b>  |  |   |   |   |
| <i>Gesamtraten für UE</i>  |  |   |   |   |
| <i>Jegliche UE</i>   | 0,6600   | 0,4939  | 0,1693  | 0,9209  |
| <i>Milde UE</i>  | 0,4842   | 0,3521  | 0,4579  | 0,8577  |
| <i>Moderate UE</i>   | 0,9462   | 0,3481  | 0,2691  | NE  |
| <i>Schwere UE</i>  | NE <sup>c</sup>  | NE <sup>c</sup>                                 | NE <sup>c</sup>                                       | NE <sup>c</sup>   |
| <i>SUE</i>   | NE <sup>c</sup>  | NE <sup>c</sup>                                 | NE <sup>c</sup>                                       | NE <sup>c</sup>   |
| <i>UE, die zum Studienabbruch führten</i>  | NE <sup>c</sup>  | NE <sup>c</sup>                                 | NE <sup>c</sup>                                       | NE <sup>c</sup>   |
| <i>UE, die zum Tod führten</i>   | NE <sup>c</sup>  | NE <sup>c</sup>                                 | NE <sup>c</sup>                                       | NE <sup>c</sup>   |
| <i>Gesamtraten für UE ohne krankheitsbezogene Ereignisse</i>   |  |   |   |   |
| <i>Jegliche UE</i>   | 0,9656   | 0,1762  | NE  | 0,9550  |
| <i>Schwere UE</i>  | NE <sup>c</sup>  | NE <sup>c</sup>                                 | NE <sup>c</sup>                                       | NE <sup>c</sup>   |
| <i>SUE</i>   | NE <sup>c</sup>  | NE <sup>c</sup>                                 | NE <sup>c</sup>                                       | NE <sup>c</sup>   |
| <i>UE nach SOC und PT</i>  |  |   |   |   |
| In der RCP der PRINCE-Studie sind keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich <i>UE nach SOC und PT</i> zwischen den Behandlungsarmen aufgetreten.                          |  |   |   |   |

| <b>Endpunkt</b><br>PRINCE<br>(APL2-308)   | <b>Alter</b><br>( $< 60$ Jahre vs.<br>$\geq 60$ Jahre)   | <b>Geschlecht</b><br>(weiblich vs.<br>männlich) | <b>Region</b><br>(Asien/Pazifik vs.<br>Lateinamerika) | <b>Trans-fusionen<sup>a</sup></b><br>( $< 4$ Transfusionen vs.<br>$\geq 4$ Transfusionen) |
|---|--|---|---|---|
| <i>UE von besonderem Interesse<sup>d</sup></i>  |  |   |   |   |
| <i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>  | 0,8738   | NE <sup>c</sup>                                 | NE <sup>c</sup>                                       | NE <sup>c</sup>   |
| <i>Reaktionen an der Injektionsstelle</i>   | Keine vergleichenden Daten vorhanden.  |   |   |   |
| <i>Hypersensitivität</i>  | NE <sup>c</sup>  | NE <sup>c</sup>                                 | NE <sup>c</sup>                                       | NE <sup>c</sup>   |
| <i>Weitere UE</i>   |  |   |   |   |
| <i>Anzahl an Patienten mit Hospitalisierungen</i>   | NE <sup>c</sup>  | NE <sup>c</sup>                                 | NE <sup>c</sup>                                       | NE <sup>c</sup>   |
| <i>Anzahl an thrombotischen und kardiovaskulären Ereignissen</i>  | Während der RCP traten in beiden Behandlungsarmen keine thrombotischen oder kardiovaskulären Ereignisse auf. |   |   |   |
| <i>Anzahl an Durchbruchhämolyisen</i>   | Während der RCP traten in beiden Behandlungsarmen keine Durchbruchhämolyisen auf.                            |   |   |   |
| <p>a: Die Subgruppenanalyse zu Transfusionen dient der Erfassung der Krankheitsschwere in der Indikation PNH. Es handelt sich dabei um die Transfusionen innerhalb von 12 Monaten vor dem Screening (<math>&lt; 4</math>; <math>\geq 4</math>).</p> <p>b: Todesfälle wurden in der PRINCE-Studie im Rahmen der Sicherheitsanalysen erhoben und werden im vorliegenden Dossier in der Nutzendimension <i>Sicherheit</i> dargestellt.</p> <p>c: NE wurde angegeben, wenn in einer Subgruppe weniger als 10 Ereignisse aufgetreten sind.</p> <p>d: In Abschnitt 4.3.1.3.2 werden die Subgruppenanalysen zu <i>UE von besonderem Interesse</i> jeglichen Schweregrades dargestellt. In Anhang 4-H werden zusätzlich die Subgruppenanalysen zu milden, moderaten, schweren und schwerwiegenden <i>UE von besonderem Interesse</i> präsentiert.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |  |   |   |   |

*Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.*

*Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.*

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

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

Der Bewertung liegt nur eine RCT (PRINCE-Studie) zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar. Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

#### **4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen Zusammenfassung**

Für die Subgruppenanalysen der RCP der PRINCE-Studie traten keine Belege für eine Interaktion bei unterschiedlichen Endpunkten auf. Insgesamt ist daher nicht von Effektunterschieden in einer der aufgeführten Subgruppen auszugehen und der medizinische Zusatznutzen für die Gesamtpopulation der PRINCE-Studie abzuleiten.

**4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT**

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

Tabelle 4-75: Liste der für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien der dazugehörigen Quellen

| Studie  | Verfügbare Quellen   |  |                              |
|---|--|--|------------------------------|
|   | Studienunterlagen  | Studienregistereintrag   | Publikation                  |
| PRINCE<br>(APL2-308)  | Studienprotokoll 2020 [6]<br>Statistischer Analyseplan 2020 [7]<br>Studienbericht 2021 [8]<br>Nachberechnungsdokument 2023 [9] | <u>ClinicalTrials.gov</u><br>NCT04085601 [10]<br><u>EUCTR</u><br>EudraCT-Nr: 2018-004220-11 [11]<br><u>WHO ICTRP</u><br>PER-014-19 [12]<br>2018-004220-11 [14]<br>NCT04085601 [13] | Wong et al.<br>2023 [15, 16] |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |  |  |                              |



## 4.3.2 Weitere Unterlagen

### 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

#### 4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1 zur Verfügung.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-76: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

##### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-77: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| Anzahl Studien | Studie     | Intervention | <Vergleichs-<br>therapie 1> | <Vergleichs-<br>therapie 2> | <Vergleichs-<br>therapie 3> |
|----------------|------------|--------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 1              | <Studie 1> | •            |                             | •                           | •                           |
| 2              | <Studie 2> | •            |                             | •                           |                             |
|                | <Studie 3> | •            |                             | •                           |                             |
| 1              | <Studie 4> |              | •                           | •                           | •                           |
| etc.           | etc.       | etc.         | etc.                        |                             |                             |

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-78: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

| Studie     | Operationalisierung |
|------------|---------------------|
| <Studie 1> |                     |
|            |                     |

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

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

Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-80: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

#### **4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT**

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

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT**

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

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien**

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

#### 4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1 zur Verfügung.**

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-81: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

| Studie     | Zeitliche Parallelität der Gruppen | Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren | Verblindung          |                      | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte |
|------------|------------------------------------|--|----------------------|----------------------|---------------------------------------|-------------------------|
|            |                                    |  | Patient              | Behandelnde Personen |                                       |                         |
| <Studie 1> | <ja / nein / unklar>               | <ja / nein / unklar>   | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar>                  | <ja / nein>             |
|            |                                    |  |                      |                      |                                       |                         |

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-82: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

#### 4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-83: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

| Studie     | Operationalisierung |
|------------|---------------------|
| <Studie 1> |                     |
|            |                     |

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

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

Tabelle 4-84: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

| Studie     | Verblindung<br>Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung<br>des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige<br>Berichterstattung | Keine sonstigen<br>Aspekte |
|------------|--------------------------------|--|--|----------------------------|
| <Studie 1> | <ja / nein / unklar>           | <ja / nein / unklar>                   | <ja / nein / unklar>                     | <ja / nein>                |
|            |                                |  |  |                            |
|            |                                |  |  |                            |

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

#### 4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

#### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

*Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.*

*Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.



#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-85: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

#### 4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-86: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

| Studie     | Operationalisierung |
|------------|---------------------|
| <Studie 1> |                     |
|            |                     |

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen**

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

Nicht zutreffend.

#### 4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

##### 4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

*Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.*

Pegcetacoplan ist zugelassen als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit PNH, die eine hämolytische Anämie haben [1].

Das Ziel des vorliegenden Dossiers mit der Kodierung B ist die Bewertung des medizinischen Zusatznutzes von Pegcetacoplan (Aspaveli®) für erwachsene Patienten mit PNH, die nicht mit einem Komplementinhibitor vorbehandelt sind (im Folgenden als nicht vorbehandelte erwachsene PNH-Patienten, die eine hämolytische Anämie haben, bezeichnet). Im vorliegenden Fall handelt es sich hierbei um eine Indikationserweiterung. Für das Anwendungsgebiet erwachsener Patienten mit PNH, die nach Behandlung mit einem C5-Inhibitor für mindestens drei Monate nach wie vor anämisch sind, erfolgte die Beschlussfassung zur Nutzenbewertung bereits am 15.09.2022 (Vorgangsnummer 2022-04-01-D-770) [2], sodass sich das vorliegende Dossier ausschließlich auf die Indikationserweiterung, d. h. nicht vorbehandelte PNH-Patienten, bezieht.

Pegcetacoplan wurde am 22.05.2017 durch die Europäische Kommission zu einem OD erklärt [3]. Der OD-Status wurde durch das COMP im Rahmen der Zulassung erneut bestätigt [4]. Der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen von Pegcetacoplan für Patienten mit PNH, die eine hämolytische Anämie haben, gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung aufgrund des OD-Status des Arzneimittels als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 2 SGB V) [5]. Entsprechend erfolgt im vorliegenden Dossier lediglich die Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens von Pegcetacoplan in der genannten Indikation auf Basis der pivotalen PRINCE-Studie.

Bei der PRINCE-Studie handelt es sich um eine randomisierte (2:1), multizentrische, zweiarmige, offene, kontrollierte Phase III-Studie mit dem Ziel, die Wirksamkeit und Sicherheit von Pegcetacoplan im Vergleich zu einer Kontrolle aus supportiven Therapiemaßnahmen (SoC ohne Komplementinhibitoren) bei erwachsenen PNH-Patienten, die für mindestens drei Monate vor Studieneinschluss keine Vortherapie mit einem Komplementinhibitor erhalten haben, zu untersuchen. Die Studie umfasst eine bis zu 4-wöchige *Screening-Phase*, gefolgt von einer 26-wöchigen *RCP*. Innerhalb der *RCP* verabreichten sich die Patienten des Pegcetacoplan-Arms selbstständig 1.080 mg Pegcetacoplan s. c. zweimal wöchentlich. Wenn ein Patient einen erhöhten LDH-Wert von mehr als dem Zweifachen der oberen Normgrenze zeigte, konnte eine Dosisescalation erfolgen, bei der ein verkürztes Intervall von Pegcetacoplan alle drei Tage angewendet wurde. Patienten des Kontrollarms führten ihre bislang verschriebene supportive Therapie, gemäß dem jeweiligen lokalen Therapiestandard unter Ausnahme von Komplementinhibitoren, fort. Im Anschluss konnten die Studienteilnehmer an einer separaten *OLE-Studie* (APL2-307) teilnehmen oder schlossen die Studie mit einer *Safety Follow-Up-Phase* (8 Wochen) ab. Für Patienten, die an der *OLE-Studie* teilnahmen, entfiel dabei die *Safety Follow-Up-Phase*. Aufgrund von Verzögerungen bei der Durchführung in Folge der COVID-19-Pandemie, hat sich der 26-wöchigen *RCP* eine *post-RCP* angeschlossen, in der die Studienteilnehmer weiterhin die ihnen zugewiesenen Behandlung (Pegcetacoplan oder SoC) erhielten, während sie darauf warteten in die *OLE-Studie* aufgenommen zu werden.

### **Evidenzstufe und Verzerrungspotenzial**

Bei der PRINCE-Studie handelt es sich um eine Studie der Evidenzstufe Ib „randomisierte Studien“, deren 26-wöchige *RCP* zur Ableitung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Pegcetacoplan herangezogen wird. Die Studie wurde anhand etablierter Standards dargestellt und im Hinblick auf ihre Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität beurteilt.

Das Verzerrungspotenzial wurde anhand der Cochrane-Kriterien beurteilt und aufgrund des offenen Studiendesigns, sowie des hohen Anteils an Teilnehmern mit einer *Escape*-Therapie, die aufgrund einer deutlichen Verschlechterung der erkrankungsbezogenen Anämie unter der SoC in den Pegcetacoplan-Arm wechselten, als potenziell *hoch* verzerrt eingestuft (Anhang 4-F).

### **Vergleichstherapie und Endpunkte**

Die PRINCE-Studie zeigt die Wirksamkeit und Sicherheit von Pegcetacoplan im Vergleich zur SoC bei erwachsenen PNH-Patienten, die zuvor nicht mit einem Komplementinhibitor behandelt wurden.

Für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Pegcetacoplan in der genannten Indikation wird die gesamte Studienpopulation der PRINCE-Studie herangezogen. Die demografischen Charakteristika der Studienteilnehmer der PRINCE-Studie spiegeln die Patientencharakteristika von PNH-Patienten in Deutschland wider. Entsprechend ist eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gegeben (Abschnitt 4.3.1.2.1).

Die Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens von Pegcetacoplan erfolgt auf Basis von Endpunkten der Nutzendimension *Morbidität*, *gesundheitsbezogene Lebensqualität* sowie *Sicherheit*, wobei Todesfälle im Rahmen der Sicherheitsanalysen erhoben und in der Nutzendimension *Sicherheit* dargestellt werden. Die Erhebungs-, Mess- und Bewertungsinstrumente der jeweiligen Endpunkte sind dabei als valide und patientenrelevant einzustufen (Abschnitt 4.2.5.2).

In der Gesamtschau weisen die erbrachten Nachweise zur Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens von Pegcetacoplan, aufgrund der Evidenzstufe, Studienqualität und Validität der Endpunkte der RCP der PRINCE-Studie, eine hohe Validität und Aussagekraft auf.

#### **4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**

*Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.*

*Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.*

*Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):*

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

*Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.*

Basierend auf dem OD-Status gelten der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen von Pegcetacoplan im vorliegenden Anwendungsgebiet als belegt, weshalb im Folgenden allein das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens des Arzneimittels bewertet wird. Die Quantifizierung des Zusatznutzens von Pegcetacoplan erfolgt auf Basis der in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellten Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte aus der RCP der PRINCE-Studie. Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Pegcetacoplan wird auf Basis der RCP für den Datenschnitt vom 05.08.2021 abgeleitet.

Eine Zusammenfassung der bewertungsrelevanten Ergebnisse sowie das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens sind nachfolgend in Tabelle 4-87 dargestellt.

Tabelle 4-87: Zusammenfassung der Ergebnisse der PRINCE-Studie und Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene

| Endpunkt  | Pegcetacoplan vs. SoC<br>Anteile<br>Effektschätzer<br>[95 %-KI]; p-Wert <sup>a, b, c</sup>                                 | Ausmaß des medizinischen<br>Zusatznutzens        |
|---|--|--|
| <b>Mortalität</b>   |  |  |
| Todesfälle wurden in der PRINCE-Studie im Rahmen der Sicherheitsanalysen erhoben. |  |  |
| <b>Morbidität</b>   |  |  |
| <b>Hämoglobinwert-assoziierte Endpunkte</b>                                       |  |  |
| Stabilisierung des Hb-Wertes  | 85,7 % vs. 0 %<br>RR = NE [NE; NE];<br><b>p &lt; 0,0001</b>  | Hinweis auf einen<br>beträchtlichen Zusatznutzen |
| Veränderung des Hb-Wertes   | $\Delta$ LS-Mean = 3,22 g/dl<br>[1,89; 4,55];<br><b>p &lt; 0,0001</b><br>Hedges' g: 1,41 [0,77; 2,19]                      | Hinweis auf einen<br>beträchtlichen Zusatznutzen |
| Hb-Ansprechen   | 71,4 % vs. 5,6 %<br>RR = 12,86 [2,76; 402,63];<br><b>p &lt; 0,0001</b>   | Hinweis auf einen<br>beträchtlichen Zusatznutzen |
| Hb-Wert-Normalisierung  | 45,7 % vs. 0,0 %<br>RR = NE [NE; NE];<br><b>p = 0,0003</b>   | Hinweis auf einen<br>beträchtlichen Zusatznutzen |
| <b>LDH-Wert-assoziierte Endpunkte</b>   |  |  |
| Veränderung des LDH-Wertes  | $\Delta$ LS-Mean = -2.198,57 U/l<br>[-2.884,07; -1.513,07];<br><b>p &lt; 0,0001</b><br>Hedges' g: -2,24 [-3,18; -1,53]     | Hinweis auf einen<br>beträchtlichen Zusatznutzen |
| LDH-Wert-Normalisierung   | 65,7 % vs. 0,0 %<br>RR = NE [NE; NE];<br><b>p &lt; 0,0001</b>  | Hinweis auf einen<br>beträchtlichen Zusatznutzen |
| <b>Retikulozytenzahl-assoziierte Endpunkte</b>                                    |  |  |
| Veränderung der Retikulozytenzahl   | $\Delta$ LS-Mean = -103,42 Zellen/ $\mu$ l<br>[-138,51; -68,32]<br><b>p &lt; 0,0001</b><br>Hedges' g: -2,08 [-3,10; -1,31] | Hinweis auf einen<br>beträchtlichen Zusatznutzen |
| Retikulozytenzahl-Normalisierung  | 60,0 % vs. 5,6 %<br>RR = 10,80 [2,10; 324,59]<br><b>p = 0,0001</b>   | Hinweis auf einen<br>beträchtlichen Zusatznutzen |

| Endpunkt  | Pegcetacoplan vs. SoC<br>Anteile<br>Effektschätzer<br>[95 %-KI]; p-Wert <sup>a, b, c</sup>           | Ausmaß des medizinischen<br>Zusatznutzens        |
|---|--|--|
| <b>Transfusionsfreiheit</b>   |  |  |
| <i>Zeit bis zur ersten Transfusion</i>  | 5,7 % vs. 72,2 %<br>HR = 0,02 [0,00; 0,11];<br><b>p &lt; 0,0001</b>                                  | Hinweis auf einen<br>erheblichen Zusatznutzen    |
| <i>Transfusionsvermeidung</i>   | 91,4 % vs. 5,6 %<br>RR = 16,46 [3,54; 562,48]<br><b>p &lt; 0,0001</b>                                | Hinweis auf einen<br>erheblichen Zusatznutzen    |
| <i>Transfusion oder Verringerung des<br/>Hb-Wertes um <math>\geq 2</math> g/dl</i>  | 11,4 % vs. 100 %<br>RR = 0,11 [0,03; 0,27]<br><b>p &lt; 0,0001</b>                                   | Hinweis auf einen<br>erheblichen Zusatznutzen    |
| <b>FACIT-Fatigue-Skala</b>  |  |  |
| <i>Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores</i>   | $\Delta$ LS-Mean = 8,64<br>[3,67; 13,62]<br><b>p = 0,0012</b><br>Hedges' g: 1,07 [0,41; 1,86]        | Hinweis auf einen<br>beträchtlichen Zusatznutzen |
| <i>Zeit bis zur Verbesserung des FACIT-<br/>Fatigue-Scores um eine MCID von<br/><math>\geq 8</math> Punkten</i>                       | 60,0 % vs. 16,7 %<br>HR = 6,64 [1,54; 28,56];<br><b>p = 0,0110</b>                                   | Hinweis auf einen<br>erheblichen Zusatznutzen    |
| <i>Zeit bis zur Verschlechterung des FACIT-<br/>Fatigue-Scores um eine MCID von<br/><math>\geq 8</math> Punkten</i>                   | 17,1 % vs. 50,0 %<br>HR = 0,15 [0,05; 0,45];<br><b>p = 0,0006</b>                                    | Hinweis auf einen<br>erheblichen Zusatznutzen    |
| <b>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen<sup>d</sup></b>  |  |  |
| <b>Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores<sup>d</sup></b>   |  |  |
| <i>Fatigue</i>  | $\Delta$ LS-Mean = -15,71<br>[-27,59; -3,82]<br><b>p = 0,0111</b><br>Hedges' g: -0,77 [-1,55; -0,09] | Kein klinisch relevanter<br>Unterschied          |
| <i>Dyspnoe</i>  | $\Delta$ LS-Mean = -14,92<br>[-28,21; -1,64]<br><b>p = 0,0288</b><br>Hedges' g: -0,51 [-1,25; 0,17]  | Kein klinisch relevanter<br>Unterschied          |
| <b>Zeit bis zur Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores um eine MCID von<br/><math>\geq 10</math> Punkten<sup>d</sup></b> |  |  |
| <i>Dyspnoe</i>  | 34,3 % vs. 16,7 %<br>HR = 5,35 [1,48; 19,34];<br><b>p = 0,0105</b>                                   | Hinweis auf einen<br>erheblichen Zusatznutzen    |
| <i>Insomnie</i>   | 40,0 % vs. 22,2 %<br>HR = 3,58 [1,16; 11,08];<br><b>p = 0,0270</b>                                   | Hinweis auf einen<br>beträchtlichen Zusatznutzen |
| <i>Finanzielle Belastung</i>  | 65,7 % vs. 27,8 %<br>HR = 2,73 [1,03; 7,25];<br><b>p = 0,0433</b>                                    | Hinweis auf einen geringen<br>Zusatznutzen       |



| Endpunkt  | Pegcetacoplan vs. SoC<br>Anteile<br>Effektschätzer<br>[95 %-KI]; p-Wert <sup>a, b, c</sup>      | Ausmaß des medizinischen<br>Zusatznutzens                    |
|---|---|--|
| <b>Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores um eine MCID von <math>\geq 10</math> Punkten <sup>d</sup></b>                                  |   |  |
| <i>Fatigue</i>  | 22,9 % vs. 50,0 %<br>HR = 0,29 [0,11; 0,76]<br><b>p = 0,0122</b>                                | Hinweis auf einen<br>beträchtlichen Zusatznutzen             |
| <i>Dyspnoe</i>  | 20,0 % vs. 38,9 %<br>HR = 0,25 [0,08; 0,75]<br><b>p = 0,0122</b>                                | Hinweis auf einen<br>beträchtlichen Zusatznutzen             |
| <i>Appetitverlust</i>   | 25,7 % vs. 44,4 %<br>HR = 0,31 [0,12; 0,85]<br><b>p = 0,0229</b>                                | Hinweis auf einen<br>beträchtlichen Zusatznutzen             |
| <b>Gesamtfazit zur Morbidität</b>   |   | <b>Hinweis auf einen<br/>beträchtlichen<br/>Zusatznutzen</b> |
| <b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>   |   |  |
| <b>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen <sup>d</sup></b>  |   |  |
| <b>Veränderung des EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Scores <sup>d</sup></b>   |   |  |
| <i>Allgemeiner Gesundheitszustand</i>   | $\Delta$ LS-Mean = 24,44<br>[12,83; 36,05]<br><b>p = 0,0001</b><br>Hedges' g: 0,95 [0,27; 1,75] | Hinweis auf einen geringen<br>Zusatznutzen                   |
| <i>Physische Funktion</i>   | $\Delta$ LS-Mean = 10,13<br>[0,14; 20,12]<br><b>p = 0,0471</b><br>Hedges' g: 0,68 [0,00; 1,44]  | Kein klinisch relevanter<br>Unterschied                      |
| <i>Rollenfunktion</i>   | $\Delta$ LS-Mean = 16,46<br>[5,41; 27,50]<br><b>p = 0,0046</b><br>Hedges' g: 1,03 [0,34; 1,83]  | Hinweis auf einen<br>beträchtlichen Zusatznutzen             |
| <b>Zeit bis zur Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Scores um eine MCID von <math>\geq 10</math> Punkten <sup>d</sup></b> |   |  |
| <i>Rollenfunktion</i>   | 54,3 % vs. 16,7 %<br>HR = 5,28 [1,54; 18,18]<br><b>p = 0,0083</b>                               | Hinweis auf einen<br>erheblichen Zusatznutzen                |
| <i>Emotionale Funktion</i>  | 54,3 % vs. 22,2 %<br>HR = 4,92 [1,65; 14,66]<br><b>p = 0,0042</b>                               | Hinweis auf einen<br>erheblichen Zusatznutzen                |
| <i>Physische Funktion</i>   | 54,3 % vs. 22,2 %<br>HR = 4,07 [1,37; 12,15]<br><b>p = 0,0117</b>                               | Hinweis auf einen<br>erheblichen Zusatznutzen                |
| <i>Soziale Funktion</i>   | 54,3 % vs. 33,3 %<br>HR = 2,58 [1,00; 6,64]<br><b>p = 0,0490</b>                                | Kein klinisch relevanter<br>Unterschied                      |

| Endpunkt  | Pegcetacoplan vs. SoC<br>Anteile<br>Effektschätzer<br>[95 %-KI]; p-Wert <sup>a, b, c</sup>       | Ausmaß des medizinischen<br>Zusatznutzens        |
|---|--|--|
| <b>Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Scores um eine MCID von <math>\geq 10</math> Punkten <sup>d</sup></b> |  |  |
| Allgemeiner Gesundheitszustand  | 20,0 % vs. 33,3 %<br>HR = 0,30 [0,10; 0,94]<br><b>p = 0,0382</b>                                 | Hinweis auf einen geringen<br>Zusatznutzen       |
| Rollenfunktion  | 20,0 % vs. 61,1 %<br>HR = 0,17 [0,06; 0,45]<br><b>p = 0,0005</b>                                 | Hinweis auf einen<br>erheblichen Zusatznutzen    |
| Kognitive Funktion  | 31,4 % vs. 55,6 %<br>HR = 0,27 [0,11; 0,66]<br><b>p = 0,0043</b>                                 | Hinweis auf einen<br>erheblichen Zusatznutzen    |
| <b>LASA-Skala <sup>d</sup></b>  |  |  |
| <b>Veränderung des LASA-Scores <sup>d</sup></b>   |  |  |
| Gesamtscore   | $\Delta$ LS-Mean = 71,59<br>[34,02; 109,15]<br><b>p = 0,0005</b><br>Hedges' g: 1,12 [0,43; 1,93] | Hinweis auf einen<br>beträchtlichen Zusatznutzen |
| Aktivitätslevel   | $\Delta$ LS-Mean = 26,49<br>[13,46; 39,53]<br><b>p = 0,0002</b><br>Hedges' g: 1,25 [0,56; 2,09]  | Hinweis auf einen<br>erheblichen Zusatznutzen    |
| Fähigkeit alltägliche Aktivitäten<br>durchzuführen  | $\Delta$ LS-Mean = 22,91<br>[9,62; 36,20]<br><b>p = 0,0013</b><br>Hedges' g: 0,85 [0,17; 1,63]   | Kein klinisch relevanter<br>Unterschied          |
| Generelle Lebensqualität  | $\Delta$ LS-Mean = 22,14<br>[9,49; 34,80]<br><b>p = 0,0011</b><br>Hedges' g: 1,02 [0,34; 1,82]   | Hinweis auf einen<br>beträchtlichen Zusatznutzen |
| <b>Zeit bis zur Verbesserung des LASA-Scores um eine MCID von <math>\geq 15</math> % der Skalenspannweite <sup>d,e</sup></b>  |  |  |
| Gesamtscore   | 48,6 % vs. 5,6 %<br>HR = 9,11 [1,19; 69,52]<br><b>p = 0,0331</b>                                 | Hinweis auf einen<br>beträchtlichen Zusatznutzen |
| Aktivitätslevel   | 57,1 % vs. 11,1 %<br>HR = 5,36 [1,24; 23,17]<br><b>p = 0,0245</b>                                | Hinweis auf einen<br>beträchtlichen Zusatznutzen |
| Fähigkeit alltägliche Aktivitäten<br>durchzuführen  | 57,1 % vs. 22,2 %<br>HR = 3,32 [1,12; 9,77]<br><b>p = 0,0298</b>                                 | Hinweis auf einen<br>beträchtlichen Zusatznutzen |

| Endpunkt   | Pegcetacoplan vs. SoC<br>Anteile<br>Effektschätzer<br>[95 %-KI]; p-Wert <sup>a, b, c</sup> | Ausmaß des medizinischen<br>Zusatznutzens            |
|--|--|--|
| <b>Zeit bis zur Verschlechterung des LASA-Scores um eine MCID von <math>\geq 15</math> % der Skalenspannweite <sup>d,e</sup></b> |  |  |
| <i>Gesamtscore</i>   | 11,4 % vs. 33,3 %<br>HR = 0,16 [0,04; 0,58]<br><b>p = 0,0054</b>                           | Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen           |
| <i>Aktivitätslevel</i>   | 17,1 % vs. 33,3 %<br>HR = 0,27 [0,08; 0,85]<br><b>p = 0,0260</b>                           | Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen        |
| <i>Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen</i>   | 20,0 % vs. 33,3 %<br>HR = 0,21 [0,07; 0,67]<br><b>p = 0,0084</b>                           | Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen           |
| <i>Generelle Lebensqualität</i>  | 14,3 % vs. 38,9 %<br>HR = 0,13 [0,04; 0,43]<br><b>p = 0,0009</b>                           | Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen           |
| <b>Gesamtfazit zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität</b>   |  | <b>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</b> |
| <b>Sicherheit</b>  |  |  |
| <b>UE (Gesamtraten)</b>  |  |  |
| Anteil an Patienten mit <i>UE Jeglichen Grades</i>   | RR = 0,73 [0,37; 1,43];<br>p = 0,3525  | Kein statistisch signifikanter Unterschied           |
| Anteil an Patienten mit <i>UE Jeglichen Grades ohne krankheitsbezogene Ereignisse</i>  | RR = 0,97 [0,46; 2,05];<br>p = 0,9312  | Kein statistisch signifikanter Unterschied           |
| Anteil an Patienten mit <i>Milden UE</i>   | RR = 1,05 [0,48; 2,31];<br>p = 0,9045  | Kein statistisch signifikanter Unterschied           |
| Anteil an Patienten mit <i>Moderaten UE</i>  | RR = 0,87 [0,31; 2,42];<br>p = 0,7904  | Kein statistisch signifikanter Unterschied           |
| Anteil an Patienten mit <i>Schweren UE</i>   | RR = 0,47 [0,08; 2,79];<br>p = 0,4035  | Kein statistisch signifikanter Unterschied           |
| Anteil an Patienten mit <i>Schweren UE ohne krankheitsbezogene Ereignisse</i>  | RR = NE [NE; NE];<br>p = NE  | Kein statistisch signifikanter Unterschied           |
| Anteil an Patienten mit <i>SUE</i>   | RR = 0,31 [0,06; 1,54];<br>p = 0,1525  | Kein statistisch signifikanter Unterschied           |
| Anteil an Patienten mit <i>SUE ohne krankheitsbezogene Ereignisse</i>  | RR = 0,16 [0,01; 1,71];<br>p = 0,1286  | Kein statistisch signifikanter Unterschied           |
| Anteil an Patienten mit <i>UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten</i>   | RR = NE [NE; NE];<br>p = NE  | Kein statistisch signifikanter Unterschied           |
| Anteil an Patienten mit <i>UE, die zum Tod führten</i>   | RR = NE [NE; NE];<br>p = NE  | Kein statistisch signifikanter Unterschied           |

| Endpunkt  | Pegcetacoplan vs. SoC<br>Anteile<br>Effektschätzer<br>[95 %-KI]; p-Wert <sup>a, b, c</sup>                          | Ausmaß des medizinischen<br>Zusatznutzens         |
|---|---|---|
| <b>Jegliche UE nach SOC und PT<sup>f</sup></b>  |   |   |
| In der RCP der PRINCE-Studie sind keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich <i>Jeglicher UE nach SOC und PT</i> zwischen den Behandlungsarmen aufgetreten. |   |   |
| <b>Schwere UE nach SOC und PT<sup>f</sup></b>   |   |   |
| In der RCP der PRINCE-Studie sind keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich <i>Schwerer UE nach SOC und PT</i> zwischen den Behandlungsarmen aufgetreten.  |   |   |
| <b>SUE nach SOC und PT<sup>f</sup></b>  |   |   |
| In der RCP der PRINCE-Studie sind keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich <i>SUE nach SOC und PT</i> zwischen den Behandlungsarmen aufgetreten.          |   |   |
| <b>UE von besonderem Interesse<sup>g</sup></b>  |   |   |
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>  |   |   |
| <i>Jegliche UE</i>  | RR = 0,50 [0,16; 1,52];<br>p = 0,2208   | Kein statistisch signifikanter<br>Unterschied     |
| <b>Reaktionen an der Injektionsstelle</b>   |   |   |
| <i>Jegliche UE</i>  | EAIR <sup>h</sup> = 0,64 [0,35; 1,15];<br>p = NA  | NA  |
| <b>Hypersensitivität</b>  |   |   |
| <i>Jegliche UE</i>  | RR = 2,49 [0,31; 19,89];<br>p = 0,3902  | Kein statistisch signifikanter<br>Unterschied     |
| <b>Weitere UE</b>   |   |   |
| <i>Anzahl an thrombotischen und kardiovaskulären Ereignissen</i>  | Während der RCP traten in beiden Behandlungsarmen keine <i>thrombotischen oder kardiovaskulären Ereignisse</i> auf. | Kein statistisch signifikanter<br>Unterschied     |
| <i>Anzahl an Patienten mit Hospitalisierungen</i>   | RR = 0,31 [0,04; 2,21];<br>p = 0,2428   | Kein statistisch signifikanter<br>Unterschied     |
| <i>Anzahl an Durchbruchhämolyisen</i>   | Während der RCP traten in beiden Behandlungsarmen keine <i>Durchbruchhämolyisen</i> auf.                            | Kein statistisch signifikanter<br>Unterschied     |
| <b>Gesamtfazit zur Sicherheit</b>   |   | <b>Kein Zusatznutzen/<br/>oder Schaden belegt</b> |

| Endpunkt  | Pegcetacoplan vs. SoC<br>Anteile<br>Effektschätzer<br>[95 %-KI]; p-Wert <sup>a, b, c</sup> | Ausmaß des medizinischen<br>Zusatznutzens |
|---|--|---|
| <p>Für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens wird die <i>RCP</i> der PRINCE-Studie herangezogen (Datenschnitt 05.08.2021). Analysepopulation: ITT-Population, zensierte Daten (Morbidität und Lebensqualität) bzw. Safety-Population (Sicherheit).</p> <p>a: Das RR (inkl. p-Wert) wurde mittels exaktem Fisher's Test berechnet. Es wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt.</p> <p>b: Der <math>\Delta</math>LS-Mean basiert auf einer ANCOVA. Das Modell enthält feste kategoriale Effekte für die Behandlungsgruppe und Stratifizierungsvariablen (basierend auf der Anzahl an Transfusionen innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening (&lt; 4; <math>\geq</math> 4)), sowie als Kovariate den Wert zu Baseline. Es wurde der LOCF-Ansatz für fehlende oder zensierte Daten verwendet.</p> <p>c: Das HR basiert auf einem stratifizierten Cox Proportional Modell. Das Modell ist stratifiziert nach Behandlungsgruppe und Stratifizierungsvariablen (basierend auf der Anzahl an Transfusionen innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening (&lt; 4; <math>\geq</math> 4)). Das 95 %-KI basiert auf der Methode nach Brookmeyer-Crowley.</p> <p>d: Für die Ableitung des Zusatznutzens werden nur die Skalen des Fragebogens herangezogen, bei denen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet wurde.</p> <p>e: Eine Veränderung um <math>\geq</math> 15 % der Skalenspannweite entspricht <math>\geq</math> 45 Punkte des Gesamtscores und <math>\geq</math> 15 Punkte der Subskalen.</p> <p>f: Für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens werden <i>UE nach SOC und PT</i> herangezogen, bei denen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet wurde.</p> <p>g: Für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens werden die <i>UE von besonderem Interesse</i> nach Schweregrad herangezogen, bei denen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet wurde.</p> <p>h: EAIR ist definiert als die Anzahl der Studienteilnehmer mit Ereignis dividiert durch die Gesamtexpositionszeit (in Jahren) aller Teilnehmer, die unter Risiko für ein Ereignis standen. Da im Kontrollarm keine Injektionen verabreicht wurden, wurde eine einarmige deskriptive Darstellung für diese Analyse gewählt.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |  |   |

## Mortalität

*Todesfälle* wurden in der PRINCE-Studie im Rahmen der Sicherheitsanalysen erhoben und werden im vorliegenden Dossier in der Nutzendimension *Sicherheit* dargestellt.

## Morbidität

### *Therapieansprechen basierend auf Blutparametern*

Um das Ansprechen auf eine medikamentöse Behandlung einer hämatologischen Erkrankung zu bewerten, wird im medizinischen Versorgungsalltag häufig auf Blutwerte als Indikatoren des Therapieansprechens zurückgegriffen, da diese unmittelbar die Effekte der Behandlung widerspiegeln [18, 19].

Gemäß DGHO-Leitlinie wird das Therapieansprechen bei PNH-Patienten anhand der Anzahl notwendiger Transfusionen in Verbindung mit der Betrachtung der folgenden Blutparameter bestimmt: Hb-Wert, LDH-Wert, Retikulozytenzahl [20].

### *Hämoglobinwert-assoziierte Endpunkte*

Patienten mit PNH haben einen erworbenen Gendefekt in den blutbildenden Stammzellen des Knochenmarks, wodurch es zur Hämolyse der Erythrozyten kommt. Eine daraus entstehende Anämie ist ein zentraler Mechanismus, welcher die Mortalität und Morbidität bei PNH-Patienten bedingt [21]. Durch die Hämolyse der Erythrozyten sinkt der Hb-Wert im Serum und gleichzeitig nimmt der Anteil an freiem Hämoglobin stark zu. Ein niedriger Hb-Wert im Serum repräsentiert somit einen entscheidenden biochemischen Marker für das Vorliegen einer Hämolyse [22, 23]. Ein Großteil der PNH-Patienten weist auch unter Behandlung mit einem C5-Inhibitor einen anämischen Hb-Wert (< 12 g/dl) auf [18, 24, 25]. Dies ist zum einen dadurch bedingt, dass die extravasale Hämolyse durch die C5-Inhibitoren nicht gehemmt wird, und zum anderen durch residuelle intravasale Hämolysen, die auch unter C5-Inhibitor Therapie weiterhin stattfinden [21] (vgl. Fazit Morbidität). In der PRINCE-Studie wurde es als *Stabilisierung des Hb-Wertes* gewertet, wenn der Hb-Wert über 26 Wochen nicht um > 1 g/dl absank und das *Hb-Ansprechen* war als Anstieg des Hb-Wertes von Baseline bis Woche 26 um  $\geq 1$  g/dl definiert. Eine *Hb-Wert-Normalisierung* wurde als ein Hb-Wert höher als die untere geschlechtsspezifische Normgrenze<sup>21</sup> zu Woche 26 definiert.

In der RCP der PRINCE-Studie erhöhte sich der Hb-Wert unter Pegcetacoplan um 3,15 g/dl ( $\pm 0,37$  g/dl) auf 12,76 g/dl ( $\pm 2,12$  g/dl). Unter der SoC-Therapie zeigte sich eine minimale Verschlechterung des Hb-Wertes um -0,07 g/dl ( $\pm 0,53$  g/dl) auf 8,84 g/dl ( $\pm 2,36$  g/dl). Insgesamt zeigten 85,7 % der Patienten unter Pegcetacoplan eine Hb-Wert-Stabilisierung und 71,4 % wiesen ein Hb-Ansprechen auf, während unter SoC kein Patient eine Hb-Wert-Stabilisierung und nur ein Patient (5,6 %) ein Hb-Ansprechen erzielte. Für Pegcetacoplan zeigten sich statistisch signifikante Vorteile sowohl für die Hb-Wert-Stabilisierung (Relatives Risiko, RR = NE [NE; NE];  $p < 0,0001$ ) als auch für das Hb-Ansprechen (RR = 12,86 [2,76; 402,63];  $p < 0,0001$ ). Eine Hb-Wert-Normalisierung erreichten 45,7 % im Pegcetacoplan-Arm und kein Patient im Kontrollarm (RR = NE [NE; NE];  $p = 0,0003$ ).

Für die *Escape*-Patienten zeigte sich zudem nach einem Wechsel in den Pegcetacoplan-Arm ebenfalls eine deutliche Verbesserung des Hb-Wertes (Anhang 4-G). Bereits zwei Wochen nach dem Therapiewechsel erreichten die *Escape*-Patienten einen mittleren Anstieg von 1,51 g/dl Hämoglobin. Der Anstieg des Hb-Wertes nach 26 Wochen war vergleichbar mit dem Anstieg bei den auf den Pegcetacoplan-Arm randomisierten Patienten (*Escape*: 3,82 g/dl; Pegcetacoplan: 3,15 g/dl) und hielt bis Woche 46 nach *Escape* an.

Insgesamt stellt insbesondere die Erhöhung des Hb-Wertes, gemessen anhand des Hb-Ansprechens und der Hb-Wert-Normalisierung, durch die Pegcetacoplan-Behandlung eine beträchtliche patientenrelevante Verbesserung der Krankheitslast der PNH dar, da durch die Verringerung der Hämolyse von Erythrozyten dieses klinische Charakteristikum als Ursache der den Patienten belastenden Symptomatik (z. B. Fatigue) behandelt wird.

---

<sup>21</sup> Die untere Normgrenze des Blut-Hb-Wertes liegt bei männlichen Erwachsenen bei 13,6 g/dl und bei weiblichen Erwachsenen bei 12,0 g/dl.

Es ergibt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Pegcetacoplan** gegenüber der Vergleichstherapie für das Hb-Ansprechen und die Hb-Wert-Normalisierung.

#### *LDH-Wert-assoziierte Endpunkte*

LDH ist ein ubiquitär intrazellulär vorhandenes Enzym, das den glykolytischen Prozess bei der Umwandlung von Laktat in Brenztraubensäure unterstützt [26]. Infolge von Zellyse wird LDH freigesetzt und kann somit als unspezifischer Marker für die allgemeine Zellschädigung dienen. Erythrozyten enthalten ebenfalls eine hohe Konzentration an LDH. Beim Abbau der Erythrozyten während der Hämolyse wird der Zellinhalt und damit auch LDH in den Blutkreislauf freigesetzt. Somit können bei intravasalen Hämolysen um bis zu zehnfach erhöhte LDH-Werte im Vergleich zu der oberen Normgrenze (Normbereich: 113 bis 226 U/l) vorliegen [8, 21]. Entsprechend ist der LDH-Wert der ausschlaggebende Indikator für die intravasale Hämolyse bei der PNH [26, 27]. Im Gegensatz dazu ist die extravasale Hämolyse von Erythrozyten nicht mit einer Freisetzung von LDH verbunden. Der LDH-Wert ist damit hilfreich für die Unterscheidung zwischen den Mechanismen der intra- und extravasalen Hämolyse und der ausschlaggebende Indikator für eine aktive Hämolyse [28].

Erhöhte LDH-Werte gehen neben einem erhöhtem Thrombose- und Mortalitätsrisiko auch mit einer erhöhten Prävalenz von Begleitsymptomen, wie Dyspnoe oder Hämoglobinurie einher, die zu schwerwiegenden Komplikationen im Krankheitsverlauf führen können [29].

In der *RCP* der PRINCE-Studie sank der LDH-Wert unter Pegcetacoplan bereits nach nur zwei Behandlungswochen um -1.861,27 U/l ( $\pm 92,36$  U/l) auf 242,22 U/l ( $\pm 109,63$  U/l) und lag damit bereits fast im Normbereich. Nach vier Wochen wurde der Normbereich erreicht ( $150,37 \pm 45,72$  U/l) und verblieb über die restliche Zeit der *RCP* in diesem Bereich. Im Kontrollarm zeigte sich während der 26-wöchigen *RCP* kaum eine Veränderung des LDH-Wertes ( $\Delta$ LS-Mean = -2.198,57 [-2.884,07; -1.513,07];  $p < 0,0001$ ; Hedges'g = -2,24 [-3,18; -1,53]). Insgesamt zeigten 65,7 % der Patienten unter Pegcetacoplan eine LDH-Wert-Normalisierung, während unter SoC kein Patient eine LDH-Wert-Normalisierung erzielte. Für Pegcetacoplan zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil ( $p < 0,0001$ ).

Die Ergebnisse zum LDH-Wert verdeutlichen, dass die Behandlung mit Pegcetacoplan dieses Leitsymptom der PNH beträchtlich verbessert und unterstützen die Ergebnisse zu den Analysen des Hb-Wertes.

Entsprechend ergibt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Pegcetacoplan** gegenüber der Vergleichstherapie für die Veränderung des LDH-Wertes und die LDH-Wert-Normalisierung.

*Retikulozyten-assoziierte Endpunkte*

Neben Veränderungen in den Hb- und LDH-Werten liegen bei einer Hämolyse auch Abnormitäten in der Retikulozytenzahl vor. Retikulozyten sind Vorläuferzellen von Erythrozyten, die im Knochenmark gebildet werden und nach der Reifung ins Blutsystem gelangen. Die Retikulozytenzahl im Blut stellt damit einen Indikator für die Knochenmarkaktivität zur Regeneration der zerstörten Blutzellen dar. Zu einem Anstieg der Retikulozytenzahl kommt es sowohl infolge intravasaler als auch extravasaler Hämolyse [21, 28]. Dementsprechend weisen Patienten mit hämolytischer PNH eine erhöhte Retikulozytenzahl auf [22]. Eine erhöhte Retikulozytenzahl ist dabei mit einer stärkeren Ausprägung der Fatigue assoziiert [30].

Zu Studienbeginn lag die Retikulozytenzahl in beiden Behandlungsarmen oberhalb des Normbereiches von 10 bis 120 (Frauen) bzw. 140 (Männer) Zellen/ $\mu$ l. In der RCP der PRINCE-Studie verringerte sich die Retikulozytenzahl unter Pegcetacoplan zu Woche 26 um -136,66 Zellen/ $\mu$ l ( $\pm$  9,09 Zellen/ $\mu$ l) auf 101,15 Zellen/ $\mu$ l ( $\pm$  30,77 Zellen/ $\mu$ l). Im Kontrollarm zeigte sich eine leichte Reduktion der Retikulozytenzahl um -33,24 Zellen/ $\mu$ l ( $\pm$  14,17 Zellen/ $\mu$ l) auf 175,00 Zellen/ $\mu$ l ( $\pm$  112,85 Zellen/ $\mu$ l). Damit lag die Retikulozytenzahl unter Pegcetacoplan zu Woche 26 innerhalb des Normbereiches, im Vergleichsarm jedoch weiterhin oberhalb. Insgesamt zeigten 60,0 % der Patienten unter Pegcetacoplan eine Retikulozytenzahl-Normalisierung, während unter SoC nur ein Patient (5,6 %) eine Retikulozytenzahl-Normalisierung erzielte. Für Pegcetacoplan zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von beträchtlichem Ausmaß (RR = 10,80 [2,10; 324,59]; p = 0,0001).

Entsprechend ergibt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Pegcetacoplan** gegenüber der Vergleichstherapie für die Veränderung der Retikulozytenzahl und die Retikulozytenzahl-Normalisierung.



### *Transfusionsfreiheit*

Die PNH ist durch eine chronische Hämolyse charakterisiert, die zu lebensbedrohlichen Anämien führen kann und Transfusionen unvermeidbar macht [20]. Selbst unter Therapie mit C5-Inhibitoren besteht für bis zu 36 % der Patienten auch weiterhin ein Bedarf an zusätzlichen Transfusionen [24, 25, 29, 31-34]. Expertenschätzungen gehen sogar von einem Anteil von bis zu 85 % der Patienten aus, bei denen trotz Behandlung mit einem C5-Inhibitor weiterhin eine Anämie vorliegt [35]. Das Erreichen einer Transfusionsfreiheit ist somit ein wichtiger patientenrelevanter Endpunkt bei der Behandlung der PNH, da im Zusammenhang mit Transfusionen immer wieder schwerwiegende bis tödliche unerwünschte Reaktionen auftreten und zudem ein erhöhtes Infektionsrisiko und Risiko von Organ- und Gewebeschädigungen besteht [25, 36-41]. Dazu kommt, dass Patienten Transfusionen von Blutkomponenten von Fremdspendern ablehnen oder solche Spenden aufgrund von Sicherheitsbedenken als belastend empfinden können. All dies wirkt sich negativ auf die Lebensqualität der Patienten aus [42]. Zudem ist aufgrund der Knappheit von Blutkonserven ein sorgfältiger und effizienter Umgang mit diesen notwendig, um Engpässen vorzubeugen. In diesem Rahmen wurde bereits 2019 das PBM-Konzept entwickelt, welches Einzelmaßnahmen für den Umgang mit Blutprodukten im Krankenhaus vorsieht [43]. Aufgrund dieser Faktoren stellt die Häufigkeit von Transfusionen in der DGHO-Leitlinie eine wesentliche Komponente der Bewertung des Therapieansprechens dar und die Vermeidung von Transfusionen wird als relevanter und anzustrebender Therapieerfolg gewertet [20]. In der PRINCE-Studie wurde sowohl die Zeit bis zur ersten Transfusion als auch die Anzahl an Patienten ohne Transfusion erfasst. Eine Transfusion wurde dabei bei Patienten ohne Symptome ab einem Hb-Wert von  $< 7$  g/dl bzw. bei Patienten mit PNH-assoziierten Symptomen bei einem Wert  $\geq 7$  g/dl und  $< 9$  g/dl verabreicht [6].

In der PRINCE-Studie erhielten während der 26-wöchigen *RCP* zwei Patienten im Pegcetacoplan-Arm und 13 Patienten im Kontrollarm eine Transfusion. Es lag ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pegcetacoplan vor (HR = 0,02 [0,00; 0,11];  $p < 0,0001$ ). Patienten unter Pegcetacoplan blieben signifikant häufiger transfusionsfrei als Patienten unter einer Therapie mit SoC (RR = 16,46 [3,54; 562,48];  $p < 0,0001$ ). So konnte bei 91,4 % der Patienten unter Pegcetacoplan während der *RCP* eine vollständige *Transfusionsvermeidung* erreicht werden, während im Kontrollarm lediglich 5,6 % der Patienten transfusionsfrei waren, was einer erheblichen Verbesserung unter Pegcetacoplan entspricht.

Insbesondere die langfristige Transfusionsfreiheit ist von hoher Relevanz für den Patienten, da das Risiko von Folgekomplikation durch die Vermeidung von Transfusionen nachhaltig verringert werden kann [44]. Es werden im vorliegenden Dossier unterstützend die Ergebnisse der *Escape*-Patienten berichtet. Im Rahmen dieser zusätzlichen Beobachtung von bis zu 54 Wochen mussten unter Pegcetacoplan-Behandlung lediglich 4 Patienten (36,4 %) eine Transfusion erhalten. Dies unterstreicht, dass auch unter Langzeittherapie mit Pegcetacoplan eine anhaltende Verbesserung der Transfusionsfreiheit erreicht wird.

Es ergibt sich ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Pegcetacoplan** gegenüber der Vergleichstherapie für die Transfusionsfreiheit.

### ***FACIT-Fatigue-Skala***

Fatigue ist eines der am häufigsten vorkommenden PNH-assoziierten Symptome [29], welches u. a. infolge der verringerten Sauerstofftransportkapazität des Blutes durch die Zerstörung von Erythrozyten auftritt [45]. Die Symptomatik stellt eine schwerwiegende Belastung für den Patienten dar [34]. Unbehandelt kann es zu einem Verlust der Selbstständigkeit, verminderter körperlicher Aktivität und funktionellem Abbau kommen [46]. Bis zu 78 % der Patienten leiden unter Therapie mit C5-Inhibitoren weiterhin an Fatigue [47]. Ein wesentliches Therapieziel der PNH ist daher die Linderung der Fatigue. In der PRINCE-Studie wurde die Fatigue u. a. anhand der FACIT-Fatigue-Skala erhoben, die den Einfluss der Fatigue auf alltägliche Aktivitäten des Patienten bei chronischen Erkrankungen erfasst [48].

In der RCP der PRINCE-Studie war der Unterschied in der *Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores* zwischen den Behandlungsarmen statistisch signifikant zum Vorteil von Pegcetacoplan ( $\Delta$ LS-Mean = 8,64 [3,67; 13,62];  $p = 0,0012$ ). Insgesamt zeigten 60,0 % der Patienten unter Pegcetacoplan eine *Verbesserung des FACIT-Fatigue-Scores* um eine MCID von  $\geq 8$  Punkten im Vergleich zu Patienten im Kontrollarm, bei denen es nur 16,7 % waren. Somit liegt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pegcetacoplan hinsichtlich der Zeit bis zur Verbesserung des FACIT-Fatigue-Scores um eine MCID von  $\geq 8$  Punkten vor (HR = 6,64 [1,54; 28,56];  $p = 0,0110$ ). Hingegen kam es bei 50,0 % der Patienten im Kontrollarm zu einer statistisch signifikanten *Verschlechterung des FACIT-Fatigue-Scores* um eine MCID von  $\geq 8$  Punkten, im Vergleich zu 17,1 % der Patienten unter Pegcetacoplan, und damit zu einem statistisch signifikanten Nachteil zuungunsten der Vergleichstherapie (HR = 0,15 [0,05; 0,45];  $p = 0,0006$ ). Der Unterschied von 8 Punkten entspricht der Verwendung eines Responsekriterium von 15 % der Skalenspannweite gemäß IQWiG-Methodenpapier [17]. Die *Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores* in der PNH wurde durch den G-BA als patientenrelevant betrachtet [2]. Die Verbesserung dieses stark beeinträchtigenden Symptoms der PNH entspricht somit einer erheblichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens unter Pegcetacoplan im Sinne einer für die Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung.

Unterstützend werden auch die Ergebnisse für die *Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores* der *Escape*-Patienten berichtet. Im Rahmen dieser Beobachtung war unter Pegcetacoplan-Behandlung nach *Escape* eine wesentliche Erhöhung der Werte der FACIT-Fatigue-Skala und damit eine deutliche Verbesserung nach Therapiewechsel zu beobachten. Diese Verbesserung hielt über die 54 Wochen Beobachtungszeit an.

Insgesamt ergibt sich daraus ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Pegcetacoplan** gegenüber der Vergleichstherapie für den FACIT-Fatigue-Score.

### ***EORTC QLQ-C30 Symptomskalen***

Die PNH ist charakterisiert durch Symptome wie Fatigue, Dyspnoe und Kopfschmerzen [29], die u. a. als Folge der verringerten Sauerstoffkapazität des Blutes durch die Hämolyse der Erythrozyten auftreten [22, 49]. Auch unter Therapie mit C5-Inhibitoren treten diese PNH-assoziierten Symptome weiterhin bei einem Großteil der Patienten auf (vgl. Modul 3 B, Abschnitt 3.2.1) [47, 50]. Durch die fortgesetzte Symptomatik sind die Patienten in ihrem Alltag deutlich eingeschränkt, was die Krankheitslast der Patienten erhöht. In der PRINCE-Studie wurde die Belastung der PNH-Patienten durch die Symptomatik anhand der *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* ermittelt.

In der RCP der PRINCE-Studie konnte bei Patienten unter Behandlung mit Pegcetacoplan im Vergleich zu Patienten, die eine Standardtherapie (ohne Komplementinhibitoren) erhalten haben, eine stärkere Verringerung des Punktwerts in den Symptomskalen *Fatigue* ( $\Delta$ LS-Mean = -15,71 [-27,59; -3,82];  $p = 0,0111$ ) und *Dyspnoe* ( $\Delta$ LS-Mean = -14,92 [-28,21; -1,64];  $p = 0,0288$ ) beobachtet werden, was einer Linderung der Symptomatik entspricht. Dementsprechend berichteten auch signifikant mehr Patienten unter Pegcetacoplan im Vergleich zu Patienten des Kontrollarms eine *Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores* um eine MCID von  $\geq 10$  Punkten für die Subskalen *Dyspnoe* (34,3 % vs. 16,7 %; HR = 5,35 [1,48; 19,34];  $p = 0,0105$ ), *Insomnie* (40,0 % vs. 22,2 %; HR = 3,58 [1,16; 11,08];  $p = 0,0270$ ) und *Finanzielle Belastung* (65,7 % vs. 27,8 %; HR = 2,73 [1,03; 7,25];  $p = 0,0433$ ). Der statistisch signifikante Behandlungsvorteil von Pegcetacoplan im Vergleich zum Kontrollarm spiegelte sich auch bei der *Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores* um eine MCID von  $\geq 10$  Punkten für die Subskalen *Fatigue* (22,9 % vs. 50,0 %; HR = 0,29 [0,11; 0,76];  $p = 0,0122$ ), *Dyspnoe* (20,0 % vs. 38,9 %; HR = 0,25 [0,08; 0,75];  $p = 0,0129$ ) und *Appetitlosigkeit* (25,7 % vs. 44,4 %; HR = 0,31 [0,12; 0,85];  $p = 0,0229$ ) wider. Der Unterschied von zehn Punkten entspricht einer deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens unter Pegcetacoplan im Sinne einer für die Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung [51-53] und wurde allgemein in vergangenen [54, 55] sowie in aktuellen Verfahren für die Auswertung des EORTC QLQ-C30 verwendet [56].

Es ergibt sich **ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Pegcetacoplan** für die Symptomskala *Dyspnoe*, **ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Pegcetacoplan** für die Symptomskala *Insomnie* und ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Pegcetacoplan** für die Symptomskala *Finanzielle Belastung* gegenüber der Vergleichstherapie.

### **Fazit Morbidität**

In der Nutzendimension *Morbidität* zeigte sich in den Endpunkten *Hämoglobinwert-assoziierte Endpunkte (Stabilisierung des Hb-Wertes, Hb-Ansprechen, Hb-Wert-Normalisierung)*, *LDH-Wert-assoziierte Endpunkte (Veränderung des LDH-Wertes, LDH-Wert-Normalisierung)*, *Retikulozytenzahl-assoziierte Endpunkte (Veränderung der Retikulozytenzahl, Retikulozytenzahl-Normalisierung)*, *Transfusionsfreiheit (Zeit bis zur ersten Transfusion, Transfusionsvermeidung)*, *FACIT-Fatigue-Skala (Zeit bis zur Verbesserung/Verschlechterung des FACIT-Fatigue-Scores)* und *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Zeit bis zur Verbesserung von Dyspnoe, Insomnie und Finanzielle Belastung, Zeit bis zur Verschlechterung von Fatigue, Dyspnoe und Appetitlosigkeit)* eine beträchtliche und klinisch relevante Verbesserung in der Krankheitslast der Patienten unter Behandlung mit Pegcetacoplan.

Bei PNH-Patienten kommt es durch einen erworbenen Gendefekt in den blutbildenden Stammzellen des Knochenmarks zur Hämolyse der Erythrozyten [21, 57], der Hb-Wert im Serum wird dabei sowohl durch die intra- als auch die extravasale Hämolyse beeinflusst. Beide Mechanismen werden durch Pegcetacoplan gehemmt [58, 59], dadurch konnten anämische Hb-Werte im Serum unter Pegcetacoplan normalisiert werden. Das Therapieansprechen bei PNH-Patienten wird neben dem Hb-Wert auch anhand des LDH-Wertes und der Retikulozytenzahl beurteilt [20]. Unter Pegcetacoplan wurde im Vergleich zum Kontrollarm bereits nach vier Behandlungswochen im Mittel der Normbereich des LDH-Wertes erreicht ( $150,37 \pm 45,72$  U/l) und bis Woche 26 gehalten ( $204,61 \pm 90,01$  U/l). 65,7 % der Patienten im Pegcetacoplan-Arm erreichten eine LDH-Wert-Normalisierung, was unterstreicht, dass unter Pegcetacoplan die intravasale Hämolyse stärker vermindert wird [60]. Bei 60,0 % der Patienten unter Pegcetacoplan konnte eine Normalisierung der Retikulozytenzahl beobachtet werden; ebenfalls ein Indikator für die intra- und extravasale Hämolyse [21, 28]. Der Einfluss von Pegcetacoplan auf diese beiden Laborparameter unterstützt die Beobachtung, dass Pegcetacoplan eine inhibierende Wirkung sowohl auf die intra- und extravasale Hämolyse hat.

Die Verbesserung des Hb-Wertes ist zudem mit einer Verringerung der Fatigue assoziiert [30]. Diese beiden Parameter stehen in einem physiologischen Zusammenhang. Fatigue tritt u. a. infolge der verringerten Sauerstoffkapazität des Blutes auf, welche durch die Freisetzung von Hämoglobin bei der Hämolyse der Erythrozyten auftritt [22, 49].

Des Weiteren konnte durch Pegcetacoplan die Zeit bis zur ersten Transfusion deutlich hinausgezögert werden bzw. die Anzahl an Transfusionen auch stark reduziert werden, sodass die überwiegende Mehrheit der Patienten im Verlauf der PRINCE-Studie (26 Wochen) unter Behandlung mit Pegcetacoplan transfusionsfrei blieb. Auch in der Transfusionsfreiheit spiegelt sich der Einfluss von Pegcetacoplan auf die Hämolyse wider. Transfusionen aufgrund von niedrigen Hb-Werten oder Symptomen einer Hämolyse wurden unter Pegcetacoplan deutlich seltener benötigt. Durch die geringere Notwendigkeit von Transfusionen unter Pegcetacoplan können potenzielle transfusionsbedingte Risiken vermieden werden und die Lebensqualität gesteigert werden [25, 36-41, 61]. Die Anzahl an Transfusionen ist zudem auch direkt mit dem Ausmaß von Symptomen wie Fatigue und Dyspnoe assoziiert [30], sodass die Vermeidung der Transfusionen zu einer Verbesserung dieser häufigen und für den PNH-Patienten stark belastenden Symptome führen kann.

Diese Verbesserung der PNH-charakteristischen Symptome Fatigue und Dyspnoe konnte zudem auch anhand patientenberichteter Fragebögen gezeigt werden. 60,0 % der Patienten zeigten eine klinisch relevante Verbesserung hinsichtlich der *Fatigue* (FACIT-Fatigue-Score) und 34,3 % der Patienten hinsichtlich der *Dyspnoe* (EORTC QLQ-C30 Symptomskala). Das Ausmaß dieser Verbesserungen ist so hoch, dass der Effekt nicht allein auf das unverblindete Studiendesign zurückzuführen ist, sondern eine echte Effektstärke vorliegt. Da die Fatigue und Dyspnoe für PNH-Patienten eine schwerwiegende Belastung darstellen, führt die Verringerung der *Fatigue* und *Dyspnoe* zu einer klinisch relevanten Verbesserung in der Krankheitslast der Patienten.

In der Gesamtschau ergibt sich für die Nutzendimension *Morbidität* ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Pegcetacoplan** gegenüber der Vergleichstherapie.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

#### ***EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen***

Die Lebensqualität von PNH-Patienten wird weitreichend durch die Symptome des Krankheitsverlaufs wie starke Fatigue und durch die erforderlichen Therapiemaßnahmen (z. B. Transfusionsabhängigkeit) beeinträchtigt [29, 62]. Durch diese Komplikationen werden PNH-Patienten stark in ihren Fähigkeiten eingeschränkt, normalen Alltagsaktivitäten nachzugehen [63]. In der PRINCE-Studie wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels des *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Scores* ermittelt.

In der RCP der PRINCE-Studie konnte bei Patienten unter Behandlung mit Pegcetacoplan im Vergleich zu Patienten, die eine Standardtherapie (ohne Komplementinhibitoren) erhalten haben, eine stärkere Erhöhung des Punktwerts in der Skala *Allgemeiner Gesundheitszustand* ( $\Delta$ LS-Mean = 24,44 [12,83; 36,05];  $p = 0,0001$ ) sowie den Funktionsskalen *Physische Funktion* ( $\Delta$ LS-Mean = 10,13 [0,14; 20,12];  $p = 0,0471$ ) und *Rollenfunktion* ( $\Delta$ LS-Mean = 16,46 [5,41; 27,50];  $p = 0,00461$ ) beobachtet werden, was einer Verbesserung entspricht. Dementsprechend berichteten auch signifikant mehr Patienten unter Pegcetacoplan im Vergleich zu Patienten des Kontrollarms über eine *Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Skalen Scores* um eine MCID von  $\geq 10$  Punkten für die Funktionsskalen *Physische Funktion* (54,3 % vs. 22,2 %; HR = 4,07 [1,37; 12,15];  $p = 0,0117$ ), *Rollenfunktion* (54,3 % vs. 16,7 %; HR = 5,28 [1,54; 18,18];  $p = 0,0083$ ), *Emotionale Funktion* (54,3 % vs. 22,2 %; HR = 4,92 [1,65; 14,66];  $p = 0,0042$ ) und *Soziale Funktion* (54,3 % vs. 33,3 %; HR = 2,58 [1,11; 6,64];  $p = 0,0490$ ). Zudem zeigten sich auch numerische Verbesserungen im Allgemeinen Gesundheitszustand sowie in der kognitiven Funktion der Patienten. Der Behandlungsvorteil von Pegcetacoplan im Vergleich zur Standardtherapie (ohne Komplementinhibitoren) spiegelt sich auch bei der *Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Scores* um eine MCID von  $\geq 10$  Punkten für die Skala *Allgemeiner Gesundheitszustand* (20,0 % vs. 33,3 %; HR = 0,30 [0,10; 0,94];  $p = 0,0382$ ) sowie die Funktionsskalen *Rollenfunktion* (20,0 % vs. 61,1 %; HR = 0,17 [0,06; 0,45];  $p = 0,0005$ ) und *Kognitive Funktion* (31,4 % vs. 55,6 %; HR = 0,27 [0,11; 0,66];  $p = 0,0043$ ) wider. Der Unterschied von zehn Punkten entspricht einer deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer für die Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung und wird allgemein für die Auswertung des EORTC QLQ-C30 verwendet [51-56].

Es ergibt sich insgesamt ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Pegcetacoplan** für die Funktionsskalen *Physische Funktion*, *Rollenfunktion* und *Emotionale Funktion* des EORTC QLQ-C30 gegenüber der Vergleichstherapie.

### **LASA-Skala**

PNH-assoziierte Symptome beeinflussen die Lebensqualität der Patienten und schränken diese in ihren Fähigkeiten ein, normalen Alltagsaktivitäten nachzugehen [63]. In der PRINCE-Studie wurde die *gesundheitsbezogene Lebensqualität* mittels der *LASA-Skala* ermittelt.

In der RCP der PRINCE-Studie konnte bei Patienten unter Behandlung mit Pegcetacoplan im Vergleich zu Patienten, die eine Standardtherapie (ohne Komplementinhibitoren) erhalten haben, eine stärkere Erhöhung des Punktwerts im *Gesamtscore* ( $\Delta$ LS-Mean = 71,59 [34,02; 109,15];  $p = 0,0005$ ) sowie der einzelnen Subskalen (*Aktivitätslevel* ( $\Delta$ LS-Mean = 26,49 [13,46; 39,53];  $p = 0,0002$ ), *Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen* ( $\Delta$ LS-Mean = 22,91 [9,62; 36,20];  $p = 0,0013$ ) und *Generelle Lebensqualität* ( $\Delta$ LS-Mean = 22,14 [9,49; 34,80];  $p = 0,0011$ )) beobachtet werden, was einer Linderung der Symptomatik entspricht.

Während der RCP berichteten signifikant mehr Patienten unter Pegcetacoplan im Vergleich zum Kontrollarm über eine *Verbesserung des LASA-Scores* von  $\geq 15\%$  der Skalenspannweite [17] für den *Gesamtscore* ( $\geq 45$  Punkte) (48,6 % vs. 5,6 %; HR = 9,11 [1,19; 69,52];  $p = 0,0331$ ) und die Subskalen (jeweils  $\geq 15$  Punkte) *Aktivitätslevel* (57,1 % vs. 11,1 %; HR = 9,11 [1,19; 69,52];  $p = 0,0331$ ) und *Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen* (57,1 % vs. 22,2 %; HR = 3,32 [1,12; 9,77];  $p = 0,298$ ). Der Unterschied von  $\geq 45$  Punkten im Gesamtscore entspricht einer deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens unter Pegcetacoplan im Sinne einer für den Patienten spürbaren Verbesserung der Lebensqualität. Der statistisch signifikante Behandlungsvorteil von Pegcetacoplan im Vergleich zur Standardtherapie (ohne Komplementinhibitoren) spiegelt sich ebenfalls bei der *Zeit bis zur Verschlechterung des LASA-Scores* um eine MCID von  $\geq 15\%$  der Skalenspannweite für den *Gesamtscore* (11,4 % vs. 33,3 %; HR = 0,16 [0,04; 0,58];  $p = 0,0054$ ) und die Subskalen *Aktivitätslevel* (17,1 % vs. 33,3 %; HR = 0,27 [0,08; 0,85];  $p = 0,0260$ ), *Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen* (20,0 % vs. 33,3 %; HR = 0,21 [0,07; 0,67];  $p = 0,0084$ ) und *Generelle Lebensqualität* (14,3 % vs. 38,9 %; HR = 0,13 [0,04; 0,43];  $p = 0,0009$ ) wider.

Unterstützend werden auch die Ergebnisse für die *Veränderung des LASA-Scores* der *Escape*-Patienten berichtet. Im Rahmen dieser Beobachtung war unter Pegcetacoplan-Behandlung nach *Escape* eine wesentliche Erhöhung der Werte des Gesamtscores und der Subskalen und damit eine erhebliche Verbesserung nach Therapiewechsel zu beobachten. Diese Verbesserung hielt über die 54 Wochen Beobachtungszeit an.

Es ergibt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Pegcetacoplan** für den *Gesamtscore* und die Subskalen *Aktivitätslevel* und *Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen* gegenüber der Vergleichstherapie.

### ***Fazit gesundheitsbezogene Lebensqualität***

In der Nutzendimension *Gesundheitsbezogene Lebensqualität* zeigte sich aufgrund der Verbesserung der *Physischen Funktion*, der *Rollenfunktion* und der *Emotionalen Funktion* gemessen anhand der *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Scores* sowie der Verbesserung des *LASA-Scores* (*Gesamtscore* als auch in den Subskalen *Aktivitätslevel* und *Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen*) eine beträchtliche und klinisch relevante Verbesserung in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten unter Behandlung mit Pegcetacoplan.

PNH-Patienten sind aufgrund der PNH-assoziierten Symptome und der erforderlichen Therapiemaßnahmen stark in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt, die einen immensen Einfluss auf das alltägliche Leben der Patienten haben [63]. Die Verringerung von Hämolysen und die Vermeidung von Transfusionen ist bei PNH-Patienten mit einer Verbesserung der Lebensqualität assoziiert [30]. In Einklang dazu wird unter Pegcetacoplan der allgemeine Gesundheitszustand verbessert, die Patienten können sich besser konzentrieren, ihrer Arbeit und ihren Freizeitbeschäftigungen nachgehen sowie körperlich aktiver sein. Das Ausmaß dieser Verbesserungen ist so hoch, dass der Effekt nicht allein auf das unverblindete Studiendesign zurückzuführen ist, sondern eine echte Effektstärke vorliegt. Die gesundheitsbezogenen Komponenten werden somit nachhaltig beträchtlich verbessert, wodurch dem Patienten mehr Lebensqualität zurückgegeben wird.

In der Gesamtschau ergibt sich für die Nutzendimension *Gesundheitsbezogene Lebensqualität* ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Pegcetacoplan** gegenüber der Vergleichstherapie.

### **Sicherheit**

Im Dossier wird eine Übersicht zu den Gesamtraten sowie eine Detaildarstellung nach *SOC* und *PT* über *Jegliche Unerwünschte Ereignisse (UE)*, *UE nach Schweregrad (mild/moderat/schwer)*, *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)*, *UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten*, *UE, die zum Tod führten*, *UE ohne krankheitsbezogene Ereignisse (Jegliche UE, Schwere UE, SUE)*, *UE von besonderem Interesse*, *Anzahl an Patienten mit Hospitalisierungen*, *Anzahl an thrombotischen und kardiovaskulären Ereignissen* und *Anzahl an Durchbruchhämolysen* dargestellt.

### ***Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten)***

In der *RCP* der PRINCE-Studie lagen bei keiner Analyse zu den *UE (Gesamtraten)* statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor. Es traten überwiegend als *mild* oder *moderat* klassifizierte *UE* auf (*milde UE*: Rate Ratio = 1,050 [0,477; 2,310]; *p* = 0,904; *moderate UE*: Rate Ratio = 0,871 [0,314; 2,417]; *p* = 0,790). *Schwere UE* und *SUE* waren in beiden Behandlungsarmen selten, jedoch zeigten beide Analysen einen numerischen Vorteil für Pegcetacoplan (*Schwere UE*: Rate Ratio = 0,466 [0,078; 2,791]; *p* = 0,403; *SUE*: Rate Ratio = 0,311 [0,063; 1,541]; *p* = 0,153).

Während der PRINCE-Studie trat in beiden Behandlungsarmen jeweils ein Todesfall auf. Ein Patient im Kontrollarm verstarb an einer Kombination an *UE* (u. a. *Thrombozytopenie*, *Atemstillstand*, *septischer Schock*), während ein Patient im Pegcetacoplan-Arm während des *Safety Follow-Up* einen septischen Schock erlitt, an dem er verstarb. Keiner der beiden Vorfälle konnte mit der Studienmedikation in Verbindung gebracht werden.

### ***UE nach SOC und PT***

In der *RCP* der PRINCE-Studie sind keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich *Jeglicher UE nach SOC und PT* zwischen den Behandlungsarmen aufgetreten.



### ***UE von besonderem Interesse***

Für die UE von besonderem Interesse *Infektionen und parasitäre Erkrankungen*, sowie Fälle von *Hypersensitivität* lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor. Bei den aufgetretenen UE von besonderem Interesse handelte es sich überwiegend um milde UE, die gut behandelbar sind.

Während der 26-wöchigen *RCP* traten unter Pegcetacoplan nur wenige *Reaktionen an der Injektionsstelle* (n = 11) auf, die alle auf milde UE zurückzuführen waren (EAIR = 0,637 [0,353; 1,151]). Wie bereits in der PEGASUS-Studie, zeigte sich auch in der PRINCE-Studie, dass die Reaktionen häufig zu Beginn der Studie auftraten und im weiteren Studienverlauf deutlich abnahmen. Studien zeigten, dass Reaktionen an der Injektionsstelle häufig zu Beginn der Therapie mit Pegcetacoplan auftreten und über die Zeit abnehmen. Dies ist vermutlich auf die zunehmende Erfahrung der Patienten im Umgang mit der selbstständigen Anwendung der Infusionspumpe zurückzuführen. Zusätzliche Trainings im Umgang mit der Infusionspumpe und die zunehmende Routine in deren Anwendung könnten das Auftreten von Reaktionen an der Injektionsstelle im Therapieverlauf reduzieren [64-66]. Insgesamt betrachtet führte keines der Ereignisse zu einem Abbruch der Studie. Im Kontrollarm traten solche Ereignisse aufgrund der unterschiedlichen Applikationsformen der Vergleichstherapie nicht auf.

### ***Weitere UE***

#### *Anzahl an thrombotischen und kardiovaskulären Ereignissen*

Es traten keine *thrombotischen und kardiovaskulären Ereignisse* während der *RCP* auf.

#### *Anzahl an Patienten mit Hospitalisierungen*

Für die *Anzahl an Patienten mit Hospitalisierungen* lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor. Während der *RCP* wurden jeweils zwei Patienten im Pegcetacoplan-Arm und im Kontrollarm hospitalisiert (Rate Ratio: 0,311 [0,044; 2,208]; p = 0,243).

#### *Anzahl an Durchbruchhämolyse*

Es traten keine *Durchbruchhämolyse* während der *RCP* auf.

### ***Fazit Sicherheit***

Die PRINCE-Studie zeigt für alle Sicherheitsendpunkte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die Ergebnisse zur Sicherheit weisen zusammenfassend darauf hin, dass es sich bei den häufiger aufgetretenen *Unerwünschten Ereignissen* um nicht schwerwiegende Nebenwirkungen handelt. Auch die supportiv dargestellten Daten unter Berücksichtigung der *RCP* und der *post-RCP* deuten nicht auf eine Zunahme von UE bei längerer Exposition gegenüber Pegcetacoplan hin (Abschnitt 4.3.1.3.1.3). Da Pegcetacoplan länger verabreicht wird als die Vergleichstherapie (EY: 17,3 vs. 5,4), sind die Ereignisse außerdem zuungunsten von Pegcetacoplan verzerrt. Insgesamt konnte gezeigt werden, dass die Behandlung mit Pegcetacoplan sicher und gut verträglich ist.

Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen bezogen sich ausschließlich auf *Unerwünschte Ereignisse*, die sich auf die Injektion zurückführen lassen. Aufgrund der unterschiedlichen Applikationsarten von Pegcetacoplan und den supportiven Therapien im Kontrollarm sind diese *Unerwünschten Ereignisse* nur bedingt vergleichbar. Bei den Ereignissen unter Pegcetacoplan-Behandlung handelte es sich um *Milde UE*, die insgesamt gut behandelbar waren.

Es konnte unter Behandlung mit Pegcetacoplan keine höhere Hospitalisierungsrate als unter der Vergleichstherapie festgestellt werden. Auch die Lebensqualität der Patienten verbesserte sich unter Pegcetacoplan, was auf eine geringe Symptomatik und ein gutes Sicherheitsprofil hinweist. Dies verdeutlicht die hohe Bereitschaft zur Teilnahme an der optionalen *OLE*-Studie (100 %) [8], in der alle Patienten mit Pegcetacoplan behandelt werden. Insgesamt ergibt sich kein Unterschied von Pegcetacoplan gegenüber der Vergleichstherapie und für die Patienten überwiegen die positiven Aspekte der Pegcetacoplan-Behandlung.

In der Gesamtschau ergibt sich für die Nutzendimension *Sicherheit* **kein Unterschied von Pegcetacoplan** gegenüber der Vergleichstherapie, es ist entsprechend kein Zusatznutzen oder Schaden abzuleiten.

### **Sensitivitätsanalysen und Subgruppenanalysen**

Die im Dossier dargestellten Hauptanalysen mit dem *While on Treatment Approach* sind überwiegend konsistent mit den im Anhang 4-G dargestellten Sensitivitätsanalysen zum *Treatment Policy Approach* (Details zu den Analyseansätzen sind in den Abschnitten 4.2.5.2 und 4.2.5.4 beschrieben). Bei den Analysen mittels *Treatment Policy Approach* sind aufgrund der zahlreichen *Escape*-Patienten (mediane Zeit bis zum Escape = Woche 10,2 [8]) jedoch die Behandlungsunterschiede stark reduziert, da die hochwirksame Therapie mit Pegcetacoplan bei ca. der Hälfte der Patienten im Kontrollarm die Morbiditäts- und Lebensqualitätsendpunkte zu Woche 26 beeinflusst.

Die Ergebnisse der Analysen zu den UE während der Gesamtstudiendauer (Sensitivitätsanalyse, Anhang 4-G und Abschnitt 4.3.1.3.1.3) waren ebenfalls konsistent zu den Analysen während der *RCP* (Hauptanalyse, Abschnitt 4.3.1.3.1.3).

Auch die Ergebnisse der Subgruppenanalysen weisen keine potenziellen Effektmodifikatoren auf (Abschnitt 4.3.1.3.2 und Anhang 4-H). Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Pegcetacoplan wird daher ausschließlich basierend auf der Gesamtpopulation abgeleitet.

### **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

Die PNH ist eine seltene und potenziell lebensgefährliche Erkrankung des Blutes [21, 57], die maßgeblich durch eine Anämie gekennzeichnet ist, welche wiederum im Zusammenspiel mit variablen Symptomen wie Fatigue, Dyspnoe, Herzrasen sowie der namensgebenden paroxysmalen nächtlichen Dunkelfärbung des Urins (Hämoglobinurie) auftritt und schwerwiegende Komplikationen wie thrombotische Ereignisse und eine beeinträchtigte Nierenfunktion mit sich ziehen kann [29, 49, 67, 68].

Unter den derzeitigen Behandlungsmöglichkeiten mit einem C5-Inhibitor ist eine deutliche Therapieverbesserung gegenüber den nichtmedikamentösen Therapieoptionen gegeben. Allerdings leiden PNH-Patienten weiterhin unter Hämolysen [32, 69], da C5-Inhibitoren aufgrund ihres Wirkmechanismus nur die intravasale Hämolyse beeinflussen, wohingegen die extravasale Hämolyse unbehandelt bleibt. Zudem kommt es weiterhin zu einer residuellen intravasalen Hämolyse. Diese Hämolysen führen dazu, dass eine Vielzahl von Patienten weiterhin unter schwerwiegenden Anämien mit nachfolgend häufiger Transfusionsbedürftigkeit sowie einer ausgeprägten Fatigue leiden. Dadurch sind die Patienten deutlich in ihrer Lebensqualität eingeschränkt [46, 47, 70-72]. Für PNH-Patienten, die trotz Behandlung mit einem C5-Inhibitor nach wie vor anämisch sind, wurde der ungedeckte therapeutische Bedarf mit der Zulassung von Pegcetacoplan am 13.12.2021 gedeckt. Für Patienten, die nicht mit einem C5-Inhibitor vorbehandelt und anämisch sind, besteht jedoch weiter ein hoher Bedarf an einer hochwirksamen Therapie.

Pegcetacoplan ist der bisher einzige zugelassene C3-Inhibitor, der sowohl die intra- als auch die extravasale Hämolyse kontrolliert [73, 74]. In der PRINCE-Studie konnte belegt werden, dass Pegcetacoplan im Vergleich zu einer SoC-Therapie eine erheblich höhere Transfusionsfreiheit erzielt. Damit einhergehend sind auch die Hb- und LDH-Wert-assozierten Endpunkte (*Stabilisierung des Hb-Wertes, Hb-Ansprechen und Hb-Wert-Normalisierung, LDH-Wert-Normalisierung*) unter Pegcetacoplan-Behandlung deutlich verbessert als unter SoC-Therapie. Die höhere Transfusionsfreiheit als auch die positiven Effekte auf den Hb-Wert zeigen sich zudem auch in der nachhaltigen Symptom- und Lebensqualitätsverbesserung. Die Patienten unter Pegcetacoplan-Behandlung zeigen eine relevante Verbesserung der Krankheitssymptomatik, insbesondere der Fatigue, und einer verbesserten gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Das Nebenwirkungsprofil von Pegcetacoplan ist mit dem der Patienten des Kontrollarms vergleichbar, womit Pegcetacoplan ein gutes Sicherheitsprofil ähnlich dem von ausschließlich supportiven Therapien aufweist. Auch über eine längere Behandlungszeit (bis zu 62 Wochen in der *post-RCP*) zeigte sich eine gleichbleibende Sicherheit von Pegcetacoplan.

Durch die Etablierung von Pegcetacoplan im deutschen Versorgungskontext ist eine relevante Verbesserung der Therapieoptionen und medizinischen Versorgung für erwachsene Patienten mit PNH, die nach Behandlung mit einem C5-Inhibitor für mindestens drei Monate nach wie vor anämisch sind, eingetreten. Für Patienten, die noch nicht mit einem C5-Inhibitor vorbehandelt sind, ist jedoch eine Versorgungslücke geblieben, welche nun mit der Zulassungserweiterung von Pegcetacoplan geschlossen werden kann. Der hohe Stellenwert von Pegcetacoplan für die Behandlung von PNH-Patienten wird auch im Rahmen der DGHO-Leitlinie deutlich zum Ausdruck gebracht: So sehen die Autoren der Leitlinie für die Studienpopulation der PEGASUS-Studie (direkt vergleichende Studie zwischen Pegcetacoplan und Eculizumab) eine klare Überlegenheit von Pegcetacoplan im Vergleich zu Eculizumab bei der Verbesserung der Anämie, der Transfusionsfreiheit und auch hinsichtlich der Lebensqualität der Patienten [20]. Die positiven Aspekte der Behandlung mit Pegcetacoplan spiegeln sich außerdem in der hohen Teilnahme an der optionalen *OLE-Studie* wider [8]. Alle Patienten aus der PRINCE-Studie entschieden sich für eine Fortsetzung ihrer Behandlung mit Pegcetacoplan. Dies umfasst auch Patienten, die in der *RCP* auf den SoC-Arm randomisiert wurden, und erst in der anschließenden *OLE-Studie* auf die Behandlung mit Pegcetacoplan umgestellt wurden. Auch bei diesen Patienten zeigte sich unter Pegcetacoplan eine beträchtliche Verbesserung der krankheitsbezogenen Morbidität und Lebensqualität.

Aufgrund der hohen Effektivität bezüglich des Erreichens relevanter Therapieziele im Anwendungsgebiet in Kombination mit einem gut kontrollierbaren Sicherheitsprofil ergibt sich für das vorliegende Anwendungsgebiet von Pegcetacoplan im Vergleich zur Kontrolltherapie insgesamt ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

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

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

Tabelle 4-88: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

| Bezeichnung der Patientengruppen  | Ausmaß des Zusatznutzens                                    |
|---|---|
| Nicht vorbehandelte erwachsene PNH-Patienten, die eine hämolytische Anämie haben. | Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.           |   |

#### 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

##### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

*Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.*

Nicht zutreffend.

##### 4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

*Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.*

Nicht zutreffend.

##### 4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

*Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.*

Nicht zutreffend.

##### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>22</sup>, Molenberghs 2010<sup>23</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

<sup>22</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>23</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>24</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>25</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

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

Nicht zutreffend.

---

<sup>24</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

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

#### 4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Swedish Orphan Biovitrum AB. Fachinformation Aspaveli® 1.080 mg Infusionslösung [Stand: Mai 2024]. 2024.
2. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pegcetacoplan (Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie, vorbehandelte Patienten). 2022 [Zugriff: 25.04.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/812/>.
3. EMA. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation. EMA/272964/2017. 2017.
4. EMA. European Medicines Agency. Orphan Maintenance Assessment Report. Aspaveli (Pegcetacoplan). Treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. EU/X/XX/XXXX. 2024.
5. BMJV. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477). § 35a Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, Verordnungsermächtigung. 1988 [Zugriff: 25.04.2024]. URL: [https://www.gesetze-im-internet.de/sgb\\_5/\\_35a.html](https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/_35a.html).
6. Apellis Pharmaceuticals, Inc. Clinical Study Protocol (Amendment 3) APL2-308: A Phase 3, Randomized, Multicenter, Open-Label, Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pegcetacoplan in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). 2020.
7. Apellis Pharmaceuticals, Inc. Statistical Analysis Plan 3.0 APL2-308: A Phase 3, Randomized, Multicenter, Open-Label, Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pegcetacoplan in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). 2021.
8. Apellis Pharmaceuticals, Inc. Clinical Study Report APL2-308: A Phase 3, Randomized, Multicenter, Open-Label, Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pegcetacoplan in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). 2021.
9. Swedish Orphan Biovitrum GmbH. Statistische Nachberechnungen zur PRINCE-Studie APL-308. 2023.
10. ClinicalTrials.gov. NCT04085601 - A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pegcetacoplan in Patients With PNH 2022 [Zugriff: 28.03.2024]. URL: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04085601>.
11. EU Clinical Trials Register (EUCTR). A Phase 3, Randomized, Multicenter, Open-Label, Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of APL-2 in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) 2019 [Zugriff: 28.03.2024]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2018-004220-11](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004220-11).

12. WHO ICTRP. World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform - A Phase 3, Randomized, Multicenter, Open-Label, Controlled Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of APL-2 In Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) 2023 [Zugriff: 28.03.2024]. URL: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-014-19>.
13. WHO ICTRP. World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform - A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pegcetacoplan in Patients With PNH. 2022 [Zugriff: 28.03.2024]. URL: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04085601>.
14. WHO ICTRP. World Health Organization International Clinical Trial Registry Platform - A Research Study to Gather Scientific Information About the Efficacy and Safety of the Investigational Drug APL-2 In Treating Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH), a Disease Associated with Anemia, In a Randomly Assigned Comparison with the Current Standard of Care Treatment Approved for PNH. 2021 [Zugriff: 28.03.2024]. URL: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004220-11-PL>.
15. Wong RSM, Navarro-Cabrera JR, Comia NS, Goh YT, Idrobo H, Kongkabpan D, et al. Pegcetacoplan controls hemolysis in complement inhibitor-naive patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood Adv.* 2023;7(11):2468-2478.
16. Wong R, Fishman J, Wilson K, Yeh M, Al-Adhami M, Zion A, et al. Comparative Effectiveness of Pegcetacoplan Versus Ravulizumab and Eculizumab in Complement Inhibitor-Naive Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Matching-Adjusted Indirect Comparison. *Advances in therapy.* 2023;40(4):1571-1589.
17. IQWiG. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Allgemeine Methoden Version 7.0 vom 19.09.2023. 2023.
18. Risitano AM, Marotta S, Ricci P, Marano L, Frieri C, Cacace F, et al. Anti-complement Treatment for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Time for Proximal Complement Inhibition? A Position Paper From the SAAWP of the EBMT. *Front Immunol.* 2019;10:1157.
19. Beutler E, Waalen J. The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? *Blood.* 2006;107(5):1747-1750.
20. DGHO. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) - Leitlinie. 2023.
21. Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2014;124(18):2804-2811.
22. Parker CJ. Update on the diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Hematology Am Soc Hematol.* 2016:208-216.
23. Rother RP, Bell L, Hillmen P, Gladwin MT. The Clinical Sequelae of Intravascular Hemolysis and Extracellular Plasma Hemoglobin: A Novel Mechanism of Human Disease. *JAMA.* 2005;293(13):1653-1662.
24. McKinley CE, Richards SJ, Munir T, Griffin M, Mitchell LD, Arnold L, et al. Extravascular Hemolysis Due to C3-Loading in Patients with PNH Treated with Eculizumab: Defining the Clinical Syndrome. *Blood.* 2017;130(Supplement 1):3471.
25. Lee JW, Sicre de Fontbrune F, Wong Lee Lee L, Pessoa V, Gualandro S, Füreder W, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. *Blood.* 2019;133(6):530-539.
26. Tabbara IA. Hemolytic anemias: Diagnosis and Management. *Medical Clinics of North America.* 1992;76(3):649-668.



27. Kato GJ, McGowan V, Machado RF, Little JA, Taylor Jt, Morris CR, et al. Lactate dehydrogenase as a biomarker of hemolysis-associated nitric oxide resistance, priapism, leg ulceration, pulmonary hypertension, and death in patients with sickle cell disease. *Blood*. 2006;107(6):2279-2285.
28. Barcellini W, Fattizzo B. Clinical Applications of Hemolytic Markers in the Differential Diagnosis and Management of Hemolytic Anemia. *Disease Markers*. 2015;2015(Article ID 635670).
29. Schrezenmeier H, Röth A, Araten DJ, Kanakura Y, Larratt L, Shammo JM, 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;99:1505-1514.
30. Evidera. Post-hoc FACIT-Fatigue Analysis to Support Regulatory and Publication Strategy, Populated Data Tables Through Week 16 (EVA-27767-00). 2020.
31. Debureau P-E, Cacace F, Silva BGP, Barone F, Calado RT, Sicre de Fontbrune F, et al., Hematological Response to Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Application of a Novel Classification to Identify Unmet Clinical Needs and Future Clinical Goals. *Blood* 2019.
32. Hillmen P, Muus P, Röth A, Elebute MO, Risitano AM, Schrezenmeier H, et al. Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol*. 2013;162:62-73.
33. Kulasekararaj AG, Hill A, Rottinghaus ST, Langemeijer S, Wells R, Gonzalez-Fernandez FA, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study. *Blood*. 2019;133(6):540-549.
34. Schrezenmeier H, Kulasekararaj A, Mitchell L, Sicre de Fontbrune F, Devos T, Okamoto S, et al. One-year efficacy and safety of ravulizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria naïve to complement inhibitor therapy: open-label extension of a randomized study. *Ther Adv Hematol*. 2020;11:1-14.
35. Risitano AM, Peffault de Latour R. How we('ll) treat paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: diving into the future. *Br J Haematol*. 2022;196(2):288-303.
36. EC. European Commission, Directorate-General For Health And Food Safety. Summary of the 2020 Annual Reporting of Serious Adverse Reactions and Events for Blood and Blood Components (Data Collected From 01/01/2019 to 31/12/2019). 2021.
37. Goodnough LT. Risks of blood transfusion. *Crit Care Med*. 2003;31(12 Suppl):S678-686.
38. Offergeld R, Stark K, Hamouda O. Infektionen bei Blutspendern. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. 2003;46(9):775-779.
39. Rohde JM, Dimcheff DE, Blumberg N, Saint S, Langa KM, Kuhn L, et al. Health Care-Associated Infection After Red Blood Cell Transfusion - A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2014;311(13):1317-1326.
40. Müller MM, Geisen C, Zacharowski K, Tonn T, Seifried E. Transfusion of Packed Red Cells: Indications, Triggers and Adverse Events. *Dtsch Arztebl Int*. 2015;112(29-30):507-518.
41. Park C, Kim H. Acute compartment syndrome due to extravasation of peripheral intravenous blood transfusion. *Saudi J Anaesth*. 2020;14(2):221-223.
42. Corey-Lisle PK, Desrosiers MP, Collins H, De La Orden M, Payne KA, Levaché CB, et al. Transfusions and patient burden in chemotherapy-induced anaemia in France. *Ther Adv Med Oncol*. 2014;6(4):146-153.

43. Augurzky B, Decker S, Hentschker C, Mensen A. BARMER Krankenhausreport 2019 - Patient Blood Management, Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse - Band 18. 2019.
44. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2020-B-067. Datum des Gesprächs: 28. Mai 2020. 2020.
45. Sakai K. Even mild hemolysis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria could severely compromise the quality of life due to long-term sustained intolerant fatigue. *Leuk Res Rep.* 2020;14:100224.
46. Schrezenmeier H, Muus P, Socié G, Szer J, Urbano-Ispizua A, Maciejewski JP, et al. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *Haematologica.* 2014;99(5):922-929.
47. Muus P, Langemeijer S, Höchsmann B, Hill A, Arnold L, Tjonnfjord G, et al. Patient-reported outcomes and healthcare resource utilization before and during treatment with eculizumab: results from the international paroxysmal nocturnal hemoglobinuria registry. *European Haematology Association* 2017;102(s2):125-126.
48. Webster K, Cella D, Yost K. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. *Health Qual Life Outcomes.* 2003;1:79.
49. Röth A, Dührsen U. Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie. *Dtsch Arztebl.* 2007;104(4):192-197.
50. Almeida AM, Bedrosian C, Cole A, Muus P, Schrezenmeier H, Szer J, et al. Clinical benefit of eculizumab in patients with no transfusion history in the International Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria Registry. *Intern Med J.* 2017;47(9):1026-1034.
51. King MT. The interpretation of scores from the EORTC quality of life questionnaire QLQ-C30. *Qual Life Res.* 1996;5(6):555-567.
52. Maringwa JT, Quinten C, King M, Ringash J, Osoba D, Coens C, et al. Minimal important differences for interpreting health-related quality of life scores from the EORTC QLQ-C30 in lung cancer patients participating in randomized controlled trials. *Support Care Cancer.* 2011;19(11):1753-1760.
53. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol.* 1998;16(1):139-144.
54. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Carfilzomib (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Dexamethason oder Lenalidomid und Dexamethason) 2018 [Zugriff: 28.03.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/308/>.
55. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ribociclib (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit einem Aromatasehemmer) 2020 [Zugriff: 28.03.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/526/>.
56. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung. 2023 [Zugriff: 28.03.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs/>.
57. Brodsky RA. Complement in hemolytic anemia. *Blood.* 2015;126(22):2459-2465.

58. Canadian Cancer Society. Complete blood count (CBC). 2024 [Zugriff: 04.04.2024]. URL: <https://www.cancer.ca/en/cancer-information/diagnosis-and-treatment/tests-and-procedures/complete-blood-count-cbc/?region=on>.
59. AAMDS. Aplastic Anemia & MDS International Foundation. Diagnosis. 2024 [Zugriff: 04.04.2024]. URL: <https://www.aamds.org/diseases/pnh/diagnosis>.
60. Shah P, Mehta VM, Cowger JA, Aaronson KD, Pagani FD. Diagnosis of hemolysis and device thrombosis with lactate dehydrogenase during left ventricular assist device support. *J Heart Lung Transplant*. 2014;33(1):102-104.
61. Patriquin CJ, Kiss T, Caplan S, Chin-Yee I, Grewal K, Grossman J, et al. How we treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A consensus statement of the Canadian PNH Network and review of the national registry. *Eur J Haematol*. 2019;102(1):36-52.
62. Hill A, DeZern AE, Kinoshita T, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17028.
63. Weitz I, Meyers G, Lamy T, Cahn JY, Uranga MT, García Vela JA, et al. Cross-sectional validation study of patient-reported outcomes in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Intern Med J*. 2012;43(3):298-307.
64. Sharma V, Koprivnikar J, Drago K, Savage J, Bachelor A. Injection Site Reactions with Long-Term Pegcetacoplan Use in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Brief Report. *Adv Ther*. 2023;40(11):5115-5129.
65. Sharma V, Weitz I, Koprivnikar J, Conliffe B, Drago K, Chen C, et al., MDS-135: Injection Site Reactions at Week 48 in the Randomized Phase 3 PEGASUS Trial of Pegcetacoplan Compared with Eculizumab for Individuals with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. European Hematology Association; 2021.
66. Hillmen P, Szer J, Weitz I, Röth A, Höchsmann B, Panse J, et al. Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2021;384(11):1028-1037.
67. Pu JJ, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria from bench to bedside. *Clin Transl Sci*. 2011;4(3):219-224.
68. Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2013;121(25):4985-4996.
69. de Latour RP, Fremieux-Bacchi V, Porcher R, Xhaard A, Rosain J, Castaneda DC, et al. Assessing complement blockade in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving eculizumab. *Blood*. 2015;125(5):775-783.
70. Cella D, Eton DT, Lai JS, Peterman AH, Merkel DE. Combining Anchor and Distribution-Based Methods to Derive Minimal Clinically Important Differences on the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) Anemia and Fatigue Scales. *J Pain Symptom Manage*. 2002;24(6):547-561.
71. Ueda Y, Obara N, Yonemura Y, Noji H, Masuko M, Seki Y, et al. Effects of eculizumab treatment on quality of life in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Japan. *Int J Hematol*. 2018;107(6):656-665.
72. Panse J, Matos JE, Mnif T, Lehrhaupt K, Sarda SP, Baver SB, et al., Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria's humanistic and economic burden in patients receiving C5 inhibitors in Europe. European Haematology Association 2021.
73. Simon-Tillaux N, Chauvet S, El Mehdi D, Deschatelets P, Fremieux Bacchi V, APL-2 prevents both C3 and C5 convertase formation and activity: a potential therapeutic for renal diseases. American Society of Nephrology Kidney Week; 2019: J Am Soc Nephrol.

74. de Castro C, Grossi F, Weitz IC, Maciejewski J, Sharma V, Roman E, et al. C3 inhibition with pegcetacoplan in subjects with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with eculizumab. *American Journal of Hematology*. 2020:1-10.
75. BMJV. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V. Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV - zuletzt geändert durch Art. 6 G v. 19.7.2023 I Nr. 197. 2023.
76. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [in Kraft getreten am 20. Februar 2024]. 2024.
77. Schulz KF, Altman DG, Moher D, Group fTC. Correspondence CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMC Medicine*. 2010(8):18.
78. Gow AJ, Stamler JS. Reactions between nitric oxide and haemoglobin under physiological conditions. *Nature*. 1998;391(6663):169-173.
79. Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, Risitano AM, Schrezenmeier H, Schubert J, et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2008;111(4):1840-1847.
80. Cella D, Kallich J, McDermott A, Xu X. The longitudinal relationship of hemoglobin, fatigue and quality of life in anemic cancer patients: results from five randomized clinical trials. *Ann Oncol*. 2004;15(6):979-986.
81. Hill A, Rother RP, Arnold L, Kelly R, Cullen MJ, Richards SJ, et al. Eculizumab prevents intravascular hemolysis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and unmasks low-level extravascular hemolysis occurring through C3 opsonization. *Haematologica*. 2010;95(4):567-573.
82. BÄK. Bundeärztekammer. Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten, Gesamtnovelle 2020 in der vom Vorstand der Bundesärztekammer auf Empfehlung des Wissenschaftlichen Beirats am 21.08.2020 beschlossenen Fassung. 2020.
83. Funk MB, Müller S, Meyer B, al. e. Hämovigilanzbericht des Paul-Ehrlich-Instituts 2021: Auswertung der Meldungen von schwerwiegenden Reaktionen und Zwischenfällen nach §63i AMG. 2023.
84. Risitano AM, Imbriaco M, Marando L, Seneca E, Soscia E, Malcovati L, et al. From perpetual haemosiderinuria to possible iron overload: iron redistribution in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria patients on eculizumab by magnetic resonance imaging. *Br J Haematol*. 2012;158(3):415-418.
85. Risitano AM, Peffault de Latour R. How we('ll) treat paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: diving into the future. *Br J Haematol*. 2021.
86. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ravulizumab (Paroxysmale Hämoglobinurie). 2020 [Zugriff: 25.04.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/476/>.
87. G-BA. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Luspatercept (Myelodysplastische Syndrome (MDS)) 2021 [Zugriff: 28.03.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/572/>.

88. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Betibeglogene Autotemcel (autologe CD34+ hämatopoetische Stammzellen). 2020 [Zugriff: 28.03.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/506/>.
89. Yellen SB, Cella DF, Webster K, Blendowski C, Kaplan E. Measuring fatigue and other anemia-related symptoms with the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) measurement system. *J Pain Symptom Manage.* 1997;13(2):63-74.
90. Hillmen P, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, Socié G, Muus P, et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 2006;355(12):1233-1243.
91. Bonomi AE, Cella DF, Hahn EA, Bjordal K, Sperner-Unterweger B, Gangeri L, et al. Multilingual translation of the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) quality of life measurement system. *Qual Life Res.* 1996;5(3):309-320.
92. Schubert J, Hillmen P, Röth A, Young NS, Elebute MO, Szer J, et al. Eculizumab, a terminal complement inhibitor, improves anaemia in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol.* 2008;142(2):263-272.
93. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. on behalf of the EORTC Quality of Life Group. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). Brussels European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 2001.
94. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85(5):365-376.
95. Bottomley A, Reijneveld JC, Koller M, Flechtner H, Tomaszewski KA, Greimel E. Current state of quality of life and patient-reported outcomes research. *Eur J Cancer.* 2019;121:55-63.
96. Groth M, Singer S, Niedeggen C, Petermann-Meyer A, Röth A, Schrezenmeier H, 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.
97. Niska JR, Thorpe CS, Halyard MY, Tan AD, Atherton PJ, Dueck AC, et al. Patient-reported quality-of-life outcomes in relation to provider-assessed adverse events during head and neck radiotherapy. *J Patient Rep Outcomes.* 2020;4(1):60.
98. Thompson CA, Yost KJ, Maurer MJ, Allmer C, Farooq U, Habermann TM, et al. Quality of life at diagnosis predicts overall survival in patients with aggressive lymphoma. *Hematol Oncol.* 2018;36(5):749-756.
99. Oliva EN, Finelli C, Santini V, Poloni A, Liso V, Cilloni D, et al. Quality of life and physicians' perception in myelodysplastic syndromes. *Am J Blood Res.* 2012;2(2):136-147.
100. Locke DE, Decker PA, Sloan JA, Brown PD, Malec JF, Clark MM, et al. Validation of single-item linear analog scale assessment of quality of life in neuro-oncology patients. *J Pain Symptom Manage.* 2007;34(6):628-638.
101. Miller RC, Atherton PJ, Kabat B, Fredericksen M, Deschamps C, Jatoi A, et al. Assessment of Quality of Life in Patients With Esophageal Cancer After Combined Modality Therapy. *International Journal of Radiation Oncology* 2007. p. S584.

102. Swedish Orphan Biovitrum GmbH. Final Report. Incidence, Prevalence, Target Population, Healthcare Resource Utilization of Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). Analysis of German Claims Data to Support the Unmet Need and Epidemiology Section (Module 3) of the AMNOG Dossier (§35a SGB V) for Pegcetacoplan (APL-2). 2022.
103. EMA. European Medicines Agency. CHMP extension of indication variation assessment report. Aspaveli - International non-proprietary name: pegcetacoplan. Procedure No. EMEA/H/C/005553/II/0011. 2024.
104. Ping H., Crass R., Chapel S., Ajayi T. PB2053 Population pharmacokinetics of pegcetacoplan in healthy subjects and patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria HemaSphere - EHA2023 Hybrid Congress2023.
105. National Center for Health Statistics. Health, United States, 2016: With Chartbook on Long-term Trends in Health. Hyattsville, MD2017.
106. Mallinckrodt CH, Lane PW, Schnell D, Peng Y, Mancuso JP. Recommendations for the Primary Analysis of Continuous Endpoints in Longitudinal Clinical Trials. Drug Information Journal. 2008;42(4):303-319.
107. M. O'Kelly, Ratitch B. Chapter 7 Analyses under missing-not-at-random assumptions. 2014.

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

|                        |  |                 |
|------------------------|--|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>   | EMBASE   |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>  | Ovid   |                 |
| <b>Datum der Suche</b> | 07.11.2016   |                 |
| <b>Zeitsegment</b>     | 1974 to 2016 November 04   |                 |
| <b>Suchfilter</b>      | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>26</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity |                 |
| <b>#</b>               | <b>Suchbegriffe</b>  | <b>Ergebnis</b> |
| 1                      | Diabetes Mellitus/   | 552986          |
| 2                      | Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/   | 195234          |
| 3                      | (diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.  | 714228          |
| 4                      | or/1-3   | 847068          |
| 5                      | linagliptin*.mp.   | 1562            |
| 6                      | (random* or double-blind*).tw.   | 1193849         |
| 7                      | placebo*.mp.   | 388057          |
| 8                      | or/6-7   | 1382838         |
| 9                      | and/4,5,8  | 633             |

<sup>26</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

**Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

|                        |  |                 |
|------------------------|--|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>   | Cochrane Central Register of Controlled Trials |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>  | Ovid   |                 |
| <b>Datum der Suche</b> | 23.04.2024                                     |                 |
| <b>Zeitsegment</b>     | 1991 bis Datum der Suche                       |                 |
| <b>Suchfilter</b>      | -  |                 |
| <b>#</b>               | <b>Suchbegriffe</b>                            | <b>Ergebnis</b> |
| 1                      | Pegcetacoplan.mp.                              | 146             |
| 2                      | (APL 2 or APL-2 or APL2).mp.                   | 39              |
| 3                      | (ASPAVELI or EMPAVELI).mp.                     | 2               |
| 4                      | 1 or 2 or 3                                    | 167             |
| 5                      | remove duplicates from 4                       | <b>50</b>       |

|                        |                                |                 |
|------------------------|--------------------------------|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>   | MEDLINE                        |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>  | Ovid                           |                 |
| <b>Datum der Suche</b> | 23.04.2024                     |                 |
| <b>Zeitsegment</b>     | 1946 bis Datum der Suche       |                 |
| <b>Suchfilter</b>      | -                              |                 |
| <b>#</b>               | <b>Suchbegriffe</b>            | <b>Ergebnis</b> |
| 1                      | Pegcetacoplan.mp.              | 132             |
| 2                      | (APL 2 or APL-2 or APL2).mp.   | 50              |
| 3                      | (ASPAVELI or EMPAVELI).mp.     | 11              |
| 4                      | 1 or 2 or 3                    | 178             |
| 5                      | limit 4 to (english or german) | 174             |
| 6                      | remove duplicates from 5       | <b>169</b>      |



|                        |                                |                 |
|------------------------|--------------------------------|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>   | EMBASE                         |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>  | Ovid                           |                 |
| <b>Datum der Suche</b> | 23.04.2024                     |                 |
| <b>Zeitsegment</b>     | 1974 bis Datum der Suche       |                 |
| <b>Suchfilter</b>      | -                              |                 |
| <b>#</b>               | <b>Suchbegriffe</b>            | <b>Ergebnis</b> |
| 1                      | exp pegcetacoplan/             | 490             |
| 2                      | Pegcetacoplan.mp.              | 511             |
| 3                      | (APL 2 or APL-2 or APL2).mp.   | 175             |
| 4                      | (ASPAVELI or EMPAVELI).mp.     | 28              |
| 5                      | 1 or 2 or 3                    | 604             |
| 6                      | 5 not Medline.cr.              | 582             |
| 7                      | limit 6 to (english or german) | 578             |
| 8                      | remove duplicates from 7       | <b>426</b>      |

**Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

|  |   |
|--|---|
| <b>Studienregister/<br/>Studienergebnisdatenbank</b> | International Clinical Trials Registry Platform Search Portal                   |
| <b>Internetadresse</b>                               | <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> |
| <b>Datum der Suche</b>                               | 07.11.2016  |
| <b>Eingabeoberfläche</b>                             | Standard Search   |
| <b>Suchstrategie</b>                                 | linagliptin OR BI 1356  |
| <b>Treffer</b>                                       | 169   |

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

|                        |   |
|------------------------|---|
| <b>Studienregister</b> | <i>clinicaltrials.gov</i>   |
| <b>Internetadresse</b> | <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced">https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced</a> |
| <b>Datum der Suche</b> | 22.04.2024  |
| <b>Suchstrategie</b>   | PEGCETACOPLAN OR APL2 OR APL-2 OR "APL 2" OR ASPAVELI OR EMPAVELI [ <i>Advanced Search, Other Terms</i> ]   |
| <b>Treffer</b>         | <b>26</b>   |

|                        |   |
|------------------------|---|
| <b>Studienregister</b> | <i>EU Clinical Trials Register</i>  |
| <b>Internetadresse</b> | <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a> |
| <b>Datum der Suche</b> | 22.04.2024  |
| <b>Suchstrategie</b>   | PEGCETACOPLAN OR APL2 OR APL-2 OR "APL 2" OR ASPAVELI OR EMPAVELI [ <i>Search Term</i> ]                                      |
| <b>Treffer</b>         | <b>19</b>   |

|                        |  |
|------------------------|--|
| <b>Studienregister</b> | <i>International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)</i> |
| <b>Internetadresse</b> | <a href="https://trialsearch.who.int/">https://trialsearch.who.int/</a>  |
| <b>Datum der Suche</b> | 22.04.2024   |
| <b>Suchstrategie</b>   | PEGCETACOPLAN OR APL2 OR APL-2 OR "APL 2" OR ASPAVELI OR EMPAVELI [ <i>Search Term</i> ]                       |
| <b>Treffer</b>         | <b>183</b>   |

|                        |   |
|------------------------|---|
| <b>Studienregister</b> | Arzneimittel-Informationssystem (AMIce)   |
| <b>Internetadresse</b> | <a href="https://portal.dimdi.de/amguifree/termsofuse.xhtml">https://portal.dimdi.de/amguifree/termsofuse.xhtml</a>   |
| <b>Datum der Suche</b> | 23.04.2024  |
| <b>Suchstrategie:</b>  | PEGCETACOPLAN OR APL2 OR APL-2 OR "APL 2" OR ASPAVELI OR EMPAVELI [ <i>Stoffname</i> ]<br><br>PEGCETACOPLAN OR APL2 OR APL-2 OR "APL 2" OR ASPAVELI OR EMPAVELI [ <i>Arzneimittelname</i> ] |
| <b>Treffer</b>         | <b>2 (ohne Duplikate)</b>   |

|                        |   |
|------------------------|---|
| <b>Studienregister</b> | <i>Clinical Data</i> Suchportal der EMA   |
| <b>Internetadresse</b> | <a href="https://clinicaldata.ema.europa.eu">https://clinicaldata.ema.europa.eu</a>   |
| <b>Datum der Suche</b> | 23.04.2024  |
| <b>Suchstrategie:</b>  | Pegcetacoplan [ <i>Search Term</i> ]<br>APL2 [ <i>Search Term</i> ]<br>Aspaveli [ <i>Search Term</i> ]<br>Empaveli [ <i>Search Term</i> ]<br><br>Pegcetacoplan [ <i>Product Name</i> ]<br>APL2 [ <i>Product Name</i> ]<br>Aspaveli [ <i>Product Name</i> ]<br>Empaveli [ <i>Product Name</i> ]<br><br>Pegcetacoplan [ <i>Active Substance Name / INN</i> ]<br>APL2 [ <i>Active Substance Name / INN</i> ]<br>Aspaveli [ <i>Active Substance Name / INN</i> ]<br>Empaveli [ <i>Active Substance Name / INN</i> ] |
| <b>Treffer</b>         | <b>0</b>  |

|                          |   |
|--------------------------|---|
| <b>Studienregister</b>   | Internetseite des G-BA  |
| <b>Internetadresse</b>   | <a href="https://www.g-ba.de/sys/suche/">https://www.g-ba.de/sys/suche/</a>   |
| <b>Datum der Suche</b>   | 23.04.2024  |
| <b>Eingabeoberfläche</b> | Standardsuche   |
| <b>Suchstrategie:</b>    | Pegcetacoplan [ <i>Suchbegriff</i> ] AND Nutzenbewertungsverfahren [ <i>Suchbereich</i> ]<br>APL2 [ <i>Suchbegriff</i> ] AND Nutzenbewertungsverfahren [ <i>Suchbereich</i> ]<br>Aspaveli [ <i>Suchbegriff</i> ] AND Nutzenbewertungsverfahren [ <i>Suchbereich</i> ]<br>Empaveli [ <i>Suchbegriff</i> ] AND Nutzenbewertungsverfahren [ <i>Suchbereich</i> ] |
| <b>Treffer</b>           | <b>3 (ohne Duplikate)</b>   |

**Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

### Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Nr. | Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente  | Ausschlussgrund |
|-----|---|-----------------|
| 1   | Schafhausen P, Weitz I, Al-Adhami M, Min J, Persson E, Yeh M, et al. Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie, die mit Pegcetacoplan behandelt wurden, zeigten Verbesserungen bei der D-Dimer-Normalisierung und eine Abnahme der Thrombosehäufigkeit. <i>Oncology Research and Treatment</i> . 2022;45:172.                 | Publikationstyp |
| 2   | Hochsmann B, Kubal T, Mulherin BP, Yeh M, Al-Adhami M, Savage J, et al. Die Behandlung mit Pegcetacoplan führt zu klinisch relevanten Verbesserungen der Lebensqualität und Fatigue bei Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie: Ergebnisse von zwei Phase 3 Studien. <i>Oncology Research and Treatment</i> . 2022;45:234. | Publikationstyp |
| 3   | Ueda Y, Takamori H, Nishimura J-I. Pegcetacoplan versus Eculizumab in PNH. <i>N Engl J Med</i> . 2021;385(18):1723-1724.  | Publikationstyp |
| 4   | Rehan ST, Hashmi MR, Asghar MS, Tahir MJ, Yousaf Z. Pegcetacoplan - a novel C3 inhibitor for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. <i>Health science reports</i> . 2022;5(3):e512.   | Publikationstyp |
| 5   | Hochsmann B, Kubal T, Mulherin BP, Yeh M, Al-Adhami M, Savage J, et al. <i>Oncology Research and Treatment</i> . 2022;45(Supplement 2):234.   | Publikationstyp |
| 6   | Roth A, Dingli D, Mahajerin A, Savage J, Al-Adhami M, Yeh M, et al. <i>Oncology Research and Treatment</i> . 2022;45(Supplement 2):233.   | Publikationstyp |
| 7   | Schafhausen P, Weitz I, Al-Adhami M, Min J, Persson E, Yeh M, et al. <i>Oncology Research and Treatment</i> . 2022;45(Supplement 2):172.  | Publikationstyp |
| 8   | Kubal T, Mulherin B, Yeh M, Al-Adhami M, Savage J, Dingli D. Pegcetacoplan treatment meaningfully improves quality of life and fatigue in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results from two phase 3 clinical trials. <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 2022;57(Supplement 1):468-469.                                | Publikationstyp |
| 9   | Mulherin B, Yeh M, Al-Adhami M, Savage J, Dingli D. Hemoglobin, lactate dehydrogenase, and facit-fatigue normalization rates in patients treated with pegcetacoplan: Results from the pegasus and prince phase 3 clinical trials. <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 2022;57(Supplement 1):246-247.                                     | Publikationstyp |

| Nr. | Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente  | Ausschlussgrund |
|-----|---|-----------------|
| 10  | Desai D, Mulherin BP, Yeh M, Al-Adhami M, Savage J, Dingli D. MDS-111 Hemoglobin, Lactate Dehydrogenase, and FACIT-Fatigue Normalization in Pegcetacoplan-Treated Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria from Two Phase 3 Clinical Trials. <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> . 2022;22(Supplement 2):S304.  | Publikationstyp |
| 11  | Desai D, Wong R, Al-Adhami M, Savage J, Horneff R, Yeh M, et al. MDS-113 Pegcetacoplan Rapidly Stabilizes Complement-Inhibitor Naive Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Experiencing Hemolysis With Acute Hemoglobin Decreases: A Post Hoc Analysis from the Phase 3 PRINCE Trial. <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> . 2022;22(Supplement 2):S305-S306. | Publikationstyp |
| 12  | Desai D, Wong R, Fishman J, Wilson K, Yeh M, Hakimi Z, et al. MDS-254 A Matching-Adjusted Indirect Comparison of the Efficacy of Pegcetacoplan using PRINCE Trial Data versus Ravulizumab and Eculizumab in Complement Inhibitor-Naive Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> . 2022;22(Supplement 2):S306-S307          | Publikationstyp |
| 13  | Desai D, Panse J, Daguindau N, Okuyama S, de Latour RP, Schafhausen P, et al. MDS-112 Normalization of Hematologic and Health-Related Quality of Life Markers in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Treated With Pegcetacoplan and Baseline Hemoglobin at or Above 10 g/dL. <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> . 2022;22(Supplement 2):S305.             | Publikationstyp |
| 14  | Tapia J, Panse J, Daguindau N, Okuyama S, De Latour RP, Schafhausen P, et al. Normalization of Hematologic and Health-Related Quality of Life Markers in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Treated with Pegcetacoplan and Baseline Hemoglobin at or Above 10 g/dL. <i>Anesthesia and Analgesia</i> . 2022;135(3 Supplement 1):19-20.                                | Publikationstyp |
| 15  | Tapia J, Mulherin B, Yeh M, Al-Adhami M, Savage J, Dingli D. Hemoglobin, Lactate Dehydrogenase, and FACIT-Fatigue Normalization in Pegcetacoplan-treated Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. <i>Anesthesia and Analgesia</i> . 2022;135(3 Supplement 1):11-12.   | Publikationstyp |
| 16  | Wong R, Fishman J, Wilson K, Yeh M, Hakimi Z, Yee C, et al. A MATCHING-ADJUSTED INDIRECT COMPARISON OF THE EFFICACY OF PEGCETACOPLAN USING PRINCE TRIAL DATA VERSUS RAVULIZUMAB AND ECULIZUMAB IN COMPLEMENT-NAIVE PATIENTS WITH PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA. <i>HemaSphere</i> . 2022;6(Supplement 3):1401-1402.   | Publikationstyp |
| 17  | Weitz I, Al-Adhami M, Min J, Persson E, Yeh M, Savage J, et al. PATIENTS WITH PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA TREATED WITH PEGCETACOPLAN SHOW IMPROVEMENTS IN D-DIMER NORMALIZATION AND DECREASE IN INCIDENCE OF THROMBOSIS. <i>HemaSphere</i> . 2022;6(Supplement 3):1399-1400.  | Publikationstyp |

| Nr. | Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente  | Ausschlussgrund |
|-----|---|-----------------|
| 18  | Wong R, Al-Adhami M, Savage J, Horneff R, Yeh M, Dumagay T, et al. PEGCETACOPLAN RAPIDLY STABILIZES COMPLEMENT INHIBITOR NAIVE PATIENTS WITH PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA EXPERIENCING HEMOLYSIS WITH ACUTE HEMOGLOBIN DECREASES; PRINCE TRIAL POST HOC ANALYSIS. HemaSphere. 2022;6(Supplement 3):1397-1398.                | Publikationstyp |
| 19  | Risitano A, Wong R, Al-Adhami M, Savage J, Horneff R, De Latour RP. CATEGORIZING HEMATOLOGICAL RESPONSE TO PEGCETACOPLAN IN PATIENTS WITH PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA: A POST HOC ANALYSIS OF THE PHASE 3 PRINCE STUDY DATA. HemaSphere. 2022;6(Supplement 3):1387-1388.  | Publikationstyp |
| 20  | Panse J, Daguindau N, Okuyama S, De Latour RP, Schafhausen P, Straetmans N, et al. NORMALIZATION OF HEMATOLOGIC AND HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE MARKERS IN PATIENTS WITH PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA TREATED WITH PEGCETACOPLAN AND BASELINE HEMOGLOBIN AT OR ABOVE 10 G/DL. HemaSphere. 2022;6(Supplement 3):1376-1378. | Publikationstyp |
| 21  | Gomez-Almaguer D, Wong R, Dumagay T, Al-Adhami M, Savage J, Hakimi Z, et al. EFFECT OF PEGCETACOPLAN ON QUALITY OF LIFE IN COMPLEMENT-INHIBITOR NAIVE PATIENTS WITH PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA: RESULTS FROM THE PHASE 3 PRINCE STUDY. HemaSphere. 2022;6(Supplement 3):414-415.   | Publikationstyp |
| 22  | Dingli D, Mahajerin A, Savage J, Al-Adhami M, Yeh M, Birhiray R. Analysis Of Anaemia Persistence And Related Adverse Events In Patients With Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria Treated With Pegcetacoplan. British journal of haematology. 2022;197(SUPPL 1):9-10.   | Publikationstyp |
| 23  | Panse J, Daguindau N, Okuyama Sasaki S, Peffault De Latour R, Schafhausen P, Straetmans N, et al. Post Hoc Analysis of the Effect of Pegcetacoplan Treatment of Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria and Baseline Hemoglobin Levels Greater Than 10 Grams per Deciliter. Blood. 2021;138(Supplement 1):2194.           | Publikationstyp |
| 24  | Wong RS, Navarro JR, Comia NS, Goh YT, Idrobo H, Kongkabpan D, et al. Efficacy and Safety of Pegcetacoplan Treatment in Complement-Inhibitor Naive Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Results from the Phase 3 Prince Study. Blood. 2021;138(Supplement 1):606.   | Publikationstyp |

**Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.



#### Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Nr.                       | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien  | Ausschlussgrund |
|---------------------------|--------------------|--|-----------------|
| <i>ClinicalTrials.gov</i> |                    |  |                 |
| 1                         | NCT03465709        | Apellis Pharmaceuticals Inc.. 2020 Sep 16. ClinicalTrials.gov: Pegcetacoplan (APL-2) in Neovascular AMD. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03465709">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03465709</a>   | Population      |
| 2                         | NCT02461771        | Apellis Pharmaceuticals Inc.. 2020 Okt 6. ClinicalTrials.gov: Assessment of Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Intravitreal Pegcetacoplan (APL-2) for Patients With Wet AMD. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02461771">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02461771</a>                           | Population      |
| 3                         | NCT02503332        | Apellis Pharmaceuticals Inc.. 2020 Okt 6. ClinicalTrials.gov: Study of Pegcetacoplan (APL-2) Therapy in Patients With Geographic Atrophy. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02503332">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02503332</a>  | Population      |
| 4                         | NCT03593200        | Apellis Pharmaceuticals Inc.. 2020 Dez 22. ClinicalTrials.gov: A Phase IIa Study to Assess the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Subcutaneously Administered Pegcetacoplan (APL-2) in Subjects With PNH. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03593200">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03593200</a> | Studientyp      |
| 5                         | NCT02264639        | Apellis Pharmaceuticals Inc.. 2021 Jan 8. ClinicalTrials.gov: A Phase I Study to Assess the Safety of Pegcetacoplan (APL-2) as an Add-On to Standard of Care in Subjects With PNH. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02264639">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02264639</a>                               | Studientyp      |
| 6                         | NCT02588833        | Apellis Pharmaceuticals Inc.. 2021 Jan 11. ClinicalTrials.gov: Pilot Study to Assess Safety, Preliminary Efficacy and Pharmacokinetics of S.C. Pegcetacoplan (APL-2) in PNH Subjects. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02588833">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02588833</a>                            | Studientyp      |
| 7                         | NCT03777332        | Apellis Pharmaceuticals Inc.. 2021 Nov 10. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate the Safety of Intravitreal APL-2 in Patients Diagnosed With Geographic Atrophy. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03777332">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03777332</a>   | Population      |
| 8                         | NCT03500549        | Apellis Pharmaceuticals Inc.. 2022 Mrz 25. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate the Efficacy and Safety of APL-2 in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03500549">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03500549</a>                                    | Population      |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien   | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|---|-----------------|
| 9   | NCT04901936        | Apellis Pharmaceuticals Inc.. 2022 Jul 20. ClinicalTrials.gov: A Study of Pegcetacoplan in Pediatric Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH).<br><a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04901936">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04901936</a>  | Population      |
| 10  | NCT03226678        | Apellis Pharmaceuticals Inc.. 2023 Apr 3. ClinicalTrials.gov: Study to Assess the Safety, Tolerability, Efficacy and PK of APL-2 in Patients With Warm Type Autoimmune Hemolytic Anemia (wAIHA) or Cold Agglutinin Disease (CAD).<br><a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03226678">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03226678</a>  | Population      |
| 11  | NCT03453619        | Apellis Pharmaceuticals Inc.. 2023 Apr 6. ClinicalTrials.gov: Phase II Study Assessing Safety and Efficacy of APL-2 in Glomerulopathies.<br><a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03453619">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03453619</a>   | Population      |
| 12  | NCT03525600        | Apellis Pharmaceuticals Inc.. 2023 Jun 18. ClinicalTrials.gov: Study to Compare the Efficacy and Safety of Intravitreal APL-2 Therapy With Sham Injections in Patients With Geographic Atrophy (GA) Secondary to Age-Related Macular Degeneration.<br><a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03525600">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03525600</a>   | Population      |
| 13  | NCT03531255        | Apellis Pharmaceuticals Inc.. 2023 Jul 3. ClinicalTrials.gov: Pegcetacoplan Long Term Safety and Efficacy Extension Study.<br><a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03531255">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03531255</a>   | Studientyp      |
| 14  | NCT03525613        | Apellis Pharmaceuticals Inc.. 2023 Jul 6. ClinicalTrials.gov: A Study to Compare the Efficacy and Safety of Intravitreal APL-2 Therapy With Sham Injections in Patients With Geographic Atrophy (GA) Secondary to Age-Related Macular Degeneration.<br><a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03525613">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03525613</a>  | Population      |
| 15  | NCT04770545        | Apellis Pharmaceuticals Inc.. 2023 Aug 31. ClinicalTrials.gov: An Extension Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of Pegcetacoplan (APL-2) in Subjects With Geographic Atrophy Secondary to AMD.<br><a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04770545">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04770545</a>   | Population      |
| 16  | NCT04579666        | Apellis Pharmaceuticals Inc.. 2024 Feb 14. ClinicalTrials.gov: MERIDIAN: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pegcetacoplan in Adults With Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS). <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04579666">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04579666</a>   | Population      |
| 17  | NCT06161584        | Apellis Pharmaceuticals Inc.. 2024 Feb 21. ClinicalTrials.gov: A Prospective, Multicenter, Open-Label, Observational Phase 4 Study to Evaluate Real-World Safety, Tolerability, and Treatment Patterns of Pegcetacoplan (Syfovre) in Patients With Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration.<br><a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT06161584">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT06161584</a> | Population      |
| 18  | NCT04572854        | Apellis Pharmaceuticals Inc.. 2024 Mrz 6. ClinicalTrials.gov: Study Assessing the Safety and Efficacy of Pegcetacoplan in Post-Transplant Recurrence of C3G or IC-MPGN.<br><a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04572854">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04572854</a>  | Population      |
| 19  | NCT04729062        | Apellis Pharmaceuticals Inc.. 2024 Mrz 8. ClinicalTrials.gov: C3G/Primary IC-MPGN EAP.<br><a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04729062">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04729062</a>   | Studientyp      |

| Nr.                                | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien  | Ausschlussgrund |
|------------------------------------|--------------------|--|-----------------|
| 20                                 | NCT05809531        | Apellis Pharmaceuticals Inc.. 2024 Mrz 12. ClinicalTrials.gov: An Open-Label, Nonrandomized, Multicenter Extension Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of Pegcetacoplan in Participants With C3 Glomerulopathy or Immune-Complex Membranoproliferative Glomerulonephritis. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05809531">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05809531</a>   | Population      |
| 21                                 | NCT05067127        | Apellis Pharmaceuticals Inc.. 2024 Mrz 12. ClinicalTrials.gov: Phase III Study Assessing the Efficacy and Safety of Pegcetacoplan in Patients With C3 Glomerulopathy or Immune-Complex Membranoproliferative Glomerulonephritis. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05067127">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05067127</a>   | Population      |
| 22                                 | NCT04919629        | Roswell Park Cancer Institute National Cancer Institute (NCI). 2023 Aug 24. ClinicalTrials.gov: APL-2 and Pembrolizumab Versus APL-2, Pembrolizumab and Bevacizumab Versus Bevacizumab Alone for the Treatment of Recurrent Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer and Malignant Effusion. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04919629">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04919629</a>  | Population      |
| 23                                 | NCT05776472        | Swedish Orphan Biovitrum. 2023 Jul 13. ClinicalTrials.gov: A Real World Effectiveness Study of Pegcetacoplan in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05776472">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05776472</a>   | Studientyp      |
| 24                                 | NCT05096403        | Swedish Orphan Biovitrum. 2024 Apr 11. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pegcetacoplan in Patients With Cold Agglutinin Disease (CAD). <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05096403">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05096403</a>  | Population      |
| 25                                 | NCT05148299        | Swedish Orphan Biovitrum Apellis Pharmaceuticals Inc.. 2024 Apr 11. ClinicalTrials.gov: Evaluate the PK Efficacy Safety and Tolerability of Pegcetacoplan in Patients With Thrombotic Microangiopathy. <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05148299">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05148299</a>   | Population      |
| <i>EU Clinical Trials Register</i> |                    |  |                 |
| 26                                 | 2017-005140-16     | Apellis Pharmaceuticals Inc.. 2018 Jul 18. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase IIa, Open Label, Multiple Dose Study to Assess the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Subcutaneously Administered APL-2 in Subjects with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005140-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005140-16</a>      | Studientyp      |
| 27                                 | 2017-003363-35     | Apellis Pharmaceuticals Inc.. 2018 Jul 5. ClinicalTrialsRegister.eu: An open label, prospective, study to assess the safety, tolerability, efficacy and pharmacokinetics of APL-2 in patients with Warm Antibody Autoimmune Hemolytic Anemia (wAIHA) or Cold Agglutinin Di.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003363-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003363-35</a> | Population      |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien  | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|--|-----------------|
| 28  | 2017-004268-36     | Apellis Pharmaceuticals Inc.. 2018 Okt 1.<br>ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase III, Randomized, Multi-Center, Open-Label, Active-Comparator Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of APL-2 in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH).<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004268-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004268-36</a>                                | Population      |
| 29  | 2019-001106-23     | Apellis Pharmaceuticals Inc.. 2019 Aug 9.<br>ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-label, Nonrandomized, Multicenter Extension Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of Pegcetacoplan in the Treatment of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH).<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001106-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001106-23</a>                                       | Studientyp      |
| 30  | 2020-001350-21     | Apellis Pharmaceuticals Inc.. 2020 Dez 8.<br>ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label, Single-Arm, Phase 2 Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Biologic Activity of Pegcetacoplan in Pediatric Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria.<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001350-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001350-21</a>                                     | Population      |
| 31  | 2020-002637-15     | Apellis Pharmaceuticals Inc.. 2020 Dez 22.<br>ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label, Randomized, Controlled, Phase 2 Study to Evaluate The Safety and Efficacy of Pegcetacoplan in the Treatment of Post-Transplant Recurrence of C3G or IC-MPGN. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002637-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002637-15</a>   | Population      |
| 32  | 2019-003797-10     | Apellis Pharmaceuticals Inc.. 2021 Apr 6.<br>ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of pegcetacoplan in subjects with amyotrophic lateral sclerosis (ALS). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003797-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003797-10</a>  | Population      |
| 33  | 2020-003767-25     | Apellis Pharmaceuticals Inc.. 2022 Mrz 8.<br>ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blinded, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pegcetacoplan in Patients with C3 Glomerulopathy or Immune-Complex Membranoproliferative Glomerulonephritis. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003767-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003767-25</a> | Population      |
| 34  | 2022-002833-33     | Apellis Pharmaceuticals Inc.. 2023 Feb 22.<br>ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label, Nonrandomized, Multicenter Extension Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of Pegcetacoplan in Participants With C3 Glomerulopathy or Immune-Complex Membranoproliferative Glomerulonephritis. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-002833-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-002833-33</a>     | Population      |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien  | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|--|-----------------|
| 35  | 2018-001436-22     | Apellis Pharmaceuticals Inc.. 2018 Dez 7.<br>ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Masked, Sham-Controlled Study to Compare the Efficacy and Safety of Intravitreal Pegcetacoplan Therapy with Sham Injections in Patients with Geographic A..<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001436-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001436-22</a>   | Population      |
| 36  | 2018-001435-52     | Apellis Pharmaceuticals Inc.. 2018 Dez 10.<br>ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Masked, Sham-Controlled Study to Compare the Efficacy and Safety of Intravitreal Pegcetacoplan Therapy with Sham Injections in Patients with Geographic Atrophy (GA) Secondary to Age-Related Macular Degeneration (AMD).<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001435-52">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001435-52</a>    | Population      |
| 37  | 2020-002931-32     | Apellis Pharmaceuticals Inc.. 2021 Sep 17.<br>ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3 open-label, multicenter, extension study to evaluate the long-term safety and efficacy of pegcetacoplan in subjects with geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration.<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002931-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002931-32</a>   | Population      |
| 38  | 2017-003426-32     | DCprime bv. 2017 Dez 11. ClinicalTrialsRegister.eu: AN INTERNATIONAL, MULTICENTRE, OPEN-LABEL STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF TWO DIFFERENT VACCINATION REGIMENS OF IMMUNOTHERAPY WITH ALLOGENEIC DENDRITIC CELLS, DCP-001, IN PATIENTS WITH PERSISTENT MRD.<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003426-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003426-32</a>   | Population      |
| 39  | 2007-002183-99     | INNOVIVE Pharmaceuticals. 2007 Sep 28.<br>ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase II Study of Oral Tamibarotene in Acute Promyelocytic Leukemia Patients Who Have Received Prior Therapy with ATRA and Arsenic Trioxide (STAR-1).<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002183-99">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002183-99</a>  | Population      |
| 40  | 2021-003160-27     | Swedish Orphan Biovitrum AB. 2022 Mai 31.<br>ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pegcetacoplan in Patients with Cold Agglutinin Disease (CAD). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003160-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003160-27</a>   | Population      |
| 41  | 2021-003157-27     | SWEDISH ORPHAN BIOVITRUM AB (PUBL). 2021 Dez 17.<br>ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-label, Single-arm, Multicenter Pilot Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Safety of Pegcetacoplan in Patients with Transplant-associated Thrombotic Microangiopathy (TA-TMA) After Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT).<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003157-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003157-27</a> | Population      |

| Nr.  | Studienbezeichnung     | Referenz der ausgeschlossenen Studien  | Ausschlussgrund |
|--|------------------------|--|-----------------|
| 42   | 2004-004320-13         | Universitätsklinikum Ulm / University Clinical Center Ulm. 2005 Aug 29. ClinicalTrialsRegister.eu: RANDOMIZED PHASE III-STUDY ON VALPROIC ACID IN COMBINATION WITH ALL-TRANS RETINOIC ACID, STANDARD INDUCTION- AND CONSOLIDATION THERAPY IN OLDER PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED ACUTE MYELOID LEUKEMIA.<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004320-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004320-13</a>          | Population      |
| 43   | 2004-004321-95         | University of Ulm. 2005 Mai 26. ClinicalTrialsRegister.eu: RANDOMIZED PHASE II-STUDY ON VALPROIC ACID, ALL-TRANS RETINOIC ACID AND THEIR COMBINATION IN INDUCTION AND CONSOLIDATION THERAPY AS WELL AS PEGFILGRASTIM AFTER CONSOLIDATION THERAPY IN YOUNGER PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED ACUTE MYELOID LEUKEMIA.<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004321-95">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004321-95</a> | Population      |
| <i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)</i> |                        |  |                 |
| 44   | EUCTR2008-002311-40-IT | A.I.E.O.P. - Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica. 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: TREATMENT STUDY FOR CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH ACUTE PROMYELOCYTIC LEUKEMIA - ICC APL STUDY 01.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-002311-40-IT">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-002311-40-IT</a>  | Population      |
| 45   | CTRI/2020/05/025300    | Agio Pharmaceuticals Ltd. 2021 Nov 24. WHO ICTRP: Clinical Study to evaluate the Efficacy & Safety of KETOKONE cream in the treatment of skin infections.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/05/025300">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/05/025300</a>   | Population      |
| 46   | EUCTR2017-002383-40-IT | A.I.E.O.P. - Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica. 2022 Mrz 2. WHO ICTRP: Treatment study for children and adolescents with Acute Promyelocytic Leukemia.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002383-40-IT">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002383-40-IT</a>  | Population      |
| 47   | CTRI/2022/05/042740    | AIIMS New Delhi. 2023 Jan 9. WHO ICTRP: A clinical trial to compare two types of ventilation during emergence in reducing post operative pulmonary complications in patients undergoing major abdominal surgeries.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2022/05/042740">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2022/05/042740</a>  | Population      |
| 48   | CTRI/2010/091/002974   | Ajanta Pharma Limited. 2021 Nov 24. WHO ICTRP: A clinical trial to study the efficacy, safety and tolerability of Montelukast + Olopatadine Tablets vs. Montelukast + Levocetirizine Tablets in patients with Allergic Rhinitis.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/002974">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/002974</a>  | Population      |

| Nr. | Studienbezeichnung   | Referenz der ausgeschlossenen Studien   | Ausschlussgrund |
|-----|----------------------|---|-----------------|
| 49  | CTRI/2009/091/000801 | Ajanta Pharma Ltd. 2021 Nov 24. WHO ICTRP: A clinical Trial in patients having allergic conjunctivitis. Clinical trial is to study efficacy, safety and tolerability of Tranilast Eye Drops 0.5% w/v in comparison to Ketorolac Tromethamine Eye Drops 0.5% w/v (reference product).<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000801">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000801</a>                       | Population      |
| 50  | CTRI/2017/02/007835  | Ajanta Pharma Ltd. 2021 Nov 24. WHO ICTRP: Study to evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of Ivermectin Cream 1% w/w Vs. Azelaic Acid Gel 15% w/w in Patients with Inflammatory Lesions of Rosacea.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/02/007835">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/02/007835</a>   | Population      |
| 51  | CTRI/2018/05/013693  | Ajanta Pharma Ltd. 2021 Nov 24. WHO ICTRP: A Clinical study to check the effect and safety of Olopatadine Hydrochloride Ophthalmic Solution 0.7% w/v compared with Olopatadine Hydrochloride Ophthalmic Solution 0.2% w/v in patients suffering with ocular itching associated with allergic conjunctivitis.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/05/013693">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/05/013693</a> | Population      |
| 52  | CTRI/2017/12/011017  | Ajanta Pharma Ltd. 2021 Nov 24. WHO ICTRP: A Clinical Study to check the effect and Safety of Sildenafil Citrate plus Dapoxetine Tablets for the treatment of co-existing Erectile Dysfunction and Premature Ejaculation.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/12/011017">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/12/011017</a>  | Population      |
| 53  | CTRI/2018/05/013767  | Ajanta Pharma Ltd. 2021 Nov 24. WHO ICTRP: A Clinical Study to check the Effect and Safety of Tadalafil plus Dapoxetine Tablets for the treatment of co-existing Erectile Dysfunction and Premature Ejaculation.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/05/013767">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/05/013767</a>   | Population      |
| 54  | CTRI/2015/05/005783  | Ajanta Pharma Ltd. 2021 Nov 24. WHO ICTRP: A Clinical study to evaluate Efficacy, Safety and Tolerability of 2% Rebamipide ophthalmic suspension Vs 0.1 % Sodium Hyaluronate Ophthalmic solution for treatment of patients with Dry Eye.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2015/05/005783">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2015/05/005783</a>   | Population      |
| 55  | CTRI/2017/07/009079  | Ajanta Pharma Ltd. 2021 Nov 24. WHO ICTRP: A Clinical Study to Evaluate Efficacy, Safety and Tolerability of Iguratimod Tablets Vs. Methotrexate Tablets for the treatment of Active Rheumatoid Arthritis.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/07/009079">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/07/009079</a>   | Population      |
| 56  | CTRI/2010/091/000431 | Ajanta Pharma Ltd. 2021 Nov 24. WHO ICTRP: A Clinical Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of Atorvastatin 20 mg & Pioglitazone 30 mg Tablets Vs Atorvastatin Tablets 20 mg in Patients with Hypercholesteremia.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/000431">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/000431</a>  | Population      |

| Nr. | Studienbezeichnung   | Referenz der ausgeschlossenen Studien   | Ausschlussgrund |
|-----|----------------------|---|-----------------|
| 57  | CTRI/2010/091/000586 | Ajanta Pharma Ltd. 2021 Nov 24. WHO ICTRP: A Clinical Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of Lubiprostone Soft Gelatin capsules 24 mcg Vs Bisacodyl tablet 10 mg in the patients with chronic constipation.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/000586">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/000586</a>  | Population      |
| 58  | CTRI/2017/04/008299  | Ajanta Pharma Ltd. 2021 Nov 24. WHO ICTRP: A Clinical Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of Nepafenac Ophthalmic Suspension 0.3% w/v compared to Bromfenac Ophthalmic Solution 0.09% w/v in the treatment of Pain and Inflammation post Cataract Surgery.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/04/008299">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/04/008299</a>   | Population      |
| 59  | CTRI/2010/091/000588 | Ajanta Pharma Ltd. 2021 Nov 24. WHO ICTRP: A clinical study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of Picotamide chewable tablets 300mg vs. Aspirin tablets 325mg in patients requiring antiplatelet therapy.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/000588">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/000588</a>   | Population      |
| 60  | CTRI/2010/091/001294 | Ajanta Pharma Ltd. 2021 Nov 24. WHO ICTRP: A clinical study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of Rosuvastatin 10 mg plus Fenofibrate 160 mg tablet Vs Atorvastatin 10 mg plus Fenofibrate 160 mg Tablet in patients with dyslipidaemia.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/001294">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/001294</a>  | Population      |
| 61  | CTRI/2017/08/009242  | Ajanta Pharma Ltd. 2021 Nov 24. WHO ICTRP: A Clinical study to evaluate the Efficacy, Safety of Fimasartan Tablets Vs Losartan Tablets in Patients with Mild Essential Hypertension.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/08/009242">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/08/009242</a>   | Population      |
| 62  | CTRI/2015/11/006338  | Ajanta Pharma Ltd. 2021 Nov 24. WHO ICTRP: A Clinical Study to test the Effectiveness, Safety and Tolerance of Alcaftadine eye drops in comparison with Olopatadine hydrochloride eye drops in patients who are suffering from Allergic Conjunctivitis.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2015/11/006338">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2015/11/006338</a>  | Population      |
| 63  | CTRI/2009/091/000688 | Ajanta Pharma Ltd. 2021 Nov 24. WHO ICTRP: A clinical Trial in adult patients suffering from Neuralgia due to diabetes, chemotherapy or shingles. Clinical trial is to study efficacy, safety and tolerability of Amitriptyline 4% + Ketamine 2% Cream in comparison to Capsaicin Cream 0.025%, (reference product).<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000688">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000688</a> | Population      |
| 64  | CTRI/2010/091/001268 | Ajanta Pharma Ltd. 2021 Nov 24. WHO ICTRP: A clinical Trial in Men with Erectile Dysfunction. Clinical trial is to study efficacy, safety and tolerability of Vardenafil Tablets in comparison to Tadalafil Tablets (reference product).<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/001268">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/001268</a>   | Population      |



| Nr. | Studienbezeichnung   | Referenz der ausgeschlossenen Studien   | Ausschlussgrund |
|-----|----------------------|---|-----------------|
| 65  | CTRI/2009/091/000830 | Ajanta Pharma Ltd. 2021 Nov 24. WHO ICTRP: A clinical Trial in patients for ocular surface anesthesia during ophthalmologic procedures. Clinical trial is to study efficacy, safety and tolerability of Lidocaine Hydrochloride Ophthalmic Gel 3.5% in comparison to Akten (reference product).<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000830">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000830</a>  | Population      |
| 66  | CTRI/2012/04/002609  | Ajanta Pharma Ltd. 2021 Nov 24. WHO ICTRP: A clinical Trial in patients suffering from open angle glaucoma or ocular hypertension. This clinical trial is to study effect, safety and tolerability of Brinzolamide + Timolol Ophthalmic Suspension (test product) in comparison to Dorzolamide plus Timolol Maleate (reference product) eye drops.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/04/002609">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/04/002609</a> | Population      |
| 67  | CTRI/2010/091/000279 | Ajanta Pharma Ltd. 2021 Nov 24. WHO ICTRP: A clinical Trial in patients with Bacterial conjunctivitis. Clinical trial is to study efficacy, safety and tolerability of Besifloxacin ophthalmic suspension in comparison to Moxifloxacin ophthalmic solution (reference product).<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/000279">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/000279</a>   | Population      |
| 68  | CTRI/2010/091/000563 | Ajanta Pharma Ltd. 2021 Nov 24. WHO ICTRP: A clinical Trial in patients with Herpes infection of eye. Clinical trial is to study efficacy, safety and tolerability of Trifluridine Eye Drops in comparison to Idoxuridine eye drops (reference product).<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/000563">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/000563</a>   | Population      |
| 69  | CTRI/2010/091/000198 | Ajanta Pharma Ltd. 2021 Nov 24. WHO ICTRP: A clinical Trial in patients with Herpes Keratitis. Clinical trial is to study efficacy, safety and tolerability of Ganciclovir ophthalmic gel in comparison to Acyclovir ophthalmic ointment (reference product).<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/000198">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/000198</a>  | Population      |
| 70  | CTRI/2010/091/001136 | Ajanta Pharma Ltd. 2021 Nov 24. WHO ICTRP: A clinical Trial in patients with inflammatory ocular conditions. Clinical trial is to study efficacy, safety and tolerability of Gatifloxacin 0.3 % + Difluprednate 0.05 % eye drops in comparison to Gatifloxacin 0.3% + Dexamethasone 0.1% eye drops.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/001136">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/001136</a>  | Population      |
| 71  | CTRI/2010/091/000329 | Ajanta Pharma Ltd. 2021 Nov 24. WHO ICTRP: A clinical Trial in patients with Seasonal Allergic conjunctivitis. Clinical trial is to study efficacy, safety and tolerability of Desonide ophthalmic solution in comparison to Ketorolac Tromethamine ophthalmic solution (reference product).<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/000329">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/000329</a>   | Population      |

| Nr. | Studienbezeichnung   | Referenz der ausgeschlossenen Studien   | Ausschlussgrund |
|-----|----------------------|---|-----------------|
| 72  | CTRI/2010/091/001456 | Ajanta Pharma Ltd. 2021 Nov 24. WHO ICTRP: A clinical Trial in patients with Vernal Keratoconjunctivitis. Clinical trial is to study efficacy, safety and tolerability of Tacrolimus Ophthalmic Suspension in comparison to Cyclosporine eye drops (reference product).<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/001456">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/001456</a>  | Population      |
| 73  | CTRI/2010/091/000445 | Ajanta Pharma Ltd. 2021 Nov 24. WHO ICTRP: A clinical Trial in patients with with recurrent cold sores. Clinical trial is to study efficacy, safety and tolerability of Acyclovir + hydrocortisone Cream in comparison to Acyclovir cream (reference product).<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/000445">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/000445</a>   | Population      |
| 74  | CTRI/2018/04/013091  | Ajanta Pharma Ltd. 2021 Nov 24. WHO ICTRP: A Clinical trial to check the effect, Safety and Tolerability of Ripasudil Hydrochloride Hydrate Eye Drops 0.4% w/v Vs Timolol Maleate Eye Drops 0.5% w/v in patients with Ocular Hypertension / Glaucoma.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/04/013091">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/04/013091</a>  | Population      |
| 75  | CTRI/2017/06/008889  | Ajanta Pharma Ltd. 2021 Nov 24. WHO ICTRP: A Clinical Trial to evaluate Efficacy and Safety of Bilastine Tablet 20 mg Vs. Levocetirizine Tablet 5 mg for the Treatment of Allergic Rhinoconjunctivitis.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/06/008889">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/06/008889</a>  | Population      |
| 76  | CTRI/2015/07/006043  | Ajanta Pharma Ltd. 2021 Nov 24. WHO ICTRP: A Clinical Trial to Study the Effectiveness and Safety of Brinzolamide 1.0% w/v plus Brimonidine Tartrate 0.2 % w/v Ophthalmic Suspension compared with Brinzolamide 1% eye drops for the Treatment of patients with Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2015/07/006043">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2015/07/006043</a>                                | Population      |
| 77  | CTRI/2015/07/005976  | Ajanta Pharma Ltd. 2021 Nov 24. WHO ICTRP: A Clinical Trial to Study the Effectiveness and Safety of Brinzolamide 10 mg plus Timolol Maleate 5mg Ophthalmic Suspension compared with Dorzolamide 20mg plus Timolol Maleate 5mg Eye Drops for the Treatment of Patients With Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2015/07/005976">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2015/07/005976</a>                    | Population      |
| 78  | CTRI/2009/091/000848 | Ajanta Pharma Ltd. 2021 Nov 24. WHO ICTRP: A Clinical Trial to study the efficacy of Mannitol Capsules for Oral Inhalation manufactured by Ajanta Pharma Limited, as a bronchial provocation test to measure bronchial hyperresponsiveness verses Hypertonic (4.5 %) Saline in people both with and without sign and symptoms of asthma.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000848">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000848</a> | Population      |

| Nr. | Studienbezeichnung   | Referenz der ausgeschlossenen Studien  | Ausschlussgrund |
|-----|----------------------|--|-----------------|
| 79  | CTRI/2011/09/001989  | Ajanta Pharma Ltd. 2021 Nov 24. WHO ICTRP: A clinical Trial to study the efficacy, safety and tolerability of Carvedilol Phosphate ER + Amlodipine Capsule Vs Amlodipine + Metoprolol Tablet in Patients with Mild to severe Heart Failure.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/09/001989">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/09/001989</a>   | Population      |
| 80  | CTRI/2010/091/006116 | Ajanta Pharma Ltd. 2021 Nov 24. WHO ICTRP: A clinical Trial to study the efficacy, safety and tolerability of Levosulpiride 25mg + alprazolam 0.25mg tablets vs. Domperidone 10mg tablets in patient with functional dyspepsia.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/006116">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/006116</a>   | Population      |
| 81  | CTRI/2010/091/001325 | Ajanta Pharma Ltd. 2021 Nov 24. WHO ICTRP: A Comparative, Randomized, Open Label, Multicentric Clinical Trial of Memantine Hydrochloride Extended Release Tablets 28 mg Vs Memantine Hydrochloride tablets 10 mg in patients with Moderate to Severe Alzheimer Disease.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/001325">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/001325</a>   | Population      |
| 82  | CTRI/2010/091/000518 | Ajanta Pharma Ltd. 2021 Nov 24. WHO ICTRP: A Comparative, Randomized, Single Blind, Multicentric, Clinical Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of Brivudin Tablets (Mfg by Ajanta Pharma) Vs Famciclovir Tablets in patients with Acute herpes zoster in immunocompetent adult.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/000518">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/000518</a>                     | Population      |
| 83  | CTRI/2018/09/015810  | Ajanta Pharma Ltd. 2021 Nov 24. WHO ICTRP: A study of Alcaftadine 0.25% w/v and Ketorolac Tromethamine 0.4% w/v Eye Drops for the treatment of Subjects with Ocular Itching associated with Allergic Conjunctivitis.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/09/015810">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/09/015810</a>  | Population      |
| 84  | CTRI/2018/12/016625  | Ajanta Pharma Ltd. 2021 Nov 24. WHO ICTRP: A Study of Combination of Efonidipine Hydrochloride Ethanolate 20 mg/20 mg and Metoprolol Succinate ER 25 mg/ 50 mg Tablets Versus Efonidipine Hydrochloride Ethanolate Tablets 20 mg and Metoprolol Succinate ER Tablets 50 mg Monotherapy for the treatment of Hypertension.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/12/016625">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/12/016625</a> | Population      |
| 85  | CTRI/2018/12/016607  | Ajanta Pharma Ltd. 2021 Nov 24. WHO ICTRP: A Study of Efonidipine Hydrochloride Ethanolate 20 mg and Telmisartan 40 mg Tablets Versus Efonidipine Hydrochloride Ethanolate Tablets 20 mg and Telmisartan Tablets 40 mg as a single drug in a patient for the treatment of Hypertension.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/12/016607">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/12/016607</a>                                   | Population      |
| 86  | CTRI/2018/10/016116  | Ajanta Pharma Ltd. 2021 Nov 24. WHO ICTRP: A Study of Febuxostat Tablets for treatment of chronic Hyperuricemia.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/10/016116">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/10/016116</a>  | Population      |

| Nr. | Studienbezeichnung     | Referenz der ausgeschlossenen Studien   | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|---|-----------------|
| 87  | CTRI/2010/091/000126   | Ajanta Pharma Ltd. 2021 Nov 24. WHO ICTRP: An open, multi-centric clinical trial of Guaifenesin 1200 mg and Codeine Phosphate 60 mg Extended Release Tablets in-patients suffering from Cough associated with the common cold, inhaled irritants and stable chronic bronchitis.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/000126">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/000126</a>  | Population      |
| 88  | CTRI/2010/091/001454   | Ajanta Pharma Ltd. 2021 Nov 24. WHO ICTRP: Clinical trial is to study efficacy, safety and tolerability of Loteprednol etabonate + Gatifloxacin eye drops in comparison to Gatifloxacin + Dexamethasone eye drops (reference product).<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/001454">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/001454</a>   | Intervention    |
| 89  | CTRI/2021/10/037679    | All India Institute of Medical Sciences Patna. 2021 Nov 24. WHO ICTRP: Comparing the effect of Head down position (Trendelenburg position), forceful exhalation method against closed airway (Valsalva maneuver) and both (Trendelenburg and valsalva) on left sided neck vein (Brachiocephalic vein) diameter change in children patients below 2 years of age.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/10/037679">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/10/037679</a> | Population      |
| 90  | EUCTR2004-000107-18-GB | Alliance Pharmaceuticals. 2019 Nov 25. WHO ICTRP: A RANDOMISED OPEN COMPARISON OF INTRAVAGINAL APL202 (25 or 50µg) FOLLOWED BY 25µg AFTER 4 AND 8 HOURS VERSUS 3mg OF DINOPROSTONE AS A VAGINAL TABLET FOLLOWED BY 3mg AFTER 6 HOURS IN THE INDUCTION OF LABOUR IN NULLIPAROUS SUBJECTS.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000107-18-GB">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000107-18-GB</a>   | Population      |
| 91  | EUCTR2004-000108-42-GB | Alliance Pharmaceuticals. 2020 Jul 27. WHO ICTRP: A RANDOMISED OPEN COMPARISON OF INTRAVAGINAL APL202 (25µg) FOLLOWED BY 25µg AFTER 4 AND 8 HOURS VERSUS 3mg of DINOPROSTONE AS A VAGINAL TABLET FOLLOWED BY 3mg AFTER 6 HOURS IN THE INDUCTION OF LABOUR IN MULTIPAROUS SUBJECTS.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000108-42-GB">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000108-42-GB</a>   | Population      |
| 92  | EUCTR2017-005140-16-BG | Apellis Pharmaceuticals. 2020 Jul 20. WHO ICTRP: Phase IIa study of APL-2 in patients with PNH.<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-005140-16-BG">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-005140-16-BG</a>  | Studientyp      |
| 93  | EUCTR2017-003363-35-IT | Apellis Pharmaceuticals Inc. 2020 Nov 9. WHO ICTRP: Clinical study to assess the safety, tolerability, efficacy and pharmacokinetics of APL-2 in patients with Warm Antibody Autoimmune Hemolytic Anemia (wAIHA) or Cold Agglutinin Disease (CAD).<br><a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003363-35-IT">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003363-35-IT</a>   | Population      |

| Nr. | Studienbezeichnung     | Referenz der ausgeschlossenen Studien  | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|--|-----------------|
| 94  | EUCTR2019-001106-23-GB | Apellis Pharmaceuticals Inc.. 2020 Jun 29. WHO ICTRP: An Open Label, Nonrandomized, Multicenter Extension Study to Evaluate the Long Term Safety and Efficacy of Pegcetacoplan in the treatment of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH).<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001106-23-GB">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001106-23-GB</a>   | Studientyp      |
| 95  | NCT02264639            | Apellis Pharmaceuticals Inc.. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Phase I Study to Assess the Safety APL-2 as an Add-On to Standard of Care in Subjects With PNH.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02264639">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02264639</a>   | Studientyp      |
| 96  | NCT03593200            | Apellis Pharmaceuticals Inc.. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Phase IIa Study to Assess the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Subcutaneously Administered APL-2 in Subjects With PNH.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03593200">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03593200</a>   | Studientyp      |
| 97  | NCT02461771            | Apellis Pharmaceuticals Inc.. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Assessment of Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Intravitreal Pegcetacoplan (APL-2) for Patients With Wet AMD.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02461771">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02461771</a>  | Population      |
| 98  | NCT03465709            | Apellis Pharmaceuticals Inc.. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Pegcetacoplan (APL-2) in Neovascular AMD.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03465709">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03465709</a>   | Population      |
| 99  | NCT02588833            | Apellis Pharmaceuticals Inc.. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Pilot Study to Assess Safety, Preliminary Efficacy and Pharmacokinetics of S.C. APL-2 in PNH Subjects.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02588833">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02588833</a>  | Studientyp      |
| 100 | NCT02503332            | Apellis Pharmaceuticals Inc.. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study of Pegcetacoplan (APL-2) Therapy in Patients With Geographic Atrophy.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02503332">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02503332</a>   | Population      |
| 101 | EUCTR2020-002637-15-GB | Apellis Pharmaceuticals Inc.. 2021 Jan 5. WHO ICTRP: Phase 2, multicenter, open-label, randomized, controlled study is designed to evaluate the safety and efficacy of APL-2 in patients who have post-transplant recurrence of C3G or IC-MPGN.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002637-15-GB">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002637-15-GB</a> | Population      |
| 102 | NCT03500549            | Apellis Pharmaceuticals Inc.. 2021 Jan 11. WHO ICTRP: Study to Evaluate the Efficacy and Safety of APL-2 in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH).<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03500549">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03500549</a>  | Population      |
| 103 | EUCTR2019-003797-10-CZ | Apellis Pharmaceuticals Inc.. 2021 Aug 24. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pegcetacoplan in Subjects with ALS.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003797-10-CZ">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003797-10-CZ</a>  | Population      |
| 104 | NCT03777332            | Apellis Pharmaceuticals Inc.. 2021 Nov 22. WHO ICTRP: Study to Evaluate the Safety of Intravitreal APL-2 in Patients Diagnosed With Geographic Atrophy.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03777332">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03777332</a>   | Population      |

| Nr. | Studienbezeichnung     | Referenz der ausgeschlossenen Studien   | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|---|-----------------|
| 105 | NCT04402060            | Apellis Pharmaceuticals Inc.. 2022 Apr 4. WHO ICTRP: A Study of APL-9 in Adults With Mild to Moderate ARDS Due to COVID-19. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04402060">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04402060</a>   | Population      |
| 106 | NCT04901936            | Apellis Pharmaceuticals Inc.. 2022 Jul 29. WHO ICTRP: A Study of Pegcetacoplan in Pediatric Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04901936">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04901936</a>  | Population      |
| 107 | EUCTR2020-001350-21-NL | Apellis Pharmaceuticals Inc.. 2022 Aug 8. WHO ICTRP: A single arm study to evaluate the safety and biological activity of pegcetacoplan in patients 12- 17 years old with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001350-21-NL">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001350-21-NL</a>        | Population      |
| 108 | EUCTR2019-003797-10-DE | Apellis Pharmaceuticals Inc.. 2023 Jan 9. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pegcetacoplan in Subjects with ALS. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003797-10-DE">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003797-10-DE</a>   | Population      |
| 109 | NCT03226678            | Apellis Pharmaceuticals Inc.. 2023 Apr 10. WHO ICTRP: Study to Assess the Safety, Tolerability, Efficacy and PK of APL-2 in Patients With Warm Type Autoimmune Hemolytic Anemia (wAIHA) or Cold Agglutinin Disease (CAD). <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03226678">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03226678</a>                   | Population      |
| 110 | NCT03453619            | Apellis Pharmaceuticals Inc.. 2023 Apr 17. WHO ICTRP: Phase II Study Assessing Safety and Efficacy of APL-2 in Glomerulopathies. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03453619">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03453619</a>  | Population      |
| 111 | NCT03525613            | Apellis Pharmaceuticals Inc.. 2023 Jul 10. WHO ICTRP: A Study to Compare the Efficacy and Safety of Intravitreal APL-2 Therapy With Sham Injections in Patients With Geographic Atrophy (GA) Secondary to Age-Related Macular Degeneration. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03525613">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03525613</a> | Population      |
| 112 | NCT03531255            | Apellis Pharmaceuticals Inc.. 2023 Jul 10. WHO ICTRP: Pegcetacoplan Long Term Safety and Efficacy Extension Study. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03531255">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03531255</a>  | Studientyp      |
| 113 | EUCTR2019-003797-10-IE | Apellis Pharmaceuticals Inc.. 2023 Jul 18. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pegcetacoplan in Subjects with ALS. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003797-10-IE">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003797-10-IE</a>  | Population      |
| 114 | NCT04770545            | Apellis Pharmaceuticals Inc.. 2023 Sep 11. WHO ICTRP: An Extension Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of Pegcetacoplan (APL-2) in Subjects With Geographic Atrophy Secondary to AMD. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04770545">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04770545</a>                                       | Population      |

| Nr. | Studienbezeichnung     | Referenz der ausgeschlossenen Studien   | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|---|-----------------|
| 115 | EUCTR2020-001350-21-CZ | Apellis Pharmaceuticals Inc.. 2024 Jan 8. WHO ICTRP: A single arm study to evaluate the safety and biological activity of pegcetacoplan in patients 12- 17 years old with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001350-21-CZ">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001350-21-CZ</a>   | Population      |
| 116 | EUCTR2020-003767-25-DE | Apellis Pharmaceuticals Inc.. 2024 Jan 15. WHO ICTRP: A Phase 3 study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pegcetacoplan administered subcutaneously in Patients with C3 Glomerulopathy or Immune-Complex Membranoproliferative Glomerulonephritis.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003767-25-DE">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003767-25-DE</a>                                | Population      |
| 117 | EUCTR2022-002833-33-CZ | Apellis Pharmaceuticals Inc.. 2024 Feb 26. WHO ICTRP: A study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of Pegcetacoplan in Patients with C3 Glomerulopathy or Immune-Complex Membranoproliferative Glomerulonephritis.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-002833-33-CZ">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-002833-33-CZ</a>  | Population      |
| 118 | NCT04579666            | Apellis Pharmaceuticals Inc.. 2024 Feb 27. WHO ICTRP: MERIDIAN: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pegcetacoplan in Adults With Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS).<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04579666">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04579666</a>   | Population      |
| 119 | NCT06161584            | Apellis Pharmaceuticals Inc.. 2024 Mrz 4. WHO ICTRP: A Prospective, Multicenter, Open-Label, Observational Phase 4 Study to Evaluate Real-World Safety, Tolerability, and Treatment Patterns of Pegcetacoplan (Syfovre) in Patients With Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06161584">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06161584</a> | Population      |
| 120 | EUCTR2020-002637-15-NL | Apellis Pharmaceuticals Inc.. 2024 Mrz 4. WHO ICTRP: Phase 2, multicenter, open-label, randomized, controlled study is designed to evaluate the safety and efficacy of APL-2 in patients who have post-transplant recurrence of C3G or IC-MPGN.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002637-15-NL">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002637-15-NL</a>                                      | Population      |
| 121 | NCT05809531            | Apellis Pharmaceuticals Inc.. 2024 Mrz 18. WHO ICTRP: An Open-Label, Nonrandomized, Multicenter Extension Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of Pegcetacoplan in Participants With C3 Glomerulopathy or Immune-Complex Membranoproliferative Glomerulonephritis.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05809531">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05809531</a>                          | Population      |
| 122 | NCT04729062            | Apellis Pharmaceuticals Inc.. 2024 Mrz 18. WHO ICTRP: C3G/Primary IC-MPGN EAP.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04729062">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04729062</a>   | Studientyp      |
| 123 | NCT05067127            | Apellis Pharmaceuticals Inc.. 2024 Mrz 18. WHO ICTRP: Phase III Study Assessing the Efficacy and Safety of Pegcetacoplan in Patients With C3 Glomerulopathy or Immune-Complex Membranoproliferative Glomerulonephritis.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05067127">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05067127</a>  | Population      |

| Nr. | Studienbezeichnung     | Referenz der ausgeschlossenen Studien  | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|--|-----------------|
| 124 | NCT04572854            | Apellis Pharmaceuticals Inc.. 2024 Mrz 18. WHO ICTRP: Study Assessing the Safety and Efficacy of Pegcetacoplan in Post-Transplant Recurrence of C3G or IC-MPGN.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04572854">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04572854</a>   | Population      |
| 125 | NL-OMON54376           | Apellis Pharmaceuticals Inc.. 2024 Apr 9. WHO ICTRP: A Phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of pegcetacoplan in subjects with amyotrophic lateral sclerosis (ALS).<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON54376">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON54376</a>  | Population      |
| 126 | NL-OMON52109           | Apellis Pharmaceuticals Inc.. 2024 Apr 9. WHO ICTRP: AN OPEN-LABEL, RANDOMIZED, CONTROLLED, PHASE 2 STUDY TO EVALUATE THE SAFETY AND EFFICACY OF PEGCETACOPLAN IN THE TREATMENT OF POST-TRANSPLANT RECURRENCE OF C3G OR IC-MPGN.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON52109">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON52109</a>  | Population      |
| 127 | EUCTR2018-001436-22-GB | Apellis Pharmaceuticals Inc.. 2020 Okt 13. WHO ICTRP: Clinical research study involving an intravitreal injection in the eye with Pegcetacoplan or a sham injection for the treatment of Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001436-22-GB">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001436-22-GB</a>                  | Population      |
| 128 | EUCTR2020-002931-32-ES | Apellis Pharmaceuticals Inc.. 2021 Sep 13. WHO ICTRP: Clinical research study involving an intravitreal injection in the eye with Pegcetacoplan for the treatment of Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002931-32-ES">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002931-32-ES</a>                                      | Population      |
| 129 | EUCTR2020-002931-32-NL | Apellis Pharmaceuticals Inc.. 2023 Dez 12. WHO ICTRP: Clinical research study involving an intravitreal injection in the eye with Pegcetacoplan for the treatment of Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002931-32-NL">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002931-32-NL</a>                                      | Population      |
| 130 | PER-037-20             | Apellis Pharmaceuticals Inc.. 2024 Mrz 12. WHO ICTRP: APL-2 LONG-TERM SAFETY AND EFFICACY EXTENSION STUDY.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-037-20">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-037-20</a>  | Studientyp      |
| 131 | CTRI/2017/12/010926    | APL Research Center. 2021 Nov 24. WHO ICTRP: Clinical Bioequivalence Study of Doxorubicin Hydrochloride Liposome Injection (IV) 2 mg/ml (50mg/m2) in Ovarian Cancer Patients whose disease has progressed or recurred after platinum-based chemotherapy under fasting conditions.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/12/010926">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/12/010926</a> | Population      |
| 132 | CTRI/2018/09/015741    | APL Research Center. 2021 Nov 24. WHO ICTRP: Study of Cariprazine Capsules 6 mg in Schizophrenia or Bipolar disorder I patients.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/09/015741">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/09/015741</a>  | Population      |



| Nr. | Studienbezeichnung     | Referenz der ausgeschlossenen Studien  | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|--|-----------------|
| 133 | NCT03655613            | Apollomics (Australia) Pty Ltd.. 2022 Mai 16. WHO ICTRP: APL-501 or Nivolumab in Combination With APL-101 in Locally Advanced or Metastatic HCC and RCC.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03655613">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03655613</a>  | Population      |
| 134 | EUCTR2019-001757-54-GB | Apollomics Inc.. 2020 Nov 3. WHO ICTRP: Clinical trial to evaluate safety and effectiveness of APL-101 for the treatment of advanced c-Met expressing solid tumors, including NSCLC, and to find the best dose.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001757-54-GB">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001757-54-GB</a> | Population      |
| 135 | EUCTR2019-001757-54-FR | Apollomics Inc.. 2021 Apr 5. WHO ICTRP: Clinical trial to evaluate safety and effectiveness of APL-101 for the treatment of advanced c-Met expressing solid tumors, including NSCLC, and to find the best dose.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001757-54-FR">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001757-54-FR</a> | Population      |
| 136 | NCT05367388            | Apollomics Inc.. 2022 Jun 27. WHO ICTRP: A Study Comparing Two Different Capsules, APL-101 and PLB-1001 Capsules, in Healthy Chinese and Caucasian Participants.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05367388">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05367388</a>  | Population      |
| 137 | NCT03175224            | Apollomics Inc.. 2023 Okt 30. WHO ICTRP: APL-101 Study of Subjects With NSCLC With c-Met EXON 14 Skip Mutations and c-Met Dysregulation Advanced Solid Tumors.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03175224">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03175224</a>  | Population      |
| 138 | NCT04601766            | Asieris Pharmaceuticals (Australia) Pty Ltd.. 2021 Jul 5. WHO ICTRP: A Phase I, Two-phase, Crossover Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of APL-1501 ER Tablets.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04601766">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04601766</a>  | Population      |
| 139 | NCT04793919            | Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica. 2022 Aug 22. WHO ICTRP: Treatment Study for Children and Adolescents With Acute Promyelocytic Leukemia.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04793919">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04793919</a>  | Population      |
| 140 | ACTRN1260500070639     | Australasian Leukaemia and Lymphoma Group. 2023 Aug 21. WHO ICTRP: Acute Promyelocytic Leukaemia APLM4 Protocol.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN1260500070639">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN1260500070639</a>  | Population      |
| 141 | ChiCTR2300078979       | Beijing Children's Hospital, Capital Medical University. 2024 Jan 8. WHO ICTRP: Optimization and promotion of precise diagnostic and treatment protocols for acute myeloid leukemia in children and adolescents.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2300078979">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2300078979</a>            | Population      |

| Nr. | Studienbezeichnung     | Referenz der ausgeschlossenen Studien   | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|---|-----------------|
| 142 | EUCTR2006-000613-38-DE | Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2013 Aug 26. WHO ICTRP: An open, randomised clinical Phase I/IIa trial to investigate the maximum tolerated dose, efficacy, safety and pharmacokinetics of repeated three-week courses of a single dose i.v. BI 2536 on day 1 in comparison to single doses i.v. BI 2536 on days 1, 2 and 3 in patients over 60 years of age with refractory or relapsed acute myeloid leukaemia.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-000613-38-DE">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-000613-38-DE</a> | Population      |
| 143 | ISRCTN17161961         | Cardiff University (UK). 2022 Apr 4. WHO ICTRP: A trial of directed therapy in younger patients with acute myeloid leukaemia: MRC AML 15.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN17161961">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN17161961</a>  | Population      |
| 144 | ISRCTN55675535         | Cardiff University (UK). 2022 Nov 7. WHO ICTRP: AML17: a programme of treatment development in younger patients with Acute Myeloid Leukaemia and high-risk myelodysplastic syndrome.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN55675535">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN55675535</a>   | Population      |
| 145 | ISRCTN78449203         | Cardiff University (UK). 2024 Apr 15. WHO ICTRP: Adults with Acute Myeloid Leukaemia or High-Risk Myelodysplastic Syndrome (AML19).<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN78449203">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN78449203</a>  | Population      |
| 146 | ACTRN12614001299695    | Clinical Network Services (CNS) Pty Ltd. 2021 Jan 5. WHO ICTRP: A Study to Assess the effect of once-daily Subcutaneous APL-2 in Healthy Adult Subjects.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614001299695">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614001299695</a>   | Population      |
| 147 | ACTRN12614000725662    | Clinical Network Services (CNS) Pty Ltd. 2021 Jan 5. WHO ICTRP: A Study to Assess the effect of Subcutaneous APL-2 in Healthy Adult Subjects.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000725662">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000725662</a>  | Population      |
| 148 | ACTRN12616000700437    | Clinical Network Services (CNS) Pty Ltd. 2020 Jan 13. WHO ICTRP: Phase 1, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Single Ascending Dose Study of Intravenous APL-2 in Healthy Volunteers.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616000700437">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616000700437</a>  | Population      |
| 149 | ACTRN12617001308381    | Clinical Network Services (CNS) Pty Ltd. 2020 Aug 3. WHO ICTRP: Phase I, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Single Ascending Dose Study of Intravenous APL-9 in Healthy Volunteers.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617001308381">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617001308381</a>   | Population      |
| 150 | ACTRN12617000822381    | Clinical Network Services (CNS) Pty Ltd. 2020 Okt 19. WHO ICTRP: A Phase I, Single-Dose, Open-Label Study to Evaluate the Effect of Renal Impairment on the Pharmacokinetics of APL-2.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000822381">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000822381</a>   | Population      |

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

| Nr. | Studienbezeichnung     | Referenz der ausgeschlossenen Studien  | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|--|-----------------|
| 151 | ACTRN12616000862448    | Clinical Network Services (CNS) Pty Ltd. 2020 Okt 19. WHO ICTRP: Phase 1, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Single Ascending Dose Study of Subcutaneous APL-9 in Healthy Volunteers.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616000862448">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616000862448</a>                    | Population      |
| 152 | ACTRN12617000982314    | Clinical Network Services (CNS) Pty Ltd. 2020 Okt 19. WHO ICTRP: Phase I, Double-Blind, Randomized Study of Daily, Twice-Weekly and Once-Weekly APL 2 in Healthy Volunteers.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000982314">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000982314</a>  | Population      |
| 153 | JPRN-UMIN000021553     | Dokkyo medical university hospital, Hematology and Oncology. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: CA-GO therapy for elderly patients with 1st relapsed or primary refractory CD33-positive acute myelogenous leukemia.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021553">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021553</a>             | Population      |
| 154 | ISRCTN94954912         | First Affiliated Hospital of Harbin Medical University (China). 2015 Jan 13. WHO ICTRP: A review study to evaluate mannitol-assisted prophylaxis and treatment for acute promyelocytic leukemia.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN94954912">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN94954912</a>                              | Population      |
| 155 | NCT01235572            | Fred Hutchinson Cancer Research Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Early Discharge and Outpatients Care in Patients With Myelodysplastic Syndrome or Acute Myeloid Leukemia Previously Treated With Intensive Chemotherapy.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01235572">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01235572</a>            | Population      |
| 156 | JPRN-jRCT2031220441    | Haruki Maeda. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: A Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pegcetacoplan in Patients with Cold Agglutinin Disease (CAD).<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031220441">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031220441</a>  | Population      |
| 157 | ISRCTN24452099         | Heilongjiang Institute for Hematology and Oncology Research (China). 2015 Jul 6. WHO ICTRP: To evaluate chemotherapy and decitabine treatment for acute myeloid leukemia.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN24452099">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN24452099</a>   | Population      |
| 158 | NCT05497310            | Hospital Universitario Dr. Jose E. Gonzalez. 2022 Nov 7. WHO ICTRP: Effectiveness and Safety of Therapy Based on Attenuated ATO Plus Low-Dose ATRA in Patients With APL.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05497310">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05497310</a>  | Population      |
| 159 | EUCTR2007-002183-99-ES | INNOVIVE P. 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: Un estudio de fase II de tamibaroteno en pacientes con leucemia promielocítica aguda que hayan recibido terapia previa con ATRA y trióxido de arsénico (STAR-1) - STAR-1.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-002183-99-ES">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-002183-99-ES</a> | Population      |
| 160 | IRCT2013043013181N1    | Isfahan university of medical science. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: Effect of continues positive airway pressure on de-airing process.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2013043013181N1">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2013043013181N1</a>   | Population      |

| Nr. | Studienbezeichnung     | Referenz der ausgeschlossenen Studien  | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|--|-----------------|
| 161 | JPRN-C00000302         | Japan adult leukemia study group ( JALSG). 2023 Okt 17. WHO ICTRP: Phase II Clinical Trial to test efficacy and safety of relapsed APL (JALSG APL205R study).<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-C00000302">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-C00000302</a>   | Population      |
| 162 | JPRN-UMIN000015348     | Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG). 2023 Okt 17. WHO ICTRP: A Multi-Center Phase II Study in Children with Newly Diagnosed Acute Promyelocytic Leukemia (APL). <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015348">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015348</a>   | Population      |
| 163 | JPRN-UMIN000000645     | Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG). 2023 Okt 17. WHO ICTRP: Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG) AML-P05: A Multi-Center Phase II Study in Children with Newly Diagnosed Acute Promyelocytic Leukemia (APL).<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000000645">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000000645</a>                      | Population      |
| 164 | JPRN-jRCTs041190101    | Kiguchi Toru. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: Efficacy and safety study of a therapeutic regimen using Tamibarotene (Am80) and arsenic trioxide (ATO) in combination with Gemtuzumab Ozogamicin (GO) as a post-remission therapy for relapsed acute promyelocytic leukemia (APL).<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs041190101">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs041190101</a> | Population      |
| 165 | JPRN-jRCT2031230170    | Kreisl Chuck. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: MERIDIAN.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031230170">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031230170</a>   | Population      |
| 166 | JPRN-jRCT2031210645    | Machaidze Zurab. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: A Phase 3, Randomized, Multicenter, Open-label, Active-comparator Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pegcetacoplan in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH).<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210645">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210645</a>                              | Population      |
| 167 | JPRN-jRCT2031220046    | Machaidze Zurab. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: Pegcetacoplan Long-term Safety and Efficacy Extension Study.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031220046">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031220046</a>   | Studientyp      |
| 168 | ISRCTN55678797         | Medical Research Council (MRC) (UK). 2015 Jan 13. WHO ICTRP: Acute Myeloid Leukaemia (AML) Trial 12 (modified) for patients aged under 60.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN55678797">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN55678797</a>  | Population      |
| 169 | EUCTR2007-005806-29-AT | Medical University of Vienna, Dep. of Internal Medicine I, division of Hematology & Hemostaseology. 2015 Feb 16. WHO ICTRP: Evaluation of Efficacy and Toxicity of Intensified Consolidation Therapy in AML Patients =60 Years.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-005806-29-AT">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-005806-29-AT</a>                                     | Population      |
| 170 | JPRN-jRCT2041230022    | Mizuno Masashi. 2024 Jan 22. WHO ICTRP: APL2-C3G-310.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2041230022">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2041230022</a>   | Population      |

| Nr. | Studienbezeichnung     | Referenz der ausgeschlossenen Studien   | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|---|-----------------|
| 171 | NCT00895934            | National Cancer Institute (NCI). 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Vorinostat, Azacitidine, and Gemtuzumab Ozogamicin for Older Patients With Relapsed or Refractory AML.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00895934">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00895934</a>  | Population      |
| 172 | NL-OMON32563           | Novartis. 2024 Feb 28. WHO ICTRP: A randomized double blind placebo controlled ascending dose study to evaluate the effect of APL180 on endothelial function in patients with familial hypercholesterolemia.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON32563">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON32563</a>   | Population      |
| 173 | CTRI/2020/09/027655    | PGIMER Chandigarh. 2021 Nov 24. WHO ICTRP: Comparison between two modes of ventilation during induction of general anaesthesia in children.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/09/027655">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/09/027655</a>  | Population      |
| 174 | EUCTR2010-019790-15-IT | PHARMA MAR. 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: Open-label, Phase II Clinical Trial of Aplidin (Plitidepsin) in Patients with Primary Myelofibrosis (PMF) and Post Polycythemia Vera/Essential Thrombocythemia (Post-PV/ET) Myelofibrosis - ND.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019790-15-IT">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019790-15-IT</a>                                    | Population      |
| 175 | EUCTR2009-010980-18-FR | Pharma Mar, S.A.. 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: Efficacité et Tolérance de la Plitidepsine chez les patients souffrant d'un liposarcome différencié (DLPS) avancé, non opérable ou métastatique, en rechute/réfractaire : Une étude exploratoire multicentrique de phase II.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-010980-18-FR">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-010980-18-FR</a> | Population      |
| 176 | EUCTR2009-016138-29-FR | Pharma Mar, S.A.. 2018 Feb 12. WHO ICTRP: Randomized, Multicenter, Open-label, Phase III Study of Plitidepsin in Combination with Dexamethasone vs. Dexamethasone Alone in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. - ADMYRE.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016138-29-FR">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016138-29-FR</a>                               | Population      |
| 177 | EUCTR2015-003486-29-FR | Pharma Mar, S.A.. 2018 Jul 23. WHO ICTRP: Phase II Trial of Plitidepsin (Aplidin®) in Combination with Bortezomib and Dexamethasone in Multiple Myeloma Patients Double Refractory to bortezomib and lenalidomide.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003486-29-FR">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003486-29-FR</a>   | Population      |
| 178 | EUCTR2015-001909-14-ES | Pharma Mar, S.A.. 2018 Aug 20. WHO ICTRP: A Phase II Study of Plitidepsin in Patients with Angioimmunoblastic T-cell Lymphoma.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001909-14-ES">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001909-14-ES</a>   | Population      |
| 179 | EUCTR2015-003486-29-ES | Pharma Mar, S.A.. 2018 Nov 12. WHO ICTRP: Phase II Trial of Plitidepsin (Aplidin®) in Combination with Bortezomib and Dexamethasone in Multiple Myeloma Patients Double Refractory to bortezomib and lenalidomide.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003486-29-ES">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003486-29-ES</a>   | Population      |

| Nr. | Studienbezeichnung     | Referenz der ausgeschlossenen Studien   | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|---|-----------------|
| 180 | EUCTR2009-016138-29-GB | Pharma Mar, S.A.. 2019 Feb 28. WHO ICTRP: Study of Plitidepsin in Combination with Dexamethasone vs. Dexamethasone Alone in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016138-29-GB">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016138-29-GB</a>  | Population      |
| 181 | EUCTR2004-001117-34-ES | Pharma Mar, S.A.. 2021 Okt 8. WHO ICTRP: A Phase II Multicenter, Open-Label, Clinical And Pharmacokinetic Study Of Aplidin® As A 1-Hour Weekly IV Infusion, In Patients With Relapsed Or Refractory aggressive non-Hodgkin's Lymphoma.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-001117-34-ES">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-001117-34-ES</a>   | Population      |
| 182 | EUCTR2004-001118-15-ES | Pharma Mar, S.A.. 2022 Apr 19. WHO ICTRP: Phase II multicenter, open-label, clinical and pharmacokinetic study of Aplidin® as a 3-hour infusion every 2 weeks, in patients with advanced or metastatic transitional cell carcinoma of the urothelium, relapsing or progressing after first line chemotherapy.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-001118-15-ES">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-001118-15-ES</a>                  | Population      |
| 183 | EUCTR2022-002489-34-PT | Pharma Mar, S.A.. 2023 Jan 9. WHO ICTRP: A Multicentre, Open label, Randomised, Controlled, Basket, Pragmatic, Phase II, Clinical and Translational Study to Determine the Efficacy and Safety of Plitidepsin versus Control in Immunocompromised Adult Patients with Symptomatic COVID-19 requiring Hospital Care (NEREIDA).<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-002489-34-PT">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-002489-34-PT</a>  | Population      |
| 184 | PER-031-21             | Pharma Mar, S.A.. 2024 Mrz 12. WHO ICTRP: A Phase 3, Multicentre, Randomised, Controlled Trial to Determine the Efficacy and Safety of Two Dose Levels of Plitidepsin Versus Control in Adult Patients Requiring Hospitalisation for Management of Moderate COVID-19 Infection.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-031-21">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-031-21</a>  | Population      |
| 185 | EUCTR2022-002489-34-FR | Pharma Mar, S.A.. 2024 Mrz 18. WHO ICTRP: A Multicentre, Open label, Randomised, Controlled, Basket, Pragmatic, Phase II, Clinical and Translational Study to Determine the Efficacy and Safety of Plitidepsin versus Control in Immunocompromised Adult Patients with Symptomatic COVID-19 requiring Hospital Care (NEREIDA).<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-002489-34-FR">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-002489-34-FR</a> | Population      |
| 186 | EUCTR2022-002489-34-PL | Pharma Mar, S.A.. 2024 Mrz 18. WHO ICTRP: A Multicentre, Open label, Randomised, Controlled, Basket, Pragmatic, Phase II, Clinical and Translational Study to Determine the Efficacy and Safety of Plitidepsin versus Control in Immunocompromised Adult Patients with Symptomatic COVID-19 requiring Hospital Care (NEREIDA).<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-002489-34-PL">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-002489-34-PL</a> | Population      |

| Nr. | Studienbezeichnung     | Referenz der ausgeschlossenen Studien   | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|---|-----------------|
| 187 | EUCTR2022-002489-34-HU | Pharma Mar, S.A.. 2024 Mrz 18. WHO ICTRP: A Multicentre, Open label, Randomised, Controlled, Basket, Pragmatic, Phase II, Clinical and Translational Study to Determine the Efficacy and Safety of Plitidepsin versus Control in Immunocompromised Adult Patients with Symptomatic COVID-19 requiring Hospital Care (NEREIDA).<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-002489-34-HU">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-002489-34-HU</a> | Population      |
| 188 | EUCTR2022-002489-34-ES | Pharma Mar, S.A.. 2024 Mrz 18. WHO ICTRP: A Multicentre, Open label, Randomised, Controlled, Basket, Pragmatic, Phase II, Clinical and Translational Study to Determine the Efficacy and Safety of Plitidepsin versus Control in Immunocompromised Adult Patients with Symptomatic COVID-19 requiring Hospital Care (NEREIDA).<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-002489-34-ES">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-002489-34-ES</a> | Population      |
| 189 | NCT00229203            | PharmaMar. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: A Study of Aplidin (Plitidepsin) 3 h iv in Subjects With Relapsing or Refractory Multiple Myeloma.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00229203">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00229203</a>  | Population      |
| 190 | NCT00780975            | PharmaMar. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study of Aplidin (Plitidepsin) in Subjects With Advanced Prostate Cancer.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00780975">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00780975</a>   | Population      |
| 191 | NCT05121740            | PharmaMar. 2022 Apr 4. WHO ICTRP: Extension Study in a Cohort of Adult Patients With COVID-19 Infection.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05121740">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05121740</a>   | Population      |
| 192 | EUCTR2004-002692-16-ES | PharmaMar SA unipersonal. 2022 Apr 19. WHO ICTRP: A Phase II Multicenter, Open-Label, Clinical And Pharmacokinetic Study Of Aplidin® As A 1-Hour Weekly IV Infusion, In Patients With Relapsed Or Refractory Indolent Non-Hodgkin's Lymphoid Neoplasms.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-002692-16-ES">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-002692-16-ES</a>  | Population      |
| 193 | EUCTR2020-004630-38-SE | Region J. 2024 Feb 19. WHO ICTRP: Sclerotherapy for fluid filled cysts in the scrotum with 99.5% Alcohol.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004630-38-SE">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004630-38-SE</a>  | Population      |
| 194 | NCT04919629            | Roswell Park Cancer Institute. 2023 Sep 4. WHO ICTRP: APL-2 and Pembrolizumab Versus APL-2, Pembrolizumab and Bevacizumab Versus Bevacizumab Alone for the Treatment of Recurrent Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer and Malignant Effusion.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04919629">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04919629</a>  | Population      |
| 195 | JPRN-jRCT2031230275    | Shimmoto Naoki. 2024 Apr 1. WHO ICTRP: Special Drug Use-Results Survey (All-Case Surveillance) to Investigate Safety and Effectiveness in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Who Received Empaveli in the Post-Marketing Clinical Use in Japan.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031230275">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031230275</a>   | Studententyp    |

| Nr. | Studienbezeichnung     | Referenz der ausgeschlossenen Studien  | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|--|-----------------|
| 196 | NL-OMON39899           | Stichting Kinderoncologie Nederland. 2024 Feb 28. WHO ICTRP: Treatment study for patients with acute promyelocytic leukemia under 21 years of age.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON39899">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON39899</a>  | Population      |
| 197 | NCT03187301            | Sunovion. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Cardiac Safety Study of an Investigational Drug to See How it Affects the Heart in People With Parkinson's Disease Complicated by Motor Fluctuations, 'OFF' Episodes.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03187301">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03187301</a>   | Population      |
| 198 | NCT02228590            | Sunovion. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study to Examine APL-130277 in Patients With Parkinson's Disease.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02228590">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02228590</a>   | Population      |
| 199 | EUCTR2016-001762-29-IT | SUNOVION PHAR. 2022 Mrz 14. WHO ICTRP: A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, 3-Period Crossover, Positive Control, QT-Evaluation Study of APL-130277 in Subjects with Parkinson's Disease Complicated by Motor Fluctuations ('OFF' Episodes).<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001762-29-IT">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001762-29-IT</a>  | Population      |
| 200 | EUCTR2016-003456-70-GB | Sunovion Pharmaceuticals Inc.. 2020 Mrz 18. WHO ICTRP: A clinical trial to compare APL-130277 sublingual film to Subcutaneous Apomorphine in Parkinson's Disease patients.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003456-70-GB">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003456-70-GB</a>  | Population      |
| 201 | NCT05776472            | Swedish Orphan Biovitrum. 2023 Jul 25. WHO ICTRP: A Real World Effectiveness Study of Pegcetacoplan in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH).<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05776472">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05776472</a>   | Studientyp      |
| 202 | NCT05096403            | Swedish Orphan Biovitrum. 2024 Apr 15. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pegcetacoplan in Patients With Cold Agglutinin Disease (CAD).<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05096403">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05096403</a>  | Population      |
| 203 | NCT05148299            | Swedish Orphan Biovitrum. 2024 Apr 15. WHO ICTRP: Evaluate the PK Efficacy Safety and Tolerability of Pegcetacoplan in Patients With Thrombotic Microangiopathy.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05148299">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05148299</a>  | Population      |
| 204 | EUCTR2021-003157-27-ES | Swedish Orphan Biovitrum AB. 2021 Dez 21. WHO ICTRP: An Open-label, Single-arm, Multicenter Pilot Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Safety of Pegcetacoplan in Patients with Transplant-associated Thrombotic Microangiopathy (TA-TMA) After Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT).<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-003157-27-ES">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-003157-27-ES</a> | Population      |
| 205 | EUCTR2021-003160-27-BG | Swedish Orphan Biovitrum AB. 2023 Jul 31. WHO ICTRP: Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate Pegcetacoplan in Patients with Cold Agglutinin Disease (CAD).<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-003160-27-BG">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-003160-27-BG</a>   | Population      |



| Nr. | Studienbezeichnung     | Referenz der ausgeschlossenen Studien  | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|--|-----------------|
| 206 | EUCTR2021-003160-27-HU | Swedish Orphan Biovitrum AB. 2024 Feb 19. WHO ICTRP: Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate Pegcetacoplan in Patients with Cold Agglutinin Disease (CAD). <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-003160-27-HU">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-003160-27-HU</a>  | Population      |
| 207 | EUCTR2021-003160-27-NO | Swedish Orphan Biovitrum AB. 2024 Feb 19. WHO ICTRP: Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate Pegcetacoplan in Patients with Cold Agglutinin Disease (CAD). <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-003160-27-NO">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-003160-27-NO</a>  | Population      |
| 208 | NL-OMON53572           | Swedish Orphan Biovitrum AB. 2024 Apr 9. WHO ICTRP: A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pegcetacoplan in Patients with Cold Agglutinin Disease (CAD). <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON53572">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON53572</a>   | Population      |
| 209 | EUCTR2021-003157-27-IT | SWEDISH ORPHAN BIOVITRUM AB (PUBL). 2022 Mrz 2. WHO ICTRP: A multicenter study to evaluate the safety, distribution, metabolism, elimination and pharmacological action of Pegcetacoplan in patients that experienced Thrombotic Microangiopathy After Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT). <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-003157-27-IT">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-003157-27-IT</a>   | Population      |
| 210 | EUCTR2021-003160-27-IT | SWEDISH ORPHAN BIOVITRUM AB (PUBL). 2024 Mrz 12. WHO ICTRP: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate Pegcetacoplan in Patients with Cold Agglutinin Disease (CAD). <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-003160-27-IT">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-003160-27-IT</a>   | Population      |
| 211 | DRKS00003285           | Tätig in der Praxis für Zahnheilkunde Hüzeler/Zuhr (ist zusätzlich apl. Prof. mit Lehrauftrag in der Universitätsklinik für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde - Abteilung für Zahnerhaltungskunde und Parodontologie - Universität Freiburg). 2024 Apr 8. WHO ICTRP: Gingival recession coverage with a modified microsurgical tunnel technique - a prospective randomized controlled clinical trial in man evaluating volumetric and esthetic aspects. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00003285">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00003285</a> | Population      |
| 212 | JPRN-jRCTs051180191    | TAKAHASHI Hiroyuki. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: AML-P13. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs051180191">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs051180191</a>   | Population      |
| 213 | JPRN-jRCTs071180040    | Takase Ken. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: Treatment protocol for APL. <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs071180040">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs071180040</a>  | Population      |
| 214 | JPRN-jRCTs041180099    | Takeshita Akihiro. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: Post remission therapy including arsenic trioxide against acute promyelocytic leukemia (APL) in elderly patients. (JALSG APL212G study). <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs041180099">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs041180099</a>  | Population      |

| Nr. | Studienbezeichnung     | Referenz der ausgeschlossenen Studien   | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|---|-----------------|
| 215 | ChiCTR2100048208       | The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University. 2022 Mrz 14. WHO ICTRP: A randomized, controlled, multi-center clinical study evaluating the effectiveness and safety of HAV regimens versus standard regimens in the treatment of newly diagnosed acute myeloid leukemia (non-APL) patients. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100048208">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100048208</a>  | Population      |
| 216 | DRKS00004313           | Universitätsklinikum Mannheim. 2024 Apr 8. WHO ICTRP: Randomized comparison of two different treatment concepts in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL). A randomized study for comparison of the effects of ATRA and intensified double induction therapy incorporating high dose ara-C followed by TAD consolidation and cyclic maintenance therapy (AMLCG concept) and induction therapy with ATRA and idarubicin (AIDA) followed by three anthracyclin/ATRA- based consolidation courses and maintenance therapy (PETHEMA concept). <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00004313">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00004313</a> | Population      |
| 217 | DRKS00004314           | Universitätsklinikum Münster. 2024 Apr 8. WHO ICTRP: Prospective study for treatment of acute promyelocytic leukemia (APL) with all-trans retinoic acid (ATRA) and chemotherapy. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00004314">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00004314</a>  | Population      |
| 218 | EUCTR2011-004829-27-SE | Universitetssjukhuset i Linköping. 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: N/A. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004829-27-SE">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004829-27-SE</a>   | Population      |
| 219 | IRCT20220418054572N1   | University of Lahore. 2022 Mai 30. WHO ICTRP: Effects of routine physical therapy with and without kinesiotaping on pain, range of motion and function in patients with dequervain tenosynovitis. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20220418054572N1">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20220418054572N1</a>   | Population      |
| 220 | ACTRN12614000645651    | Zenith Technology Corp Ltd. 2020 Jan 13. WHO ICTRP: Comparative assessment of the absorption of a generic formulation of tretinoin capsule against the innovator tretinoin capsule conducted under fasting conditions in healthy male volunteers. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000645651">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000645651</a>   | Population      |
| 221 | ACTRN12614000646640    | Zenith Technology Corp Ltd. 2020 Jan 13. WHO ICTRP: Comparative assessment of the absorption of a generic formulation of tretinoin capsule against the innovator tretinoin capsule conducted under fed conditions in healthy male volunteers. <a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000646640">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000646640</a>   | Population      |

| Nr.   | Studienbezeichnung  | Referenz der ausgeschlossenen Studien   | Ausschlussgrund |
|---|---------------------|---|-----------------|
| 222   | ACTRN12620001024932 | Zenith Technology Corporation Ltd. 2020 Nov 9. WHO ICTRP: Comparative assessment of the absorption of a test formulation of 1 x 12 mg (2E,4E,6E,8E)-3,7-dimethyl-9-(2,6,6-trimethylcyclohexen-1-yl)nona-2,4,6,8-tetraenoic acid capsule against the innovator 2x 10 mg (2E,4E,6E,8E)-3,7-dimethyl-9-(2,6,6-trimethylcyclohexen-1-yl)nona-2,4,6,8-tetraenoic acid capsules conducted under fed conditions in healthy male volunteers.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12620001024932">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12620001024932</a> | Population      |
| 223   | ACTRN12620000287932 | Zenith Technology Corporation Ltd. 2021 Jul 21. WHO ICTRP: A randomised, open label study to compare the bioavailability of 12mg (2E,4E,6E,8E)-3,7-dimethyl-9-(2,6,6-trimethylcyclohexen-1-yl)nona-2,4,6,8-tetraenoic acid capsules against the innovator 10mg (2E,4E,6E,8E)-3,7-dimethyl-9-(2,6,6-trimethylcyclohexen-1-yl)nona-2,4,6,8-tetraenoic acid capsules conducted under fasting condition in healthy male volunteers.<br><a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12620000287932">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12620000287932</a>      | Population      |
| Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums:<br>Clinical Trials.GOV: Last Update Posted<br>EU Clinical Trials Register: Start Date<br>International Clinical Trials Registry Platform WHO: Last refreshed on |                     |   |                 |

**Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-89 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-89 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-89 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PRINCE (APL2-308)

| Item <sup>a</sup>  | Charakteristikum  | Studieninformation   |
|--------------------|---|--|
| <b>Studienziel</b> |   |  |
| <b>2 b</b>         | Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen  | <b>Fragestellung</b><br>Ziel der Studie war der Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Pegcetacoplan gegenüber der Kontrolle (ohne Komplement-Inhibitoren) bei PNH-Patienten. Die Bewertung erfolgte anhand der co-primären Endpunkte <i>Stabilisierung des Hb-Wertes</i> sowie <i>Veränderung des LDH-Wertes</i> von Baseline zu Woche 26. Eine <i>Stabilisierung des Hb-Wertes</i> war definiert als Vermeidung einer Abnahme der Hb-Konzentration um > 1 g/dl in Abwesenheit von Transfusionen  |
| <b>Methoden</b>    |   |  |
| <b>3</b>           | Studiendesign   |  |
| <b>3a</b>          | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis           | <b>Allokation:</b> randomisiert (Zuteilungsverhältnis 2:1)<br><b>Verblindung:</b> offen<br><b>Design:</b> zweiarmig, parallel, aktiv-kontrolliert<br><b>Studienorganisation:</b> multizentrisch<br><b>Phase:</b> III   |
| <b>3b</b>          | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | <b>Amendment 1 des CSP (05.03.2019)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anpassungen zur Anordnung einer prophylaktischen Antibiotikatherapie für 14 Tage nach Impfung.</li> <li>Konkretisierung der Definition der co-primären Endpunkte.</li> <li>Neuordnung der sekundären Endpunkte.</li> <li>Ergänzung des sekundären Endpunktes <i>Normalisierung des Hb-Wertes (<math>\geq 1 \times LLN</math>) von Baseline zu Woche 26 in Abwesenheit von Transfusionen (ja/nein).</i></li> <li>Ergänzung des Sicherheitsendpunktes <i>Inzidenz von Anti-APL2-Antikörpern</i>, um einen Versäumnisfehler zu korrigieren.</li> <li>Konkretisierung der Stratifizierung bei Randomisierung, um eine ausgeglichene Verteilung der Baseline-Charakteristika über die</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation  |
|-------------------|------------------|---|
|                   |                  | <p>Behandlungsgruppen hinweg zu gewährleisten: Die Randomisierung wird nach <i>Anzahl der Transfusionen innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening</i> (<math>\leq 4</math>; <math>&gt; 4</math>) stratifiziert, d. h. sie ist abhängig von der Anzahl der Transfusionsereignisse, nicht von der Anzahl infundierter Einheiten.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Um Probanden mit Adipositas der Klasse 2 oder höher von der Teilnahme an der Studie auszuschließen, wurde das Einschlusskriterium zum BMI auf den Wert <math>\geq 35,0 \text{ kg/m}^2</math> herabgesetzt (wie definiert durch die Kriterien der US CDC [105]).</li> <li>• Konkretisierung der <i>Escape</i>-Therapie: Nach der Visite 2 (Woche 0), wird den Patienten, die dem Kontrollarm zugewiesen sind und einen im Zentrallabor gemessenen Hb-Wert von <math>\geq 2 \text{ g/dl}</math> unterhalb des Baseline-Wertes aufweisen, die Möglichkeit geboten, eine <i>Escape</i>-Therapie mit APL-2 zu erhalten.</li> <li>• Die PK-Bewertung wurde zu den Wochen 0, 4, 8, 12, 20, 26 und 30 abgeändert.</li> <li>• Die Bewertung des Komplementprofils (CH50, AH50) wurde zu den Wochen 0, 4, 8, 12, 20, 26 und 30 abgeändert.</li> <li>• Die C3-Bewertung wurde aus der Bewertung des Komplementprofils gestrichen und dafür jedem Klinikbesuch, außer dem Screening und der APL-2 Einleitungsuntersuchung (AIV), zugeordnet.</li> </ul> <p><b>Amendment 2 des CSP (20.05.2020)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ergänzung COVID-19-Pandemie bezogener Informationen.</li> <li>• Aktualisierung der Zeitpunkte für die PK- und Komplementprofil-Probennahme im Ereigniszeitplan, um die Änderung des Amendments 1 besser widerzuspiegeln: Entfernung der Probennahme in Woche 2 und Ergänzung einer Probennahme in Woche 8.</li> <li>• Zusätzliche Informationen zum Nutzen/Risiko bei Verwendung von Pegcetacoplan und zu potenziellen Risiken/Komplikationen bei COVID-19.</li> <li>• Entfernung der <i>Veränderung des Hb-Wertes von Baseline zu Woche 26</i> als sekundären Endpunkt.</li> <li>• Ergänzung von Informationen über einen Höhen-Korrekturfaktor für den Hb-Wert bei Personen, die in Höhenlagen <math>\geq 1.000 \text{ m}</math> über dem Meeresspiegel leben.</li> <li>• Korrektur eines Tippfehlers in den Transfusions-Stratifikationskategorien von (<math>\leq 4</math>; <math>&gt; 4</math>) zu (<math>&lt; 4</math>, <math>\geq 4</math>) auf Seite 40 (Abschnitt 8).</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                   | Studieninformation  |
|-------------------|--|---|
|                   |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Aussage zur Terminierung von DMC-Sitzungen wurde gestrichen, um Flexibilität bei der Terminplanung zu ermöglichen.</li> <li>• Änderung des LDH-Kriteriums für eine Pegcetacoplan Dosisescalation um eine Dosierung aller 3 Tage zu ermöglichen. Eine Dosisescalation ist nach einem Vorliegen eines LDH-Wertes von <math>\geq 2 \times \text{ULN}</math> möglich, anstelle von zwei aufeinanderfolgenden Ereignissen, die mindestens im Abstand von einer Woche auftraten</li> <li>• Konkretisierung, dass SAEs, die nicht in Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehen, oder die bei Patienten im Kontrollarm auftreten, nicht den Zulassungsbehörden gemeldet werden müssen.</li> </ul> <p><b>Amendment 3 des CSP (10.08.2020)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Entfernung des Passus zum Höhen-Korrekturfaktor für den Hb-Wert, da keiner der Studienteilnehmer in Höhen <math>\geq 1.000</math> m über dem Meeresspiegel lebt.</li> <li>• Ergänzung eines Abschnittes zur Sammlung von COVID-19-Testergebnissen.</li> <li>• Ergänzung eines neuen Abschnittes (Abschnitt 9.5.1.24) zu Drogenmissbrauch, -fehlwendungen, -überdosierung und Medikationsfehler.</li> </ul> <p><b>Relevante Änderungen im SAP Version 3.0 (27.04.2021) gegenüber der initialen SAP Version</b></p> <p>Die folgenden Änderungen wurden im SAP v3.0 gegenüber der initialen SAP Version 1.0 vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die im Protokoll vorgesehene zweite Co-Primäranalyse wurde durch eine ANCOVA-Analyse ersetzt. Die im Studienprotokoll angegebene MMRM-Analyse wird als Sensitivitätsanalyse durchgeführt.</li> <li>• Es wurden zwei Sensitivitätsanalysen für den zweiten co-primären Endpunkt (<i>Veränderung des LDH-Wertes von Baseline zu Woche 26</i>) hinzugefügt: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ MMRM</li> <li>○ <i>Tipping-Point</i> Analyse auf Grundlage der Delta-angepassten Stresstestmethode</li> </ul> </li> </ul> |
| <b>4</b>          | Probanden / Patienten                              |   |
| <b>4a</b>         | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten | <p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) <math>\geq 18</math> Jahre</li> <li>2) LDH-Konzentration <math>\geq 1,5 \times \text{ULN}</math> zum Screening</li> <li>3) Primäre PNH-Diagnose bestätigt durch hochsensitive Durchflusszytometrie (Granulozyten- oder Monozytenklon <math>&gt; 10 \%</math>)</li> <li>4) Hb-Konzentration <math>&lt; \text{LLN}</math> zum Screening</li> </ol>   |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation  |
|-------------------|------------------|---|
|                   |                  | <p>5) Ferritin-Konzentration <math>\geq</math> LLN oder Gesamteisenbindungskapazität <math>\leq</math> ULN zum Screening gemäß den Referenzbereichen des Zentrallabors. Wenn ein Proband zum Zeitpunkt des Screenings Eisenpräparate erhielt, muss der Prüfer sichergestellt haben, dass die Dosierung des Probanden vor dem Screening vier Wochen lang stabil war und während der gesamten Studie beibehalten wurden. Probanden, die zum Screening kein Eisen erhielten, durften im Verlauf der Studie nicht mit der Einnahme von Eisenpräparaten beginnen.</p> <p>6) BMI <math>\leq</math> 35,0 kg/m<sup>2</sup> zum Screening</p> <p>7) Thrombozytenzahl <math>&gt;</math> 50.000/mm<sup>3</sup> zum Screening</p> <p>8) Absolute Neutrophilenzahl <math>&gt;</math> 500/mm<sup>3</sup> zum Screening</p> <p>9) Frauen im gebärfähigen Alter:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Negativer Schwangerschaftstest zum Screening</li> <li>o Bereitschaft zur Durchführung von Kontrazeptionsmaßnahmen (gemäß Studienprotokoll) während der Studie und bis 90 Tage nach der letzten Dosis des Studienarzneimittels</li> </ul> <p>10)Männer:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Bereitschaft zur Durchführung von Kontrazeptionsmaßnahmen (gemäß Studienprotokoll) und Verzicht auf Spermaspenden während der Studie und bis 90 Tage nach der letzten Dosis des Studienarzneimittels</li> </ul> <p>11) Impfungen gegen <i>Streptococcus pneumoniae</i>, <i>Neisseria meningitidis</i> Typ A, C, W, Y und B und <i>Haemophilus influenzae</i> Typ B innerhalb von zwei Jahren vor Studienbeginn (Tag 1 unter Behandlung) oder innerhalb von 14 Tagen nach Beginn der Behandlung mit Pegcetacoplan (zusammen mit prophylaktischer Antibiotika-Therapie für mindestens die 14 Tage zwischen dem Beginn der Pegcetacoplan-Behandlung und der Impfung sowie für 14 Tage nach der Impfung). Die Impfung war obligatorisch, es sei denn, es gab dokumentierte Hinweise darauf, dass die Probanden Non-Responder waren (nachgewiesen durch Titer oder Titerwerte innerhalb akzeptabler lokaler Grenzwerte).</p> <p>12) Bereitschaft und Befähigung zur Gabe einer Einwilligungserklärung</p> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Behandlung mit einem Komplement-Inhibitor (z. B. Eculizumab) innerhalb von drei Monaten vor dem Screening</li> <li>2) Hereditärer Komplementmangel</li> <li>3) Knochenmarkstransplantation in der Anamnese</li> </ol> |



| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum   | Studieninformation   |
|-------------------|--|--|
|                   |  | <p>4) Gleichzeitige Einnahme eines der folgenden Medikamente, wenn der Proband zum Screening für die unten angegebene Zeitspanne nicht stabil eingestellt war:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Erythropoietin oder Immunsuppressiva für mindestens acht Wochen</li> <li>o systemische Kortikosteroide seit mindestens vier Wochen</li> <li>o Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Warfarin) mit einem stabilen internationalen normalisierten Verhältnis für mindestens vier Wochen</li> <li>o Eisenpräparate, Vitamin B12 oder Folsäure über einen Zeitraum von mindestens vier Wochen</li> <li>o niedermolekulares Heparin für mindestens vier Wochen</li> </ul> <p>5) Überempfindlichkeit oder idiosynkratische Reaktion auf Komponenten des s. c. verabreichten Studienarzneimittels in der Anamnese</p> <p>6) Teilnahme an anderen investigativen klinischen Studien oder Anwendung anderer Prüfsubstanzen innerhalb von 30 Tagen oder fünf Halbwertszeiten vor Screening (längerer der beiden Zeiträume)</p> <p>7) Stillende Frauen oder Vorhaben, schwanger zu werden</p> <p>8) Meningokokken-Erkrankung in der Anamnese</p> <p>9) Jegliche Komorbidität oder jeglicher Zustand eines Patienten (z. B. maligne Erkrankung), die bzw. der nach Meinung des Prüfarztes ein erhöhtes Risiko für den Studienteilnehmer bedeuten oder das Ergebnis der Studie verzerren könnte</p> |
| 4b                | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung  | <p><b>Studienorganisation:</b></p> <p>Medizinischer Leiter: Dr. Raymond Wong</p> <p>Sponsor: Apellis Pharmaceuticals, Inc<br/>verantwortlicher Zeichnungsberechtigter des Unternehmens/Sponsors: Temitayo Ajayi, MD<br/>100 5th Avenue<br/>Waltham, MA 02451<br/>USA</p> <p><b>Orte der Studiendurchführung:</b></p> <p>22 Studienzentren in 8 Ländern: Hong Kong, Malaysia, Philippinen, Singapur, Thailand, Kolumbien, Mexiko, Peru.</p>   |
| 5                 | Interventionen<br>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc. | <p><b>RCP (Woche 1 bis Woche 26):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pegcetacoplan-Arm: <ul style="list-style-type: none"> <li>o 1.080 mg Pegcetacoplan s. c., zweimal wöchentlich (z. B. an Tag 1 und Tag 4 jeder Behandlungswoche oder [nach Dosisescalation] an jedem dritten Tag)</li> </ul> </li> </ul>   |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum   | Studieninformation  |
|-------------------|--|---|
|                   |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kontrollarm:               <ul style="list-style-type: none"> <li>o Fortsetzung der bislang verschriebenen Kontrollbehandlung (ohne Komplement-Inhibitoren)</li> </ul> </li> </ul> <p>Studienteilnehmer des Kontrollarms, deren Hb-Wert <math>\geq 2</math> g/dl unter dem Wert zur Baseline lag oder bei denen ein thrombotisches Ereignis als Folge der PNH auftrat, hatten die Möglichkeit auf eine frühzeitige <i>Escape</i>-Therapie mit Pegcetacoplan innerhalb der Studie.</p>  |
| <b>6</b>          | Zielkriterien  |   |
| <b>6a</b>         | Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten | <p><b>Primärer Endpunkt</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Stabilisierung des Hb-Wertes und Veränderung des LDH-Wertes</i> von Baseline zu Woche 26</li> </ul> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Hb-Ansprechen</i> (Erhöhung der Hb-Konzentration um <math>&gt; 1</math> g/dl von Baseline zu Woche 26) in Abwesenheit von Transfusionen (ja/nein)</li> <li>• <i>Veränderung der absoluten Retikulozytenzahl</i> von Baseline bis Woche 26</li> <li>• <i>Veränderung der Hb-Konzentration</i> von Baseline bis Woche 26</li> <li>• <i>Anteil der Patienten mit Transfusion oder mit einer Hb-Abnahme um <math>&gt; 2</math> g/dl</i> gegenüber Baseline (ja/nein)</li> <li>• <i>Transfusionsvermeidung</i> (ja/nein)</li> <li>• <i>Anzahl infundierter Einheiten</i> von Baseline bis Woche 26</li> <li>• <i>Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores</i> von Baseline zu Woche 26</li> <li>• <i>Normalisierung der Hb-Konzentration</i> (<math>\geq 1</math> x LLN) in Abwesenheit von Transfusionen (ja/nein)</li> <li>• <i>Normalisierung der LDH-Konzentration um <math>\leq 1</math> x ULN</i> von Woche 4 bis Woche 26 in Abwesenheit von Transfusionen (ja/nein)</li> <li>• <i>Veränderung des EORTC QLQ-C30-Scores</i> (Version 3) von Baseline zu Woche 26</li> <li>• <i>Veränderung des LASA-Scores</i> (Version 3) von Baseline zu Woche 26</li> <li>• <i>Normalisierung der absoluten Retikulozytenzahl</i> (<math>&lt; 1</math> x ULN) in Woche 26 in Abwesenheit von Transfusionen (ja/nein)</li> <li>• <i>Zeit bis zur fehlgeschlagenen Stabilisierung des Hb-Wertes</i></li> <li>• <i>Zeit bis zur ersten Transfusion</i></li> </ul> |

|  |  |   |
|--|--|---|
|  |  | <p><b>Weitere sekundäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl und Anteil der Patienten mit Hb-Konzentrationen von <math>\geq 11</math> g/dl und <math>\geq 12</math> g/dl in Woche 26</li> <li>• Anzahl und Anteil der Patienten ohne Transfusionen während der RCP</li> <li>• Normalisierung des Gesamtbilirubins und des indirekten Bilirubins (definiert als <math>\leq 1 \times ULN</math>) in Woche 26 in Abwesenheit von Transfusionen (ja/nein)</li> <li>• Anzahl und Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des FACIT-Fatigue-Scores um <math>\geq 3</math> Punkte von Baseline zu Woche 26</li> <li>• Normalisierung der Hb-Konzentration (<math>\geq 1 \times LLN</math>) von Baseline zu Woche 26 in Abwesenheit von Transfusionen (ja/nein)</li> <li>• Normalisierung der LDH-Konzentration (<math>\leq 1 \times ULN</math>) von Baseline zu Woche 26 in Abwesenheit von Transfusionen (ja/nein)</li> <li>• Normalisierung der absoluten Retikulozytenzahl (<math>&lt; 1 \times ULN</math>) von Baseline zu Woche 26 in Abwesenheit von Transfusionen (ja/nein)</li> <li>• Normalisierung der LDH-Konzentration (ja/nein) um <math>\leq 1 \times ULN</math> von Baseline zu Woche 26 in Abwesenheit von Transfusionen (ja/nein)</li> <li>• Normalisierung der Hb-Konzentration (<math>\geq 1 \times LLN</math>) von Woche 4 zu Woche 26 in Abwesenheit von Transfusionen (ja/nein)</li> <li>• Normalisierung der absoluten Retikulozytenzahl (<math>&lt; 1 \times ULN</math>) von Woche 4 zu Woche 26 in Abwesenheit von Transfusionen (ja/nein)</li> </ul> <p><b>Weitere Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sicherheit (Inzidenz und Schweregrad von TEAE, Anzahl an thrombotischen Ereignissen, Veränderung von Labor- und EKG-Parametern gegenüber der Baseline, Inzidenz von Anti-Pegcetacoplan-Antikörpern und Anti-Pegcetacoplan Peptide-Antikörpern)</li> <li>• Explorative Endpunkte (prozentualer Anteil an Patienten mit Durchbruchhämolyse)</li> <li>• Pharmakokinetik</li> <li>• Pharmakodynamik</li> </ul> <p><b>Erhebungsmethoden und –zeitpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ein Überblick zu den Erhebungszeitpunkten ist in der <i>Schedule of Events</i>-Tabelle (Table 3 Seite 39) im Studienbericht [8] dargestellt.</li> <li>• Die FACIT-Fatigue-Skala ist ein patientenberichteter Fragebogen zur Erhebung der Fatigue. Antworten zu 13 Items sollen rückblickend auf die letzten sieben Tage gegeben werden. Die Antworten reichen von „überhaupt nicht“ (0) über „ein bisschen“ (1), „etwas“ (2), „ziemlich viel“ (3) bis „sehr viel“ (4).</li> </ul> |
|--|--|---|

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation  |
|-------------------|---|---|
|                   |   | <p>Aus den 13 Antworten ergibt sich ein Summenscore im Bereich von 0 - 52. Ein höherer Summenscore entspricht einer höheren Lebensqualität.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die LASA-Skala besteht aus drei Items (Aktivitätsniveau, Fähigkeit Alltagsaktivitäten auszuüben, Gesamtscore zur Lebensqualität), zu denen Teilnehmer ihre Funktion auf einer Skala von „so gering wie möglich“ (0) bis „so hoch wie möglich“ (100) einschätzen sollen. Die LASA-Skala wird in ihren drei individuellen Skalenskalen sowie als ein Gesamtsummenscore ausgewertet.</li> <li>• Der EORTC QLQ-C30 (Version 3.0) besteht aus 30 Fragen, die in Multi- und Single-Item-Skalen zusammengefasst sind. Die Fragen unterteilen sich in Funktionsskalen, Symptomskalen und eine globale Skala zur Erhebung des allgemeinen Gesundheitszustands/der allgemeinen Lebensqualität. Die Auswertung erfolgte anhand der <i>Scoring-Guidelines</i>.</li> </ul>      |
| <b>6b</b>         | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ergänzung des sekundären Endpunktes <i>Normalisierung des Hb-Wertes (<math>\geq 1 \times LLN</math>) in Abwesenheit von Transfusionen (ja/nein)</i></li> <li>• Ergänzung des Sicherheitsendpunktes <i>Inzidenz von Anti-APL2-Antikörpern</i>, um einen Versäumnisfehler zu korrigieren</li> <li>• Entfernung der <i>Veränderung des Hb-Wertes von Baseline zu Woche 26</i> als sekundären Endpunkt</li> <li>• Anteil der Patienten mit Transfusion oder mit einer Hb-Abnahme um <math>&gt; 2</math> g/dl gegenüber Baseline (ja/nein)</li> <li>• Transfusionsvermeidung (ja/nein)</li> </ul>   |
| 7                 | Fallzahl  |   |
| <b>7a</b>         | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?                             | <p>Gemäß Schätzung waren 48 randomisierte Teilnehmer (32 Teilnehmer im Pegcetacoplan Arm und 16 Teilnehmer im Kontrollarm) nötig, um eine Teststärke von 90 % bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5 % zu erzielen. Hierbei kam der Fisher's Exact Test mit ungleicher Zuteilung der Behandlungsgruppen von 2:1 (Pegcetacoplan vs. Kontrolle) zum Einsatz. Das Modell geht von einem Anstieg um 45 %-Punkte der Teilnehmer aus, die eine <i>Stabilisierung des Hb-Wertes</i> mit Pegcetacoplan im Vergleich zur Kontrolle erreichen (d. h. eine Veränderung von 5 % auf 50 %). Bei gleicher Anzahl an Teilnehmern und unter Annahme einer Effektgröße von mindestens 1,2 hat die Studie in Bezug auf den Endpunkt <i>Reduktion der LDH-Konzentration</i> eine Teststärke von 96 %.</p> <p>Um eine Verminderung der Teststärke aufgrund von Studienabbrüchen zu berücksichtigen, wurde eine Randomisierung von 54 Studienteilnehmern angestrebt.</p> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation  |
|-------------------|---|---|
| 7b                | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch   | Es waren keine Zwischenanalysen geplant.  |
| 8                 | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge  |   |
| 8a                | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung  | Die Randomisierung erfolgte zentral mit einem interaktiven Antwort-System.  |
| 8b                | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)   | Nach dem Screening wurden die Studienteilnehmer im Verhältnis 2:1 (Pegcetacoplan : Kontrolle) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte nach der Anzahl der Transfusionen innerhalb von zwölf Monaten vor Tag -28 (< 4; ≥ 4). Maßgeblich war demnach die Anzahl der Transfusionsereignisse, unabhängig von den transfundierten Einheiten.   |
| 9                 | Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)<br>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war | Die Randomisierung erfolgte zentral mit einem interaktiven Antwort-System.<br>Die Geheimhaltung der Behandlungsfolge war gewährleistet.<br>Die Art der Behandlung war nicht verblindet.   |
| 10                | Randomisierung, Durchführung<br>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?  | Die Studie wurde in voller Übereinstimmung mit dem Prüfplan, GCP und den geltenden gesetzlichen Bestimmungen durchgeführt. Der PI, der Sponsor und/oder der/die Beauftragte(n) waren dafür verantwortlich, dass das Prüfpersonal eine angemessene Schulung zum Prüfplan, zu den Prüfverfahren und zu allen anderen relevanten Informationen erhielt. Qualitätssicherungs- und Qualitätskontrollsysteme wurden unter Verwendung schriftlicher Standardarbeitsanweisungen des Prüfzentrums, des Sponsors und/oder der Beauftragten implementiert und aufrechterhalten, um sicherzustellen, dass die Durchführung der Studie und die Generierung, Dokumentation (Aufzeichnung) und Meldung der Daten in Übereinstimmung mit dem Prüfplan, GCP, den geltenden gesetzlichen Bestimmungen sowie den nationalen und lokalen Gesetzen, Regeln und Vorschriften erfolgte.<br>Zuteilung der Teilnehmer zu den Gruppen erfolgte zentral durch ein interaktives Antwort-System. |
| 11                | Verblindung   |   |
| 11a               | Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die  | Keine Verblindung, da offenes Studiendesign.  |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation  |
|-------------------|---|---|
|                   | Zielgrößen beurteilen, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen? |   |
| 11b               | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen                                 | Nicht relevant, da offenes Studiendesign.   |
| 12                | Statistische Methoden   |   |
| 12a               | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien                   | <p><b>RCP</b></p> <p>Erster co-primärer Endpunkt (<i>Stabilisierung des Hb-Wertes</i> von Baseline zu Woche 26):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Berechnung der Anzahl und des prozentualen Anteils der Studienteilnehmer im ITT-Analyseset, die eine Stabilisierung des Hb-Wertes erreicht haben. Vergleich der Behandlungsarme unter Verwendung des stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) Chi-Quadrat Tests.</li> <li>Probanden, die bis Woche 26 eine Transfusion erhalten oder vom Kontrollarm in den Pegcetacoplan-Arm wechseln oder aus der Studie, der Behandlung oder dem <i>Safety Follow-Up</i> ausscheiden, bevor eine Beurteilung des primären Endpunktes erfolgen konnte, werden hinsichtlich einer <i>Stabilisierung des Hb-Wertes</i> als Versager eingestuft.</li> </ul> <p>Zweiter co-primärer Endpunkt (<i>Veränderung des LDH-Wertes</i> von Baseline zu Woche 26):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wenn ein Studienteilnehmer vom Kontrollarm in den Pegcetacoplan-Arm wechselt, wird der LDH-Wert bis zum Wechsel (<i>Escape</i>) in das statistische Modell einbezogen.</li> <li>Erhält ein Studienteilnehmer eine Transfusion, wird der vor der Transfusion ermittelte LDH-Wert aus dem zertifizierten lokalen Labor verwendet. Falls dieser jedoch nicht erhoben wurde oder fehlt, wird der LDH-Wert des Zentrallabors vor Transfusion verwendet.</li> <li>Folgende Analyseschritte sind vorgesehen: <ul style="list-style-type: none"> <li>Die fehlenden Post-Baseline LDH-Werte werden mittels multipler Imputation (MI) mit der Markov-Chain-Mont-Carlo-Methode (MCMC) unter Verwendung von PROC MI von SAS mit einer Gesamtzahl von 1.000 Imputationen und dem Zufallswert 123.876 imputiert. Eine geeignete Transformation, wie z.B. ein natürlicher Logarithmus, wird verwendet, um die Daten vor der Imputation zu normalisieren. EXP wird verwendet, um die Daten nach der Imputation zu entnormalisieren, wobei die Funktion TRANSFORM LOG in PROC MI oder eine andere Transformation nach Bedarf Anwendung findet.</li> </ul> </li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation  |
|-------------------|------------------|---|
|                   |                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Die MCMC-Methode in PROC MI wird mit mehreren Ketten (CHAIN=MULTIPLE), 200 Burn-in-Iterationen (NBITER=200) und einem nicht-informativen Prior (PRIOR=RIDGE=1) aufgerufen, um einen vollständigen Datensatz zu erzeugen.</li> <li>○ Die <i>Veränderung des LDH-Wertes</i> von Baseline zu Woche 26 wird für jeden der in Schritt 2) erzeugten 1.000 vollständigen Datensätze berechnet.</li> <li>○ Die Transformation der Veränderung zu Baseline kann angewendet werden, um bei Bedarf eine Normalität der Daten zu erreichen.</li> <li>○ Jeder der 1.000 vollständigen Datensätze aus Schritt 3) wird mit Hilfe der Kovarianzanalyse (ANCOVA) für die <i>Veränderung des LDH-Wertes</i> von Baseline zu Woche 26 als Reaktionsvariable und mit der Behandlung als festem Effekt analysiert und zusätzlich um den LDH-Wert zu Baseline und dem Stratifizierungsfaktor mittels PROC GLM oder PROC MIXED von SAS adjustiert.</li> <li>○ Die aus den 1000 imputierten Datensätzen erhaltenen Ergebnisse, einschließlich der Behandlungsunterschiede und ihrer Standardfehler, werden unter Verwendung der Rubinschen Imputationsregeln (Rubin, 1987) kombiniert, um mithilfe von PROC MIANALYZE von SAS eine gepoolte Schätzung der Behandlungsunterschiede, das entsprechende 95 %-Konfidenzintervall und einen gepoolten p-Wert für den Behandlungseffekt zu erhalten.</li> </ul> <p><b>Sekundäre Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Die sekundären Endpunkte werden unter Verwendung des ITT-Analysesets analysiert. Zusammenfassende Statistiken nach Randomisierungsstrata und nach Behandlungsgruppe werden zu jeder Visite während der 26-wöchigen RCP ausgewertet.</li> <li>● Die kontinuierlichen sekundären Endpunkte werden ausgewertet, wobei nach einer Umstellung auf Pegcetacoplan (<i>Escape</i>-Therapie) folgende Parameter als fehlend angenommen werden: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Hb-Wert</li> <li>○ LDH-Wert</li> <li>○ Absolute Retikulozytenzahl</li> <li>○ Indirekter sowie totaler Bilirubin-Wert</li> <li>○ Haptoglobin-Wert</li> <li>○ FACIT-Fatigue-Score</li> <li>○ LASA-Score</li> <li>○ QLQ-C30-Score</li> </ul> </li> </ul> |

|  |  |   |
|--|--|---|
|  |  | <p><b>Kategoriale sekundäre Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Anzahl und der prozentuale Anteil der Studienteilnehmer, die die folgenden Kriterien erfüllen, werden nach Behandlungsgruppen in Woche 26 tabellarisch dargestellt und zudem wird eine Überlegenheitsschätzung zum Vergleich beider Behandlungsgruppen durchgeführt: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <i>Hb-Ansprechen</i> (Erhöhung der Hb-Konzentration um &gt; 1 g/dl von Baseline zu Woche 26) in Abwesenheit von Transfusionen (ja/nein)</li> <li>○ <i>Anteil der Patienten mit Transfusion oder mit einer Hb-Abnahme um &gt; 2 g/dl gegenüber Baseline</i> (ja/nein)</li> <li>○ <i>Transfusionsvermeidung</i> (ja/nein)</li> <li>○ <i>Hb-Wert-Normalisierung</i> (<math>\geq 1 \times \text{LLN}</math>) von Baseline zu Woche 26 in Abwesenheit von Transfusionen (ja/nein)</li> <li>○ <i>LDH-Wert-Normalisierung</i> um <math>\leq 1 \times \text{ULN}</math> von Woche 4 bis Woche 26 in Abwesenheit von Transfusionen (ja/nein)</li> <li>○ <i>Retikulozytenzahl-Normalisierung</i> (<math>&lt; 1 \times \text{ULN}</math>) in Woche 26 in Abwesenheit von Transfusionen (ja/nein)</li> </ul> </li> <li>• Die Endpunkte <i>Hämoglobin-Ansprechen</i>, <i>Transfusionsvermeidung</i> sowie <i>Normalisierung der Hb-, LDH- und absoluten Retikulozytenzahl</i> sind binäre Antworten (d. h. ja/nein). Jeder Endpunkt wird mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, adjustiert für den Stratifikationsfaktor bei Randomisierung, analysiert. Das OR mit zugehörigem 95 %-KI für ein vorliegendes Ansprechen (ja) wird bei jedem der Endpunkte für Pegcetacoplan vs. Kontrolle angegeben. Probanden, die eine Transfusion erhalten oder vom Kontroll- in den Behandlungsarm wechseln (<i>Escape-Therapie</i>) oder aus der Studie, der Behandlung oder dem <i>Safety Follow-Up</i> ausscheiden, ohne dass eine Beurteilung der Wirksamkeitsdaten in Woche 26 erfolgen konnte, werden in diesen Analysen als Non-Responder eingestuft.</li> <li>• Für den Endpunkt <i>Transfusionsvermeidung</i> werden Studienteilnehmer, die eine Transfusion erhalten haben, in dieser Analyse als Non-Responder eingestuft. Andernfalls handelt es sich um einen Responder.</li> <li>• Für den <i>Anteil der Studienteilnehmer, die eine Transfusion erhalten haben oder bei denen der Hb-Wert gegenüber dem Ausgangswert um &gt; 2 g/dl gesunken ist</i>, wird der Proband in dieser Analyse als Non-Responder eingestuft. Andernfalls handelt es sich um einen Responder.</li> </ul> <p><b>Kontinuierliche sekundäre Endpunkte:</b></p> <p><u>Endpunkte mit Veränderung zu Baseline:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Überlegenheit wird anhand der Veränderung von Baseline zu Woche 26 bestimmt:</li> </ul> |
|--|--|---|



| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation   |
|-------------------|------------------|--|
|                   |                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Die absoluten Werte und Veränderungen gegenüber Baseline von ARC, Hb-Wert, indirektes und Gesamtbilirubin, Haptoglobin-Wert und FACIT-Fatigue-Score.</li> <li>○ Die Werte des LASA-Scores und des QLQ C30-Scores werden nach Behandlungsgruppe zu Studienbeginn und zu jeder Visite zusammenfassend dargestellt.</li> <li>○ Das indirekte Bilirubin wird in der Datenbank nicht berichtet und wird aus Gesamtbilirubin und direktem Bilirubin wie folgt abgeleitet: indirektes Bilirubin = Gesamtbilirubin - direktes Bilirubin.</li> <li>○ Die Veränderung von Baseline zu Woche 26 wird mit denselben Methoden analysiert, die für die Hauptanalyse des zweiten co-primären Endpunkts beschrieben wurden, mit der Ausnahme, dass der eigene Baseline-Wert als Kovariate verwendet wird.</li> <li>○ Es wird das ITT-Analyseset verwendet.</li> <li>○ Bei Wechsel auf Pegcetacoplan (<i>Escape</i>-Therapie) werden die Werte als fehlend angenommen.</li> </ul> <p><u>Anzahl der PRBC-Einheiten und Anzahl an Transfusionen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Die Anzahl der PRBC-Einheiten von Baseline zu Woche 26 wird in der Datenbank in Einheiten angegeben, daher werden die ml mit der folgenden Formel in Einheiten umgerechnet: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Anzahl der PRBC-Einheiten = Rund (PRBC (mL) / 300),1).</li> </ul> </li> <li>● Der Vergleich der Gesamtzahl der transfundierten PRBC-Einheiten und der Zahl an Transfusionen zwischen den Behandlungsgruppen während der RCP erfolgt mithilfe des Wilcoxon Rank-Sum Tests. Die Differenz zwischen den Medianen wird zusammen mit dem stratifizierten 95 %-Konfidenzintervall geschätzt.</li> <li>● Zur Berücksichtigung von Studienteilnehmern, die während der RCP vor Woche 26 ausscheiden, werden folgende unterstützende Analysen für die Anzahl der PRBC-Einheiten und die Anzahl an Transfusionen vorgelegt: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Analyse mit Hilfe von (nicht parametrischen) logarithmischen Inzidenzdichteverhältnissen adjustiert für die Behandlung (Dmitrienko &amp; Koch). Für jeden Behandlungsarm wird als Inzidenzdichte die Anzahl der transfundierten PRBC-Einheiten oder die Anzahl der Transfusionen angenommen, die ein Proband erfahren hat, normalisiert für die Anzahl der Tage während der RCP.</li> <li>○ Die Anzahl der PRBC-Einheiten und die Anzahl an Transfusionen werden auf Basis der Dauer in der RCP geschätzt (d. h. Anzahl pro Woche x Dauer des Endpunkts). Daher kommt die</li> </ul> </li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation   |
|-------------------|---|--|
|                   |   | <p>Analyse dieses Endpunkts einer Analyse der Häufigkeit von Transfusionen gleich.</p> <p><u>Zeit bis zum Versagen der Stabilisierung des Hb-Wertes und Zeit bis zur Transfusion:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verwendung der Kaplan-Meier Methode</li> <li>• Vergleich der medianen Überlebenszeit zwischen den Behandlungsarmen mittels Log-Rank-Test und generalisiertem Wilcoxon-Test</li> <li>• Studienteilnehmer, die <i>Lost-to-Follow Up</i> waren, die Studie abgebrochen haben oder eine <i>Escape</i>-Therapie erhalten haben, werden zur letzten Visite zensiert. Studienteilnehmer, die randomisiert wurden, aber keine Behandlung erhalten haben, werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Studienteilnehmer, die mindestens drei aufeinanderfolgende Visiten versäumt haben, werden zur Visite vor der ersten versäumten Visite zensiert. Bei zensierten Studienteilnehmern wird die Zeit bis zum letzten Beobachtungsdatum für das Kaplan-Meier-Diagramm verwendet.</li> <li>• Berechnung des HR und des zugehörigen 95 %-KI</li> <li>• Tabellarische und grafische Analyse der Zeit bis zum ersten Wechsel vom Kontroll- in den Pegcetacoplan-Arm (<i>Escape</i>-Therapie)</li> </ul> <p>Sicherheit:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alle Sicherheitsanalysen werden auf Grundlage des Safety-Analysesets durchgeführt. Im Safety-Analyseset wird entsprechend der Behandlung, die der Patient tatsächlich erhalten hat, ausgewertet.</li> <li>• Für jede Messgröße wird der letzte Wert, der vor der ersten Dosis des Prüfpräparats erfasst wurde, als Baseline-Wert für alle weiteren Analysen dieser Messgröße verwendet. Der letzte beobachtete Wert während der Behandlung (LVOT) wird als die letzte gültige Bewertung definiert, die nach Baseline und somit während der Einnahme des Prüfpräparats ermittelt wurde. Der letzte beobachtete Wert (LOV) wird definiert als die letzte gültige Bewertung nach Baseline.</li> <li>• UE werden gemäß MedDRA Version 23.0 erfasst.</li> </ul> |
| 12b               | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen | <p><b>Subgruppenanalysen</b></p> <p>Subgruppenanalysen wurden für die co-primären Endpunkte durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl Transfusionen innerhalb von 12 Monaten vor Tag -28 (<math>&lt; 4, \geq 4</math>) (d. h. die Anzahl der Transfusionsereignisse ist unabhängig von den transfundierten PRBC-Einheiten)</li> <li>• Für die Subgruppen Geschlecht, Abstammung und Alter (<math>\leq 65</math> Jahre, <math>&gt; 65</math> Jahre) werden Übersichtsstatistiken präsentiert.</li> </ul>  |

|  |  |  |
|--|--|--|
|  |  | <p><b>Sensitivitätsanalysen</b></p> <p>Sensitivitätsanalysen wurden nur für den zweiten co-primären Endpunkt <i>Veränderung des LDH-Wertes</i> von Baseline zu Woche 26 durchgeführt, um die in der Hauptanalyse getroffene Annahme zu prüfen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Das MMRM (Mallinckrodt CH, 2008) wird als erste Sensitivitätsanalyse verwendet, nachdem die Werte auf fehlend gesetzt wurden, wenn die Probanden vom Kontroll- auf den Pegcetacoplan-Arm umgestiegen sind [106].</li> <li>• Das Modell enthält feste kategoriale Effekte für die Behandlungsgruppe, die Visite, die Stratifizierungsvariablen (auf Grundlage der Transfusionsanamnese) und die Interaktion zwischen Visite und Behandlungsgruppe sowie die kontinuierliche, feste Kovariate des LDH-Wertes zu Baseline. Anfänglich wird eine unstrukturierte Kovarianzmatrix untersucht. Wenn diese Analyse nicht konvergiert, wird eine andere Struktur getestet, z. B. die zusammengesetzte Symmetrie. Die Kenward-Roger-Approximation wird zur Schätzung der Freiheitsgrade im Nenner verwendet.</li> <li>• Der Unterschied der <i>Veränderung des LDH-Wertes</i> von Baseline zu Woche 26 zwischen den Behandlungsarmen wird zusammen mit dem zweiseitigen 95 %-KI und dem zugehörigen p-Wert aus dem MMRM-Modell ausgegeben.</li> <li>• Die Imputation basierend auf dem Delta-basierten Stresstestverfahren (auch Tipping-Point Methode genannt) wird für den zweiten co-primären Endpunkt unter Verwendung des MMRM-Modells durchgeführt:</li> <li>• Diese Methode kann als Sensitivitätsanalyse für die auf Missing at Random (MAR) basierende Analyse des zweiten co-primären Endpunktes betrachtet werden, bei der eine Verschlechterung der zukünftigen unbeobachteten Ergebnisse eine spezifische Art der Abweichung von der MAR-Annahme hin zur Missingness Not At Random (MNAR)-Annahme darstellt.</li> <li>• Die <i>Tipping-Point</i> Methode (O'Kelly und Ratitch, 2014, Kapitel 7 ) geht davon aus, dass bei Studienteilnehmern, die aus dem Pegcetacoplan-Arm ausscheiden, eine Verschlechterung eintritt, die durch eine vorab festgelegte Anpassung des zweiten co-primären Endpunktes definiert ist [107]. Nach der initialen Imputation wird eine Reihe von Verschiebungen zu den imputierten fehlenden Daten sowohl im Pegcetacoplan- als auch im Kontrollarm hinzugefügt.</li> </ul> <p><b>Unterstützende Analysen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der erste co-primäre Endpunkt (<i>Stabilisierung des Hb-Wertes</i>) wird ebenfalls mittels logistischer Regression (ITT-Analyseset) analysiert, mit der Behandlungsgruppe und dem Stratifizierungsfaktor als Modelleffekte. Das adjustierte OR wird mit dem zugehörigen 95 %-KI und p-Wert geschätzt. Falls keine</li> </ul> |
|--|--|--|

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation  |
|-------------------|---|---|
|                   |   | <p>Konvergenz vorliegt, wird eine exakte logistische Regression mit der Behandlung und dem Stratifikationsfaktor als Modelleffekte verwendet, um die beiden Behandlungsgruppen zu vergleichen und den p-Wert zu schätzen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Analysen des ersten co-primären Endpunktes werden unter Verwendung des PP-Sets wiederholt, falls sich PP-Set und ITT-Set unterscheiden.</li> <li>• Gemäß den Kommentaren der FDA (Schreiben vom 12. Februar 2020) wird der zweite co-primäre Endpunkt (<i>Veränderung des LDH-Wertes</i>) mithilfe eines ANCOVA-Modells (ITT-Analyseset) mit einem LOCF-Ansatz zum Umgang mit fehlenden Daten analysiert. Das ANCOVA-Modell enthält Terme für die Behandlung als Haupteffekt, adjustiert für den LDH-Wert zu Baseline und den Stratifikationsfaktor unter Verwendung von PROC GLM oder PROC MIXED.</li> <li>• Der zweite co-primäre Endpunkt (<i>Veränderung des LDH-Wertes</i>) wird mithilfe eines ANCOVA-Modells (ITT-Analyseset) mit einem BOCF-Ansatz zum Umgang mit fehlenden Daten analysiert. Das ANCOVA-Modell enthält Terme für die Behandlung als Haupteffekt, adjustiert für den LDH-Wert zu Baseline und den Stratifikationsfaktor unter Verwendung von PROC GLM oder PROC MIXED.</li> <li>• Die LOCF- und BOCF-Imputationsanalysen werden durchgeführt, nachdem alle Werte nach dem Wechsel von der Kontrolle zu Pegcetacoplan (<i>Escape</i>-Therapie) auf fehlend gesetzt wurden.</li> <li>• Die unterstützende Analyse unter Verwendung des PP-Analysesets wird auch für den zweiten co-primären Endpunkt durchgeführt.</li> <li>• Der Unterschied in der mittleren Veränderung des LDH-Wertes von Baseline zu Woche 26 zwischen dem Pegcetacoplan und dem Kontrollarm wird zusammen mit dem zweiseitigen 95 %-KI und dem p-Wert ausgegeben.</li> </ul> |
| <b>Resultate</b>  |   |   |
| <b>13</b>         | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) |   |
| <b>13a</b>        | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung                              | Pegcetacoplan-Arm:<br>a) 35<br>b) 35<br>c) 35<br>Kontrollarm:<br>a) 18<br>b) 18<br>c) 18  |

| Item <sup>a</sup>   | Charakteristikum  | Studieninformation   |
|---|---|--|
|   | gebildete Behandlungsgruppe, die<br>a) randomisiert wurden,<br>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,<br>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden |  |
| <b>13b</b>  | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen  | Pegcetacoplan-Arm (n = 35):<br>Behandlungsabbruch (n = 2)<br><ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Lost-to-follow Up</i>: 1 (2,9 %)</li> <li>• Patientenentscheid: 1 (2,9 %)</li> </ul> Kontrollarm (n = 18):<br>Behandlungsabbruch (n = 1)<br><ul style="list-style-type: none"> <li>• TEAE, die zum Tod führten: 1 (5,6 %)</li> </ul> Elf Studienteilnehmer im Kontrollarm wechselten zum Pegcetacoplan-Arm (Escape-Therapie). Insgesamt erhielten 46 Studienteilnehmer mindestens eine Dosis Pegcetacoplan. |
| <b>14</b>   | Aufnahme / Rekrutierung   |  |
| <b>14a</b>  | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung  | Einschluss des ersten Patienten: 27.08.2019<br>Studienende des letzten Patienten: 23.06.2021<br>Finaler Datenschnitt: 05.08.2021   |
| <b>14b</b>  | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde   | Die Studie endete planmäßig.   |
| <p>a: nach CONSORT 2010 [77].</p> <p>b: Ein Studienteilnehmer im Pegcetacoplan-Arm, der aufgrund eines SUE (<i>febrile Neutropenie</i>) hospitalisiert wurde, verweigerte auf eigene Entscheidung die Fortsetzung der Studientherapie während der RCP und ging somit in die achtwöchige <i>Safety Follow-Up-Phase</i> über. Während des <i>Safety Follow-Ups</i> verstarb der Studienteilnehmer an einem septischen Schock, der nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation stand. Für die im Dossier vorgelegten Analysen wird der Tod des Studienteilnehmer für die RCP nicht berücksichtigt, sondern im Rahmen der Analysen für die gesamte Studiendauer (RCP, <i>post-RCP</i> und <i>Safety Follow-Up</i>) berichtet.</p> <p>Quelle: Studienprotokoll 2020 [6], Statistischer Analyseplan 2020 [7], Studienbericht 2021 [8].</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |   |  |

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

Tabelle 4-90 (Anhang): Erhebungszeitpunkte der PRINCE-Studie (NCT04085601)

| Studienphase                            | Screening <sup>a</sup> | RCP |    |    |    |    |    |    |    |     |     |     |     |     |     | Safety Follow-Up-Phase <sup>b</sup> |     |     | AIV <sup>c</sup> |
|---|------------------------|-----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-------------------------------------|-----|-----|------------------|
| Studienwoche                            | bis zu -4              | 0   | 2  | 4  | 6  | 8  | 10 | 12 | 14 | 16  | 18  | 20  | 22  | 24  | 26  | 28                                  | 30  | 34  | -                |
| Studientag                              | bis zu -28             | 1   | 15 | 29 | 43 | 57 | 71 | 85 | 99 | 113 | 127 | 141 | 155 | 169 | 183 | 197                                 | 211 | 239 | -                |
| Studienvisite                           | 1                      | 2   | 3  | 4  | 5  | 6  | 7  | 8  | 9  | 10  | 11  | 12  | 13  | 14  | 15  | 16                                  | 17  | 18  | -                |
| Zeitfenster<br>Studienvisite<br>(±Tage) | N/A                    | 0   | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3   | 3   | 3   | 3   | 3   | 3   | 3                                   | 7   | 7   | -                |
| Demografische<br>Charakteristika        | X                      |     |    |    |    |    |    |    |    |     |     |     |     |     |     |                                     |     |     |                  |
| Begleit-<br>medikation                  | X                      | X   | X  | X  | X  | X  | X  | X  | X  | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X                                   | X   | X   | X                |
| LDH                                     | X                      | X   | X  | X  | X  | X  | X  | X  | X  | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X                                   | X   | X   |                  |
| Hämatologie <sup>d</sup>                | X                      | X   | X  | X  | X  | X  | X  | X  | X  | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X                                   | X   | X   |                  |
| Retikulozytenzahl                       | X                      | X   | X  | X  | X  | X  | X  | X  | X  | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X                                   | X   | X   |                  |
| Haptoglobin                             | X                      | X   | X  | X  | X  | X  | X  | X  | X  | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X                                   | X   | X   |                  |
| Freies<br>Hämoglobin                    | X                      | X   | X  | X  | X  | X  | X  | X  | X  | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X                                   | X   | X   |                  |
| FACIT-Fatigue-<br>Skala                 |                        | X   |    | X  |    | X  |    | X  |    | X   |     | X   |     | X   |     | X                                   | X   | X   |                  |
| LASA-Skala                              |                        | X   |    | X  |    | X  |    | X  |    | X   |     | X   |     | X   |     | X                                   | X   | X   |                  |
| EORTC QLQ-<br>C30                       |                        | X   |    | X  |    | X  |    | X  |    | X   |     | X   |     | X   |     | X                                   | X   | X   |                  |
| Unerwünschte<br>Ereignisse <sup>e</sup> | X                      | X   | X  | X  | X  | X  | X  | X  | X  | X   | X   | X   | X   | X   | X   | X                                   | X   | X   | X                |

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

| Studienphase                            | Screening <sup>a</sup> | RCP |    |    |    |    |    |    |    |     |     |     |     |     |     | Safety Follow-Up-Phase <sup>b</sup> |     |     | AIV <sup>c</sup> |
|---|------------------------|-----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-------------------------------------|-----|-----|------------------|
|   |                        | 0   | 2  | 4  | 6  | 8  | 10 | 12 | 14 | 16  | 18  | 20  | 22  | 24  | 26  | 28                                  | 30  | 34  |                  |
| Studienwoche                            | bis zu -4              | 0   | 2  | 4  | 6  | 8  | 10 | 12 | 14 | 16  | 18  | 20  | 22  | 24  | 26  | 28                                  | 30  | 34  | -                |
| Studientag                              | bis zu -28             | 1   | 15 | 29 | 43 | 57 | 71 | 85 | 99 | 113 | 127 | 141 | 155 | 169 | 183 | 197                                 | 211 | 239 | -                |
| Studienvisite                           | 1                      | 2   | 3  | 4  | 5  | 6  | 7  | 8  | 9  | 10  | 11  | 12  | 13  | 14  | 15  | 16                                  | 17  | 18  | -                |
| Zeitfenster<br>Studienvisite<br>(±Tage) | N/A                    | 0   | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3   | 3   | 3   | 3   | 3   | 3   | 3                                   | 7   | 7   | -                |

a: Innerhalb von 5 Tagen vor Visite 2 (Woche 0) musste der Hb-Wert der Teilnehmer durch ein lokales oder zentrales Labor bestimmt worden sein. Erfüllte der Teilnehmer die im Protokoll festgelegten Kriterien einer Transfusion, musste der Teilnehmer eine Transfusion erhalten, so dass die Hb-Konzentration des Teilnehmers nicht mehr den im Protokoll festgelegten Anforderungen für eine Transfusion entsprach. Nach der Transfusion sollte der Hb-Wert durch ein lokales oder zentrales Labor bestätigt werden. Die Teilnehmer durften nicht randomisiert werden, falls die im Protokoll festgelegten Anforderungen für eine Transfusion erfüllt waren. Die Hb-Bestimmung zur Bestätigung der Eignung sollten so geplant werden, dass das Screening-Zeitfenster (bis Tag -28) nicht überschritten wurde. Alle Hb-Konzentrationen wurden im eCRF erfasst.

b: Alle Teilnehmer, die Visite 15 (Woche 26) abgeschlossen und sich gegen die Teilnahme an der OLE entschieden hatten, wurden gebeten, an den Follow-Up-Visiten zu Visite 16 (Woche 28), Visite 17 (Woche 30) und Visite 18 (Woche 34) teilzunehmen. Teilnehmer, die die Behandlung abbrachen, wurden ermutigt, weiterhin an den Studienvisiten teilzunehmen, um die Beurteilungen zu vervollständigen (mit Ausnahme der Behandlung mit Pegcetacoplan). Teilnehmer, die die Behandlung abbrachen, sollten mindestens 2, 4 und 8 Wochen nach Absetzen der Studienmedikation die, in der Tabelle zu den Erhebungszeitpunkten genannten, Follow-Up-Untersuchungen durchführen. In den Fällen, in denen ein Absetzen der Pegcetacoplan-Behandlung erforderlich war, war eine langsame Entwöhnung zu berücksichtigen, und die Studienteilnehmer sollten mindestens 8 Wochen lang sorgfältig überwacht werden, um schwerwiegende Hämolysen oder andere Komplikationen zu erkennen, wie in der Broschüre des Sponsors beschrieben.

c: Nach Visite 2 (Woche 0) wurden Studienteilnehmer, die in den Kontrollarm randomisiert worden waren und deren (durch eine Zentrallabor oder, falls aufgrund von COVID-19-Pandemie erforderlich, durch ein lokales Labor gemessene) Hb-Konzentration  $\geq 2$  g/dl unter dem zu Baseline gemessenen Wert lag, wurden auf eine Escape-Therapie mit Pegcetacoplan umgestellt. Diese Studienteilnehmer durchliefen dann die initiale Visite zur Pegcetacoplan-Einführung, blieben danach aber in ihrem regulären Visitenturnus.

d: Hb-; LDH-Wert und Retikulozytenzahl wurden vor jeder Transfusion erhoben. Die Messungen wurden in einem zentralen oder zertifizierten, lokalen Labor durchgeführt.

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

| Studienphase                            | Screening <sup>a</sup> | <i>RCP</i> |    |    |    |    |    |    |    |     |     |     |     |     |     | <i>Safety Follow-Up-Phase <sup>b</sup></i> |     |     | <i>AIV <sup>c</sup></i> |
|---|------------------------|------------|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|-----|-----|-------------------------|
| Studienwoche                            | bis zu -4              | 0          | 2  | 4  | 6  | 8  | 10 | 12 | 14 | 16  | 18  | 20  | 22  | 24  | 26  | 28   | 30  | 34  | -                       |
| Studientag                              | bis zu -28             | 1          | 15 | 29 | 43 | 57 | 71 | 85 | 99 | 113 | 127 | 141 | 155 | 169 | 183 | 197  | 211 | 239 | -                       |
| Studienvisite                           | 1                      | 2          | 3  | 4  | 5  | 6  | 7  | 8  | 9  | 10  | 11  | 12  | 13  | 14  | 15  | 16   | 17  | 18  | -                       |
| Zeitfenster<br>Studienvisite<br>(±Tage) | N/A                    | 0          | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3   | 3   | 3   | 3   | 3   | 3   | 3  | 7   | 7   | -                       |

e: An den Tagen mit Visiten im Studienzentrum wurde im Rahmen der Bewertung der UE eine Beurteilung der Pegcetacoplan-Infusionsstelle vorgenommen. Wenn Pegcetacoplan bei der Visite verabreicht wurde, beobachtete das Personal vor Ort die Dosierung und die Sicherheit der Pumpenverwendung wurde bewertet. Außerdem wurde die Infusionsstelle innerhalb von 30 Minuten nach Verabreichung des Studienmedikaments erneut überprüft. Die Beurteilung der Infusionsstelle wurde von entsprechend geschultem Personal durchgeführt, das vom Prüfarzt delegiert wurde. Die Infusionsstelle und der umliegende Bereich wurden auf Rötungen, Schwellungen, Verhärtungen und Blutergüsse untersucht. Die Studienteilnehmer wurden nach Schmerzen und/oder Empfindlichkeit sowie nach Problemen im Zusammenhang mit der Verwendung der Pumpe gefragt. Das Datum, die Uhrzeit und das Ergebnis der Untersuchung der Infusionsstelle wurden in den Ausgangsdokumenten und CRFs festgehalten. Die Studienteilnehmer wurden angewiesen, den Prüfarzt oder anderes Studienpersonal zu benachrichtigen, falls nach der Selbstverabreichung von Pegcetacoplan eine Reaktion an der Infusionsstelle auftrat. Alle klinisch relevanten, vom Prüfarzt festgestellten UE, die von der Infusionsstelle ausgingen oder mit der Verwendung der Pumpe zusammenhingen, wurden als UE erfasst.

Quelle: Studienprotokoll 2020 [6], Statistischer Analyseplan 2020 [7], Studienbericht 2021 [8].

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



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

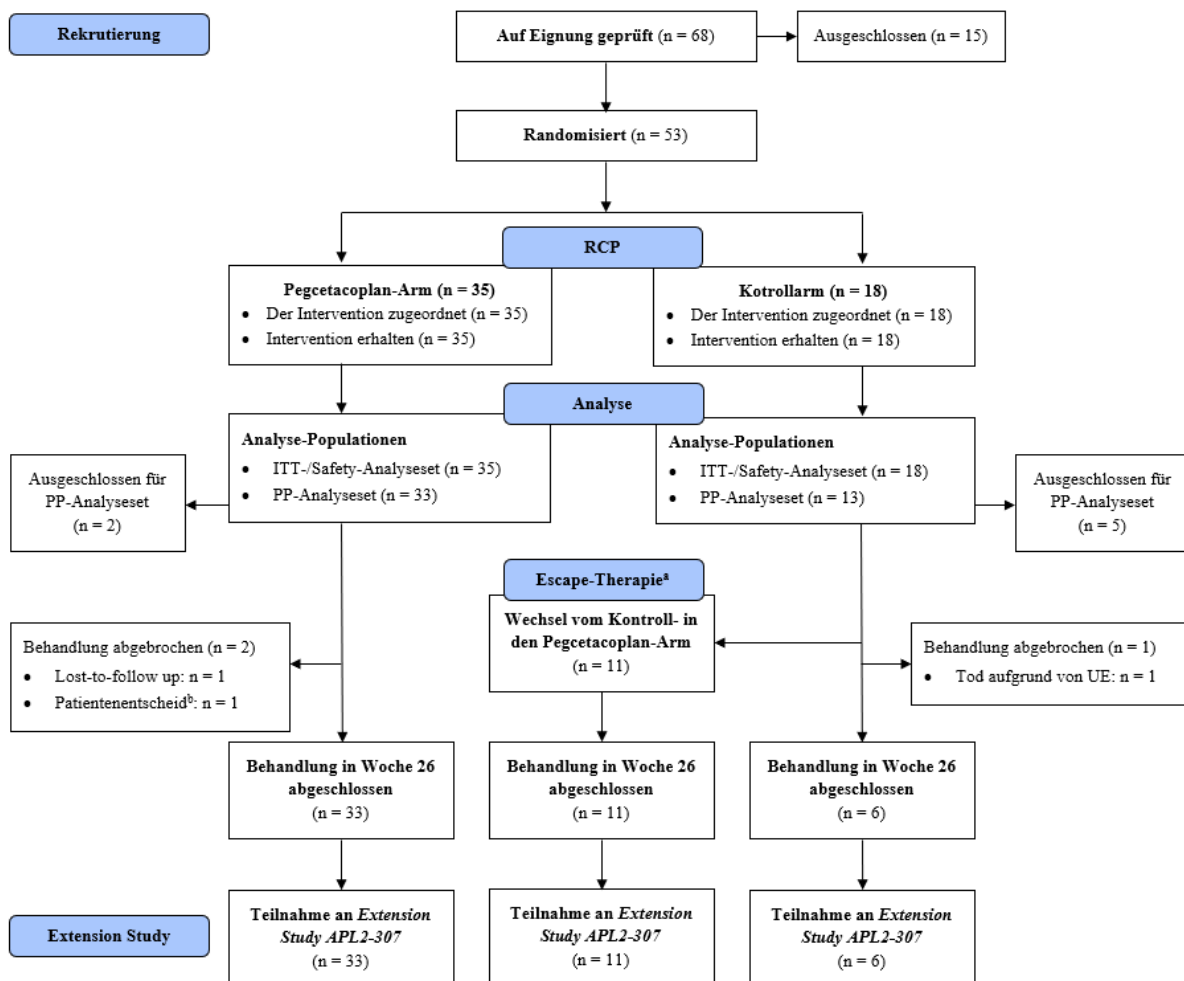


Abbildung 4-69: Patientenfluss in der PRINCE-Studie

a: Insgesamt 46 Studienteilnehmer (35 im Pegcetacoplan-Arm und 11 im Kontrollarm (*Escape-Therapie*) erhielten mindestens eine Dosis Pegcetacoplan).

b: Ein Studienteilnehmer im Pegcetacoplan-Arm, der aufgrund eines SUE (*febrile Neutropenie*) hospitalisiert wurde, verweigerte auf eigene Entscheidung die Fortsetzung der Studientherapie während der RCP und ging somit in die achtwöchige *Safety Follow-Up-Phase* über. Während des *Safety Follow-Ups* verstarb der Studienteilnehmer an einem septischen Schock, der nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation stand. Für die im Dossier vorgelegten Analysen wird der Tod des Studienteilnehmer für die RCP nicht berücksichtigt, sondern im Rahmen der Analysen für die gesamte Studiendauer (RCP, *post-RCP* und *Safety Follow-Up*) berichtet.

Quelle: Studienbericht 2021 [8].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

*Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.*

Tabelle 4-91 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für PRINCE-Studie (APL2-308)

**Studie: PRINCE**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

| Genauere Benennung der Quelle          | Kürzel |
|--|--------|
| Studienprotokoll 2020 [6]              | A      |
| Studienbericht 2021 [8]                | B      |
| Statistischer Analyseplan 2021 [7]     | C      |
| Nachberechnungsdokument 2023[9]        | D      |
| ClinicalTrials.gov: NCT04085601 [10]   | E      |
| EUCTR: EudraCT-Nr: 2018-004220-11 [11] | F      |
| WHO ICTRP: PER-014-19 [12]             | G      |
| WHO ICTRP: 2018-004220-11 [14]         | H      |
| WHO ICTRP: NCT04085601 [13]            | I      |
| Wong et al. 2023 [15]                  | J      |
| Wong et al. 2023 [16]                  | K      |

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K

Es handelt sich bei der PRINCE-Studie (Phase III-Studie) um eine randomisierte (2:1), zweiarmlige, offene, aktiv-kontrollierte Studie.

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**       **unklar**       **nein**

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

A, B, C, J

Die Randomisierung erfolgte zentral mit einem interaktiven Antwort-System.

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**       **unklar**       **nein**

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

---

---

**2. für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

ja     unklar     nein

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

A, B, C

Die Randomisierung erfolgte zentral mittels eines interaktiven Antwort-Systems.

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja     unklar     nein

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

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

**Patient:**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F, G, H, I

Es handelt sich bei der PRINCE-Studie (Phase III-Studie) um eine randomisierte (2:1), zweiarmige, offene, aktiv-kontrollierte Studie. Die Patienten waren dementsprechend nicht verblindet.

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F, G, H, I

Es handelt sich bei der PRINCE-Studie (Phase III-Studie) um eine randomisierte (2:1), zweiarmige, offene, aktiv-kontrollierte Studie. Die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen waren dementsprechend nicht verblindet.

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja     unklar     nein

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

A, B, C, D, J

---

---

5. **Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**  
 ja       nein

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

A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K

---

Bei der PRINCE-Studie (Phase III-Studie) handelt es sich um eine randomisierte (2:1), zweiarmige, offene, aktiv-kontrollierte Studie, bei der für Studienteilnehmer, die dem Kontrollarm zugewiesen waren, die Möglichkeit eines Wechsels zur *Escape*-Therapie mit Pegcetacoplan bestand, wenn deren vom Zentrallabor gemessene Hb-Konzentration  $\geq 2$  g/dl unter ihrem eigenen Baselinewert lag (d. h. dem durchschnittlichen Hb-Wert vor der Zuweisung zur Behandlung) oder, nach Rücksprache mit dem klinischen Team des Sponsors, wenn bei ihnen ein thromboembolisches Ereignis auftrat, das nach Meinung des Prüfarzts auf die PNH-Erkrankung zurückzuführen war. Potenziellen Risiken einer Verzerrung, die dieses Vorgehen mit sich bringt, wurden mittels entsprechender, statistischer Analysemethodik begegnet. Es kann daher von einer Minimierung eines solchen Verzerrungspotenzials ausgegangen werden.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

- niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K

---

Bei der PRINCE-Studie (Phase III-Studie) handelt es sich um eine randomisierte (2:1), zweiarmige, offene, aktiv-kontrollierte Studie, bei der die Patienten zentral, unter Berücksichtigung verschiedener Patientencharakteristika, den beiden Behandlungsarmen zugeordnet wurden. Aufgrund des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene abschließend als potenziell *hoch* verzerrt eingestuft.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Hämoglobinwert-assoziierte Endpunkte****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K

---

Bei der PRINCE-Studie (Phase III-Studie) handelt es sich um eine randomisierte (2:1), zweiarmige, offene, aktiv-kontrollierte Studie, bei der die Erhebung des Endpunktes unverblindet erfolgte. Allerdings wurde der Hb-Wert für alle *Hämoglobinwert-assoziierten Endpunkte* anhand standardisierter Labormethoden im Rahmen der hämatologischen Untersuchung des Blutes des Patienten in einem zentralen Studienlabor bestimmt. Nur in Ausnahmefällen (wie z. B. aufgrund von Reisebeschränkungen im Zuge der COVID-19-Pandemie oder im Falle eines medizinischen Notfalls) wurden die Messungen in einem zertifizierten, lokalen Labor durchgeführt. Es ist davon auszugehen, dass durch die objektive Erhebung des Endpunktes keine Verzerrung durch eine Nicht-Verblindung erfolgte.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

A, B, C, D, J, K

---

Der Endpunkt wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Teilnehmer umfasst.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

A, B, C, D, J, K

---

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

ja       nein

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

A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K

---

Der Endpunkt wurde anhand standardisierter Labormethoden erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegt eine transparente Ergebnisanalyse zwischen den Studienunterlagen vor. Es treten keine sonstigen verzerrenden Aspekte bezüglich dieses Endpunktes auf. Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes wird daher als *niedrig* eingestuft.

### Endpunkt: *LDH-Wert-assozierte Endpunkte*

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K

---

Bei der der PRINCE-Studie (Phase III-Studie) handelt es sich um eine randomisierte (2:1), zweiarmige, offene, aktiv-kontrollierte Studie, bei der die Erhebung des Endpunktes unverblindet erfolgte. Allerdings wurde der LDH-Wert anhand standardisierter Labormethoden im Rahmen der hämatologischen Untersuchung des Blutes des Patienten in einem zentralen Studienlabor bestimmt. Nur in Ausnahmefällen (wie z. B. aufgrund von Reisebeschränkungen im Zuge der COVID-19-Pandemie oder im Falle eines medizinischen Notfalls) wurden die Messungen in einem zertifizierten, lokalen Labor durchgeführt. Es ist davon auszugehen, dass durch die objektive Erhebung des Endpunktes keine Verzerrung durch eine Nicht-Verblindung erfolgte.

---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja       unklar       nein

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

A, B, C, D, J, K

---

Der Endpunkt wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Teilnehmer umfasst.

---

#### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja       unklar       nein

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

A, B, C, D, J, K

---

---

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

ja       nein

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

A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K

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

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K

---

Der Endpunkt wurde anhand standardisierter Labormethoden erhoben und das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es liegt eine transparente Ergebnisanalyse zwischen den Studienunterlagen vor. Es treten keine sonstigen verzerrenden Aspekte bezüglich dieses Endpunktes auf. Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes wird daher als *niedrig* eingestuft.

**Endpunkt: Retikulozytenzahl-assoziierte Endpunkte****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K

---

Bei der PRINCE-Studie (Phase III-Studie) handelt es sich um eine randomisierte (2:1), zweiarmige, offene, aktiv-kontrollierte Studie, bei der die Erhebung des Endpunktes unverblindet erfolgte. Allerdings wurde die Retikulozytenzahl für alle *Retikulozytenzahl-assoziierten Endpunkte* anhand standardisierter Labormethoden im Rahmen der hämatologischen Untersuchung des Blutes des Patienten in einem zentralen Studienlabor bestimmt. Nur in Ausnahmefällen (wie z. B. aufgrund von Reisebeschränkungen im Zuge der COVID-19-Pandemie oder im Falle eines medizinischen Notfalls) wurden die Messungen in einem zertifizierten, lokalen Labor durchgeführt. Daher ist davon auszugehen, dass durch die objektive Erhebung des Endpunktes keine Verzerrung durch eine Nicht-Verblindung erfolgte.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:A, B, C, D, J, K

---

Der Endpunkt wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Teilnehmer umfasst.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:A, B, C, D, J, K

---



**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K

---

---

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

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K

---

Der Endpunkt wurde anhand standardisierter Labormethoden erhoben und das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es liegt eine transparente Ergebnisanalyse zwischen den Studienunterlagen vor. Es treten keine sonstigen verzerrenden Aspekte bezüglich dieses Endpunktes auf. Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes wird daher als *niedrig* eingestuft.

---

**Endpunkt: Transfusionsfreiheit****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, J, K

---

Bei der PRINCE-Studie (Phase III-Studie) handelt es sich um eine randomisierte (2:1), zweiarmige, offene, aktiv-kontrollierte Studie, bei der die Erhebung des Endpunktes unverblindet erfolgte.Allerdings wurden Transfusionen nur bei Vorliegen von objektiven, vorabdefinierten Kriterien bezüglich des Hb-Wertes verabreicht. Der Hb-Wert wurde für den *Endpunkt Transfusionsfreiheit* anhand standardisierter Labormethoden im Rahmen der hämatologischen Untersuchung des Blutes des Patienten in einem zentralen Studienlabor bestimmt. Nur in Ausnahmefällen (wie z. B. aufgrund von Reisebeschränkungen im Zuge der COVID-19-Pandemie oder im Falle eines medizinischen Notfalls) wurden die Messungen in einem lokalen Labor durchgeführt.Sofern aus Sicht des Prüfarztes eine Transfusion auch bei Nichterfüllung der vorgegebenen Kriterien notwendig war, wurde dieses als Protokollabweichung betrachtet und vorhandene Daten wurden nicht für die Analyse der Endpunkte herangezogen. Somit konnten jegliche subjektive Aspekte durch die Auswertungsmethode vermieden werden. Es ist davon auszugehen, dass die durch die objektive Erhebung des Endpunktes keine Verzerrung durch eine Nicht-Verblindung erfolgte.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, J, K

---

Der Endpunkt wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Teilnehmer umfasst.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C, D J, K

---

---

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

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K

---

---

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

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K

---

Der Endpunkt wurde anhand objektiver Kriterien und mittels standardisierter Labormethoden erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegt eine transparente Ergebnisanalyse zwischen den Studienunterlagen vor. Es treten keine sonstigen verzerrenden Aspekte bezüglich dieses Endpunktes auf. Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes wird daher als *niedrig* eingestuft.

---

**Endpunkt: FACIT-Fatigue-Skala****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K

---

Bei der PRINCE-Studie (Phase III-Studie) handelt es sich um eine randomisierte (2:1), zweiarmige, offene, aktiv-kontrollierte Studie, bei der die Erhebung des Endpunktes unverblindet erfolgte. Der Einfluss von Fatigue auf alltägliche Aktivitäten wurde von den Patienten selbst berichtet, die aufgrund des offenen Studiendesigns Kenntnis über ihre Therapiezuweisung hatten.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

A, B, C, D, J, K

---

Der Endpunkt wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Teilnehmer umfasst.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

A, B, C, D, J, K

---

---

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

ja       nein

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

A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K

---

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K

---

Trotz der adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips, der transparenten Ergebnisanalyse zwischen den Studienunterlagen und keinerlei sonstigen verzerrenden Aspekten wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit der Patienten als *hoch* eingestuft.

---

**Endpunkt: EORTC QLQ-C30****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K

Bei der PRINCE-Studie (Phase III-Studie) handelt es sich um eine randomisierte (2:1), zweiarmige, offene, aktiv-kontrollierte Studie, bei der die Erhebung des Endpunktes unverblindet erfolgte. Die krankheitsbedingte Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden von den Patienten selbst berichtet, die aufgrund des offenen Studiendesigns Kenntnis über ihre Therapiezuweisung hatten.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

A, B, C, D, J, K

Der Endpunkt wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Teilnehmer umfasst.

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

A, B, C, D, J, K

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

ja       nein

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

A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K

Trotz der adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips, der transparenten Ergebnisanalyse zwischen den Studienunterlagen und keinerlei sonstigen verzerrenden Aspekten wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit der Patienten als *hoch* eingestuft.

**Endpunkt: LASA-Skala****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F, G, H, I

---

Bei der PRINCE-Studie (Phase III-Studie) handelt es sich um eine randomisierte (2:1), zweiarmige, offene, aktiv-kontrollierte Studie, bei der die Erhebung des Endpunktes unverblindet erfolgte. Das *Aktivitätslevel*, die *Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen* sowie die *Generelle Lebensqualität* wurden von den Patienten selbst berichtet, die aufgrund des offenen Studiendesigns Kenntnis über ihre Therapiezuweisung hatten.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

A, B, C, D

---

Der Endpunkt wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Teilnehmer umfasst.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

A, B, C, D

---

---

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

ja       nein

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

A, B, C, D, E, F, G, H, I

---

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F, G, H, I

---

Trotz der adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips, der transparenten Ergebnisanalyse zwischen den Studienunterlagen und keinerlei sonstigen verzerrenden Aspekten wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit der Patienten als *hoch* eingestuft.

---

**Endpunkt: Sicherheit****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K

---

Bei der PRINCE-Studie (Phase III-Studie) handelt es sich um eine randomisierte (2:1), zweiarmige, offene, aktiv-kontrollierte Studie, bei der die Erhebung des Endpunktes unverblindet erfolgte. Verzerrungspotenzial Allerdings wurden die Sicherheitsanalysen gemäß internationalem Standard erhoben und basieren damit auf objektiven Kriterien.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

A, B, C, D, J, K

---

In der PRINCE-Studie treten keine Abweichung zwischen der ITT-Population und der Safety-Population für den Pegcetacoplan-Arm und für den Kontrollarm auf. Das ITT-Prinzip wird für die Endpunkte somit adäquat umgesetzt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

A, B, C, D, J, K

---

---

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

ja       nein

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

A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K

---

Bei der PRINCE-Studie (Phase III-Studie) handelt es sich um eine randomisierte (2:1), zweiarmige, offene, aktiv-kontrollierte Studie, bei der für Studienteilnehmer, die dem Kontrollarm zugewiesen waren, die Möglichkeit eines Wechsels zur *Escape*-Therapie mit Pegcetacoplan bestand, wenn deren vom Zentrallabor gemessene Hb-Konzentration  $\geq 2$  g/dl unter ihrem eigenen Baselinewert lag (d. h. dem durchschnittlichen Hb-Wert vor der Zuweisung zur Behandlung) oder, nach Rücksprache mit dem klinischen Team des Sponsors, wenn bei ihnen ein thromboembolisches Ereignis auftrat, das nach Meinung des Prüfarzt auf die PNH-Erkrankung zurückzuführen war. Der Endpunkt Sicherheit wurde mittels einer „Exposure Adjusted“-Methodik analysiert, um dem *Escape*-Mechanismus in der Studie Rechnung zu tragen.

---

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

|   |  |   |
|---|--|---|
| <input type="checkbox"/> niedrig            | <input checked="" type="checkbox"/> hoch | <i>Jegliche UE</i>  |
| <input checked="" type="checkbox"/> niedrig | <input type="checkbox"/> hoch            | <i>Schwere UE</i>   |
| <input checked="" type="checkbox"/> niedrig | <input type="checkbox"/> hoch            | <i>SUE</i>  |
| <input type="checkbox"/> niedrig            | <input checked="" type="checkbox"/> hoch | <i>UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten</i>  |
| <input checked="" type="checkbox"/> niedrig | <input type="checkbox"/> hoch            | <i>UE, die zum Tod führten</i>                            |
| <input checked="" type="checkbox"/> niedrig | <input type="checkbox"/> hoch            | <i>Durchbruchhämolyse</i>                                 |
| <input checked="" type="checkbox"/> niedrig | <input type="checkbox"/> hoch            | <i>Anzahl an thromb. und kardiovaskulären Ereignissen</i> |
| <input checked="" type="checkbox"/> niedrig | <input type="checkbox"/> hoch            | <i>Anzahl an Patienten mit Hospitalisierungen</i>         |

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K

Das Verzerrungspotenzial ist für die verschiedenen Endpunkte der UE unterschiedlich zu bewerten, was der fehlenden Verblindung bei subjektiver Erhebung der Endpunkte geschuldet ist. Für *Jegliche UE* und für *UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten*, kann eine Beeinflussung durch die fehlende Verblindung nicht ausgeschlossen werden. Für die *Schweren UE, SUE, UE, die zum Tod führten, Durchbruchhämolyse, Anzahl an thrombotischen und kardiovaskulären Ereignissen* sowie *Anzahl an Patienten mit Hospitalisierungen* kann aufgrund des Vorliegens definierter Regeln bzw. objektiver Kriterien eine Beeinflussung durch die fehlende Verblindung ausgeschlossen werden.

In der Gesamtschau ergab sich demzufolge für die PRINCE-Studie für die Endpunkte *Jegliche UE* und *UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten* infolge der fehlenden Verblindung ein *hohes* Verzerrungspotenzial und für die Endpunkte *Schwere UE, SUE, UE, die zum Tod führten, Durchbruchhämolyse, Anzahl an thrombotischen und kardiovaskulären Ereignissen* sowie *Anzahl an Patienten mit Hospitalisierungen* ein *niedriges* Verzerrungspotenzial.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

### Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

#### A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

##### Einstufung als randomisierte Studie

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

##### für randomisierte Studien:

###### Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

**nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

---

---

##### für nicht randomisierte Studien:

###### Zeitliche Parallelität der Gruppen

**ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

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

**nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

---



2.

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

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

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

---

---

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

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

*Zulässige Gründe sind:*

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

*Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

---



---

##### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

*z. B.*

- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

**ja**

**nein**

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

---



---

##### **Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---



---

### B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: \_\_\_\_\_

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und *Lost-to-follow-Up*-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und *Lost-to-follow-Up*-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und *Lost-to-follow-Up*-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und *Lost-to-follow-Up*-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

---

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

---

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

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

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

---

---

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

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---

## **Anhang 4-G: Tabellarische Darstellung der ergänzenden Darstellungen und der Sensitivitätsanalysen**

In diesem Anhang 4-G werden ergänzende tabellarische Darstellungen zu den Analysen des *While on Treatment Approach* dargestellt, die aus Übersichtlichkeitsgründen aus Abschnitt 4.3.1.3.1 im Anhang 4-G platziert wurden.

Außerdem werden die im Abschnitt 4.3.1.3.1 präsentierten Sensitivitätsanalysen zum *Treatment Policy Approach* und den weiteren Studienphasen tabellarisch dargestellt.

|   | <b>Seite</b> |
|---|--------------|
| <b>Ergänzende tabellarische Darstellungen zu den Analysen des While on Treatment Approach</b> |              |
| Zusätzliche Patientencharakteristika  | 408          |
| Rücklaufquoten zu den Fragebögen  | 411          |
| <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</i>  | 411          |
| <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen</i>                       | 414          |
| <i>LASA-Skala</i>   | 416          |
| <b>Sensitivitätsanalysen für die Studienphasen</b>  |              |
| Gesamtstudiendauer  | 418          |
| <i>Detailldarstellung der UE nach SOC und PT</i>  | 418          |
| <i>UE von besonderem Interesse</i>  | 423          |
| <i>Weitere UE</i>   | 425          |
| Escape-Patienten  | 426          |
| <i>Hämoglobin-assoziierte Endpunkte</i>   | 426          |
| <i>Transfusionsfreiheit</i>   | 427          |
| <i>FACIT-Fatigue-Skala</i>  | 429          |
| <i>LASA-Skala</i>   | 431          |
| <i>Gesamtraten der UE</i>   | 436          |
| <i>Gesamtraten ohne krankheitsbezogene UE</i>   | 436          |
| <i>Detailldarstellung der UE nach SOC und PT</i>  | 437          |
| <i>UE von besonderem Interesse</i>  | 439          |
| <i>Weitere UE</i>   | 441          |

|   | <b>Seite</b> |
|---|--------------|
| <b>Sensitivitätsanalyse Treatment Policy Approach</b>                   |              |
| <i>Hämoglobin-assoziierte Endpunkte</i>                                 | 442          |
| <i>LDH-Wert-assoziierte Endpunkte</i>                                   | 446          |
| <i>Retikulozytenzahl-assoziierte Endpunkte</i>                          | 449          |
| <i>Transfusionsfreiheit</i>   | 452          |
| <i>FACIT-Fatigue-Skala</i>  | 454          |
| <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</i>                                      | 459          |
| <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen</i> | 487          |
| <i>LASA-Skala</i>   | 507          |



**Ergänzende tabellarische Darstellungen zu den Analysen des While on Treatment Approach****Zusätzliche Patientencharakteristika**

Anhang 4-G Tabelle 1: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fortsetzung zu Abschnitt 4.3.1.2.1) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| <b>PRINCE<br/>(APL2-308)<br/>Merkmal</b>   | <b>Pegcetacoplan<br/>(N = 35)</b> | <b>SoC<br/>(N = 18)</b> |
|--|-----------------------------------|-------------------------|
| <b>Transfusionsvorgeschichte</b>   |                                   |                         |
| <b>Patienten mit Transfusionen innerhalb von 12 Monaten vor dem ICF-Datum, n (%)</b>     | 29 (82,9)                         | 14 (77,8)               |
| <b>Transfusionstyp, n (%)</b>  |                                   |                         |
| PRBC   | 29 (82,9)                         | 14 (77,8)               |
| Gesamtblut   | 4 (11,4)                          | 1 (5,6)                 |
| Thrombozyten   | 1 (2,9)                           | 0                       |
| Andere <sup>a</sup>  | 2 (5,7)                           | 0                       |
| <b>Gesamte übertragene Einheiten, m</b>  | 250                               | 143                     |
| <b>Anzahl PRBC-Einheiten pro Patienten, MW (SD)</b>                                      | 8,6 (8,27)                        | 10,2 (7,07)             |
| <b>Vorerkrankung bei ≥ 10 % der Patienten in mind. einem Behandlungsarm <sup>b</sup></b> |                                   |                         |
| <b>PNH, n (%)</b>  | 35 (100)                          | 18 (100)                |
| <b>Anämie aplastisch, n (%)</b>  | 5 (14,3)                          | 5 (27,8)                |
| <b>Anämie, n (%)</b>   | 4 (11,4)                          | 2 (11,1)                |
| <b>Panzytopenie, n (%)</b>   | 2 (5,7)                           | 3 (16,7)                |
| <b>Eisenüberladung, n (%)</b>  | 3 (8,6)                           | 5 (27,8)                |
| <b>Hypokaliämie, n (%)</b>   | 4 (11,4)                          | 0                       |
| <b>Dyslipidämie, n (%)</b>   | 0                                 | 2 (11,1)                |
| <b>Hypertonie, n (%)</b>   | 6 (17,1)                          | 6 (33,3)                |
| <b>Thrombosevorgeschichte <sup>c</sup></b>   |                                   |                         |
| <b>Patienten mit mind. einem Thrombosevorfall, n (%)</b>                                 | 2 (5,7)                           | 3 (16,7)                |
| <b>Hepatobiliäre Störungen, n (%)</b>  | 1 (2,9)                           | 1 (5,6)                 |
| Pfortaderthrombose, n (%)  | 1 (2,9)                           | 1 (5,6)                 |
| <b>Gefäßerkrankungen, n (%)</b>  | 0                                 | 2 (11,1)                |
| Tiefe Venenthrombose, n (%)  | 0                                 | 1 (5,6)                 |
| Beckenvenenthrombose, n (%)  | 0                                 | 1 (5,6)                 |

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

| <b>PRINCE<br/>(APL2-308)<br/>Merkmal</b>  | <b>Pegcetacoplan<br/>(N = 35)</b> | <b>SoC<br/>(N = 18)</b> |
|---|-----------------------------------|-------------------------|
| <b>Erkrankungen des Blutes und des lymphatischen Systems, n (%)</b>   | 1 (2,9)                           | 0                       |
| Thrombose der Milzvene, n (%)   | 1 (2,9)                           | 0                       |
| <b>Gastrointestinale Erkrankungen, n (%)</b>  | 1 (2,9)                           | 0                       |
| Thrombose einer Mesenterialarterie  | 1 (2,9)                           | 0                       |
| <b>Nieren- und Harnwegserkrankungen, n (%)</b>  | 0                                 | 1 (5,6)                 |
| Nierenvenenthrombose, n (%)   | 0                                 | 1 (5,6)                 |
| <b>Vorthherapie bei ≥ 10 % der Patienten in mind. einem Behandlungsarm</b>  |                                   |                         |
| <b>Jegliche vorangegangenen Medikamente, n (%)</b>  | 31 (88,6)                         | 16 (88,9)               |
| <b>Antianämika, n (%)</b>   | 28 (80,0)                         | 15 (83,3)               |
| <b>Corticosteroide zur systemischen Anwendung, n (%)</b>  | 17 (48,6)                         | 5 (27,8)                |
| <b>Vitamine, n (%)</b>  | 10 (28,6)                         | 6 (33,3)                |
| <b>Antithrombotische Mittel, n (%)</b>  | 6 (17,1)                          | 5 (27,8)                |
| <b>Mineralstoffe, n (%)</b>   | 9 (25,7)                          | 1 (5,6)                 |
| <b>Antihistaminika zur systemischen Anwendung, n (%)</b>  | 5 (14,3)                          | 4 (22,2)                |
| <b>Mittel bei säurebedingten Erkrankungen, n (%)</b>  | 5 (14,3)                          | 4 (22,2)                |
| <b>Diuretika, n (%)</b>   | 4 (11,4)                          | 3 (16,7)                |
| <b>Mittel, mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System, n (%)</b>  | 4 (11,4)                          | 2 (11,1)                |
| <b>Anabolika zur systemischen Anwendung, n (%)</b>  | 4 (11,4)                          | 2 (11,1)                |
| <b>Calciumkanalblocker, n (%)</b>   | 2 (5,7)                           | 2 (11,1)                |
| <b>Antihypertensiva, n (%)</b>  | 1 (2,9)                           | 2 (11,1)                |
| <b>Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems, n (%)</b>  | 1 (2,9)                           | 2 (11,1)                |
| <b>Beta-Adrenorezeptorantagonisten, n (%)</b>   | 0                                 | 2 (11,1)                |
| <b>Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, n (%)</b>  | 0                                 | 2 (11,1)                |
| <b>Begleitende Medikation während der RCP bei ≥ 10 % der Patienten in mind. einem Behandlungsarm <sup>d</sup></b> |                                   |                         |
| <b>Jegliche begleitenden Medikamente, n (%)</b>   | 35 (100)                          | 15 (83,3)               |
| <b>Antibiotika zur systemischen Anwendung, n (%)</b>  | 34 (97,1)                         | 14 (77,8)               |
| <b>Impfstoffe, n (%)</b>  | 34 (97,1)                         | 1 (5,6)                 |
| <b>Analgetika, n (%)</b>  | 8 (22,9)                          | 4 (22,2)                |

| <b>PRINCE<br/>(APL2-308)<br/>Merkmal</b>   | <b>Pegcetacoplan<br/>(N = 35)</b> | <b>SoC<br/>(N = 18)</b> |
|--|-----------------------------------|-------------------------|
| <b>Corticosteroide zur systemischen Anwendung, n (%)</b>   | 11 (31,4)                         | 4 (22,2)                |
| <b>Antihistaminika zur systemischen Anwendung, n (%)</b>   | 6 (17,1)                          | 5 (27,8)                |
| <b>Mittel bei säurebedingten Erkrankungen, n (%)</b>   | 6 (17,1)                          | 2 (11,1)                |
| <b>Mineralstoffe, n (%)</b>  | 5 (14,3)                          | 1 (5,6)                 |
| <b>Antiphlogistika und Antirheumatika, n (%)</b>   | 4 (11,4)                          | 1 (5,6)                 |
| <b>Ophthalmika, n (%)</b>  | 4 (11,4)                          | 0                       |
| <b>Diuretika, n (%)</b>  | 0                                 | 3 (16,7)                |
| <b>Vitamine, n (%)</b>   | 4 (11,4)                          | 0                       |
| <b>Alle anderen Arzneimittel, n (%)</b>  | 0                                 | 2 (11,1)                |
| <b>Husten- und Erkältungsmittel, n (%)</b>   | 1 (2,9)                           | 2 (11,1)                |
| <p>Baseline ist definiert als der Durchschnitt der Messungen vor der ersten Gabe von Pegcetacoplan oder bei oder vor der Zuordnung in den Kontrollarm für die Wirksamkeitsendpunkte während des Screeningzeitraums, aber als letzte Messung vor der ersten Gabe von Pegcetacoplan oder bei oder vor der Zuordnung in den Kontrollarm für die weiteren Endpunkte.</p> <p>a: „Andere“ umfasst Thrombozytenapherese und Plasma.</p> <p>b: Die medizinische Vorgeschichte wurde unter Verwendung der MedDRA Version 23.0 als Preferred Term kodiert.</p> <p>c: Wenn ein Patient mehrere Anamnesen hatte, wurde der Patient nur einmal in der Patientenzahl (n) für eine bestimmte SOC und einen PT gezählt. Die Anamnese wurde unter Verwendung der MedDRA Version 23.0 mit der SOC und dem PT kodiert.</p> <p>d: Begleitmedikationen beziehen sich auf Medikamente, die am oder nach der ersten Pegcetacoplan-Dosis oder dem Randomisierungsdatum für SoC eingenommen wurden. Medikamente, die vor dem Datum der ersten Pegcetacoplan-Dosis oder dem Randomisierungsdatum für SoC begonnen und nach der ersten Pegcetacoplan-Dosis oder dem Randomisierungsdatum für SoC fortgesetzt wurden, gelten ebenfalls als Begleitmedikation. Die Medikamente wurden unter Verwendung des Drug Dictionary Enhanced Version B3 (März 2021) der Weltgesundheitsorganisation (WHO) nach ATC-Klassen (ATC-Level 2) kodiert.</p> <p>Quelle: Studienbericht 2021 [8].</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |                                   |                         |

**Rücklaufquoten zu den Fragebögen*****EORTC QLQ-C30 Symptomskalen***

Anhang 4-G Tabelle 2: Rücklaufquoten zu den *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* für die ITT-Population, PRINCE-Studie

| <b>PRINCE (APL2-308)</b>             |                       |                           |                       |                           |
|--------------------------------------|-----------------------|---------------------------|-----------------------|---------------------------|
| <b>Zeitpunkt</b>                     | <b>Peg</b>            |                           | <b>SoC</b>            |                           |
|                                      | <b>Erwartet<br/>n</b> | <b>Erhalten<br/>n (%)</b> | <b>Erwartet<br/>n</b> | <b>Erhalten<br/>n (%)</b> |
| <b><i>Schmerz</i></b>                |                       |                           |                       |                           |
| Baseline                             | 35                    | 35 (100,0)                | 18                    | 16 (88,9)                 |
| Woche 4                              | 35                    | 31 (88,6)                 | 18                    | 17 (94,4)                 |
| Woche 8                              | 35                    | 29 (82,9)                 | 18                    | 16 (88,9)                 |
| Woche 12                             | 35                    | 31 (88,6)                 | 18                    | 16 (88,9)                 |
| Woche 16                             | 35                    | 30 (85,7)                 | 18                    | 17 (94,4)                 |
| Woche 20                             | 35                    | 32 (91,4)                 | 18                    | 17 (94,4)                 |
| Woche 26                             | 35                    | 27 (77,1)                 | 18                    | 13 (72,2)                 |
| <b><i>Fatigue</i></b>                |                       |                           |                       |                           |
| Baseline                             | 35                    | 35 (100,0)                | 18                    | 16 (88,9)                 |
| Woche 4                              | 35                    | 31 (88,6)                 | 18                    | 17 (94,4)                 |
| Woche 8                              | 35                    | 29 (82,9)                 | 18                    | 16 (88,9)                 |
| Woche 12                             | 35                    | 31 (88,6)                 | 18                    | 16 (88,9)                 |
| Woche 16                             | 35                    | 30 (85,7)                 | 18                    | 17 (94,4)                 |
| Woche 20                             | 35                    | 32 (91,4)                 | 18                    | 17 (94,4)                 |
| Woche 26                             | 35                    | 27 (77,1)                 | 18                    | 13 (72,2)                 |
| <b><i>Übelkeit und Erbrechen</i></b> |                       |                           |                       |                           |
| Baseline                             | 35                    | 35 (100,0)                | 18                    | 16 (88,9)                 |
| Woche 4                              | 35                    | 31 (88,6)                 | 18                    | 17 (94,4)                 |
| Woche 8                              | 35                    | 29 (82,9)                 | 18                    | 16 (88,9)                 |
| Woche 12                             | 35                    | 31 (88,6)                 | 18                    | 16 (88,9)                 |
| Woche 16                             | 35                    | 30 (85,7)                 | 18                    | 17 (94,4)                 |
| Woche 20                             | 35                    | 32 (91,4)                 | 18                    | 17 (94,4)                 |
| Woche 26                             | 35                    | 27 (77,1)                 | 18                    | 13 (72,2)                 |

| <b>PRINCE (APL2-308)</b>       |                       |                           |                       |                           |
|--------------------------------|-----------------------|---------------------------|-----------------------|---------------------------|
| <b>Zeitpunkt</b>               | <b>Peg</b>            |                           | <b>SoC</b>            |                           |
|                                | <b>Erwartet<br/>n</b> | <b>Erhalten<br/>n (%)</b> | <b>Erwartet<br/>n</b> | <b>Erhalten<br/>n (%)</b> |
| <b><i>Dyspnoe</i></b>          |                       |                           |                       |                           |
| Baseline                       | 35                    | 35 (100,0)                | 18                    | 16 (88,9)                 |
| Woche 4                        | 35                    | 31 (88,6)                 | 18                    | 17 (94,4)                 |
| Woche 8                        | 35                    | 29 (82,9)                 | 18                    | 16 (88,9)                 |
| Woche 12                       | 35                    | 31 (88,6)                 | 18                    | 16 (88,9)                 |
| Woche 16                       | 35                    | 30 (85,7)                 | 18                    | 17 (94,4)                 |
| Woche 20                       | 35                    | 32 (91,4)                 | 18                    | 17 (94,4)                 |
| Woche 26                       | 35                    | 27 (77,1)                 | 18                    | 13 (72,2)                 |
| <b><i>Insomnie</i></b>         |                       |                           |                       |                           |
| Baseline                       | 35                    | 35 (100,0)                | 18                    | 16 (88,9)                 |
| Woche 4                        | 35                    | 31 (88,6)                 | 18                    | 17 (94,4)                 |
| Woche 8                        | 35                    | 29 (82,9)                 | 18                    | 16 (88,9)                 |
| Woche 12                       | 35                    | 31 (88,6)                 | 18                    | 16 (88,9)                 |
| Woche 16                       | 35                    | 30 (85,7)                 | 18                    | 17 (94,4)                 |
| Woche 20                       | 35                    | 32 (91,4)                 | 18                    | 17 (94,4)                 |
| Woche 26                       | 35                    | 27 (77,1)                 | 18                    | 13 (72,2)                 |
| <b><i>Appetitlosigkeit</i></b> |                       |                           |                       |                           |
| Baseline                       | 35                    | 35 (100,0)                | 18                    | 16 (88,9)                 |
| Woche 4                        | 35                    | 31 (88,6)                 | 18                    | 17 (94,4)                 |
| Woche 8                        | 35                    | 29 (82,9)                 | 18                    | 16 (88,9)                 |
| Woche 12                       | 35                    | 31 (88,6)                 | 18                    | 16 (88,9)                 |
| Woche 16                       | 35                    | 30 (85,7)                 | 18                    | 17 (94,4)                 |
| Woche 20                       | 35                    | 32 (91,4)                 | 18                    | 17 (94,4)                 |
| Woche 26                       | 35                    | 27 (77,1)                 | 18                    | 13 (72,2)                 |
| <b><i>Obstipation</i></b>      |                       |                           |                       |                           |
| Baseline                       | 35                    | 35 (100,0)                | 18                    | 16 (88,9)                 |
| Woche 4                        | 35                    | 31 (88,6)                 | 18                    | 17 (94,4)                 |
| Woche 8                        | 35                    | 29 (82,9)                 | 18                    | 16 (88,9)                 |
| Woche 12                       | 35                    | 31 (88,6)                 | 18                    | 16 (88,9)                 |
| Woche 16                       | 35                    | 30 (85,7)                 | 18                    | 17 (94,4)                 |
| Woche 20                       | 35                    | 32 (91,4)                 | 18                    | 17 (94,4)                 |
| Woche 26                       | 35                    | 27 (77,1)                 | 18                    | 13 (72,2)                 |

| <b>PRINCE (APL2-308)</b>   |                       |                           |                       |                           |
|--|-----------------------|---------------------------|-----------------------|---------------------------|
| <b>Zeitpunkt</b>   | <b>Peg</b>            |                           | <b>SoC</b>            |                           |
|  | <b>Erwartet<br/>n</b> | <b>Erhalten<br/>n (%)</b> | <b>Erwartet<br/>n</b> | <b>Erhalten<br/>n (%)</b> |
| <b><i>Diarrhö</i></b>  |                       |                           |                       |                           |
| Baseline   | 35                    | 35 (100,0)                | 18                    | 16 (88,9)                 |
| Woche 4  | 35                    | 31 (88,6)                 | 18                    | 17 (94,4)                 |
| Woche 8  | 35                    | 29 (82,9)                 | 18                    | 16 (88,9)                 |
| Woche 12   | 35                    | 31 (88,6)                 | 18                    | 16 (88,9)                 |
| Woche 16   | 35                    | 30 (85,7)                 | 18                    | 17 (94,4)                 |
| Woche 20   | 35                    | 32 (91,4)                 | 18                    | 17 (94,4)                 |
| Woche 26   | 35                    | 27 (77,1)                 | 18                    | 13 (72,2)                 |
| <b><i>Finanzielle Belastung</i></b>  |                       |                           |                       |                           |
| Baseline   | 35                    | 35 (100,0)                | 18                    | 16 (88,9)                 |
| Woche 4  | 35                    | 31 (88,6)                 | 18                    | 17 (94,4)                 |
| Woche 8  | 35                    | 29 (82,9)                 | 18                    | 16 (88,9)                 |
| Woche 12   | 35                    | 31 (88,6)                 | 18                    | 16 (88,9)                 |
| Woche 16   | 35                    | 30 (85,7)                 | 18                    | 17 (94,4)                 |
| Woche 20   | 35                    | 32 (91,4)                 | 18                    | 17 (94,4)                 |
| Woche 26   | 35                    | 27 (77,1)                 | 18                    | 13 (72,2)                 |
| <p>Rücklaufquote ITT-Population: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteten Fragebögen. Fragebögen wurden von allen Studienteilnehmern der ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer erwartet.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |                       |                           |                       |                           |

***EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen***

Anhang 4-G Tabelle 3: Rücklaufquoten zu den *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* für die ITT-Population, PRINCE-Studie

| <b>PRINCE (APL2-308)</b>                     |                       |                           |                       |                           |
|--|-----------------------|---------------------------|-----------------------|---------------------------|
| <b>Zeitpunkt</b>                             | <b>Peg</b>            |                           | <b>SoC</b>            |                           |
|  | <b>Erwartet<br/>n</b> | <b>Erhalten<br/>n (%)</b> | <b>Erwartet<br/>n</b> | <b>Erhalten<br/>n (%)</b> |
| <b><i>Allgemeiner Gesundheitszustand</i></b> |                       |                           |                       |                           |
| Baseline                                     | 35                    | 35 (100,0)                | 18                    | 16 (88,9)                 |
| Woche 4                                      | 35                    | 31 (88,6)                 | 18                    | 17 (94,4)                 |
| Woche 8                                      | 35                    | 29 (82,9)                 | 18                    | 16 (88,9)                 |
| Woche 12                                     | 35                    | 31 (88,6)                 | 18                    | 16 (88,9)                 |
| Woche 16                                     | 35                    | 30 (85,7)                 | 18                    | 17 (94,4)                 |
| Woche 20                                     | 35                    | 32 (91,4)                 | 18                    | 17 (94,4)                 |
| Woche 26                                     | 35                    | 27 (77,1)                 | 18                    | 13 (72,2)                 |
| <b><i>Physische Funktion</i></b>             |                       |                           |                       |                           |
| Baseline                                     | 35                    | 35 (100,0)                | 18                    | 16 (88,9)                 |
| Woche 4                                      | 35                    | 31 (88,6)                 | 18                    | 17 (94,4)                 |
| Woche 8                                      | 35                    | 29 (82,9)                 | 18                    | 16 (88,9)                 |
| Woche 12                                     | 35                    | 31 (88,6)                 | 18                    | 16 (88,9)                 |
| Woche 16                                     | 35                    | 30 (85,7)                 | 18                    | 17 (94,4)                 |
| Woche 20                                     | 35                    | 32 (91,4)                 | 18                    | 17 (94,4)                 |
| Woche 26                                     | 35                    | 27 (77,1)                 | 18                    | 13 (72,2)                 |
| <b><i>Rollenfunktion</i></b>                 |                       |                           |                       |                           |
| Baseline                                     | 35                    | 35 (100,0)                | 18                    | 16 (88,9)                 |
| Woche 4                                      | 35                    | 31 (88,6)                 | 18                    | 17 (94,4)                 |
| Woche 8                                      | 35                    | 29 (82,9)                 | 18                    | 16 (88,9)                 |
| Woche 12                                     | 35                    | 31 (88,6)                 | 18                    | 16 (88,9)                 |
| Woche 16                                     | 35                    | 30 (85,7)                 | 18                    | 17 (94,4)                 |
| Woche 20                                     | 35                    | 32 (91,4)                 | 18                    | 17 (94,4)                 |
| Woche 26                                     | 35                    | 27 (77,1)                 | 18                    | 13 (72,2)                 |

| <b>PRINCE (APL2-308)</b>  |                       |                           |                       |                           |
|---|-----------------------|---------------------------|-----------------------|---------------------------|
| <b>Zeitpunkt</b>  | <b>Peg</b>            |                           | <b>SoC</b>            |                           |
|   | <b>Erwartet<br/>n</b> | <b>Erhalten<br/>n (%)</b> | <b>Erwartet<br/>n</b> | <b>Erhalten<br/>n (%)</b> |
| <b><i>Emotionale Funktion</i></b>   |                       |                           |                       |                           |
| Baseline  | 35                    | 35 (100,0)                | 18                    | 16 (88,9)                 |
| Woche 4   | 35                    | 31 (88,6)                 | 18                    | 17 (94,4)                 |
| Woche 8   | 35                    | 29 (82,9)                 | 18                    | 16 (88,9)                 |
| Woche 12  | 35                    | 31 (88,6)                 | 18                    | 16 (88,9)                 |
| Woche 16  | 35                    | 30 (85,7)                 | 18                    | 17 (94,4)                 |
| Woche 20  | 35                    | 32 (91,4)                 | 18                    | 17 (94,4)                 |
| Woche 26  | 35                    | 27 (77,1)                 | 18                    | 13 (72,2)                 |
| <b><i>Kognitive Funktion</i></b>  |                       |                           |                       |                           |
| Baseline  | 35                    | 35 (100,0)                | 18                    | 16 (88,9)                 |
| Woche 4   | 35                    | 31 (88,6)                 | 18                    | 17 (94,4)                 |
| Woche 8   | 35                    | 29 (82,9)                 | 18                    | 16 (88,9)                 |
| Woche 12  | 35                    | 31 (88,6)                 | 18                    | 16 (88,9)                 |
| Woche 16  | 35                    | 30 (85,7)                 | 18                    | 17 (94,4)                 |
| Woche 20  | 35                    | 32 (91,4)                 | 18                    | 17 (94,4)                 |
| Woche 26  | 35                    | 27 (77,1)                 | 18                    | 13 (72,2)                 |
| <b><i>Soziale Funktion</i></b>  |                       |                           |                       |                           |
| Baseline  | 35                    | 35 (100,0)                | 18                    | 16 (88,9)                 |
| Woche 4   | 35                    | 31 (88,6)                 | 18                    | 17 (94,4)                 |
| Woche 8   | 35                    | 29 (82,9)                 | 18                    | 16 (88,9)                 |
| Woche 12  | 35                    | 31 (88,6)                 | 18                    | 16 (88,9)                 |
| Woche 16  | 35                    | 30 (85,7)                 | 18                    | 17 (94,4)                 |
| Woche 20  | 35                    | 32 (91,4)                 | 18                    | 17 (94,4)                 |
| Woche 26  | 35                    | 27 (77,1)                 | 18                    | 13 (72,2)                 |
| <p>Rücklaufquote ITT-Population: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteten Fragebögen. Fragebögen wurden von allen Studienteilnehmern der ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer erwartet.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |                       |                           |                       |                           |



**LASA-Skala**

Anhang 4-G Tabelle 4: Rücklaufquoten zu *LASA-Skala* für die ITT-Population, PRINCE-Studie

| <b>PRINCE (APL2-308)</b>                                      |                       |                           |                       |                           |
|---|-----------------------|---------------------------|-----------------------|---------------------------|
| <b>Zeitpunkt</b>  | <b>Peg</b>            |                           | <b>SoC</b>            |                           |
|   | <b>Erwartet<br/>n</b> | <b>Erhalten<br/>n (%)</b> | <b>Erwartet<br/>n</b> | <b>Erhalten<br/>n (%)</b> |
| <b><i>Gesamtscore</i></b>                                     |                       |                           |                       |                           |
| Baseline  | 35                    | 35 (100,0)                | 18                    | 16 (88,9)                 |
| Woche 4   | 35                    | 31 (88,6)                 | 18                    | 17 (94,4)                 |
| Woche 8   | 35                    | 29 (82,9)                 | 18                    | 16 (88,9)                 |
| Woche 12  | 35                    | 31 (88,6)                 | 18                    | 16 (88,9)                 |
| Woche 16  | 35                    | 30 (85,7)                 | 18                    | 17 (94,4)                 |
| Woche 20  | 35                    | 32 (91,4)                 | 18                    | 17 (94,4)                 |
| Woche 26  | 35                    | 27 (77,1)                 | 18                    | 13 (72,2)                 |
| <b><i>Aktivitätslevel</i></b>                                 |                       |                           |                       |                           |
| Baseline  | 35                    | 35 (100,0)                | 18                    | 16 (88,9)                 |
| Woche 4   | 35                    | 31 (88,6)                 | 18                    | 17 (94,4)                 |
| Woche 8   | 35                    | 29 (82,9)                 | 18                    | 16 (88,9)                 |
| Woche 12  | 35                    | 31 (88,6)                 | 18                    | 16 (88,9)                 |
| Woche 16  | 35                    | 30 (85,7)                 | 18                    | 17 (94,4)                 |
| Woche 20  | 35                    | 32 (91,4)                 | 18                    | 17 (94,4)                 |
| Woche 26  | 35                    | 27 (77,1)                 | 18                    | 13 (72,2)                 |
| <b><i>Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen</i></b> |                       |                           |                       |                           |
| Baseline  | 35                    | 35 (100,0)                | 18                    | 16 (88,9)                 |
| Woche 4   | 35                    | 31 (88,6)                 | 18                    | 17 (94,4)                 |
| Woche 8   | 35                    | 29 (82,9)                 | 18                    | 16 (88,9)                 |
| Woche 12  | 35                    | 31 (88,6)                 | 18                    | 16 (88,9)                 |
| Woche 16  | 35                    | 30 (85,7)                 | 18                    | 17 (94,4)                 |
| Woche 20  | 35                    | 32 (91,4)                 | 18                    | 17 (94,4)                 |
| Woche 26  | 35                    | 27 (77,1)                 | 18                    | 13 (72,2)                 |

| <b>PRINCE (APL2-308)</b>  |                       |                           |                       |                           |
|---|-----------------------|---------------------------|-----------------------|---------------------------|
| <b>Zeitpunkt</b>  | <b>Peg</b>            |                           | <b>SoC</b>            |                           |
|   | <b>Erwartet<br/>n</b> | <b>Erhalten<br/>n (%)</b> | <b>Erwartet<br/>n</b> | <b>Erhalten<br/>n (%)</b> |
| <b><i>Generelle Lebensqualität</i></b>  |                       |                           |                       |                           |
| Baseline  | 35                    | 35 (100,0)                | 18                    | 16 (88,9)                 |
| Woche 4   | 35                    | 31 (88,6)                 | 18                    | 17 (94,4)                 |
| Woche 8   | 35                    | 29 (82,9)                 | 18                    | 16 (88,9)                 |
| Woche 12  | 35                    | 31 (88,6)                 | 18                    | 16 (88,9)                 |
| Woche 16  | 35                    | 30 (85,7)                 | 18                    | 17 (94,4)                 |
| Woche 20  | 35                    | 32 (91,4)                 | 18                    | 17 (94,4)                 |
| Woche 26  | 35                    | 27 (77,1)                 | 18                    | 13 (72,2)                 |
| <p>Rücklaufquote ITT-Population: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteten Fragebögen. Fragebögen wurden von allen Studienteilnehmern der ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer erwartet.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |                       |                           |                       |                           |

**Sensitivitätsanalysen für die Studienphasen****Gesamtstudiendauer****Detaildarstellung der UE nach SOC und PT**

Jegliche UE nach SOC und PT mit einer Inzidenz  $\geq 10\%$  in mindestens einem Studienarm

Anhang 4-G Tabelle 5: Ergebnisse für den Endpunkt *Jegliche UE – Detaildarstellung der UE nach SOC und PT* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| PRINCE<br>(APL2-308)  | Peg<br>N <sup>a</sup> = 35<br>EY = 23,5 |                   | SoC<br>N <sup>a</sup> = 18<br>EY = 5,4 |                   | Peg vs. SoC<br>Rate Ratio [95 %-KI];<br>p-Wert <sup>d</sup> |
|---|---|-------------------|--|-------------------|---|
|   | n <sup>b</sup>                          | EAIR <sup>c</sup> | n <sup>b</sup>                         | EAIR <sup>c</sup> |   |
| <b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>                       |   |                   |  |                   |   |
| Jegliche UE   | 8                                       | 0,34              | 3                                      | 0,55              | 0,62 [0,16; 2,33];<br>0,4757                                |
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>                            |   |                   |  |                   |   |
| Jegliche UE   | 7                                       | 0,30              | 2                                      | 0,37              | 0,81 [0,17; 3,90];<br>0,7925                                |
| <b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>       |   |                   |  |                   |   |
| Jegliche UE   | 15                                      | 0,64              | 1                                      | 0,18              | 3,47 [0,46; 26,28];<br>0,2283                               |
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>                            |   |                   |  |                   |   |
| Jegliche UE   | 10                                      | 0,42              | 5                                      | 0,92              | 0,46 [0,16; 1,35];<br>0,1595                                |
| Infektion der oberen Atemwege   | 1                                       | 0,04              | 2                                      | 0,37              | 0,12 [0,01; 1,28];<br>0,0782                                |
| Harnwegsinfektion   | 0                                       | 0,00              | 2                                      | 0,37              | NE [NE; NE];<br>NE  |
| <b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b> |   |                   |  |                   |   |
| Jegliche UE   | 4                                       | 0,17              | 1                                      | 0,18              | 0,93 [0,10; 8,28];<br>0,9448                                |
| <b>Untersuchungen</b>   |   |                   |  |                   |   |
| Jegliche UE   | 6                                       | 0,25              | 0                                      | 0,00              | NE [NE; NE];<br>NE  |
| <b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>                              |   |                   |  |                   |   |
| Jegliche UE   | 9                                       | 0,38              | 3                                      | 0,55              | 0,69 [0,19; 2,56];<br>0,5840                                |
| Hypokaliämie  | 4                                       | 0,17              | 2                                      | 0,37              | 0,46 [0,08; 2,53];<br>0,3736                                |

| PRINCE<br>(APL2-308)   | Peg<br>N <sup>a</sup> = 35<br>EY = 23,5 |                   | SoC<br>N <sup>a</sup> = 18<br>EY = 5,4 |                   | Peg vs. SoC<br>Rate Ratio [95 %-KI];<br>p-Wert <sup>d</sup> |
|--|---|-------------------|--|-------------------|---|
|  | n <sup>b</sup>                          | EAIR <sup>c</sup> | n <sup>b</sup>                         | EAIR <sup>c</sup> |   |
| <b><i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i></b>   |   |                   |  |                   |   |
| <i>Jegliche UE</i>   | 10                                      | 0,42              | 1                                      | 0,18              | 2,31 [0,30; 18,08];<br>0,4238                               |
| <i>Arthralgie</i>  | 5                                       | 0,21              | 0                                      | 0,00              | 334,58 [NE; NE];<br>NE                                      |
| <i>Schmerz in einer Extremität</i>   | 6                                       | 0,25              | 0                                      | 0,00              | NE [NE; NE];<br>NE  |
| <b><i>Erkrankungen des Nervensystems</i></b>   |   |                   |  |                   |   |
| <i>Jegliche UE</i>   | 6                                       | 0,25              | 0                                      | 0,00              | NE [NE; NE];<br>NE  |
| <i>Schwindelgefühl</i>   | 4                                       | 0,17              | 0                                      | 0,00              | NE [NE; NE];<br>NE  |
| <b><i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i></b>   |   |                   |  |                   |   |
| <i>Jegliche UE</i>   | 4                                       | 0,17              | 1                                      | 0,18              | 0,93 [0,10; 8,28];<br>0,9448                                |
| <b><i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i></b>   |   |                   |  |                   |   |
| <i>Jegliche UE</i>   | 8                                       | 0,34              | 4                                      | 0,73              | 0,46 [0,14; 1,54];<br>0,2083                                |
| <b><i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i></b>   |   |                   |  |                   |   |
| <i>Jegliche UE</i>   | 11                                      | 0,47              | 0                                      | 0,00              | NE [NE; NE];<br>NE  |
| <p>a: Gesamtzahl der Patienten.<br/> b: Anzahl der Patienten mit Ereignissen.<br/> c: Expositionsbereinigte Inzidenzrate (jährliche Rate).<br/> d: Rate Ratio inkl. KI, p-Wert aus einem negativen binomialen Regressionsmodell.<br/> Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].<br/> Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |   |                   |  |                   |   |

Schwere UE nach SOC und PT mit einer Inzidenz  $\geq 5\%$  in mindestens einem Studienarm

Anhang 4-G Tabelle 6: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere UE – Detaildarstellung der UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| PRINCE<br>(APL2-308)   | Peg<br>N <sup>a</sup> = 35<br>EY = 23,5 |                   | SoC<br>N <sup>a</sup> = 18<br>EY = 5,4 |                   | Peg vs. SoC<br>Rate Ratio [95 %-KI];<br>p-Wert <sup>d</sup> |
|--|---|-------------------|--|-------------------|---|
|  | n <sup>b</sup>                          | EAIR <sup>c</sup> | n <sup>b</sup>                         | EAIR <sup>c</sup> |   |
| <b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>  |   |                   |  |                   |   |
| Jegliche UE  | 3                                       | 0,13              | 2                                      | 0,37              | 0,35 [0,06; 2,08];<br>0,2464                                |
| Anämie   | 0                                       | 0,00              | 1                                      | 0,18              | NE [NE; NE];<br>NE  |
| Febrile Neutropenie  | 1                                       | 0,04              | 1                                      | 0,18              | 0,23 [0,01; 3,70];<br>0,3007                                |
| Thrombozytopenie   | 0                                       | 0,00              | 1                                      | 0,18              | NE [NE; NE];<br>NE  |
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>   |   |                   |  |                   |   |
| Jegliche UE  | 1                                       | 0,04              | 1                                      | 0,18              | 0,23 [0,01; 3,70];<br>0,3007                                |
| Herpesvirus-Infektion  | 0                                       | 0,00              | 1                                      | 0,18              | NE [NE; NE];<br>NE  |
| Lungentuberkulose  | 0                                       | 0,00              | 1                                      | 0,18              | NE [NE; NE];<br>NE  |
| Septischer Schock  | 1                                       | 0,04              | 1                                      | 0,18              | 0,23 [0,01; 3,70];<br>0,3007                                |
| Harnwegsinfektion  | 0                                       | 0,00              | 1                                      | 0,18              | NE [NE; NE];<br>NE  |
| <b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>   |   |                   |  |                   |   |
| Jegliche UE  | 0                                       | 0,00              | 1                                      | 0,18              | NE [NE; NE];<br>NE  |
| Hypokaliämie   | 0                                       | 0,00              | 1                                      | 0,18              | NE [NE; NE];<br>NE  |
| <b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>  |   |                   |  |                   |   |
| Jegliche UE  | 0                                       | 0,00              | 1                                      | 0,18              | NE [NE; NE];<br>NE  |
| Respiratorische Insuffizienz   | 0                                       | 0,00              | 1                                      | 0,18              | NE [NE; NE];<br>NE  |
| <p>a: Gesamtzahl der Patienten.<br/> b: Anzahl der Patienten mit Ereignissen.<br/> c: Expositionsbereinigte Inzidenzrate (jährliche Rate).<br/> d: Rate Ratio inkl. KI, p-Wert aus einem negativen binomialen Regressionsmodell.<br/> Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].<br/> Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |   |                   |  |                   |   |

*SUE nach SOC und PT mit einer Inzidenz  $\geq 5\%$  in mindestens einem Studienarm*

Anhang 4-G Tabelle 7: Ergebnisse für den Endpunkt *SUE – Detaildarstellung der UE nach SOC und PT* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| PRINCE<br>(APL2-308)   | Peg<br>N <sup>a</sup> = 35<br>EY = 23,5 |                   | SoC<br>N <sup>a</sup> = 18<br>EY = 5,4 |                   | Peg vs. SoC<br>Rate Ratio [95 %-KI];<br>p-Wert <sup>d</sup> |
|--|---|-------------------|--|-------------------|---|
|  | n <sup>b</sup>                          | EAIR <sup>c</sup> | n <sup>b</sup>                         | EAIR <sup>c</sup> |   |
| <b><i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i></b>               |   |                   |  |                   |   |
| <i>Jegliche UE</i>   | 3                                       | 0,13              | 2                                      | 0,37              | 0,35 [0,06; 2,08];<br>0,2464                                |
| <i>Knochenmarksversagen</i>  | 0                                       | 0,00              | 1                                      | 0,18              | NE [NE; NE];<br>NE  |
| <i>Febrile Neutropenie</i>   | 1                                       | 0,04              | 1                                      | 0,18              | 0,23 [0,01; 3,70];<br>0,3007                                |
| <i>Thrombozytopenie</i>  | 0                                       | 0,00              | 1                                      | 0,18              | NE [NE; NE];<br>NE  |
| <b><i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i></b>                    |   |                   |  |                   |   |
| <i>Jegliche UE</i>   | 1                                       | 0,04              | 1                                      | 0,18              | 0,23 [0,01; 3,70];<br>0,3007                                |
| <i>Herpesvirus-Infektion</i>   | 0                                       | 0,00              | 1                                      | 0,18              | NE [NE; NE];<br>NE  |
| <i>Pneumocystis jirovecii-<br/>Pneumonie</i>                             | 0                                       | 0,00              | 1                                      | 0,18              | NE [NE; NE];<br>NE  |
| <i>Lungentuberkulose</i>   | 0                                       | 0,00              | 1                                      | 0,18              | NE [NE; NE];<br>NE  |
| <i>Septischer Schock</i>   | 1                                       | 0,04              | 1                                      | 0,18              | 0,23 [0,01; 3,70];<br>0,3007                                |
| <i>Harnwegsinfektion</i>   | 0                                       | 0,00              | 1                                      | 0,18              | NE [NE; NE];<br>NE  |
| <b><i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i></b>                      |   |                   |  |                   |   |
| <i>Jegliche UE</i>   | 0                                       | 0,00              | 1                                      | 0,18              | NE [NE; NE];<br>NE  |
| <i>Metabolische Azidose</i>  | 0                                       | 0,00              | 1                                      | 0,18              | NE [NE; NE];<br>NE  |
| <b><i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i></b> |   |                   |  |                   |   |
| <i>Jegliche UE</i>   | 0                                       | 0,00              | 1                                      | 0,18              | NE [NE; NE];<br>NE  |
| <i>Respiratorische Insuffizienz</i>                                      | 0                                       | 0,00              | 1                                      | 0,18              | NE [NE; NE];<br>NE  |

| PRINCE<br>(APL2-308)  | Peg<br>N <sup>a</sup> = 35<br>EY = 23,5 |                   | SoC<br>N <sup>a</sup> = 18<br>EY = 5,4 |                   | Peg vs. SoC<br>Rate Ratio [95 %-KI];<br>p-Wert <sup>d</sup> |
|---|---|-------------------|--|-------------------|---|
|   | n <sup>b</sup>                          | EAIR <sup>c</sup> | n <sup>b</sup>                         | EAIR <sup>c</sup> |   |
| a: Gesamtzahl der Patienten.<br>b: Anzahl der Patienten mit Ereignissen.<br>c: Expositionsbereinigte Inzidenzrate (jährliche Rate).<br>d: Rate Ratio inkl. KI, p-Wert aus einem negativen binomialen Regressionsmodell.<br>Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].<br>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |   |                   |  |                   |   |

#### UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten nach SOC und PT

Zum Datenschnitt vom 05.08.2021 zeigten sich keine UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten (Tabelle in Abschnitt 4.3.1.3.1.3.3). Entsprechend kann für die Analyse des Endpunktes UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten nach SOC und PT, während der gesamten Studiendauer kein Ereignis berichtet werden.

#### UE, die zum Tod führten nach SOC und PT

Anhang 4-G Tabelle 8: Ergebnisse für den Endpunkt UE, die zum Tod führten nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| PRINCE<br>(APL2-308)  | Peg<br>N <sup>a</sup> = 35<br>EY = 23,5 |                   | SoC<br>N <sup>a</sup> = 18<br>EY = 5,4 |                   |
|---|---|-------------------|--|-------------------|
|   | n <sup>b</sup>                          | EAIR <sup>c</sup> | n <sup>b</sup>                         | EAIR <sup>c</sup> |
| <b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>   |   |                   |  |                   |
| Jegliche UE   | 0                                       | 0,00              | 1                                      | 0,18              |
| Febrile Neutropenie   | 0                                       | 0,00              | 1                                      | 0,18              |
| Thrombozytopenie  | 0                                       | 0,00              | 1                                      | 0,18              |
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>  |   |                   |  |                   |
| Jegliche UE   | 1                                       | 0,04              | 1                                      | 0,18              |
| Herpesvirus-Infektion   | 0                                       | 0,00              | 1                                      | 0,18              |
| Lungentuberkulose   | 0                                       | 0,00              | 1                                      | 0,18              |
| Septischer Schock   | 1                                       | 0,04              | 1                                      | 0,18              |
| Harnwegsinfektion   | 0                                       | 0,00              | 1                                      | 0,18              |
| <b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>   |   |                   |  |                   |
| Jegliche UE   | 0                                       | 0,00              | 1                                      | 0,18              |
| Respiratorische Insuffizienz  | 0                                       | 0,00              | 1                                      | 0,18              |
| a: Gesamtzahl der Patienten.<br>b: Anzahl der Patienten mit Ereignissen.<br>c: Expositionsbereinigte Inzidenzrate (jährliche Rate).<br>d: Rate Ratio inkl. KI, p-Wert aus einem negativen binomialen Regressionsmodell.<br>Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].<br>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |   |                   |  |                   |

***UE von besonderem Interesse****Infektionen und parasitäre Erkrankungen*

Anhang 4-G Tabelle 9: Ergebnisse für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse – UE von besonderem Interesse – Infektionen und parasitäre Erkrankungen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| <b>PRINCE<br/>(APL2-308)</b> | <b>Peg<br/>N<sup>a</sup> = 35<br/>EY = 23,5</b> |                         | <b>SoC<br/>N<sup>a</sup> = 18<br/>EY = 5,4</b> |                         | <b>Peg vs. SoC<br/>Rate Ratio [95 %-KI];<br/>p-Wert<sup>d</sup></b> |
|------------------------------|---|-------------------------|--|-------------------------|---|
|                              | <b>n<sup>b</sup></b>                            | <b>EAIR<sup>c</sup></b> | <b>n<sup>b</sup></b>                           | <b>EAIR<sup>c</sup></b> |   |
| <i>Jegliche UE</i>           | 10  | 0,42                    | 5  | 0,92                    | 0,46 [0,16; 1,35];<br>0,1595  |
| <i>Milde UE</i>              | 8   | 0,34                    | 3  | 0,55                    | 0,62 [0,16; 2,33];<br>0,4757  |
| <i>Moderate UE</i>           | 5   | 0,21                    | 2  | 0,37                    | 0,58 [0,11; 2,98];<br>0,5130  |
| <i>Schwere UE</i>            | 0   | 0,00                    | 0  | 0,00                    | NE [NE; NE]<br>NE   |
| <i>SUE</i>                   | 1   | 0,04                    | 1  | 0,18                    | 0,23 [0,01; 3,70];<br>0,3007  |

a: Gesamtzahl der Patienten.  
b: Anzahl der Patienten mit Ereignissen.  
c: Expositionsbereinigte Inzidenzrate (jährliche Rate).  
d: Rate Ratio inkl. KI, p-Wert aus einem negativen binomialen Regressionsmodell.  
Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



*Reaktion an der Injektionsstelle*

Anhang 4-G Tabelle 10: Ergebnisse für *Unerwünschte Ereignisse – UE von besonderem Interesse – Reaktion an der Injektionsstelle* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| PRINCE<br>(APL2-308) | Peg <sup>a</sup><br>N <sup>b</sup> = 35<br>EY = 23,5 |                             |
|----------------------|--|-----------------------------|
|                      | n <sup>c</sup>                                       | EAIR <sup>d</sup> [95 %-KI] |
| <i>Jegliche UE</i>   | 13   | 0,55 [0,32; 0,95]           |
| <i>Milde UE</i>      | 13   | 0,55 [0,32; 0,95]           |
| <i>Moderate UE</i>   | 0  | 0,00 [0,00; 0,00]           |
| <i>Schwere UE</i>    | 0  | 0,00 [0,00; 0,00]           |
| <i>SUE</i>           | 0  | 0,00 [0,00; 0,00]           |

a: Aufgrund der Applikation nur einarmige Darstellung für den Pegcetacoplan-Arm.  
b: Gesamtzahl der Patienten.  
c: Anzahl der Patienten mit Ereignissen.  
d: Expositionsbereinigte Inzidenzrate (jährliche Rate) inkl. KI.  
Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].  
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

*Hypersensitivität*

Anhang 4-G Tabelle 11: Ergebnisse für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse – UE von besonderem Interesse – Hypersensitivität* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| PRINCE<br>(APL2-308) | Peg<br>N <sup>a</sup> = 35<br>EY = 23,5 |                   | SoC<br>N <sup>a</sup> = 18<br>EY = 5,4 |                   | Peg vs. SoC<br>Rate Ratio [95 %-KI];<br>p-Wert <sup>d</sup> |
|----------------------|---|-------------------|--|-------------------|---|
|                      | n <sup>b</sup>                          | EAIR <sup>c</sup> | n <sup>b</sup>                         | EAIR <sup>c</sup> |   |
| <i>Jegliche UE</i>   | 11                                      | 0,47              | 2                                      | 0,37              | 1,27 [0,28; 5,74];<br>0,7538                                |
| <i>Milde UE</i>      | 10                                      | 0,42              | 1                                      | 0,18              | 2,31 [0,30; 18,08];<br>0,4238                               |
| <i>Moderate UE</i>   | 1                                       | 0,04              | 0                                      | 0,00              | NE [NE; NE];<br>NE  |
| <i>Schwere UE</i>    | 0                                       | 0,00              | 0                                      | 0,00              | NE [NE; NE]<br>NE   |
| <i>SUE</i>           | 0                                       | 0,00              | 0                                      | 0,00              | NE [NE; NE]<br>NE   |

a: Gesamtzahl der Patienten.  
b: Anzahl der Patienten mit Ereignissen.  
c: Expositionsbereinigte Inzidenzrate (jährliche Rate).  
d: Rate Ratio inkl. KI, p-Wert aus einem negativen binomialen Regressionsmodell.  
Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].  
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

**Weitere UE***Anzahl an thrombotischen und kardiovaskulären Ereignissen*

Es traten keine thrombotischen und kardiovaskulären Ereignisse während der Studie auf.

*Anzahl an Patienten mit Hospitalisierungen*

Anhang 4-G Tabelle 12: Ergebnisse für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse – Anzahl an Patienten mit Hospitalisierungen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| PRINCE<br>(APL2-308)  | Peg<br>N <sup>a</sup> = 35<br>EY = 23,5 |                   | SoC<br>N <sup>a</sup> = 18<br>EY = 5,4 |                   | Peg vs. SoC<br>Rate Ratio [95 %-KI];<br>p-Wert <sup>d</sup> |
|---|---|-------------------|--|-------------------|---|
|   | n <sup>b</sup>                          | EAIR <sup>c</sup> | n <sup>b</sup>                         | EAIR <sup>c</sup> |   |
| <i>EOT</i>  | 3                                       | 0,13              | 2                                      | 0,37              | 0,35 [0,06; 2,08];<br>0,2464                                |
| a: Gesamtzahl der Patienten.<br>b: Anzahl der Patienten mit Ereignissen.<br>c: Expositionsbereinigte Inzidenzrate (jährliche Rate).<br>d: Rate Ratio inkl. KI, p-Wert aus einem negativen binomialen Regressionsmodell.<br>Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].<br>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |   |                   |  |                   |   |

*Anzahl an Durchbruchhämolysen*

Es traten keine Durchbruchhämolysen während der Studie auf.

**Escape-Patienten*****Hämoglobin-assoziierte Endpunkte****Veränderung des Hb-Wertes von Escape bis EOT*

Anhang 4-G Tabelle 13: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung des Hb-Wertes* bei *Escape*-Patienten von Wechsel in den Pegcetacoplan-Arm bis EOT aus *RCT* mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| PRINCE<br>(APL2-308) | <i>Esc</i> (SoC zu Peg)            |                   |   |
|----------------------|------------------------------------|-------------------|---|
|                      | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> (%) | MW (SD)<br>(g/dl) | Veränderung zu <i>Esc</i> -Baseline<br>LS-Mean (SE) (g/dl) [95 %-KI] <sup>c</sup> |
| <i>Esc</i> -Baseline | 11/11 (100,0)                      | 8,35 (2,04)       | /   |
| <i>Esc</i> -Woche 2  | 11/11 (100,0)                      | 9,63 (2,08)       | 1,51 (0,74) [-0,20; 3,21]   |
| <i>Esc</i> -Woche 4  | 11/11 (100,0)                      | 10,85 (2,49)      | 2,79 (1,01) [0,46; 5,12]  |
| <i>Esc</i> -Woche 6  | 11/11 (100,0)                      | 10,98 (2,75)      | 3,13 (1,10) [0,59; 5,67]  |
| <i>Esc</i> -Woche 8  | 10/11 (90,9)                       | 10,63 (2,55)      | 2,63 (0,69) [1,00; 4,27]  |
| <i>Esc</i> -Woche 10 | 10/11 (90,9)                       | 10,83 (2,73)      | 2,91 (0,83) [0,95; 4,87]  |
| <i>Esc</i> -Woche 12 | 10/11 (90,9)                       | 11,03 (2,46)      | 3,04 (0,52) [1,80; 4,28]  |
| <i>Esc</i> -Woche 14 | 10/11 (90,9)                       | 10,86 (2,75)      | 2,94 (0,85) [0,92; 4,95]  |
| <i>Esc</i> -Woche 16 | 10/11 (90,9)                       | 10,99 (2,73)      | 3,02 (0,80) [1,13; 4,91]  |
| <i>Esc</i> -Woche 18 | 8/11 (72,7)                        | 11,73 (2,87)      | 3,75 (0,73) [1,88; 5,62]  |
| <i>Esc</i> -Woche 20 | 6/11 (54,5)                        | 12,05 (1,87)      | 3,31 (1,01) [0,09; 6,53]  |
| <i>Esc</i> -Woche 22 | 3/11 (27,3)                        | 13,08 (1,30)      | 4,64 (NE) [NE; NE]  |
| <i>Esc</i> -Woche 24 | 3/11 (27,3)                        | 12,55 (2,05)      | 2,80 (NE) [NE; NE]  |
| <i>Esc</i> -Woche 26 | 2/11 (18,2)                        | 13,00 (1,70)      | 3,82 (NE) [NE; NE]  |
| <i>Esc</i> -Woche 28 | 2/11 (18,2)                        | 13,35 (1,34)      | 4,17 (NE) [NE; NE]  |
| <i>Esc</i> -Woche 30 | 2/11 (18,2)                        | 13,72 (1,25)      | 4,53 (NE) [NE; NE]  |
| <i>Esc</i> -Woche 34 | 2/11 (18,2)                        | 12,85 (0,92)      | 3,67 (NE) [NE; NE]  |
| <i>Esc</i> -Woche 38 | 2/11 (18,2)                        | 13,15 (1,20)      | 3,97 (NE) [NE; NE]  |
| <i>Esc</i> -Woche 42 | 2/11 (18,2)                        | 12,89 (1,01)      | 3,70 (NE) [NE; NE]  |
| <i>Esc</i> -Woche 46 | 2/11 (18,2)                        | 12,20 (1,84)      | 3,02 (NE) [NE; NE]  |
| <i>Esc</i> -Woche 50 | 1/11 (9,1)                         | 10,96 (NE)        | 0,25 (NE) [NE; NE]  |

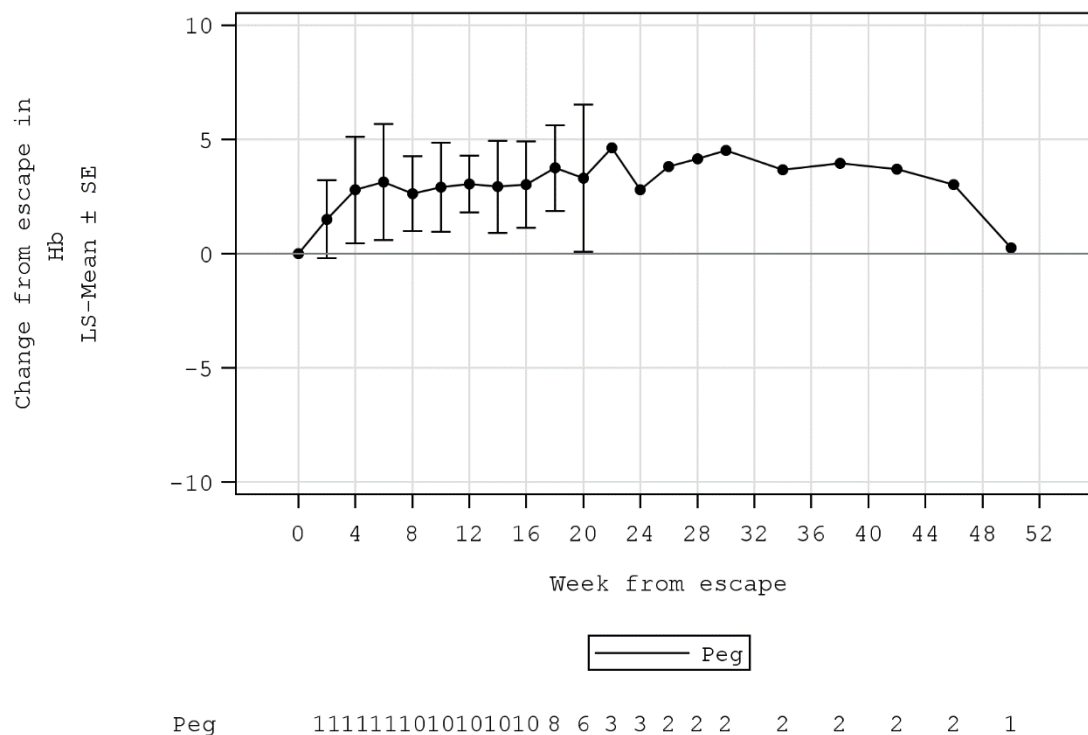
a: Anzahl an auswertbaren Studienteilnehmern für die ANCOVA.

b: Analysepopulation: *Escape*-Patienten, unzensurierte Daten.

c: Letzter vor *Escape* beobachteter Wert, diente als Wert zu Baseline. Analyse basiert auf einer ANCOVA. Das Modell enthält feste kategoriale Effekte für Stratifizierungsvariablen (basierend auf der Anzahl an Transfusionen innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening (< 4; ≥ 4)), sowie als Kovariate den Wert zu Baseline.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Anhang 4-G Abbildung 1: *Veränderung des Hb-Wertes bei Escape-Patienten von Wechsel in den Pegcetacoplan-Arm bis EOT*

Analysepopulation: *Escape*-Patienten, unzensierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

### Transfusionsfreiheit

#### Zeit bis zur ersten Transfusion nach Escape

Anhang 4-G Tabelle 14: Ergebnisse für den Endpunkt *Zeit bis zur ersten Transfusion* bei *Escape*-Patienten von Wechsel in den Pegcetacoplan-Arm bis EOT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| PRINCE<br>(APL2-308) | Esc (SoC zu Peg)<br>(N <sup>a</sup> = 11) |                                  |
|----------------------|---|----------------------------------|
|                      | n <sup>b</sup><br>(%)                     | Median<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> |
| Erste Transfusion    | 4<br>(36,4)                               | NE<br>[NE; NE]                   |

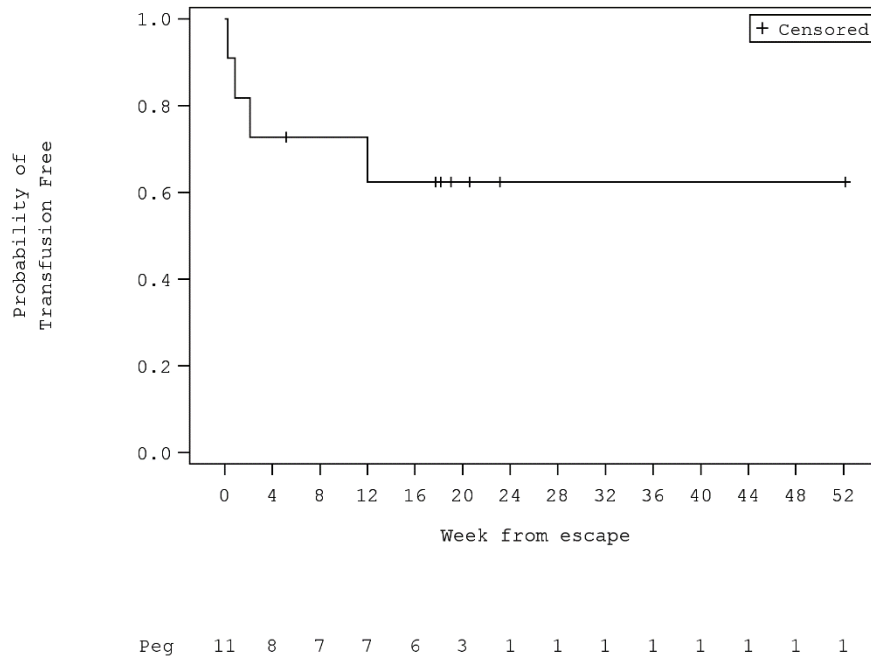
a: Analysepopulation: *Escape*-Patienten, unzensierte Daten.

b: Anzahl der Patienten mit Ereignissen.

c: 95 %-KI nach Brookmeyer-Crowley. Analyse basiert auf einem stratifizierten Cox Proportional Modell. Das Modell ist stratifiziert nach Behandlungsgruppe und Stratifizierungsvariablen (basierend auf der Anzahl an Transfusionen innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening (< 4; ≥ 4)).

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Anhang 4-G Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für die *Zeit bis zur ersten Transfusion* bei *Escape*-Patienten von Wechsel in den Pegcetacoplan-Arm bis EOT

Analysepopulation: *Escape*-Patienten, unzensierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

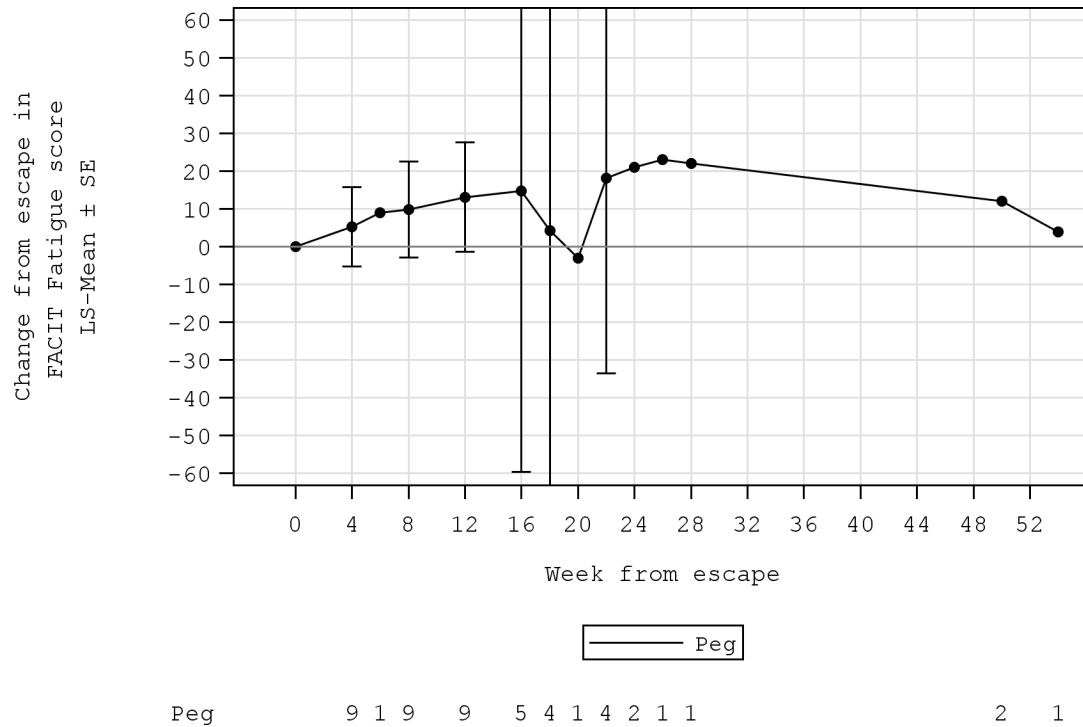
***FACIT-Fatigue-Skala****Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores von Escape bis EOT*

Anhang 4-G Tabelle 15: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores* bei *Escape*-Patienten von Wechsel in den Pegcetacoplan-Arm bis EOT aus *RCT* mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| <b>PRINCE<br/>(APL2-308)</b> | <b>Esc (SoC zu Peg)</b>                |                             |  |
|------------------------------|--|-----------------------------|--|
|                              | <b>n<sup>a</sup>/N<sup>b</sup> (%)</b> | <b>MW (SD)<br/>(Punkte)</b> | <b>Veränderung zu Esc-Baseline<br/>LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI]<sup>c</sup></b> |
| <i>Esc</i> -Baseline         | 11/11 (100,0)                          | 36,09 (8,90)                | /  |
| <i>Esc</i> -Woche 4          | 9/11 (81,8)                            | 39,11 (11,57)               | 5,33 (4,09) [-5,19; 15,86]   |
| <i>Esc</i> -Woche 6          | 1/11 (9,1)                             | 50,00 (NE)                  | 9,00 (NE) [NE; NE]   |
| <i>Esc</i> -Woche 8          | 9/11 (81,8)                            | 41,67 (9,26)                | 9,82 (4,94) [-2,89; 22,53]   |
| <i>Esc</i> -Woche 12         | 9/11 (81,8)                            | 42,00 (10,37)               | 13,09 (5,63) [-1,39; 27,56]  |
| <i>Esc</i> -Woche 16         | 5/11 (45,5)                            | 45,20 (2,77)                | 14,83 (5,86) [-59,61; 89,28]   |
| <i>Esc</i> -Woche 18         | 4/11 (36,4)                            | 43,50 (7,05)                | 4,33 (7,33) [-88,83; 97,50]  |
| <i>Esc</i> -Woche 20         | 1/11 (9,1)                             | 18,00 (NE)                  | -3,00 (NE) [NE; NE]  |
| <i>Esc</i> -Woche 22         | 4/11 (36,4)                            | 49,50 (1,00)                | 18,17 (4,06) [-33,44; 69,78]   |
| <i>Esc</i> -Woche 24         | 2/11 (18,2)                            | 47,50 (3,54)                | 21,00 (NE) [NE; NE]  |
| <i>Esc</i> -Woche 26         | 1/11 (9,1)                             | 52,00 (NE)                  | 23,00 (NE) [NE; NE]  |
| <i>Esc</i> -Woche 28         | 1/11 (9,1)                             | 51,00 (NE)                  | 22,00 (NE) [NE; NE]  |
| <i>Esc</i> -Woche 50         | 2/11 (18,2)                            | 46,00 (5,66)                | 12,00 (NE) [NE; NE]  |
| <i>Esc</i> -Woche 54         | 1/11 (9,1)                             | 43,00 (NE)                  | 4,00 (NE) [NE; NE]   |

a: Anzahl an auswertbaren Studienteilnehmern für die ANCOVA.  
b: Analysepopulation: *Escape*-Patienten, unzensierte Daten.  
c: Letzter vor *Escape* beobachteter Wert, diente als Wert zu Baseline. Analyse basiert auf einer ANCOVA. Das Modell enthält feste kategoriale Effekte für Stratifizierungsvariablen (basierend auf der Anzahl an Transfusionen innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening (< 4; ≥ 4)), sowie als Kovariate den Wert zu Baseline.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].  
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Anhang 4-G Abbildung 3: *Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores bei Escape-Patienten von Wechsel in den Pegcetacoplan-Arm bis EOT*

Analysepopulation: *Escape*-Patienten, unzensierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

**LASA-Skala***Veränderung des LASA-Scores von Escape bis EOT*

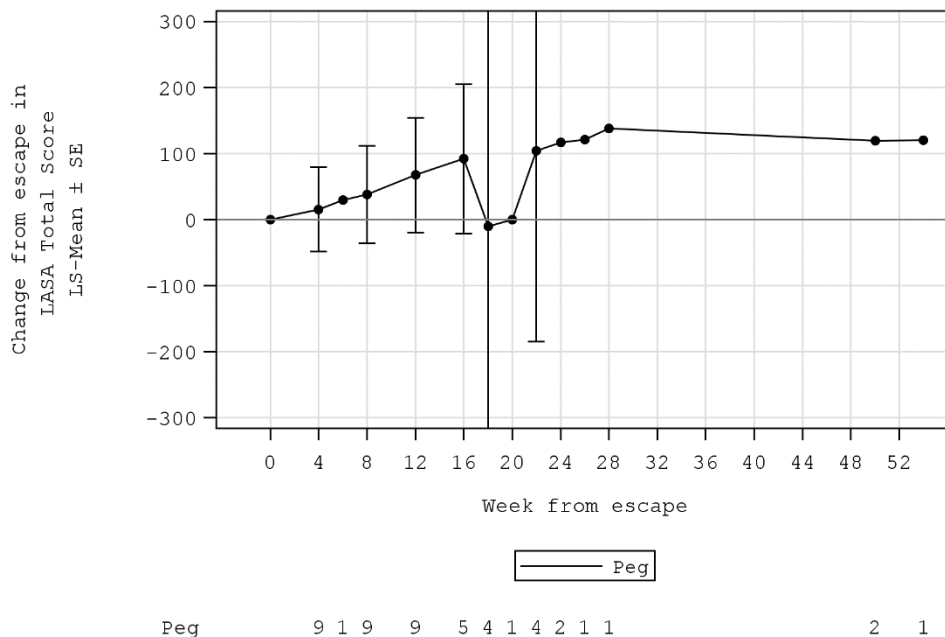
Anhang 4-G Tabelle 16: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung des LASA-Scores* bei *Escape*-Patienten von Wechsel in den Pegcetacoplan-Arm bis EOT aus *RCT* mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| PRINCE<br>(APL2-308) | <i>Esc</i> (SoC zu Peg)            |                     |   |
|----------------------|------------------------------------|---------------------|---|
|                      | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> (%) | MW (SD)<br>(Punkte) | Veränderung zu <i>Esc</i> -Baseline<br>LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI] <sup>c</sup> |
| <b>Gesamtscore</b>   |                                    |                     |   |
| <i>Esc</i> -Baseline | 11/11 (100,0)                      | 191,18 (51,15)      | /   |
| <i>Esc</i> -Woche 4  | 9/11 (81,8)                        | 202,22 (54,44)      | 15,78 (25,03) [-48,56; 80,11]   |
| <i>Esc</i> -Woche 6  | 1/11 (9,1)                         | 280,00 (NE)         | 30,00 (NE) [NE; NE]   |
| <i>Esc</i> -Woche 8  | 9/11 (81,8)                        | 208,67 (61,74)      | 38,11 (28,72) [-35,73; 111,94]  |
| <i>Esc</i> -Woche 12 | 9/11 (81,8)                        | 216,44 (58,58)      | 67,63 (33,84) [-19,36; 154,63]  |
| <i>Esc</i> -Woche 16 | 5/11 (45,5)                        | 262,80 (22,42)      | 92,05 (8,88) [-20,80; 204,90]   |
| <i>Esc</i> -Woche 18 | 4/11 (36,4)                        | 198,00 (60,02)      | -10,00 (29,32) [-382,52; 362,52]  |
| <i>Esc</i> -Woche 20 | 1/11 (9,1)                         | 150,00 (NE)         | 0,00 (NE) [NE; NE]  |
| <i>Esc</i> -Woche 22 | 4/11 (36,4)                        | 261,50 (25,67)      | 103,92 (22,72) [-184,74; 392,58]  |
| <i>Esc</i> -Woche 24 | 2/11 (18,2)                        | 264,00 (8,49)       | 117,00 (NE) [NE; NE]  |
| <i>Esc</i> -Woche 26 | 1/11 (9,1)                         | 262,00 (NE)         | 121,00 (NE) [NE; NE]  |
| <i>Esc</i> -Woche 28 | 1/11 (9,1)                         | 279,00 (NE)         | 138,00 (NE) [NE; NE]  |
| <i>Esc</i> -Woche 50 | 2/11 (18,2)                        | 265,00 (7,07)       | 119,50 (NE) [NE; NE]  |
| <i>Esc</i> -Woche 54 | 1/11 (9,1)                         | 270,00 (NE)         | 120,00 (NE) [NE; NE]  |



| PRINCE<br>(APL2-308)  | <i>Esc (SoC zu Peg)</i>            |                     |   |
|---|------------------------------------|---------------------|---|
|   | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> (%) | MW (SD)<br>(Punkte) | Veränderung zu <i>Esc</i> -Baseline<br>LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI] <sup>c</sup> |
| <b><i>Aktivitätslevel</i></b>                                 |                                    |                     |   |
| <i>Esc</i> -Baseline  | 11/11 (100,0)                      | 63,64 (18,39)       | /   |
| <i>Esc</i> -Woche 4   | 9/11 (81,8)                        | 64,44 (17,22)       | 8,67 (8,95) [-14,34; 31,67]   |
| <i>Esc</i> -Woche 6   | 1/11 (9,1)                         | 90,00 (NE)          | 10,00 (NE) [NE; NE]   |
| <i>Esc</i> -Woche 8   | 9/11 (81,8)                        | 68,89 (19,75)       | 14,78 (9,01) [-8,37; 37,93]   |
| <i>Esc</i> -Woche 12  | 9/11 (81,8)                        | 72,56 (18,66)       | 25,68 (10,33) [-0,87; 52,23]  |
| <i>Esc</i> -Woche 16  | 5/11 (45,5)                        | 88,80 (7,56)        | 35,86 (2,87) [-0,67; 72,39]   |
| <i>Esc</i> -Woche 18  | 4/11 (36,4)                        | 66,25 (19,74)       | -3,33 (8,16) [-107,08; 100,41]  |
| <i>Esc</i> -Woche 20  | 1/11 (9,1)                         | 50,00 (NE)          | 0,00 (NE) [NE; NE]  |
| <i>Esc</i> -Woche 22  | 4/11 (36,4)                        | 86,75 (8,30)        | 36,71 (8,78) [-74,90; 148,33]   |
| <i>Esc</i> -Woche 24  | 2/11 (18,2)                        | 87,00 (4,24)        | 46,00 (NE) [NE; NE]   |
| <i>Esc</i> -Woche 26  | 1/11 (9,1)                         | 85,00 (NE)          | 47,00 (NE) [NE; NE]   |
| <i>Esc</i> -Woche 28  | 1/11 (9,1)                         | 93,00 (NE)          | 55,00 (NE) [NE; NE]   |
| <i>Esc</i> -Woche 50  | 2/11 (18,2)                        | 88,50 (2,12)        | 44,50 (NE) [NE; NE]   |
| <i>Esc</i> -Woche 54  | 1/11 (9,1)                         | 90,00 (NE)          | 40,00 (NE) [NE; NE]   |
| <b><i>Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen</i></b> |                                    |                     |   |
| <i>Esc</i> -Baseline  | 11/11 (100,0)                      | 62,27 (18,77)       | /   |
| <i>Esc</i> -Woche 4   | 9/11 (81,8)                        | 67,22 (18,89)       | 3,74 (8,90) [-19,14; 26,61]   |
| <i>Esc</i> -Woche 6   | 1/11 (9,1)                         | 100,00 (NE)         | 20,00 (NE) [NE; NE]   |
| <i>Esc</i> -Woche 8   | 9/11 (81,8)                        | 68,33 (21,79)       | 13,46 (10,20) [-12,77; 39,68]   |
| <i>Esc</i> -Woche 12  | 9/11 (81,8)                        | 70,33 (19,58)       | 21,80 (11,42) [-7,55; 51,15]  |
| <i>Esc</i> -Woche 16  | 5/11 (45,5)                        | 87,00 (8,19)        | 28,42 (2,17) [0,91; 55,93]  |
| <i>Esc</i> -Woche 18  | 4/11 (36,4)                        | 65,75 (20,47)       | 0,00 (8,16) [-103,75; 103,75]   |
| <i>Esc</i> -Woche 20  | 1/11 (9,1)                         | 50,00 (NE)          | 0,00 (NE) [NE; NE]  |
| <i>Esc</i> -Woche 22  | 4/11 (36,4)                        | 88,00 (9,27)        | 37,75 (6,50) [-44,78; 120,28]   |
| <i>Esc</i> -Woche 24  | 2/11 (18,2)                        | 89,50 (0,71)        | 46,00 (NE) [NE; NE]   |
| <i>Esc</i> -Woche 26  | 1/11 (9,1)                         | 89,00 (NE)          | 46,00 (NE) [NE; NE]   |
| <i>Esc</i> -Woche 28  | 1/11 (9,1)                         | 91,00 (NE)          | 48,00 (NE) [NE; NE]   |
| <i>Esc</i> -Woche 50  | 2/11 (18,2)                        | 87,00 (4,24)        | 40,50 (NE) [NE; NE]   |
| <i>Esc</i> -Woche 54  | 1/11 (9,1)                         | 90,00 (NE)          | 40,00 (NE) [NE; NE]   |

| PRINCE<br>(APL2-308)  | <i>Esc (SoC zu Peg)</i>            |                     |   |
|---|------------------------------------|---------------------|---|
|   | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> (%) | MW (SD)<br>(Punkte) | Veränderung zu <i>Esc</i> -Baseline<br>LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI] <sup>c</sup> |
| <b>Generelle Lebensqualität</b>   |                                    |                     |   |
| <i>Esc</i> -Baseline  | 11/11 (100,0)                      | 65,27 (15,58)       | /   |
| <i>Esc</i> -Woche 4   | 9/11 (81,8)                        | 70,56 (19,44)       | 3,25 (9,04) [-19,98; 26,49]   |
| <i>Esc</i> -Woche 6   | 1/11 (9,1)                         | 90,00 (NE)          | 0,00 (NE) [NE; NE]  |
| <i>Esc</i> -Woche 8   | 9/11 (81,8)                        | 71,44 (20,65)       | 8,25 (10,08) [-17,67; 34,16]  |
| <i>Esc</i> -Woche 12  | 9/11 (81,8)                        | 73,56 (21,30)       | 17,89 (12,38) [-13,95; 49,72]   |
| <i>Esc</i> -Woche 16  | 5/11 (45,5)                        | 87,00 (8,19)        | 27,75 (3,09) [-11,51; 67,01]  |
| <i>Esc</i> -Woche 18  | 4/11 (36,4)                        | 66,00 (20,91)       | -6,67 (6,17) [-85,09; 71,76]  |
| <i>Esc</i> -Woche 20  | 1/11 (9,1)                         | 50,00 (NE)          | 0,00 (NE) [NE; NE]  |
| <i>Esc</i> -Woche 22  | 4/11 (36,4)                        | 86,75 (8,30)        | 29,38 (7,61) [-67,26; 126,01]   |
| <i>Esc</i> -Woche 24  | 2/11 (18,2)                        | 87,50 (3,54)        | 25,00 (NE) [NE; NE]   |
| <i>Esc</i> -Woche 26  | 1/11 (9,1)                         | 88,00 (NE)          | 28,00 (NE) [NE; NE]   |
| <i>Esc</i> -Woche 28  | 1/11 (9,1)                         | 95,00 (NE)          | 35,00 (NE) [NE; NE]   |
| <i>Esc</i> -Woche 50  | 2/11 (18,2)                        | 89,50 (0,71)        | 34,50 (NE) [NE; NE]   |
| <i>Esc</i> -Woche 54  | 1/11 (9,1)                         | 90,00 (NE)          | 40,00 (NE) [NE; NE]   |
| <p>a: Anzahl an auswertbaren Studienteilnehmern für die ANCOVA.<br/> b: Analysepopulation: <i>Escape</i>-Patienten, unzensierte Daten.<br/> c: Letzter vor <i>Escape</i> beobachteter Wert, diente als Wert zu <i>Baseline</i>. Analyse basiert auf einer ANCOVA. Das Modell enthält feste kategoriale Effekte für die Stratifizierungsvariablen (basierend auf der Anzahl an Transfusionen innerhalb der letzten 12 Monate vor dem <i>Screening</i> (&lt; 4; ≥ 4)), sowie als Kovariate den Wert zu <i>Baseline</i>.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].<br/> Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |                                    |                     |   |

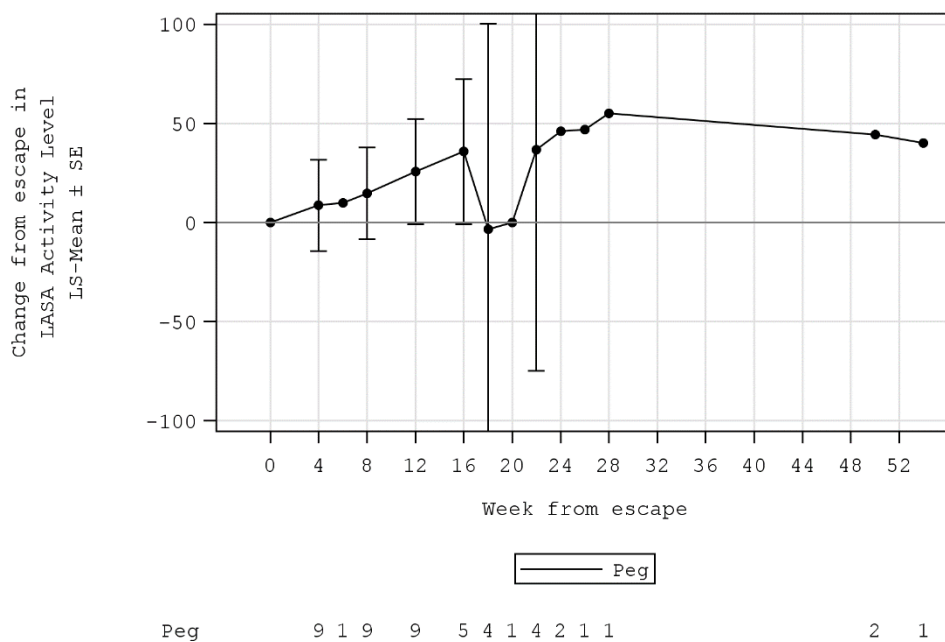


Anhang 4-G Abbildung 4: Veränderung des LASA-Scores – Gesamtscore bei Escape-Patienten von Wechsel in den Pegcetacoplan-Arm bis EOT

Analysepopulation: Escape-Patienten, unzensierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

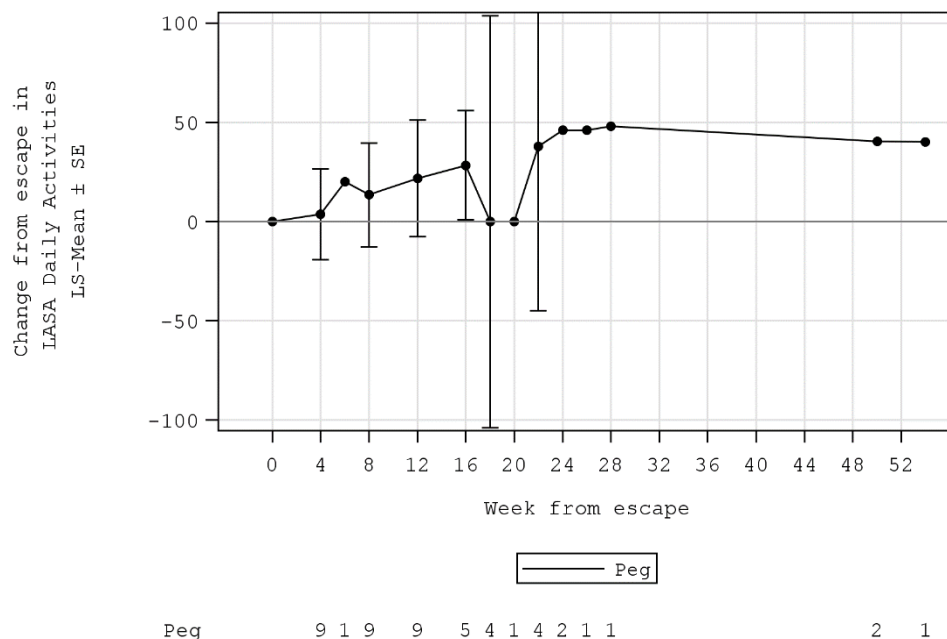


Anhang 4-G Abbildung 5: Veränderung des LASA-Scores – Aktivitätslevel bei Escape-Patienten von Wechsel in den Pegcetacoplan-Arm bis EOT

Analysepopulation: Escape-Patienten, unzensierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

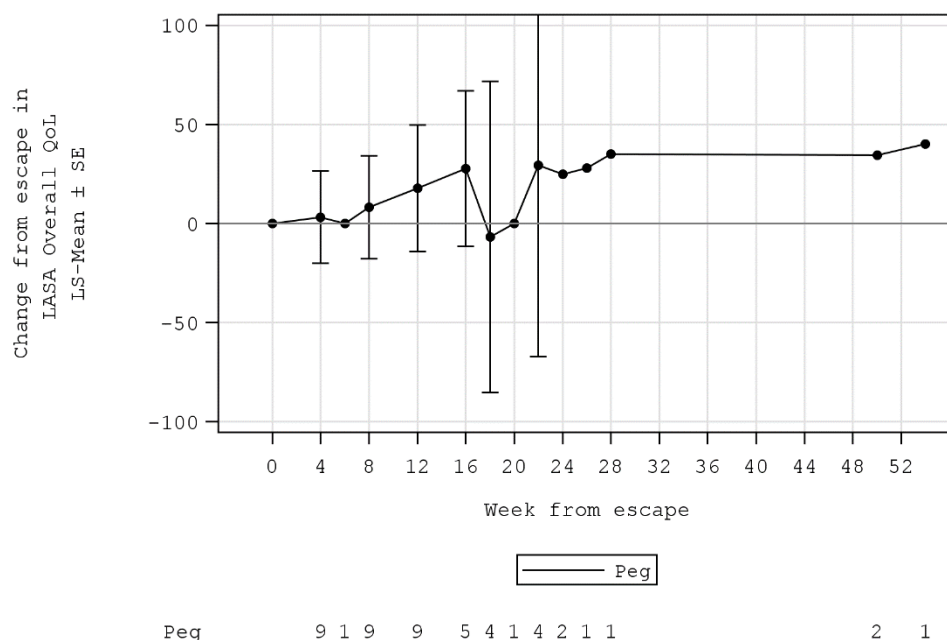


Anhang 4-G Abbildung 6: *Veränderung des LASA-Scores – Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen* bei *Escape*-Patienten von Wechsel in den Pegcetacoplan-Arm bis EOT

Analysepopulation: *Escape*-Patienten, unzensierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Anhang 4-G Abbildung 7: *Veränderung des LASA-Scores – Generelle Lebensqualität* bei *Escape*-Patienten von Wechsel in den Pegcetacoplan-Arm bis EOT

Analysepopulation: *Escape*-Patienten, unzensierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

**Gesamtraten der UE**

Anhang 4-G Tabelle 17: Ergebnisse für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten der UE der Escape-Patienten nach Wechsel in den Pegcetacoplan-Arm aus RCT* mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| PRINCE<br>(APL2-308)                                     | <i>Esc (SoC zu Peg) <sup>a</sup></i><br>N <sup>b</sup> = 11<br>EY = 3,7 |                             |
|--|---|-----------------------------|
|  | n <sup>c</sup>  | EAIR <sup>d</sup> [95 %-KI] |
| <i>Jegliche UE</i>                                       | 6   | 1,60 [0,72; 3,57]           |
| <i>Milde UE</i>  | 6   | 1,60 [0,72; 3,57]           |
| <i>Moderate UE</i>                                       | 5   | 1,33 [0,56; 3,21]           |
| <i>Schwere UE</i>  | 2   | 0,53 [0,13; 2,14]           |
| <i>SUE</i>   | 2   | 0,53 [0,13; 2,14]           |
| <i>UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten</i> | 0   | 0,00 [0,00; 0,00]           |
| <i>UE, die zum Tod führten</i>                           | 0   | 0,00 [0,00; 0,00]           |

a: *Safety-Escape* Population.  
b: Gesamtzahl der Patienten.  
c: Anzahl der Patienten mit Ereignissen.  
d: Expositionsbereinigte Inzidenzrate (jährliche Rate) inkl. KI.  
Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].  
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

**Gesamtraten ohne krankheitsbezogene UE**

Anhang 4-G Tabelle 18: Ergebnisse für *Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten ohne krankheitsbezogene UE der Escape-Patienten nach Wechsel in den Pegcetacoplan-Arm aus RCT* mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| PRINCE<br>(APL2-308) | <i>Esc (SoC zu Peg) <sup>a</sup></i><br>N <sup>b</sup> = 11<br>EY = 3,7 |                             |
|----------------------|---|-----------------------------|
|                      | n <sup>c</sup>  | EAIR <sup>d</sup> [95 %-KI] |
| <i>Jegliche UE</i>   | 6   | 1,60 [0,72; 3,57]           |
| <i>Schwere UE</i>    | 1   | 0,27 [0,04; 1,90]           |
| <i>SUE</i>           | 1   | 0,27 [0,04; 1,90]           |

a: *Safety-Escape* Population.  
b: Gesamtzahl der Patienten.  
c: Anzahl der Patienten mit Ereignissen.  
d: Expositionsbereinigte Inzidenzrate (jährliche Rate) inkl. KI.  
Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].  
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

**Detaildarstellung der UE nach SOC und PT**

Jegliche UE nach SOC und PT mit einer Inzidenz  $\geq 10\%$  in mindestens einem Studienarm

Anhang 4-G Tabelle 19: Ergebnisse für den Endpunkt *Jegliche UE – Detaildarstellung der UE nach SOC und PT* der *Escape*-Patienten nach Wechsel in den Pegcetacoplan-Arm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| PRINCE<br>(APL2-308)   | <i>Esc (SoC zu Peg)</i> <sup>a</sup><br>N <sup>b</sup> = 11<br>EY = 3,7 |                             |
|--|---|-----------------------------|
|  | n <sup>c</sup>  | EAIR <sup>d</sup> [95 %-KI] |
| <b><i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i></b>   |   |                             |
| <i>Jegliche UE</i>   | 2   | 0,53 [0,13; 2,14]           |
| <b><i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i></b>  |   |                             |
| <i>Jegliche UE</i>   | 2   | 0,53 [0,13; 2,14]           |
| <i>Schmerzen Oberbauch</i>   | 2   | 0,53 [0,13; 2,14]           |
| <b><i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i></b>   |   |                             |
| <i>Jegliche UE</i>   | 4   | 1,07 [0,40; 2,85]           |
| <i>Blutung an der Injektionsstelle</i>   | 2   | 0,53 [0,13; 2,14]           |
| <b><i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i></b>  |   |                             |
| <i>Jegliche UE</i>   | 2   | 0,53 [0,13; 2,14]           |
| <i>Hypokaliämie</i>  | 2   | 0,53 [0,13; 2,14]           |
| <b><i>Erkrankungen des Nervensystems</i></b>   |   |                             |
| <i>Jegliche UE</i>   | 2   | 0,53 [0,13; 2,14]           |
| a: <i>Safety-Escape</i> Population<br>b: Gesamtzahl der Patienten.<br>c: Anzahl der Patienten mit Ereignissen.<br>d: Expositionsbereinigte Inzidenzrate (jährliche Rate) inkl. KI.<br>Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].<br>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |   |                             |

*Schwere UE nach SOC und PT mit einer Inzidenz  $\geq 5\%$  in mindestens einem Studienarm*  
 Anhang 4-G Tabelle 20: Ergebnisse für den Endpunkt *Schwere UE – Detaildarstellung der UE nach SOC und PT* der *Escape*-Patienten nach Wechsel in den Pegcetacoplan-Arm aus *RCT* mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| PRINCE<br>(APL2-308)   | <i>Esc (SoC zu Peg)</i> <sup>a</sup><br>N <sup>b</sup> = 11<br>EY = 3,7 |                             |
|--|---|-----------------------------|
|  | n <sup>c</sup>  | EAIR <sup>d</sup> [95 %-KI] |
| <b><i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i></b>   |   |                             |
| <i>Jegliche UE</i>   | 1   | 0,27 [0,04; 1,90]           |
| <i>Anämie</i>  | 1   | 0,27 [0,04; 1,90]           |
| <b><i>Leber- und Gallenerkrankungen</i></b>  |   |                             |
| <i>Jegliche UE</i>   | 1   | 0,27 [0,04; 1,90]           |
| <i>Gallengangsstein</i>  | 1   | 0,27 [0,04; 1,90]           |
| a: <i>Safety-Escape</i> Population<br>b: Gesamtzahl der Patienten.<br>c: Anzahl der Patienten mit Ereignissen.<br>d: Expositionsbereinigte Inzidenzrate (jährliche Rate) inkl. KI.<br>Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].<br>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |   |                             |

*SUE nach SOC und PT mit einer Inzidenz  $\geq 5\%$  in mindestens einem Studienarm*  
 Anhang 4-G Tabelle 21: Ergebnisse für den Endpunkt *SUE – Detaildarstellung der UE nach SOC und PT* der *Escape*-Patienten nach Wechsel in den Pegcetacoplan-Arm aus *RCT* mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| PRINCE<br>(APL2-308)   | <i>Esc (SoC zu Peg)</i> <sup>a</sup><br>N <sup>b</sup> = 11<br>EY = 3,7 |                             |
|--|---|-----------------------------|
|  | n <sup>c</sup>  | EAIR <sup>d</sup> [95 %-KI] |
| <b><i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i></b>   |   |                             |
| <i>Jegliche UE</i>   | 1   | 0,27 [0,04; 1,90]           |
| <i>Anämie</i>  | 1   | 0,27 [0,04; 1,90]           |
| <b><i>Leber- und Gallenerkrankungen</i></b>  |   |                             |
| <i>Jegliche UE</i>   | 1   | 0,27 [0,04; 1,90]           |
| <i>Gallengangsstein</i>  | 1   | 0,27 [0,04; 1,90]           |
| a: <i>Safety-Escape</i> Population<br>b: Gesamtzahl der Patienten.<br>c: Anzahl der Patienten mit Ereignissen.<br>d: Expositionsbereinigte Inzidenzrate (jährliche Rate) inkl. KI.<br>Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].<br>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |   |                             |

*UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten nach SOC und PT*

Keiner der *Escape*-Patienten hatte ein Ereignis, das zum Abbruch der Studienmedikation führte.

*UE, die zum Tod führten nach SOC und PT*

Keiner der *Escape*-Patienten hatte ein Ereignis, das zum Tod führte.

### ***UE von besonderem Interesse***

#### *Infektionen und parasitäre Erkrankungen*

Bei keinem *Escape*-Patienten trat ein *UE von besonderem Interesse – Infektionen und parasitäre Erkrankungen* auf.

#### *Reaktion an der Injektionsstelle*

Anhang 4-G Tabelle 22: Ergebnisse für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse – UE von besonderem Interesse – Reaktion an der Injektionsstelle* der *Escape*-Patienten nach Wechsel in den Pegcetacoplan-Arm aus *RCT* mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| <b>PRINCE<br/>(APL2-308)</b>   | <b><i>Esc (SoC zu Peg)<sup>a</sup></i></b><br><b>N<sup>b</sup> = 11</b><br><b>EY = 3,7</b> |                                   |
|--|--|-----------------------------------|
|  | <b>n<sup>c</sup></b>   | <b>EAIR<sup>d</sup> [95 %-KI]</b> |
| <i>Jegliche UE</i>   | 3  | 0,80 [0,26; 2,48]                 |
| <i>Milde UE</i>  | 3  | 0,80 [0,26; 2,48]                 |
| <i>Moderate UE</i>   | 0  | 0,00 [0,00; 0,00]                 |
| <i>Schwere UE</i>  | 0  | 0,00 [0,00; 0,00]                 |
| <i>SUE</i>   | 0  | 0,00 [0,00; 0,00]                 |
| a: <i>Safety-Escape</i> Population<br>b: Gesamtzahl der Patienten.<br>c: Anzahl der Patienten mit Ereignissen.<br>d: Expositionsbereinigte Inzidenzrate (jährliche Rate) inkl. KI.<br>Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].<br>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |  |                                   |



*Hypersensitivität*

Anhang 4-G Tabelle 23: Ergebnisse für *Unerwünschte Ereignisse – UE von besonderem Interesse – Hypersensitivität* der *Escape*-Patienten nach Wechsel in den Pegcetacoplan-Arm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| PRINCE<br>(APL2-308) | <i>Esc (SoC zu Peg)<sup>a</sup></i><br>N <sup>b</sup> = 11<br>EY = 3,7 |                             |
|----------------------|--|-----------------------------|
|                      | n <sup>c</sup>   | EAIR <sup>d</sup> [95 %-KI] |
| <i>Jegliche UE</i>   | 1  | 0,27 [0,04; 1,90]           |
| <i>Milde UE</i>      | 1  | 0,27 [0,04; 1,90]           |
| <i>Moderate UE</i>   | 0  | 0,00 [0,00; 0,00]           |
| <i>Schwere UE</i>    | 0  | 0,00 [0,00; 0,00]           |
| <i>SUE</i>           | 0  | 0,00 [0,00; 0,00]           |

a: *Safety-Escape* Population  
b: Gesamtzahl der Patienten.  
c: Anzahl der Patienten mit Ereignissen.  
d: Expositionsbereinigte Inzidenzrate (jährliche Rate) inkl. KI.  
Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].  
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

**Weitere UE***Anzahl an thrombotischen und kardiovaskulären Ereignissen*

Bei keinem *Escape*-Patienten trat ein *thrombotisches* oder ein *kardiovaskuläres Ereignis* auf.

*Anzahl an Patienten mit Hospitalisierungen*

Anhang 4-G Tabelle 24: Ergebnisse für *Unerwünschte Ereignisse – Anzahl an Patienten mit Hospitalisierungen* der *Escape*-Patienten nach Wechsel in den Pegcetacoplan-Arm aus *RCT* mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| PRINCE<br>(APL2-308)   | Esc (SoC zu Peg) <sup>a</sup><br>N <sup>b</sup> = 11<br>EY = 3,7 |                             |
|--|--|-----------------------------|
|  | n <sup>c</sup>   | EAIR <sup>d</sup> [95 %-KI] |
| Jegliche UE  | 2  | 0,53 [0,13; 2,14]           |
| a: <i>Safety-Escape</i> Population<br>b: Gesamtzahl der Patienten.<br>c: Anzahl der Patienten mit Ereignissen.<br>d: Expositionsbereinigte Inzidenzrate (jährliche Rate) inkl. KI.<br>Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].<br>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |  |                             |

*Anzahl an Durchbruchhämolysen*

Bei keinem *Escape*-Patienten trat eine *Durchbruchhämolyse* auf.

***Sensitivitätsanalyse Treatment Policy Approach******Hämoglobin-assoziierte Endpunkte****Stabilisierung des Hb-Wertes*

Sowohl bei dem *While on Treatment Approach* (Abschnitt 4.3.1.3.1.1.1) als auch beim *Treatment Policy Approach* wird für die hier vorliegende Responderanalyse der Erhalt einer Transfusion, ein *Escape*, ein Abbruch der Studienmedikation oder der Studie und nach *Lost-to-Follow-Up* vor dem Ende der Woche 26 als Non-Response gewertet. Entsprechend ergibt sich kein Unterschied bei den Ergebnissen der beiden Analyseansätze.

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

*Veränderung des Hb-Wertes*Anhang 4-G Tabelle 25: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung des Hb-Wertes* von Baseline bis Woche 26 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| PRINCE<br>(APL2-308) | Peg                                   |                      |  | SoC                                   |                      |  | Peg vs. SoC  |                              |
|----------------------|---------------------------------------|----------------------|--|---------------------------------------|----------------------|--|--|------------------------------|
|                      | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(g/dl) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (g/dl)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(g/dl) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (g/dl)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | ΔLS-Mean (SE)<br>(g/dl)<br>[95 %-KI];<br>p-Wert <sup>c</sup> | Hedges' g (SE)<br>[95 %-KI]  |
| Baseline             | 35/35<br>(100,0)                      | 9,39<br>(1,40)       | /  | 18/18<br>(100,0)                      | 8,68<br>(0,77)       | /  | /  | /                            |
| Woche 2              | 33/35<br>(94,3)                       | 11,19<br>(1,58)      | 1,86 (0,24)<br>[1,37; 2,35]  | 17/18<br>(94,4)                       | 8,58<br>(1,68)       | -0,21 (0,34)<br>[-0,90; 0,47]  | 2,08 (0,43)<br>[1,22; 2,93]<br><b>&lt;0,0001</b>             | 1,28 (0,33)<br>[0,69; 2,00]  |
| Woche 4              | 33/35<br>(94,3)                       | 11,72<br>(1,85)      | 2,33 (0,26)<br>[1,81; 2,86]  | 17/18<br>(94,4)                       | 8,07<br>(1,45)       | -0,81 (0,37)<br>[-1,55; -0,07]   | 3,14 (0,46)<br>[2,22; 4,06]<br><b>&lt;0,0001</b>             | 1,78 (0,36)<br>[1,16; 2,57]  |
| Woche 6              | 33/35<br>(94,3)                       | 12,12<br>(1,80)      | 2,68 (0,25)<br>[2,16; 3,19]  | 18/18<br>(100,0)                      | 8,84<br>(1,69)       | 0,05 (0,34)<br>[-0,64; 0,75]   | 2,62 (0,44)<br>[1,74; 3,50]<br><b>&lt;0,0001</b>             | 1,60 (0,34)<br>[1,00; 2,35]  |
| Woche 8              | 33/35<br>(94,3)                       | 12,10<br>(2,22)      | 2,78 (0,35)<br>[2,07; 3,49]  | 18/18<br>(100,0)                      | 8,66<br>(2,18)       | -0,09 (0,48)<br>[-1,06; 0,87]  | 2,88 (0,61)<br>[1,66; 4,09]<br><b>&lt;0,0001</b>             | 1,33 (0,33)<br>[0,74; 2,04]  |
| Woche 10             | 32/35<br>(91,4)                       | 12,18<br>(2,27)      | 2,83 (0,37)<br>[2,08; 3,58]  | 18/18<br>(100,0)                      | 9,83<br>(2,27)       | 1,09 (0,50)<br>[0,09; 2,09]  | 1,75 (0,63)<br>[0,47; 3,02]<br><b>0,0083</b>                 | 0,80 (0,31)<br>[0,22; 1,45]  |
| Woche 12             | 34/35<br>(97,1)                       | 11,99<br>(2,22)      | 2,50 (0,33)<br>[1,83; 3,17]  | 18/18<br>(100,0)                      | 10,08<br>(2,47)      | 1,35 (0,46)<br>[0,43; 2,28]  | 1,14 (0,58)<br>[-0,02; 2,31]<br>0,0537                       | 0,56 (0,30)<br>[-0,02; 1,18] |
| Woche 14             | 34/35<br>(97,1)                       | 11,94<br>(2,31)      | 2,46 (0,35)<br>[1,76; 3,16]  | 18/18<br>(100,0)                      | 9,70<br>(2,38)       | 0,97 (0,48)<br>[0,00; 1,93]  | 1,49 (0,60)<br>[0,28; 2,71]<br><b>0,0169</b>                 | 0,70 (0,31)<br>[0,13; 1,34]  |

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

| PRINCE<br>(APL2-308) | Peg                                   |                      |  | SoC                                   |                      |  | Peg vs. SoC  |                              |
|----------------------|---------------------------------------|----------------------|--|---------------------------------------|----------------------|--|--|------------------------------|
|                      | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(g/dl) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (g/dl)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(g/dl) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (g/dl)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | ΔLS-Mean (SE)<br>(g/dl)<br>[95 %-KI];<br>p-Wert <sup>c</sup> | Hedges' g (SE)<br>[95 %-KI]  |
| Woche 16             | 34/35<br>(97,1)                       | 12,13<br>(2,58)      | 2,65 (0,38)<br>[1,88; 3,43]  | 18/18<br>(100,0)                      | 9,48<br>(2,35)       | 0,76 (0,53)<br>[-0,31; 1,83]   | 1,89 (0,67)<br>[0,55; 3,24]<br><b>0,0068</b>                 | 0,82 (0,31)<br>[0,25; 1,47]  |
| Woche 18             | 34/35<br>(97,1)                       | 12,27<br>(2,26)      | 2,83 (0,35)<br>[2,12; 3,54]  | 18/18<br>(100,0)                      | 10,22<br>(2,29)      | 1,45 (0,49)<br>[0,48; 2,43]  | 1,38 (0,61)<br>[0,15; 2,60]<br><b>0,0286</b>                 | 0,62 (0,30)<br>[0,05; 1,24]  |
| Woche 20             | 33/35<br>(94,3)                       | 12,52<br>(1,96)      | 3,09 (0,35)<br>[2,39; 3,80]  | 17/18<br>(94,4)                       | 9,88<br>(2,48)       | 1,05 (0,49)<br>[0,06; 2,03]  | 2,04 (0,61)<br>[0,80; 3,28]<br><b>0,0018</b>                 | 0,88 (0,32)<br>[0,30; 1,55]  |
| Woche 22             | 33/35<br>(94,3)                       | 12,60<br>(2,08)      | 3,21 (0,33)<br>[2,56; 3,87]  | 17/18<br>(94,4)                       | 10,80<br>(2,28)      | 2,09 (0,46)<br>[1,17; 3,01]  | 1,12 (0,57)<br>[-0,03; 2,27]<br>0,0561                       | 0,57 (0,31)<br>[-0,02; 1,21] |
| Woche 24             | 34/35<br>(97,1)                       | 12,58<br>(2,33)      | 3,14 (0,40)<br>[2,34; 3,95]  | 18/18<br>(100,0)                      | 10,59<br>(2,82)      | 1,79 (0,56)<br>[0,67; 2,91]  | 1,35 (0,70)<br>[-0,05; 2,76]<br>0,0585                       | 0,51 (0,30)<br>[-0,06; 1,13] |
| Woche 26             | 30/35<br>(85,7)                       | 12,76<br>(2,12)      | 3,14 (0,40)<br>[2,33; 3,94]  | 15/18<br>(83,3)                       | 10,74<br>(2,79)      | 1,86 (0,57)<br>[0,71; 3,01]  | 1,28 (0,71)<br>[-0,16; 2,72]<br>0,0798                       | 0,51 (0,33)<br>[-0,11; 1,18] |

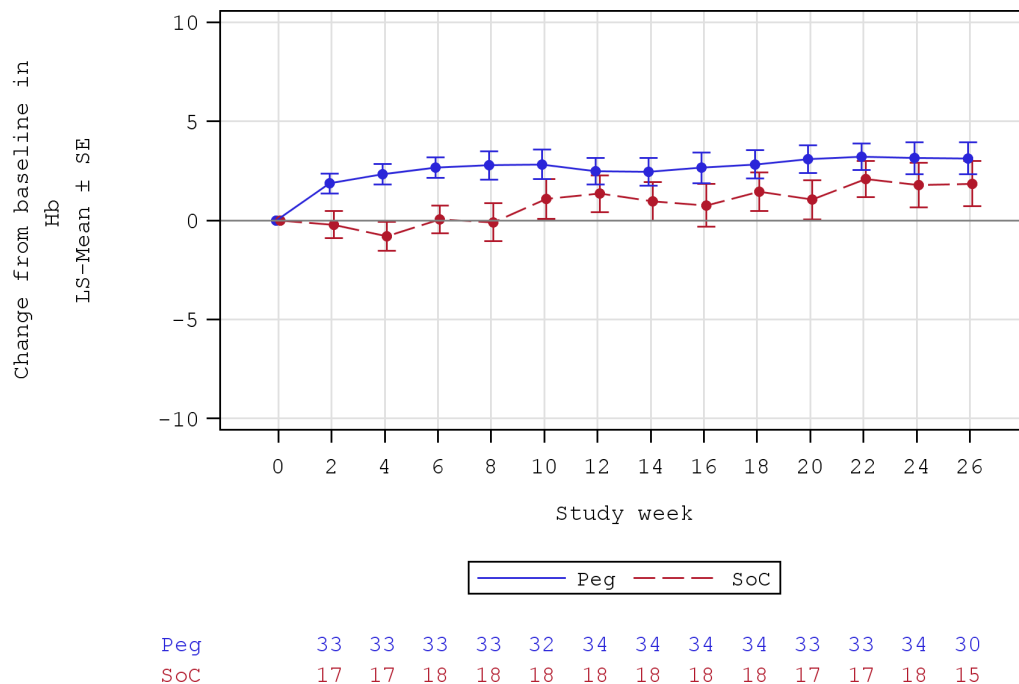
a: Anzahl an auswertbaren Studienteilnehmern für die ANCOVA.

b: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten.

c: Analyse basiert auf einer ANCOVA. Das Modell enthält feste kategoriale Effekte für die Behandlungsgruppe und Stratifizierungsvariablen (basierend auf der Anzahl an Transfusionen innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening (< 4; ≥ 4)), sowie als Kovariate den Wert zu Baseline.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



#### Anhang 4-G Abbildung 8: Veränderung des Hb-Wertes von Baseline bis Woche 26

Analysepopulation: ITT-Population, unzensurierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

#### Hb-Ansprechen

Sowohl bei dem *While on Treatment Approach* (Abschnitt 4.3.1.3.1.1.1) als auch beim *Treatment Policy Approach* wird für die hier vorliegende Responderanalyse der Erhalt einer Transfusion, ein *Escape*, ein Abbruch der Studienmedikation oder der Studie und nach *Lost-to-Follow-Up* vor dem Ende der Woche 26 als Non-Response gewertet. Entsprechend ergibt sich kein Unterschied bei den Ergebnissen der beiden Analyseansätze.

#### Hb-Wert-Normalisierung

Sowohl bei dem *While on Treatment Approach* (Abschnitt 4.3.1.3.1.1.1) als auch beim *Treatment Policy Approach* wird für die hier vorliegende Responderanalyse der Erhalt einer Transfusion, ein *Escape*, ein Abbruch der Studienmedikation oder der Studie und nach *Lost-to-Follow-Up* vor dem Ende der Woche 26 als Non-Response gewertet. Entsprechend ergibt sich kein Unterschied bei den Ergebnissen der beiden Analyseansätze.

**LDH-Wert-assozierte Endpunkte***Veränderung des LDH-Wertes*

Anhang 4-G Tabelle 26: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung des LDH-Wertes* von Baseline bis Woche 26 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| PRINCE<br>(APL2-308) | Peg                                   |                      |   | SoC                                   |                        |   | Peg vs. SoC  |                                |
|----------------------|---------------------------------------|----------------------|---|---------------------------------------|------------------------|---|--|--------------------------------|
|                      | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(U/I)  | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (U/I)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(U/I)    | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (U/I)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | ΔLS-Mean (SE)<br>(U/I)<br>[95 %-KI];<br>p-Wert <sup>c</sup>        | Hedges' g (SE)<br>[95 %-KI]    |
| Baseline             | 35/35<br>(100,0)                      | 2.150,95<br>(909,42) | /   | 18/18<br>(100,0)                      | 1.945,94<br>(1.003,73) | /   | /  | /                              |
| Woche 2              | 32/35<br>(91,4)                       | 242,22<br>(109,63)   | -1.861,27 (92,36)<br>[-2.047,29; -1.675,25]                             | 17/18<br>(94,4)                       | 1.887,37<br>(1.041,82) | -177,45 (126,83)<br>[-432,91; 78,00]                                    | -1.683,82 (157,82)<br>[-2.001,68; -1.365,96];<br><b>&lt;0,0001</b> | -2,17 (0,39)<br>[-3,03; -1,52] |
| Woche 4              | 33/35<br>(94,3)                       | 150,37<br>(45,72)    | -1.972,35 (98,77)<br>[-2.171,16; -1.773,55]                             | 17/18<br>(94,4)                       | 1.979,32<br>(1.139,30) | -109,47 (137,44)<br>[-386,13; 167,18]                                   | -1.862,88 (170,48)<br>[-2.206,04; -1.519,72];<br><b>&lt;0,0001</b> | -2,39 (0,40)<br>[-3,28; -1,72] |
| Woche 6              | 33/35<br>(94,3)                       | 153,92<br>(45,76)    | -1.900,61 (121,17)<br>[-2.144,38; -1.656,84]                            | 18/18<br>(100,0)                      | 1.861,19<br>(1.330,76) | -178,97 (162,26)<br>[-505,40; 147,46]                                   | -1.721,64 (203,97)<br>[-2.131,97; -1.311,31];<br><b>&lt;0,0001</b> | -2,04 (0,37)<br>[-2,85; -1,41] |
| Woche 8              | 33/35<br>(94,3)                       | 165,05<br>(51,57)    | -1.923,67 (132,76)<br>[-2.190,75; -1.656,59]                            | 18/18<br>(100,0)                      | 1.431,16<br>(1.378,62) | -610,42 (179,10)<br>[-970,71; -250,13]                                  | -1.313,25 (224,29)<br>[-1.764,47; -862,04];<br><b>&lt;0,0001</b>   | -1,48 (0,34)<br>[-2,21; -0,88] |
| Woche 10             | 34/35<br>(97,1)                       | 173,51<br>(43,69)    | -1.914,63 (122,17)<br>[-2.160,28; -1.668,98]                            | 18/18<br>(100,0)                      | 1.151,87<br>(1.292,53) | -894,15 (166,84)<br>[-1.229,61; -558,69]                                | -1.020,47 (208,17)<br>[-1.439,04; -601,91];<br><b>&lt;0,0001</b>   | -1,22 (0,32)<br>[-1,91; -0,64] |
| Woche 12             | 34/35<br>(97,1)                       | 185,14<br>(39,86)    | -1.908,64 (115,99)<br>[-2.141,86; -1.675,43]                            | 18/18<br>(100,0)                      | 1.033,16<br>(1.224,47) | -1.010,55 (158,40)<br>[-1.329,04; -692,07]                              | -898,09 (197,64)<br>[-1.295,47; -500,71];<br><b>&lt;0,0001</b>     | -1,11 (0,32)<br>[-1,78; -0,53] |

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

| PRINCE<br>(APL2-308) | Peg                                   |                     |   | SoC                                   |                        |   | Peg vs. SoC  |                                |
|----------------------|---------------------------------------|---------------------|---|---------------------------------------|------------------------|---|--|--------------------------------|
|                      | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(U/I) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (U/I)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(U/I)    | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (U/I)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | ΔLS-Mean (SE)<br>(U/I)<br>[95 %-KI];<br>p-Wert <sup>c</sup>  | Hedges' g (SE)<br>[95 %-KI]    |
| Woche 14             | 34/35<br>(97,1)                       | 185,67<br>(45,47)   | -1.908,10 (126,68)<br>[-2.162,80; -1.653,40]                            | 18/18<br>(100,0)                      | 1.042,28<br>(1.350,85) | -997,35 (172,99)<br>[-1.345,17; -649,52]                                | -910,75 (215,85)<br>[-1.344,74; -476,76];<br><b>0,0001</b>   | -1,10 (0,32)<br>[-1,77; -0,52] |
| Woche 16             | 34/35<br>(97,1)                       | 190,81<br>(69,51)   | -1.907,88 (125,72)<br>[-2.160,65; -1.655,10]                            | 18/18<br>(100,0)                      | 1.004,72<br>(1.350,40) | -1.030,31 (171,68)<br>[-1.375,50; -685,11]                              | -877,57 (214,21)<br>[-1.308,28; -446,87];<br><b>0,0002</b>   | -1,07 (0,32)<br>[-1,74; -0,50] |
| Woche 18             | 33/35<br>(94,3)                       | 204,11<br>(103,23)  | -1.885,27 (139,76)<br>[-2.166,43; -1.604,12]                            | 18/18<br>(100,0)                      | 1.102,98<br>(1.446,63) | -927,58 (187,17)<br>[-1.304,12; -551,04]                                | -957,69 (235,33)<br>[-1.431,11; -484,27];<br><b>0,0002</b>   | -1,10 (0,32)<br>[-1,78; -0,52] |
| Woche 20             | 34/35<br>(97,1)                       | 181,75<br>(58,96)   | -1.927,90 (188,49)<br>[-2.307,09; -1.548,71]                            | 17/18<br>(94,4)                       | 1.168,77<br>(2.118,27) | -893,88 (265,40)<br>[-1.427,80; -359,96]                                | -1.034,02 (328,10)<br>[-1.694,07; -373,96];<br><b>0,0028</b> | -0,98 (0,32)<br>[-1,66; -0,40] |
| Woche 22             | 33/35<br>(94,3)                       | 187,64<br>(50,99)   | -1.919,51 (87,87)<br>[-2.096,38; -1.742,64]                             | 17/18<br>(94,4)                       | 755,94<br>(857,27)     | -1.330,42 (122,24)<br>[-1.576,48; -1.084,36]                            | -589,09 (151,60)<br>[-894,24; -283,95];<br><b>0,0003</b>     | -0,69 (0,31)<br>[-1,34; -0,11] |
| Woche 24             | 34/35<br>(97,1)                       | 190,93<br>(62,45)   | -1.892,39 (82,65)<br>[-2.058,58; -1.726,21]                             | 18/18<br>(100,0)                      | 691,62<br>(796,82)     | -1.383,07 (112,87)<br>[-1.610,02; -1.156,13]                            | -509,32 (140,83)<br>[-792,48; -226,15];<br><b>0,0007</b>     | -0,67 (0,31)<br>[-1,30; -0,10] |
| Woche 26             | 30/35<br>(85,7)                       | 204,61<br>(90,01)   | -1.959,63 (83,90)<br>[-2.129,20; -1.790,06]                             | 14/18<br>(77,8)                       | 686,40<br>(780,12)     | -1.468,22 (123,31)<br>[-1.717,43; -1.219,01]                            | -491,41 (151,91)<br>[-798,43; -184,40];<br><b>0,0024</b>     | -0,74 (0,34)<br>[-1,46; -0,11] |

a: Anzahl an auswertbaren Studienteilnehmern für die ANCOVA.

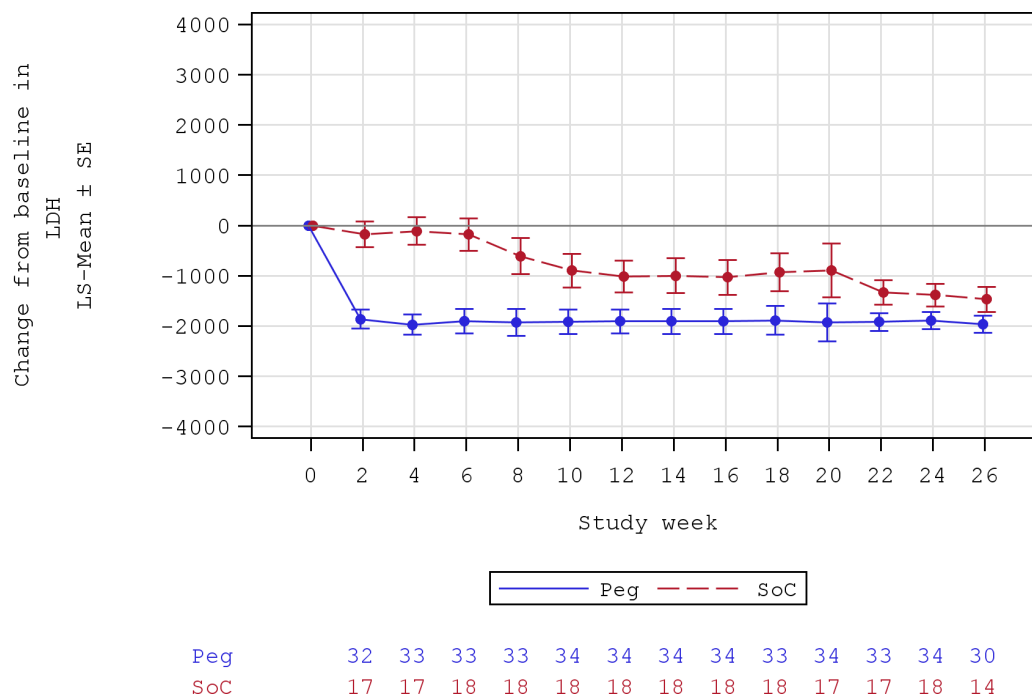
b: Analysepopulation: ITT-Population, unzensurierte Daten.

c: Analyse basiert auf einer ANCOVA. Das Modell enthält feste kategoriale Effekte für die Behandlungsgruppe und Stratifizierungsvariablen (basierend auf der Anzahl an Transfusionen innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening (< 4; ≥ 4)), sowie als Kovariate den Wert zu Baseline.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.





#### Anhang 4-G Abbildung 9: Veränderung des LDH-Wertes von Baseline bis Woche 26

Analysepopulation: ITT-Population, unzensurierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

#### LDH-Wert-Normalisierung

Sowohl bei dem *While on Treatment Approach* (Abschnitt 4.3.1.3.1.1.2) als auch beim *Treatment Policy Approach* wird für die hier vorliegende Responderanalyse der Erhalt einer Transfusion, ein *Escape*, ein Abbruch der Studienmedikation oder der Studie und nach *Lost-to-Follow-Up* vor dem Ende der Woche 26 als Non-Response gewertet. Entsprechend ergibt sich kein Unterschied bei den Ergebnissen der beiden Analyseansätze.

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

**Retikulozytenzahl-assoziierte Endpunkte***Veränderung der Retikulozytenzahl*Anhang 4-G Tabelle 27: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung der Retikulozytenzahl* von Baseline bis Woche 26 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| PRINCE<br>(APL2-308) | Peg                                   |                           |   | SoC                                   |                           |   | Peg vs. SoC   |                                |
|----------------------|---------------------------------------|---------------------------|---|---------------------------------------|---------------------------|---|---|--------------------------------|
|                      | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(Zellen/μl) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (Zellen/μl)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(Zellen/μl) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (Zellen/μl)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | ΔLS-Mean (SE)<br>(Zellen/μl)<br>[95 %-KI];<br>p-Wert <sup>c</sup> | Hedges' g (SE)<br>[95 %-KI]    |
| Baseline             | 35/35<br>(100,0)                      | 230,19<br>(80,98)         | /   | 18/18<br>(100,0)                      | 180,28<br>(109,05)        | /   | /   | /                              |
| Woche 2              | 31/35<br>(88,6)                       | 87,42<br>(36,14)          | -133,66 (10,20)<br>[-154,23; -113,08]   | 16/18<br>(88,9)                       | 174,38<br>(115,64)        | -30,28 (14,40)<br>[-59,33; -1,23]   | -103,38 (17,92)<br>[-139,52; -67,24];<br><b>&lt;0,0001</b>        | -1,70 (0,37)<br>[-2,50; -1,07] |
| Woche 4              | 29/35<br>(82,9)                       | 67,24<br>(30,22)          | -151,90 (10,77)<br>[-173,68; -130,13]   | 14/18<br>(77,8)                       | 193,57<br>(123,45)        | -11,09 (15,60)<br>[-42,64; 20,47]   | -140,82 (19,17)<br>[-179,60; -102,04];<br><b>&lt;0,0001</b>       | -2,05 (0,41)<br>[-2,97; -1,36] |
| Woche 6              | 27/35<br>(77,1)                       | 71,48<br>(26,12)          | -144,96 (12,12)<br>[-169,50; -120,42]   | 15/18<br>(83,3)                       | 178,00<br>(124,51)        | -18,72 (16,32)<br>[-51,76; 14,32]   | -126,24 (20,70)<br>[-168,14; -84,34];<br><b>&lt;0,0001</b>        | -1,88 (0,40)<br>[-2,76; -1,20] |
| Woche 8              | 23/35<br>(65,7)                       | 77,39<br>(32,08)          | -149,44 (14,53)<br>[-179,00; -119,88]   | 14/18<br>(77,8)                       | 175,71<br>(135,23)        | -25,99 (18,82)<br>[-64,27; 12,30]   | -123,45 (24,52)<br>[-173,34; -73,57];<br><b>&lt;0,0001</b>        | -1,90 (0,42)<br>[-2,85; -1,19] |
| Woche 10             | 22/35<br>(62,9)                       | 86,82<br>(32,42)          | -139,77 (14,70)<br>[-169,64; -109,91]   | 16/18<br>(88,9)                       | 142,50<br>(117,84)        | -64,59 (17,22)<br>[-99,58; -29,60]  | -75,18 (23,48)<br>[-122,89; -27,47];<br><b>0,0030</b>             | -1,35 (0,38)<br>[-2,17; -0,69] |
| Woche 12             | 23/35<br>(65,7)                       | 106,52<br>(27,57)         | -124,01 (12,64)<br>[-149,70; -98,32]  | 15/18<br>(83,3)                       | 140,67<br>(107,47)        | -72,26 (15,69)<br>[-104,15; -40,38]   | -51,75 (20,74)<br>[-93,90; -9,59];<br><b>0,0176</b>               | -1,09 (0,37)<br>[-1,88; -0,43] |

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

| PRINCE<br>(APL2-308) | Peg                                   |                           |   | SoC                                   |                           |   | Peg vs. SoC   |                                |
|----------------------|---------------------------------------|---------------------------|---|---------------------------------------|---------------------------|---|---|--------------------------------|
|                      | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(Zellen/µl) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (Zellen/µl)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(Zellen/µl) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (Zellen/µl)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | ΔLS-Mean (SE)<br>(Zellen/µl)<br>[95 %-KI];<br>p-Wert <sup>c</sup> | Hedges' g (SE)<br>[95 %-KI]    |
| Woche 14             | 23/35<br>(65,7)                       | 107,39<br>(31,22)         | -125,10 (14,15)<br>[-153,85; -96,35]  | 15/18<br>(83,3)                       | 152,67<br>(127,92)        | -46,41 (17,54)<br>[-82,06; -10,77]  | -78,69 (23,30)<br>[-126,04; -31,34];<br><b>0,0018</b>             | -1,45 (0,39)<br>[-2,29; -0,78] |
| Woche 16             | 25/35<br>(71,4)                       | 101,20<br>(33,83)         | -128,61 (12,73)<br>[-154,44; -102,77]   | 14/18<br>(77,8)                       | 153,57<br>(132,24)        | -40,53 (16,94)<br>[-74,92; -6,13]   | -88,08 (21,85)<br>[-132,43; -43,73];<br><b>0,0003</b>             | -1,65 (0,40)<br>[-2,53; -0,96] |
| Woche 18             | 28/35<br>(80,0)                       | 90,36<br>(27,95)          | -126,72 (11,91)<br>[-150,78; -102,65]   | 16/18<br>(88,9)                       | 152,50<br>(125,83)        | -42,52 (15,81)<br>[-74,48; -10,56]  | -84,20 (20,05)<br>[-124,72; -43,67];<br><b>0,0001</b>             | -1,35 (0,36)<br>[-2,13; -0,72] |
| Woche 20             | 27/35<br>(77,1)                       | 85,56<br>(27,78)          | -137,00 (9,45)<br>[-156,13; -117,86]  | 15/18<br>(83,3)                       | 125,33<br>(98,62)         | -79,56 (12,76)<br>[-105,40; -53,73]   | -57,44 (16,11)<br>[-90,05; -24,82];<br><b>0,0010</b>              | -1,14 (0,36)<br>[-1,90; -0,50] |
| Woche 22             | 28/35<br>(80,0)                       | 85,00<br>(30,49)          | -131,24 (7,58)<br>[-146,57; -115,91]  | 15/18<br>(83,3)                       | 118,00<br>(63,49)         | -90,41 (10,42)<br>[-111,49; -69,33]   | -40,83 (13,03)<br>[-67,19; -14,47];<br><b>0,0033</b>              | -0,86 (0,34)<br>[-1,59; -0,24] |
| Woche 24             | 30/35<br>(85,7)                       | 89,00<br>(31,11)          | -125,58 (7,76)<br>[-141,26; -109,91]  | 14/18<br>(77,8)                       | 115,00<br>(63,46)         | -93,14 (11,44)<br>[-116,26; -70,01]   | -32,45 (14,04)<br>[-60,81; -4,08];<br><b>0,0260</b>               | -0,81 (0,34)<br>[-1,53; -0,18] |
| Woche 26             | 26/35<br>(74,3)                       | 101,15<br>(30,77)         | -130,01 (8,43)<br>[-147,16; -112,86]  | 11/18<br>(61,1)                       | 124,55<br>(71,47)         | -98,99 (13,13)<br>[-125,71; -72,27]   | -31,03 (15,99)<br>[-63,56; 1,51];<br>0,0609                       | -0,98 (0,39)<br>[-1,82; -0,28] |

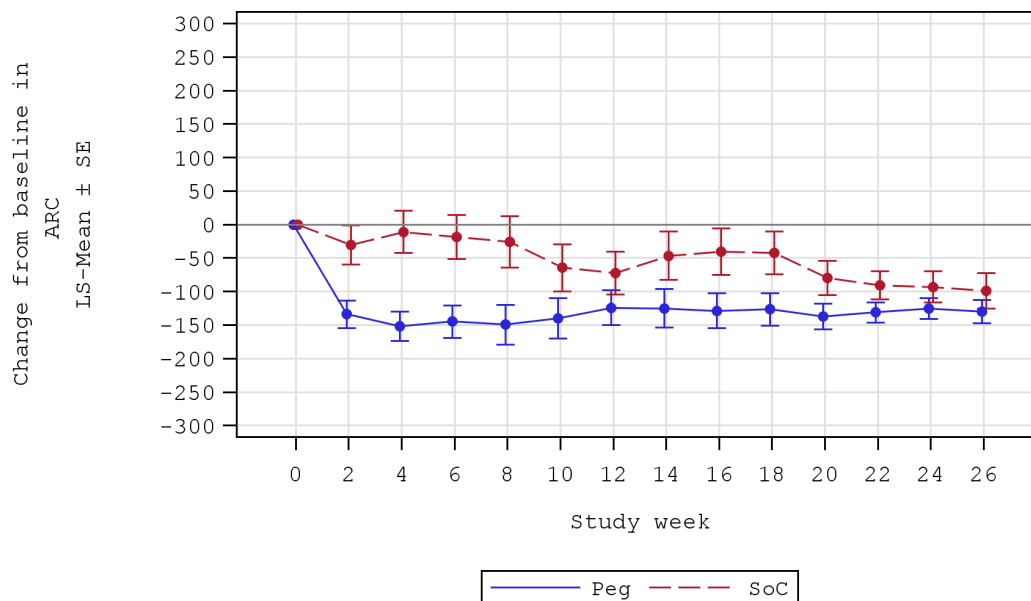
a: Anzahl an auswertbaren Studienteilnehmern für die ANCOVA.

b: Analysepopulation: ITT-Population, unzensurierte Daten.

c: Analyse basiert auf einer ANCOVA. Das Modell enthält feste kategoriale Effekte für die Behandlungsgruppe und Stratifizierungsvariablen (basierend auf der Anzahl an Transfusionen innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening (< 4; ≥ 4)), sowie als Kovariate den Wert zu Baseline.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



|     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Peg | 31 | 29 | 27 | 23 | 22 | 23 | 23 | 25 | 28 | 27 | 28 | 30 | 26 |
| SoC | 16 | 14 | 15 | 14 | 16 | 15 | 15 | 14 | 16 | 15 | 15 | 14 | 11 |

Anhang 4-G Abbildung 10: *Veränderung der Retikulozytenzahl* von Baseline bis Woche 26

Analysepopulation: ITT-Population, unzensurierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

### *Retikulozytenzahl-Normalisierung*

Sowohl bei dem *While on Treatment Approach* (Abschnitt 4.3.1.3.1.1.3) als auch beim *Treatment Policy Approach* wird für die hier vorliegende Responderanalyse der Erhalt einer Transfusion, ein *Escape*, ein Abbruch der Studienmedikation oder der Studie und nach *Lost-to-Follow-Up* vor dem Ende der Woche 26 als Non-Response gewertet. Entsprechend ergibt sich kein Unterschied bei den Ergebnissen der beiden Analyseansätze.

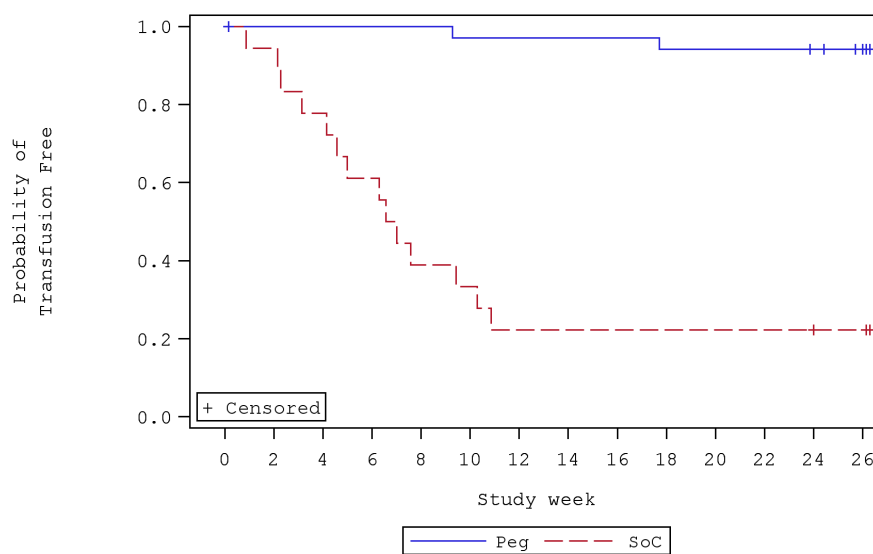
### Transfusionsfreiheit

#### Zeit bis zur ersten Transfusion

Anhang 4-G Tabelle 28: Ergebnisse für den Endpunkt *Zeit bis zur ersten Transfusion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| PRINCE<br>(APL2-308) | Peg<br>(N <sup>a</sup> = 35) |                                  | SoC<br>(N <sup>a</sup> = 18) |                                  | Peg vs. SoC                             |
|----------------------|------------------------------|----------------------------------|------------------------------|----------------------------------|---|
|                      | n <sup>b</sup><br>(%)        | Median<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | n <sup>b</sup><br>(%)        | Median<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | HR [95 %-KI];<br>p-Wert <sup>d</sup>    |
| Erste Transfusion    | 2<br>(5,7)                   | NE<br>[NE; NE]                   | 14<br>(77,8)                 | 6,79<br>[4,14; 10,29]            | 0,03 [0,01; 0,13];<br><b>&lt;0,0001</b> |

a: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten.  
 b: Anzahl der Patienten mit Ereignissen.  
 c: 95 %-KI nach Brookmeyer-Crowley.  
 d: Analyse basiert auf einem stratifizierten Cox Proportional Modell. Das Modell ist stratifiziert nach Behandlungsgruppe und Stratifizierungsvariablen (basierend auf der Anzahl an Transfusionen innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening (< 4; ≥ 4)).  
 Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].  
 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



|     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Peg | 35 | 34 | 34 | 34 | 34 | 33 | 33 | 33 | 33 | 32 | 32 | 32 | 31 | 26 |
| SoC | 18 | 17 | 14 | 11 | 7  | 6  | 4  | 4  | 4  | 4  | 4  | 4  | 4  | 3  |

Anhang 4-G Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für die *Zeit bis zur ersten Transfusion*

Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

*Transfusionsvermeidung*

Sowohl bei dem *While on Treatment Approach* (Abschnitt 4.3.1.3.1.1.4) als auch beim *Treatment Policy Approach* wird für die hier vorliegende Responderanalyse der Erhalt einer Transfusion, ein *Escape*, ein Abbruch der Studienmedikation oder der Studie und nach *Lost-to-Follow-Up* vor dem Ende der Woche 26 als Non-Response gewertet. Entsprechend ergibt sich kein Unterschied bei den Ergebnissen der beiden Analyseansätze.

*Anteil der Patienten mit einer Transfusion oder Verringerung des Hb-Wertes um  $\geq 2$  g/dl*

Sowohl bei dem *While on Treatment Approach* (Abschnitt 4.3.1.3.1.1.4) als auch beim *Treatment Policy Approach* wird für die hier vorliegende Responderanalyse der Erhalt einer Transfusion, ein *Escape*, ein Abbruch der Studienmedikation oder der Studie und nach *Lost-to-Follow-Up* vor dem Ende der Woche 26 als Non-Response gewertet. Entsprechend ergibt sich kein Unterschied bei den Ergebnissen der beiden Analyseansätze.

***FACIT-Fatigue-Skala****Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores*

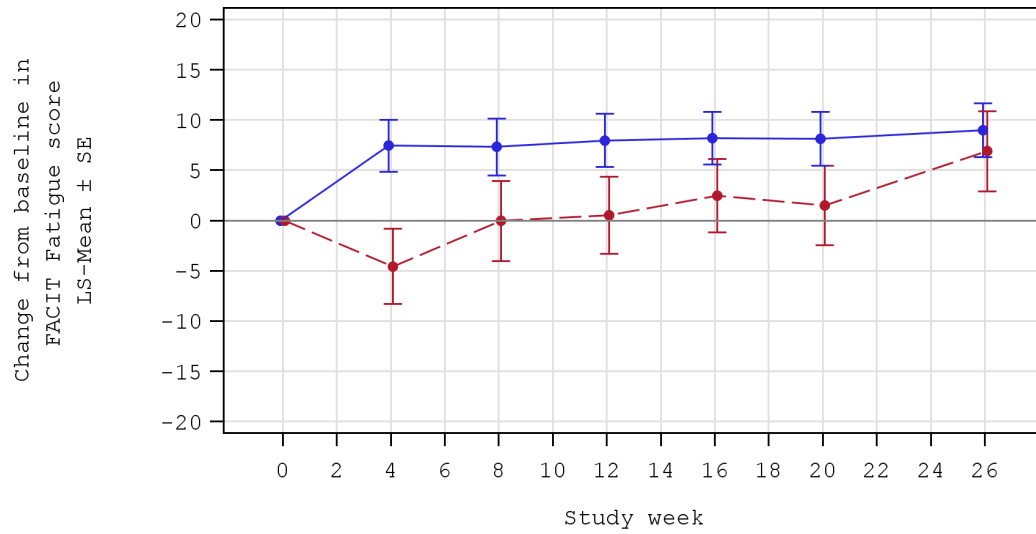
Anhang 4-G Tabelle 29: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores* von Baseline bis Woche 26 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| PRINCE<br>(APL2-308) | Peg                                   |                        |  | SoC                                   |                        |  | Peg vs. SoC  |                              |
|----------------------|---------------------------------------|------------------------|--|---------------------------------------|------------------------|--|--|------------------------------|
|                      | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(Punkte) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (Punkte)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(Punkte) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (Punkte)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | ΔLS-Mean (SE)<br>(Punkte)<br>[95 %-KI];<br>p-Wert <sup>c</sup> | Hedges' g (SE)<br>[95 %-KI]  |
| Baseline             | 35/35<br>(100,0)                      | 36,34<br>(10,66)       | /  | 16/18<br>(88,9)                       | 37,13<br>(9,32)        | /  | /  | /                            |
| Woche 4              | 31/35<br>(88,6)                       | 44,32<br>(6,36)        | 7,44 (1,28)<br>[4,86; 10,01]   | 15/18<br>(83,3)                       | 33,65<br>(11,48)       | -4,57 (1,85)<br>[-8,31; -0,83]   | 12,01 (2,28)<br>[7,42; 16,60];<br><b>&lt;0,0001</b>            | 1,40 (0,36)<br>[0,76; 2,17]  |
| Woche 8              | 29/35<br>(82,9)                       | 44,24<br>(7,81)        | 7,33 (1,40)<br>[4,49; 10,16]   | 15/18<br>(83,3)                       | 37,63<br>(9,70)        | -0,03 (1,97)<br>[-4,01; 3,95]  | 7,35 (2,45)<br>[2,40; 12,31];<br><b>0,0046</b>                 | 0,78 (0,34)<br>[0,16; 1,49]  |
| Woche 12             | 31/35<br>(88,6)                       | 44,87<br>(7,54)        | 7,97 (1,32)<br>[5,31; 10,63]   | 15/18<br>(83,3)                       | 38,38<br>(10,24)       | 0,52 (1,91)<br>[-3,34; 4,38]   | 7,45 (2,35)<br>[2,70; 12,19];<br><b>0,0029</b>                 | 0,78 (0,33)<br>[0,17; 1,48]  |
| Woche 16             | 30/35<br>(85,7)                       | 45,03<br>(7,26)        | 8,18 (1,30)<br>[5,55; 10,81]   | 16/18<br>(88,9)                       | 40,00<br>(9,51)        | 2,47 (1,79)<br>[-1,15; 6,10]   | 5,71 (2,24)<br>[1,19; 10,22];<br><b>0,0144</b>                 | 0,67 (0,33)<br>[0,06; 1,34]  |
| Woche 20             | 32/35<br>(91,4)                       | 44,66<br>(8,11)        | 8,15 (1,33)<br>[5,47; 10,83]   | 15/18<br>(83,3)                       | 39,12<br>(8,75)        | 1,50 (1,97)<br>[-2,47; 5,46]   | 6,65 (2,40)<br>[1,82; 11,48];<br><b>0,0081</b>                 | 0,74 (0,33)<br>[0,12; 1,42]  |
| Woche 26             | 28/35<br>(80,0)                       | 45,29<br>(7,26)        | 8,99 (1,32)<br>[6,32; 11,66]   | 13/18<br>(72,2)                       | 44,29<br>(7,99)        | 6,89 (1,97)<br>[2,90; 10,88]   | 2,11 (2,40)<br>[-2,76; 6,97];<br>0,3864                        | 0,39 (0,35)<br>[-0,27; 1,10] |

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

| PRINCE<br>(APL2-308)  | Peg                                   |                        |  | SoC                                   |                        |  | Peg vs. SoC  |                             |
|---|---------------------------------------|------------------------|--|---------------------------------------|------------------------|--|--|-----------------------------|
|   | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(Punkte) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (Punkte)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(Punkte) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (Punkte)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | ΔLS-Mean (SE)<br>(Punkte)<br>[95 %-KI];<br>p-Wert <sup>c</sup> | Hedges' g (SE)<br>[95 %-KI] |
| <p>a: Anzahl an auswertbaren Studienteilnehmern für die ANCOVA.<br/>                     b: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten.<br/>                     c: Analyse basiert auf einer ANCOVA. Das Modell enthält feste kategoriale Effekte für die Behandlungsgruppe und Stratifizierungsvariablen (basierend auf der Anzahl an Transfusionen innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening (&lt; 4; ≥ 4)), sowie als Kovariate den Wert zu Baseline.<br/>                     Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].<br/>                     Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |                                       |                        |  |                                       |                        |  |  |                             |





|     | Week 4 | Week 8 | Week 12 | Week 16 | Week 20 | Week 26 |
|-----|--------|--------|---------|---------|---------|---------|
| Peg | 31     | 29     | 31      | 30      | 32      | 28      |
| SoC | 15     | 15     | 15      | 16      | 15      | 13      |

Anhang 4-G Abbildung 12: *Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores* von Baseline bis Woche 26

Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

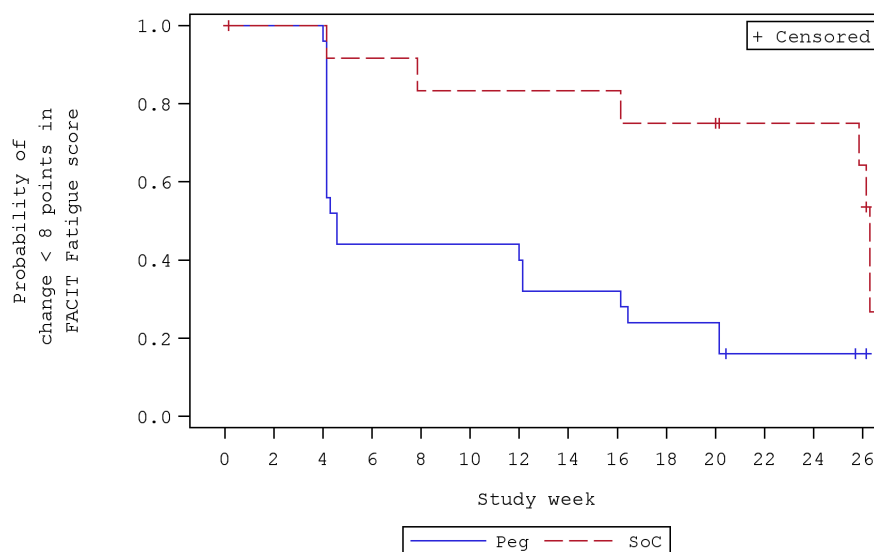
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

*Zeit bis zur Verbesserung des FACIT-Fatigue-Scores um eine MCID von  $\geq 8$  Punkten*

Anhang 4-G Tabelle 30: Ergebnisse für den Endpunkt *Zeit bis zur Verbesserung des FACIT-Fatigue-Scores um  $\geq 15$  % der Skalenspannweite ( $\geq 8$  Punkte)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| PRINCE<br>(APL2-308)                                     | Peg<br>(N <sup>a</sup> = 35) |                                  | SoC<br>(N <sup>a</sup> = 18) |                                  | Peg vs. SoC<br><br>HR [95 %-KI];<br>p-Wert <sup>d</sup> |
|--|------------------------------|----------------------------------|------------------------------|----------------------------------|---|
|  | n <sup>b</sup><br>(%)        | Median<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | n <sup>b</sup><br>(%)        | Median<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> |   |
| Verbesserung des FACIT-Fatigue-Scores um $\geq 8$ Punkte | 21<br>(60,0)                 | 4,57<br>[4,14; 16,14]            | 6<br>(33,3)                  | 26,29<br>[7,86; NE]              | 3,83 [1,39; 10,55];<br><b>0,0094</b>                    |

a: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten.  
 b: Anzahl der Patienten mit Ereignissen.  
 c: 95 %-KI nach Brookmeyer-Crowley.  
 d: Analyse basiert auf einem stratifizierten Cox Proportional Modell. Das Modell ist stratifiziert nach Behandlungsgruppe und Stratifizierungsvariablen (basierend auf der Anzahl an Transfusionen innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening (< 4;  $\geq 4$ )).  
 Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].  
 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



|     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |
|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|---|
| Peg | 35 | 25 | 25 | 11 | 11 | 11 | 11 | 8  | 8  | 6 | 6 | 3 | 3 | 2 |
| SoC | 18 | 12 | 12 | 11 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 9 | 9 | 7 | 7 | 6 |

Anhang 4-G Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für die *Zeit bis zur Verbesserung des FACIT-Fatigue-Scores um eine MCID  $\geq 8$  Punkte*

Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

*Zeit bis zur Verschlechterung des FACIT-Fatigue-Scores um eine MCID von  $\geq 8$  Punkten*

Anhang 4-G Tabelle 31: Ergebnisse für den Endpunkt *Zeit bis zur Verschlechterung des FACIT-Fatigue-Scores um  $\geq 15\%$  der Skalenspannweite ( $\geq 8$  Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel*

| PRINCE<br>(APL2-308)   | Peg<br>(N <sup>a</sup> = 35) |                                  | SoC<br>(N <sup>a</sup> = 18) |                                  | Peg vs. SoC                          |
|--|------------------------------|----------------------------------|------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|
|  | n <sup>b</sup><br>(%)        | Median<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | n <sup>b</sup><br>(%)        | Median<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | HR [95 %-KI];<br>p-Wert <sup>d</sup> |
| Verschlechterung des FACIT-Fatigue-Scores um $\geq 8$ Punkte | 6<br>(17,1)                  | NE<br>[NE; NE]                   | 9<br>(50,0)                  | 14,36<br>[4,14; NE]              | 0,19 [0,07; 0,56];<br><b>0,0025</b>  |

a: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten.

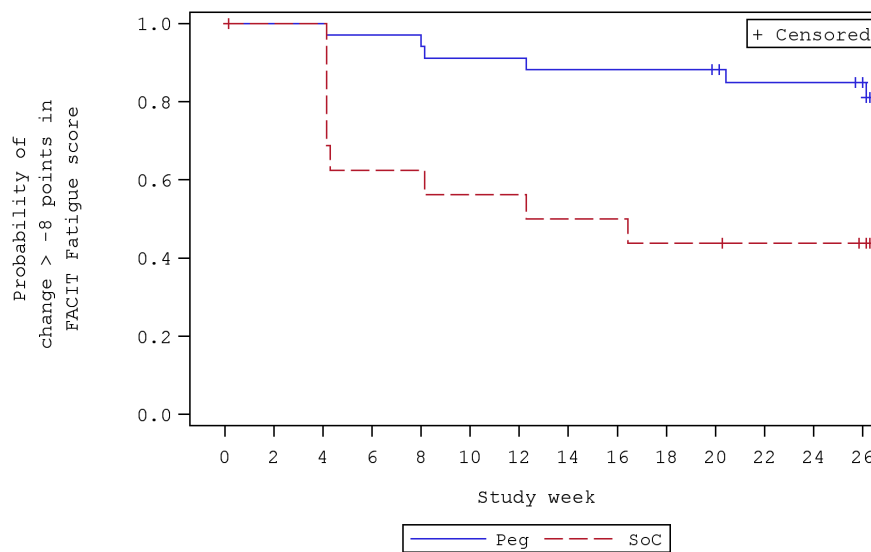
b: Anzahl der Patienten mit Ereignissen.

c: 95 %-KI nach Brookmeyer-Crowley.

d: Analyse basiert auf einem stratifizierten Cox Proportional Modell. Das Modell ist stratifiziert nach Behandlungsgruppe und Stratifizierungsvariablen (basierend auf der Anzahl an Transfusionen innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening (< 4;  $\geq 4$ )).

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



|     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Peg | 35 | 34 | 34 | 33 | 33 | 31 | 31 | 30 | 30 | 30 | 29 | 26 | 26 | 24 |
| SoC | 18 | 16 | 16 | 10 | 10 | 9  | 9  | 8  | 8  | 7  | 7  | 6  | 6  | 4  |

Anhang 4-G Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für die *Zeit bis zur Verschlechterung des FACIT-Fatigue-Scores um eine MCID  $\geq 8$  Punkte*

Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

**EORTC QLQ-C30 Symptomskalen**

*Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores*

Anhang 4-G Tabelle 32: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores* von Baseline bis Woche 26 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| PRINCE<br>(APL2-308) | Peg                                   |                        |  | SoC                                   |                        |  | Peg vs. SoC  |                              |
|----------------------|---------------------------------------|------------------------|--|---------------------------------------|------------------------|--|--|------------------------------|
|                      | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(Punkte) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (Punkte)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(Punkte) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (Punkte)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | ΔLS-Mean (SE)<br>(Punkte)<br>[95 %-KI];<br>p-Wert <sup>c</sup> | Hedges' g (SE)<br>[95 %-KI]  |
| <b>Schmerz</b>       |                                       |                        |  |                                       |                        |  |  |                              |
| Baseline             | 35/35<br>(100,0)                      | 15,24<br>(23,70)       | /  | 16/18<br>(88,9)                       | 23,96<br>(25,80)       | /  | /  | /                            |
| Woche 4              | 31/35<br>(88,6)                       | 15,05<br>(19,89)       | 1,05 (3,53)<br>[-6,08; 8,18]   | 15/18<br>(83,3)                       | 17,65<br>(23,18)       | -1,06 (5,19)<br>[-11,54; 9,42]   | 2,11 (6,45)<br>[-10,91; 15,13];<br>0,7453                      | 0,23 (0,32)<br>[-0,40; 0,87] |
| Woche 8              | 29/35<br>(82,9)                       | 13,22<br>(19,10)       | -1,22 (3,33)<br>[-7,96; 5,51]  | 15/18<br>(83,3)                       | 15,63<br>(18,73)       | -3,19 (4,73)<br>[-12,75; 6,38]   | 1,96 (5,96)<br>[-10,07; 14,00];<br>0,7433                      | 0,32 (0,33)<br>[-0,31; 0,98] |
| Woche 12             | 31/35<br>(88,6)                       | 12,90<br>(19,58)       | -2,61 (3,76)<br>[-10,19; 4,98]   | 15/18<br>(83,3)                       | 20,83<br>(23,96)       | 4,28 (5,53)<br>[-6,87; 15,43]  | -6,89 (6,87)<br>[-20,74; 6,97];<br>0,3217                      | 0,04 (0,32)<br>[-0,59; 0,68] |
| Woche 16             | 30/35<br>(85,7)                       | 15,56<br>(20,50)       | -0,41 (4,30)<br>[-9,08; 8,27]  | 16/18<br>(88,9)                       | 17,65<br>(26,00)       | 0,77 (5,99)<br>[-11,32; 12,85]   | -1,17 (7,56)<br>[-16,44; 14,09];<br>0,8774                     | 0,26 (0,32)<br>[-0,35; 0,90] |
| Woche 20             | 32/35<br>(91,4)                       | 14,06<br>(23,23)       | -0,65 (4,07)<br>[-8,85; 7,55]  | 15/18<br>(83,3)                       | 18,63<br>(26,27)       | 0,07 (6,10)<br>[-12,24; 12,38]   | -0,72 (7,51)<br>[-15,87; 14,43];<br>0,9241                     | 0,11 (0,32)<br>[-0,52; 0,74] |
| Woche 26             | 27/35<br>(77,1)                       | 16,05<br>(20,40)       | 1,62 (3,45)<br>[-5,38; 8,63]   | 12/18<br>(66,7)                       | 7,69<br>(11,00)        | -10,33 (5,44)<br>[-21,38; 0,72]  | 11,95 (6,58)<br>[-1,41; 25,32];<br>0,0779                      | 0,54 (0,36)<br>[-0,14; 1,29] |

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

| PRINCE<br>(APL2-308) | Peg                                   |                        |  | SoC                                   |                        |  | Peg vs. SoC  |                                |
|----------------------|---------------------------------------|------------------------|--|---------------------------------------|------------------------|--|--|--------------------------------|
|                      | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(Punkte) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (Punkte)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(Punkte) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (Punkte)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | ΔLS-Mean (SE)<br>(Punkte)<br>[95 %-KI];<br>p-Wert <sup>c</sup> | Hedges' g (SE)<br>[95 %-KI]    |
| <i>Fatigue</i>       |                                       |                        |  |                                       |                        |  |  |                                |
| Baseline             | 35/35<br>(100,0)                      | 38,10<br>(22,43)       | /  | 16/18<br>(88,9)                       | 38,19<br>(21,07)       | /  | /  | /                              |
| Woche 4              | 31/35<br>(88,6)                       | 21,86<br>(14,48)       | -15,53 (2,99)<br>[-21,56; -9,50]   | 15/18<br>(83,3)                       | 37,25<br>(23,22)       | 3,21 (4,34)<br>[-5,55; 11,96]  | -18,74 (5,33)<br>[-29,50; -7,98];<br><b>0,0011</b>             | -0,84 (0,34)<br>[-1,54; -0,22] |
| Woche 8              | 29/35<br>(82,9)                       | 18,77<br>(16,83)       | -19,06 (3,48)<br>[-26,10; -12,02]  | 15/18<br>(83,3)                       | 35,42<br>(25,41)       | -0,19 (4,89)<br>[-10,07; 9,69]   | -18,87 (6,08)<br>[-31,16; -6,58];<br><b>0,0035</b>             | -0,84 (0,34)<br>[-1,56; -0,22] |
| Woche 12             | 31/35<br>(88,6)                       | 20,79<br>(16,16)       | -16,53 (3,02)<br>[-22,62; -10,43]  | 15/18<br>(83,3)                       | 33,33<br>(19,03)       | -1,40 (4,38)<br>[-10,24; 7,45]   | -15,13 (5,39)<br>[-26,01; -4,26];<br><b>0,0075</b>             | -0,53 (0,33)<br>[-1,20; 0,08]  |
| Woche 16             | 30/35<br>(85,7)                       | 17,78<br>(20,13)       | -19,94 (3,91)<br>[-27,82; -12,05]  | 16/18<br>(88,9)                       | 30,07<br>(24,77)       | -6,37 (5,38)<br>[-17,22; 4,49]   | -13,57 (6,70)<br>[-27,09; -0,05];<br><b>0,0492</b>             | -0,53 (0,32)<br>[-1,19; 0,08]  |
| Woche 20             | 32/35<br>(91,4)                       | 18,06<br>(18,88)       | -20,07 (3,64)<br>[-27,41; -12,72]  | 15/18<br>(83,3)                       | 28,10<br>(24,25)       | -5,92 (5,39)<br>[-16,79; 4,94]   | -14,15 (6,56)<br>[-27,38; -0,91];<br><b>0,0367</b>             | -0,51 (0,32)<br>[-1,17; 0,11]  |
| Woche 26             | 27/35<br>(77,1)                       | 17,28<br>(16,69)       | -20,15 (3,29)<br>[-26,84; -13,47]  | 12/18<br>(66,7)                       | 15,38<br>(17,30)       | -20,50 (5,12)<br>[-30,89; -10,11]  | 0,35 (6,16)<br>[-12,16; 12,86];<br>0,9551                      | -0,10 (0,36)<br>[-0,81; 0,60]  |

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

| PRINCE<br>(APL2-308)          | Peg                                   |                        |  | SoC                                   |                        |  | Peg vs. SoC  |                                |
|-------------------------------|---------------------------------------|------------------------|--|---------------------------------------|------------------------|--|--|--------------------------------|
|                               | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(Punkte) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (Punkte)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(Punkte) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (Punkte)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | ΔLS-Mean (SE)<br>(Punkte)<br>[95 %-KI];<br>p-Wert <sup>c</sup> | Hedges' g (SE)<br>[95 %-KI]    |
| <b>Übelkeit und Erbrechen</b> |                                       |                        |  |                                       |                        |  |  |                                |
| Baseline                      | 35/35<br>(100,0)                      | 6,19<br>(13,46)        | /  | 16/18<br>(88,9)                       | 2,08<br>(8,33)         | /  | /  | /                              |
| Woche 4                       | 31/35<br>(88,6)                       | 1,61<br>(5,01)         | -3,50 (1,59)<br>[-6,71; -0,29]   | 15/18<br>(83,3)                       | 6,86<br>(13,25)        | 2,78 (2,31)<br>[-1,89; 7,45]   | -6,28 (2,85)<br>[-12,03; -0,53];<br><b>0,0331</b>              | -0,75 (0,33)<br>[-1,44; -0,13] |
| Woche 8                       | 29/35<br>(82,9)                       | 1,72<br>(5,17)         | -3,65 (1,27)<br>[-6,21; -1,09]   | 15/18<br>(83,3)                       | 5,21<br>(10,03)        | 0,38 (1,78)<br>[-3,22; 3,99]   | -4,03 (2,22)<br>[-8,52; 0,46];<br>0,0773                       | -0,68 (0,34)<br>[-1,38; -0,06] |
| Woche 12                      | 31/35<br>(88,6)                       | 3,76<br>(12,70)        | -1,97 (1,75)<br>[-5,50; 1,56]  | 15/18<br>(83,3)                       | 3,13<br>(9,07)         | -0,37 (2,55)<br>[-5,51; 4,77]  | -1,60 (3,14)<br>[-7,92; 4,73];<br>0,6136                       | -0,34 (0,32)<br>[-1,00; 0,28]  |
| Woche 16                      | 30/35<br>(85,7)                       | 3,33<br>(10,17)        | -2,04 (1,63)<br>[-5,34; 1,25]  | 16/18<br>(88,9)                       | 2,94<br>(8,81)         | -1,38 (2,25)<br>[-5,93; 3,17]  | -0,66 (2,82)<br>[-6,34; 5,02];<br>0,8153                       | -0,35 (0,32)<br>[-1,00; 0,26]  |
| Woche 20                      | 32/35<br>(91,4)                       | 4,69<br>(13,54)        | 0,15 (2,25)<br>[-4,39; 4,69]   | 15/18<br>(83,3)                       | 2,94<br>(8,81)         | -1,49 (3,33)<br>[-8,21; 5,24]  | 1,63 (4,07)<br>[-6,57; 9,84];<br>0,6897                        | -0,12 (0,32)<br>[-0,76; 0,50]  |
| Woche 26                      | 27/35<br>(77,1)                       | 4,32<br>(11,87)        | -0,96 (1,92)<br>[-4,85; 2,93]  | 12/18<br>(66,7)                       | 0,00<br>(0,00)         | -4,89 (2,98)<br>[-10,94; 1,16]   | 3,93 (3,59)<br>[-3,35; 11,22];<br>0,2806                       | 0,06 (0,36)<br>[-0,64; 0,77]   |

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

| PRINCE<br>(APL2-308) | Peg                                   |                        |  | SoC                                   |                        |  | Peg vs. SoC  |                               |
|----------------------|---------------------------------------|------------------------|--|---------------------------------------|------------------------|--|--|-------------------------------|
|                      | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(Punkte) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (Punkte)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(Punkte) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (Punkte)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | ΔLS-Mean (SE)<br>(Punkte)<br>[95 %-KI];<br>p-Wert <sup>c</sup> | Hedges' g (SE)<br>[95 %-KI]   |
| <i>Dyspnoe</i>       |                                       |                        |  |                                       |                        |  |  |                               |
| Baseline             | 35/35<br>(100,0)                      | 17,14<br>(21,95)       | /  | 16/18<br>(88,9)                       | 22,92<br>(15,96)       | /  | /  | /                             |
| Woche 4              | 31/35<br>(88,6)                       | 6,45<br>(15,91)        | -10,63 (3,59)<br>[-17,88; -3,39]   | 15/18<br>(83,3)                       | 25,49<br>(27,71)       | 6,42 (5,24)<br>[-4,14; 16,99]  | -17,06 (6,46)<br>[-30,10; -4,02];<br><b>0,0116</b>             | -0,62 (0,33)<br>[-1,29; 0,00] |
| Woche 8              | 29/35<br>(82,9)                       | 11,49<br>(22,32)       | -5,18 (4,07)<br>[-13,41; 3,06]   | 15/18<br>(83,3)                       | 22,92<br>(23,47)       | 5,56 (5,75)<br>[-6,06; 17,19]  | -10,74 (7,20)<br>[-25,29; 3,81];<br>0,1437                     | -0,23 (0,33)<br>[-0,89; 0,40] |
| Woche 12             | 31/35<br>(88,6)                       | 8,60<br>(17,14)        | -8,44 (3,42)<br>[-15,35; -1,53]  | 15/18<br>(83,3)                       | 18,75<br>(24,25)       | 1,89 (5,00)<br>[-8,20; 11,99]  | -10,33 (6,19)<br>[-22,82; 2,15];<br>0,1022                     | -0,19 (0,32)<br>[-0,83; 0,44] |
| Woche 16             | 30/35<br>(85,7)                       | 11,11<br>(22,03)       | -7,27 (3,58)<br>[-14,50; -0,04]  | 16/18<br>(88,9)                       | 11,76<br>(16,42)       | -7,20 (4,96)<br>[-17,20; 2,80]   | -0,07 (6,21)<br>[-12,59; 12,46];<br>0,9911                     | 0,20 (0,32)<br>[-0,41; 0,84]  |
| Woche 20             | 32/35<br>(91,4)                       | 11,46<br>(21,77)       | -7,18 (3,50)<br>[-14,24; -0,12]  | 15/18<br>(83,3)                       | 17,65<br>(20,81)       | -0,15 (5,20)<br>[-10,63; 10,32]  | -7,03 (6,35)<br>[-19,82; 5,77];<br>0,2742                      | -0,18 (0,32)<br>[-0,82; 0,44] |
| Woche 26             | 27/35<br>(77,1)                       | 8,64<br>(17,52)        | -10,04 (3,66)<br>[-17,47; -2,61]   | 12/18<br>(66,7)                       | 15,38<br>(22,01)       | -1,90 (5,74)<br>[-13,54; 9,74]   | -8,14 (6,92)<br>[-22,20; 5,92];<br>0,2478                      | -0,13 (0,36)<br>[-0,84; 0,57] |

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

| PRINCE<br>(APL2-308) | Peg                                   |                        |  | SoC                                   |                        |  | Peg vs. SoC  |                               |
|----------------------|---------------------------------------|------------------------|--|---------------------------------------|------------------------|--|--|-------------------------------|
|                      | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(Punkte) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (Punkte)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(Punkte) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (Punkte)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | ΔLS-Mean (SE)<br>(Punkte)<br>[95 %-KI];<br>p-Wert <sup>c</sup> | Hedges' g (SE)<br>[95 %-KI]   |
| <b>Insomnie</b>      |                                       |                        |  |                                       |                        |  |  |                               |
| Baseline             | 35/35<br>(100,0)                      | 21,90<br>(26,74)       | /  | 16/18<br>(88,9)                       | 33,33<br>(24,34)       | /  | /  | /                             |
| Woche 4              | 31/35<br>(88,6)                       | 20,43<br>(28,12)       | -4,62 (4,36)<br>[-13,42; 4,18]   | 15/18<br>(83,3)                       | 27,45<br>(24,25)       | 2,88 (6,37)<br>[-9,97; 15,73]  | -7,50 (7,87)<br>[-23,37; 8,38];<br>0,3460                      | -0,12 (0,32)<br>[-0,76; 0,51] |
| Woche 8              | 29/35<br>(82,9)                       | 19,54<br>(24,43)       | -6,55 (4,28)<br>[-15,21; 2,11]   | 15/18<br>(83,3)                       | 31,25<br>(28,46)       | 6,00 (6,05)<br>[-6,23; 18,22]  | -12,54 (7,56)<br>[-27,83; 2,74];<br>0,1051                     | -0,25 (0,33)<br>[-0,91; 0,38] |
| Woche 12             | 31/35<br>(88,6)                       | 19,35<br>(25,49)       | -6,73 (4,07)<br>[-14,93; 1,48]   | 15/18<br>(83,3)                       | 29,17<br>(23,96)       | 5,02 (5,93)<br>[-6,96; 16,99]  | -11,74 (7,33)<br>[-26,54; 3,05];<br>0,1167                     | -0,15 (0,32)<br>[-0,80; 0,47] |
| Woche 16             | 30/35<br>(85,7)                       | 21,11<br>(25,50)       | -5,01 (3,70)<br>[-12,49; 2,46]   | 16/18<br>(88,9)                       | 29,41<br>(26,04)       | 1,07 (5,13)<br>[-9,29; 11,43]  | -6,08 (6,44)<br>[-19,08; 6,92];<br>0,3509                      | -0,06 (0,32)<br>[-0,68; 0,57] |
| Woche 20             | 32/35<br>(91,4)                       | 22,92<br>(31,04)       | -1,78 (4,48)<br>[-10,81; 7,24]   | 15/18<br>(83,3)                       | 31,37<br>(21,96)       | 3,68 (6,66)<br>[-9,76; 17,11]  | -5,46 (8,15)<br>[-21,89; 10,97];<br>0,5064                     | -0,12 (0,32)<br>[-0,75; 0,51] |
| Woche 26             | 27/35<br>(77,1)                       | 22,22<br>(27,74)       | -3,74 (4,23)<br>[-12,31; 4,84]   | 12/18<br>(66,7)                       | 12,82<br>(16,88)       | -14,37 (6,60)<br>[-27,76; -0,98]   | 10,64 (7,94)<br>[-5,49; 26,76];<br>0,1891                      | 0,39 (0,36)<br>[-0,29; 1,12]  |



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

| PRINCE<br>(APL2-308)    | Peg                                   |                        |  | SoC                                   |                        |  | Peg vs. SoC  |                                |
|-------------------------|---------------------------------------|------------------------|--|---------------------------------------|------------------------|--|--|--------------------------------|
|                         | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(Punkte) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (Punkte)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(Punkte) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (Punkte)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | ΔLS-Mean (SE)<br>(Punkte)<br>[95 %-KI];<br>p-Wert <sup>c</sup> | Hedges' g (SE)<br>[95 %-KI]    |
| <i>Appetitlosigkeit</i> |                                       |                        |  |                                       |                        |  |  |                                |
| Baseline                | 35/35<br>(100,0)                      | 11,43<br>(21,30)       | /  | 16/18<br>(88,9)                       | 14,58<br>(17,08)       | /  | /  | /                              |
| Woche 4                 | 31/35<br>(88,6)                       | 6,45<br>(13,39)        | -6,93 (3,77)<br>[-14,53; 0,68]   | 15/18<br>(83,3)                       | 25,49<br>(30,11)       | 12,09 (5,49)<br>[1,01; 23,17]  | -19,02 (6,77)<br>[-32,68; -5,35];<br><b>0,0075</b>             | -0,67 (0,33)<br>[-1,36; -0,06] |
| Woche 8                 | 29/35<br>(82,9)                       | 9,20<br>(15,16)        | -2,96 (3,33)<br>[-9,69; 3,76]  | 15/18<br>(83,3)                       | 20,83<br>(23,96)       | 7,95 (4,70)<br>[-1,54; 17,45]  | -10,92 (5,88)<br>[-22,80; 0,96];<br>0,0706                     | -0,40 (0,33)<br>[-1,07; 0,23]  |
| Woche 12                | 31/35<br>(88,6)                       | 9,68<br>(19,61)        | -3,19 (4,55)<br>[-12,38; 6,00]   | 15/18<br>(83,3)                       | 16,67<br>(32,20)       | 4,37 (6,65)<br>[-9,04; 17,79]  | -7,57 (8,22)<br>[-24,15; 9,01];<br>0,3624                      | -0,14 (0,32)<br>[-0,79; 0,48]  |
| Woche 16                | 30/35<br>(85,7)                       | 8,89<br>(19,44)        | -3,22 (4,22)<br>[-11,73; 5,29]   | 16/18<br>(88,9)                       | 15,69<br>(29,15)       | 3,95 (5,82)<br>[-7,80; 15,70]  | -7,17 (7,28)<br>[-21,87; 7,53];<br>0,3304                      | -0,16 (0,32)<br>[-0,80; 0,45]  |
| Woche 20                | 32/35<br>(91,4)                       | 8,33<br>(16,93)        | -5,10 (3,51)<br>[-12,18; 1,97]   | 15/18<br>(83,3)                       | 11,76<br>(23,40)       | -0,16 (5,22)<br>[-10,68; 10,36]  | -4,94 (6,37)<br>[-17,80; 7,91];<br>0,4424                      | -0,07 (0,32)<br>[-0,71; 0,55]  |
| Woche 26                | 27/35<br>(77,1)                       | 7,41<br>(14,12)        | -5,28 (2,49)<br>[-10,34; -0,22]  | 12/18<br>(66,7)                       | 2,56<br>(9,25)         | -10,47 (3,90)<br>[-18,39; -2,55]   | 5,19 (4,70)<br>[-4,35; 14,73];<br>0,2771                       | 0,28 (0,36)<br>[-0,41; 1,00]   |

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

| PRINCE<br>(APL2-308) | Peg                                   |                        |  | SoC                                   |                        |  | Peg vs. SoC  |                               |
|----------------------|---------------------------------------|------------------------|--|---------------------------------------|------------------------|--|--|-------------------------------|
|                      | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(Punkte) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (Punkte)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(Punkte) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (Punkte)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | ΔLS-Mean (SE)<br>(Punkte)<br>[95 %-KI];<br>p-Wert <sup>c</sup> | Hedges' g (SE)<br>[95 %-KI]   |
| <b>Obstipation</b>   |                                       |                        |  |                                       |                        |  |  |                               |
| Baseline             | 35/35<br>(100,0)                      | 12,38<br>(18,23)       | /  | 16/18<br>(88,9)                       | 12,50<br>(20,64)       | /  | /  | /                             |
| Woche 4              | 31/35<br>(88,6)                       | 8,60<br>(14,83)        | -2,80 (2,82)<br>[-8,49; 2,89]  | 15/18<br>(83,3)                       | 9,80<br>(15,66)        | -0,88 (4,10)<br>[-9,15; 7,38]  | -1,92 (5,04)<br>[-12,08; 8,25];<br>0,7055                      | 0,00 (0,32)<br>[-0,63; 0,64]  |
| Woche 8              | 29/35<br>(82,9)                       | 9,20<br>(15,16)        | -1,92 (2,97)<br>[-7,91; 4,08]  | 15/18<br>(83,3)                       | 16,67<br>(21,08)       | 3,71 (4,17)<br>[-4,72; 12,13]  | -5,62 (5,19)<br>[-16,11; 4,86];<br>0,2850                      | -0,33 (0,33)<br>[-0,99; 0,30] |
| Woche 12             | 31/35<br>(88,6)                       | 10,75<br>(18,03)       | -1,22 (3,00)<br>[-7,28; 4,84]  | 15/18<br>(83,3)                       | 6,25<br>(13,44)        | -6,36 (4,36)<br>[-15,16; 2,44]   | 5,14 (5,36)<br>[-5,68; 15,96];<br>0,3433                       | 0,25 (0,32)<br>[-0,37; 0,90]  |
| Woche 16             | 30/35<br>(85,7)                       | 14,44<br>(18,94)       | 1,37 (3,31)<br>[-5,31; 8,04]   | 16/18<br>(88,9)                       | 7,84<br>(14,57)        | -4,64 (4,55)<br>[-13,83; 4,54]   | 6,01 (5,67)<br>[-5,43; 17,45];<br>0,2952                       | 0,21 (0,32)<br>[-0,41; 0,84]  |
| Woche 20             | 32/35<br>(91,4)                       | 13,54<br>(20,49)       | 0,33 (3,30)<br>[-6,32; 6,98]   | 15/18<br>(83,3)                       | 5,88<br>(13,10)        | -4,90 (4,88)<br>[-14,73; 4,94]   | 5,23 (5,94)<br>[-6,76; 17,21];<br>0,3840                       | 0,30 (0,32)<br>[-0,32; 0,95]  |
| Woche 26             | 27/35<br>(77,1)                       | 9,88<br>(15,51)        | -2,02 (3,18)<br>[-8,47; 4,43]  | 12/18<br>(66,7)                       | 12,82<br>(16,88)       | 1,41 (4,94)<br>[-8,62; 11,45]  | -3,43 (5,96)<br>[-15,53; 8,66];<br>0,5680                      | -0,39 (0,36)<br>[-1,12; 0,30] |

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

| PRINCE<br>(APL2-308) | Peg                                   |                        |  | SoC                                   |                        |  | Peg vs. SoC  |                               |
|----------------------|---------------------------------------|------------------------|--|---------------------------------------|------------------------|--|--|-------------------------------|
|                      | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(Punkte) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (Punkte)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(Punkte) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (Punkte)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | ΔLS-Mean (SE)<br>(Punkte)<br>[95 %-KI];<br>p-Wert <sup>c</sup> | Hedges' g (SE)<br>[95 %-KI]   |
| <b>Diarrhö</b>       |                                       |                        |  |                                       |                        |  |  |                               |
| Baseline             | 35/35<br>(100,0)                      | 8,57<br>(16,85)        | /  | 16/18<br>(88,9)                       | 2,08<br>(8,33)         | /  | /  | /                             |
| Woche 4              | 31/35<br>(88,6)                       | 4,30<br>(11,36)        | -2,97 (1,97)<br>[-6,94; 1,00]  | 15/18<br>(83,3)                       | 1,96<br>(8,08)         | -4,98 (2,87)<br>[-10,78; 0,82]   | 2,01 (3,55)<br>[-5,16; 9,18];<br>0,5749                        | -0,28 (0,32)<br>[-0,93; 0,34] |
| Woche 8              | 29/35<br>(82,9)                       | 5,75<br>(12,81)        | -1,68 (2,41)<br>[-6,55; 3,19]  | 15/18<br>(83,3)                       | 6,25<br>(13,44)        | 1,02 (3,40)<br>[-5,85; 7,90]   | -2,70 (4,26)<br>[-11,31; 5,90];<br>0,5291                      | -0,47 (0,33)<br>[-1,14; 0,16] |
| Woche 12             | 31/35<br>(88,6)                       | 5,38<br>(12,46)        | -1,92 (2,10)<br>[-6,17; 2,33]  | 15/18<br>(83,3)                       | 2,08<br>(8,33)         | -4,93 (3,07)<br>[-11,13; 1,28]   | 3,01 (3,80)<br>[-4,66; 10,68];<br>0,4332                       | -0,21 (0,32)<br>[-0,86; 0,41] |
| Woche 16             | 30/35<br>(85,7)                       | 7,78<br>(16,80)        | 0,90 (2,74)<br>[-4,63; 6,42]   | 16/18<br>(88,9)                       | 5,88<br>(13,10)        | 0,40 (3,79)<br>[-7,24; 8,05]   | 0,49 (4,75)<br>[-9,09; 10,07];<br>0,9181                       | -0,29 (0,32)<br>[-0,93; 0,32] |
| Woche 20             | 32/35<br>(91,4)                       | 8,33<br>(16,93)        | -0,10 (2,30)<br>[-4,73; 4,53]  | 15/18<br>(83,3)                       | 3,92<br>(11,07)        | 0,21 (3,41)<br>[-6,68; 7,09]   | -0,31 (4,18)<br>[-8,75; 8,13];<br>0,9411                       | -0,23 (0,32)<br>[-0,87; 0,39] |
| Woche 26             | 27/35<br>(77,1)                       | 3,70<br>(10,68)        | -5,09 (2,05)<br>[-9,25; -0,93]   | 12/18<br>(66,7)                       | 2,56<br>(9,25)         | -5,26 (3,19)<br>[-11,74; 1,23]   | 0,17 (3,87)<br>[-7,69; 8,02];<br>0,9661                        | -0,41 (0,36)<br>[-1,14; 0,28] |

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

| PRINCE<br>(APL2-308)         | Peg                                   |                        |  | SoC                                   |                        |  | Peg vs. SoC  |                                |
|------------------------------|---------------------------------------|------------------------|--|---------------------------------------|------------------------|--|--|--------------------------------|
|                              | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(Punkte) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (Punkte)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(Punkte) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (Punkte)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | ΔLS-Mean (SE)<br>(Punkte)<br>[95 %-KI];<br>p-Wert <sup>c</sup> | Hedges' g (SE)<br>[95 %-KI]    |
| <b>Finanzielle Belastung</b> |                                       |                        |  |                                       |                        |  |  |                                |
| Baseline                     | 35/35<br>(100,0)                      | 44,76<br>(33,28)       | /  | 16/18<br>(88,9)                       | 45,83<br>(36,26)       | /  | /  | /                              |
| Woche 4                      | 31/35<br>(88,6)                       | 25,81<br>(33,01)       | -16,19 (4,27)<br>[-24,80; -7,58]   | 15/18<br>(83,3)                       | 35,29<br>(34,30)       | -6,54 (6,20)<br>[-19,04; 5,97]   | -9,65 (7,62)<br>[-25,03; 5,72];<br>0,2120                      | -0,49 (0,33)<br>[-1,16; 0,12]  |
| Woche 8                      | 29/35<br>(82,9)                       | 16,09<br>(24,59)       | -25,21 (4,29)<br>[-33,87; -16,54]  | 15/18<br>(83,3)                       | 33,33<br>(34,43)       | -6,82 (6,02)<br>[-18,98; 5,33]   | -18,38 (7,48)<br>[-33,51; -3,26];<br><b>0,0185</b>             | -0,68 (0,33)<br>[-1,37; -0,05] |
| Woche 12                     | 31/35<br>(88,6)                       | 18,28<br>(24,10)       | -21,68 (3,52)<br>[-28,79; -14,57]  | 15/18<br>(83,3)                       | 39,58<br>(30,35)       | 0,37 (5,12)<br>[-9,96; 10,69]  | -22,05 (6,29)<br>[-34,74; -9,36];<br><b>0,0011</b>             | -0,88 (0,34)<br>[-1,58; -0,26] |
| Woche 16                     | 30/35<br>(85,7)                       | 23,33<br>(30,51)       | -18,46 (5,02)<br>[-28,59; -8,33]   | 16/18<br>(88,9)                       | 33,33<br>(39,09)       | -9,14 (6,92)<br>[-23,09; 4,82]   | -9,32 (8,62)<br>[-26,72; 8,08];<br>0,2857                      | -0,24 (0,32)<br>[-0,88; 0,37]  |
| Woche 20                     | 32/35<br>(91,4)                       | 22,92<br>(29,86)       | -19,50 (4,19)<br>[-27,96; -11,05]  | 15/18<br>(83,3)                       | 27,45<br>(31,70)       | -11,85 (6,20)<br>[-24,36; 0,66]  | -7,66 (7,56)<br>[-22,89; 7,58];<br>0,3167                      | -0,32 (0,32)<br>[-0,97; 0,30]  |
| Woche 26                     | 27/35<br>(77,1)                       | 20,99<br>(26,39)       | -19,28 (4,61)<br>[-28,64; -9,93]   | 12/18<br>(66,7)                       | 23,08<br>(28,50)       | -19,16 (7,17)<br>[-33,71; -4,61]   | -0,13 (8,63)<br>[-17,64; 17,39];<br>0,9883                     | -0,10 (0,36)<br>[-0,81; 0,60]  |

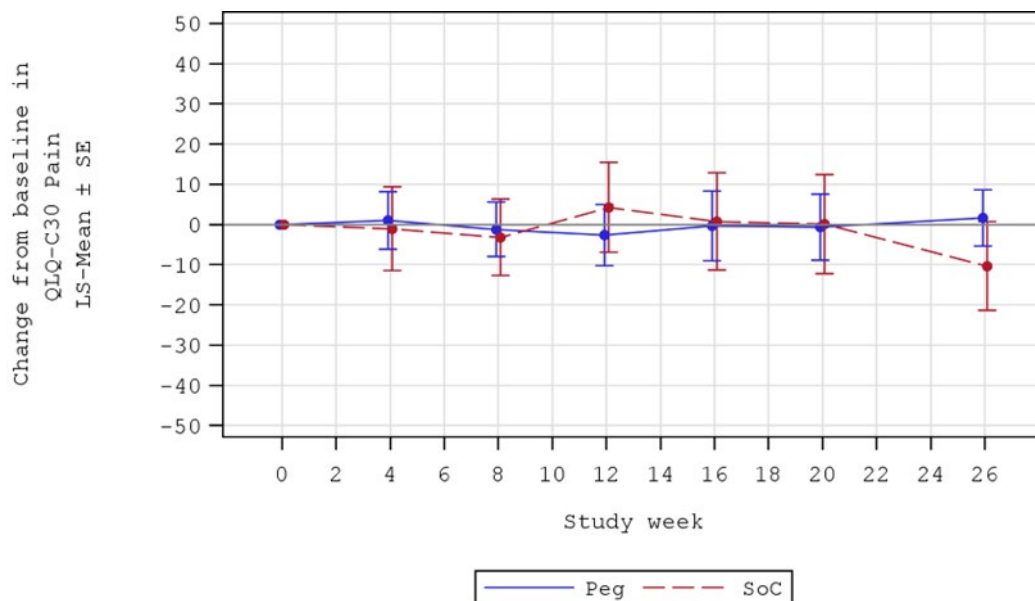
a: Anzahl an auswertbaren Studienteilnehmern für die ANCOVA.

b: Analysepopulation: ITT-Population, unzensurierte Daten.

c: Analyse basiert auf einer ANCOVA. Das Modell enthält feste kategoriale Effekte für die Behandlungsgruppe und Stratifizierungsvariablen (basierend auf der Anzahl an Transfusionen innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening (< 4; ≥ 4)), sowie als Kovariate den Wert zu Baseline.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



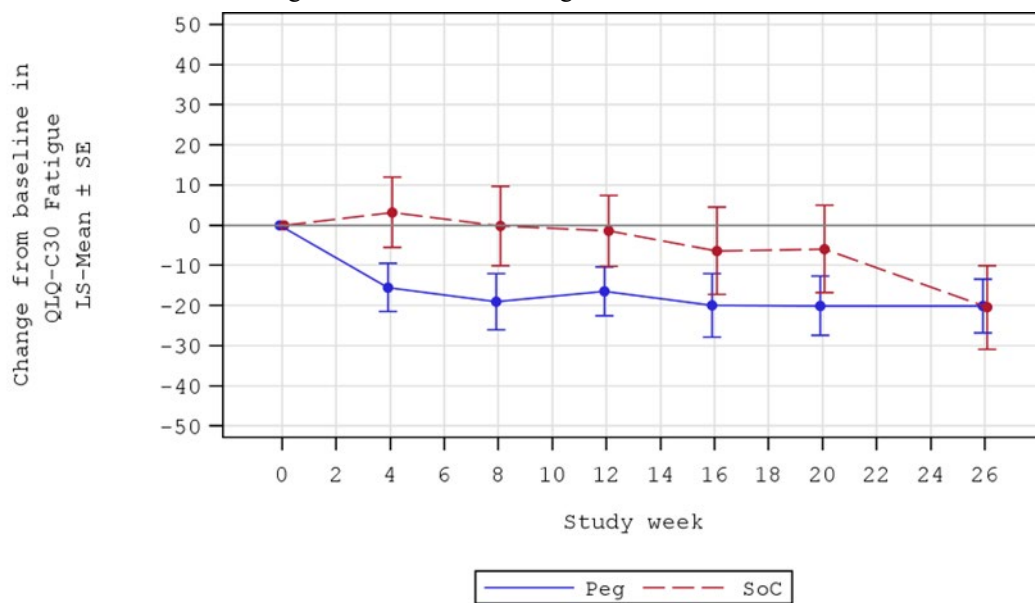
|     |    |    |    |    |    |    |
|-----|----|----|----|----|----|----|
| Peg | 31 | 29 | 31 | 30 | 32 | 27 |
| SoC | 15 | 15 | 15 | 16 | 15 | 12 |

Anhang 4-G Abbildung 15: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Schmerz von Baseline bis Woche 26

Analysepopulation: ITT-Population, unzensurierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



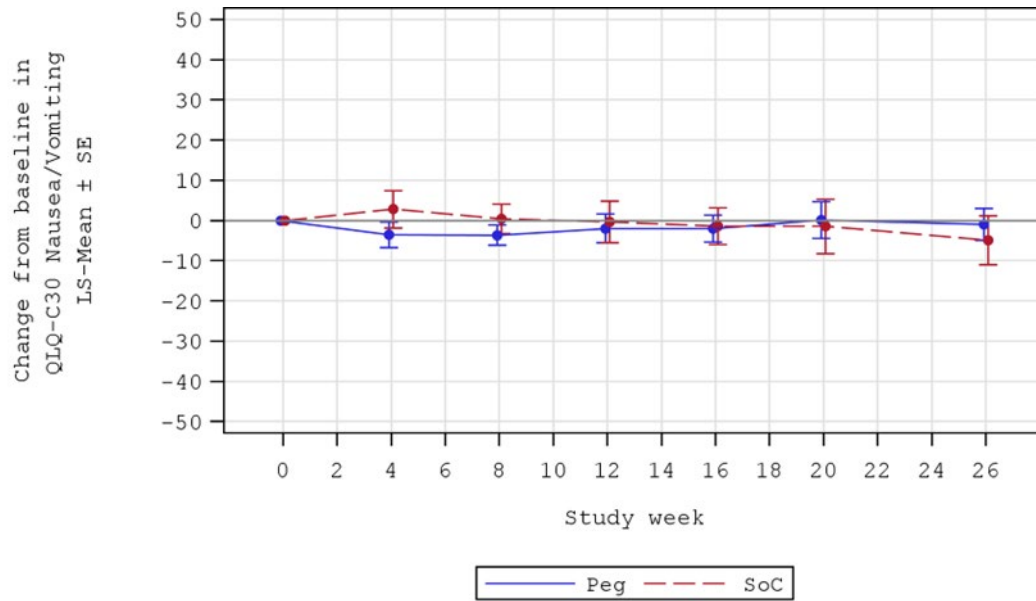
|     |    |    |    |    |    |    |
|-----|----|----|----|----|----|----|
| Peg | 31 | 29 | 31 | 30 | 32 | 27 |
| SoC | 15 | 15 | 15 | 16 | 15 | 12 |

Anhang 4-G Abbildung 16: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Fatigue von Baseline bis Woche 26

Analysepopulation: ITT-Population, unzensurierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



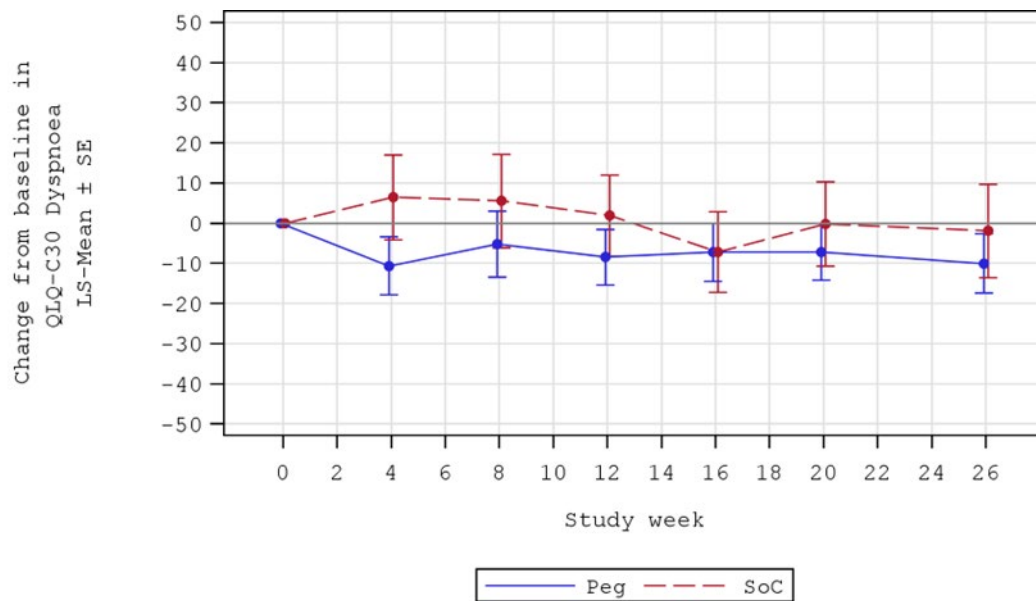
|     |    |    |    |    |    |    |
|-----|----|----|----|----|----|----|
| Peg | 31 | 29 | 31 | 30 | 32 | 27 |
| SoC | 15 | 15 | 15 | 16 | 15 | 12 |

Anhang 4-G Abbildung 17: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Übelkeit und Erbrechen von Baseline bis Woche 26

Analysepopulation: ITT-Population, unzensurierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



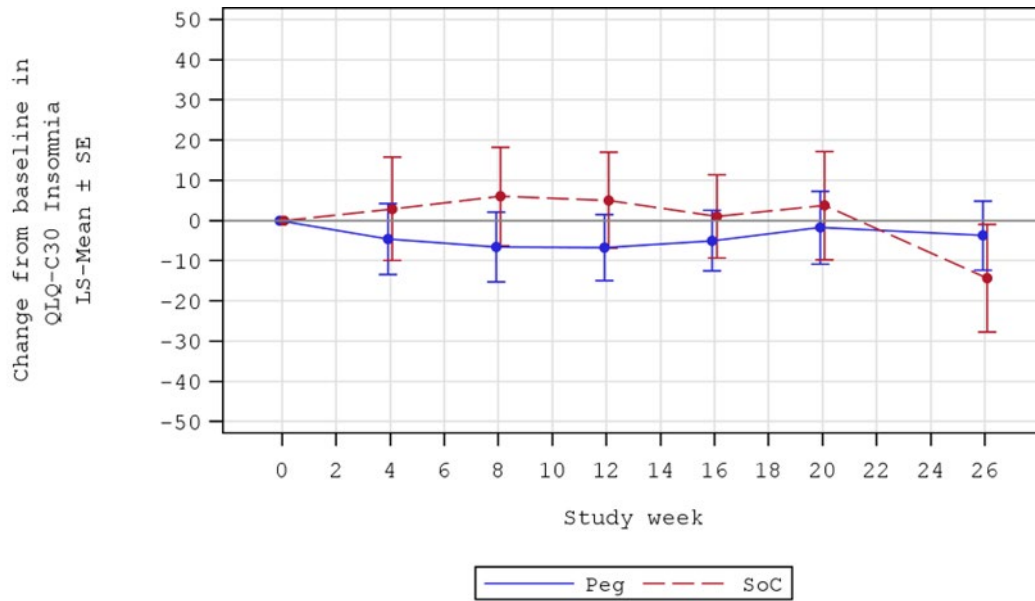
|     |    |    |    |    |    |    |
|-----|----|----|----|----|----|----|
| Peg | 31 | 29 | 31 | 30 | 32 | 27 |
| SoC | 15 | 15 | 15 | 16 | 15 | 12 |

Anhang 4-G Abbildung 18: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Dyspnoe von Baseline bis Woche 26

Analysepopulation: ITT-Population, unzensurierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



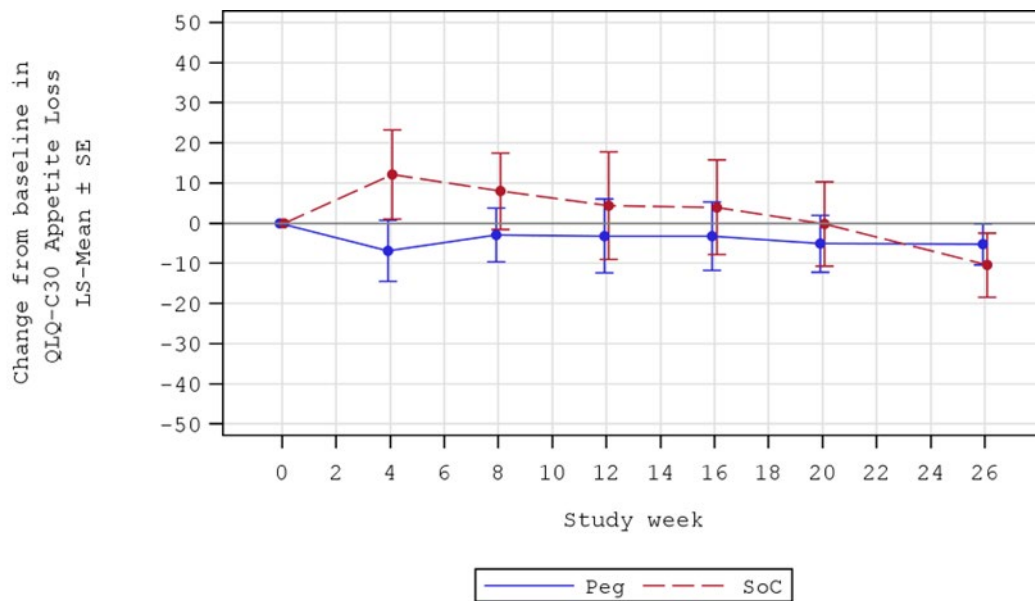
|     |    |    |    |    |    |    |
|-----|----|----|----|----|----|----|
| Peg | 31 | 29 | 31 | 30 | 32 | 27 |
| SoC | 15 | 15 | 15 | 16 | 15 | 12 |

Anhang 4-G Abbildung 19: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Insomnie von Baseline bis Woche 26

Analysepopulation: ITT-Population, unzensurierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



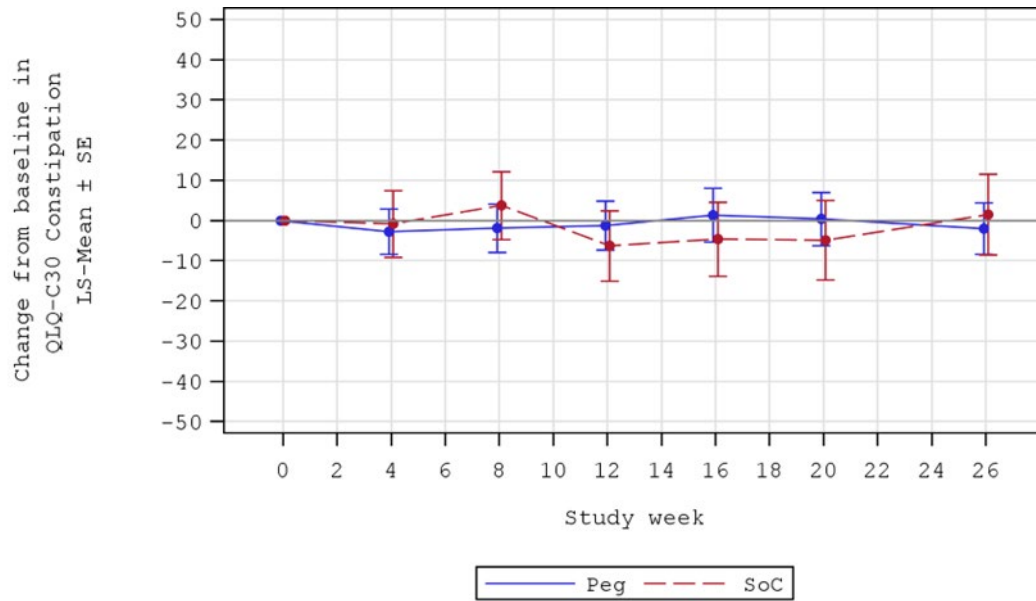
|     |    |    |    |    |    |    |
|-----|----|----|----|----|----|----|
| Peg | 31 | 29 | 31 | 30 | 32 | 27 |
| SoC | 15 | 15 | 15 | 16 | 15 | 12 |

Anhang 4-G Abbildung 20: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Appetitlosigkeit von Baseline bis Woche 26

Analysepopulation: ITT-Population, unzensurierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

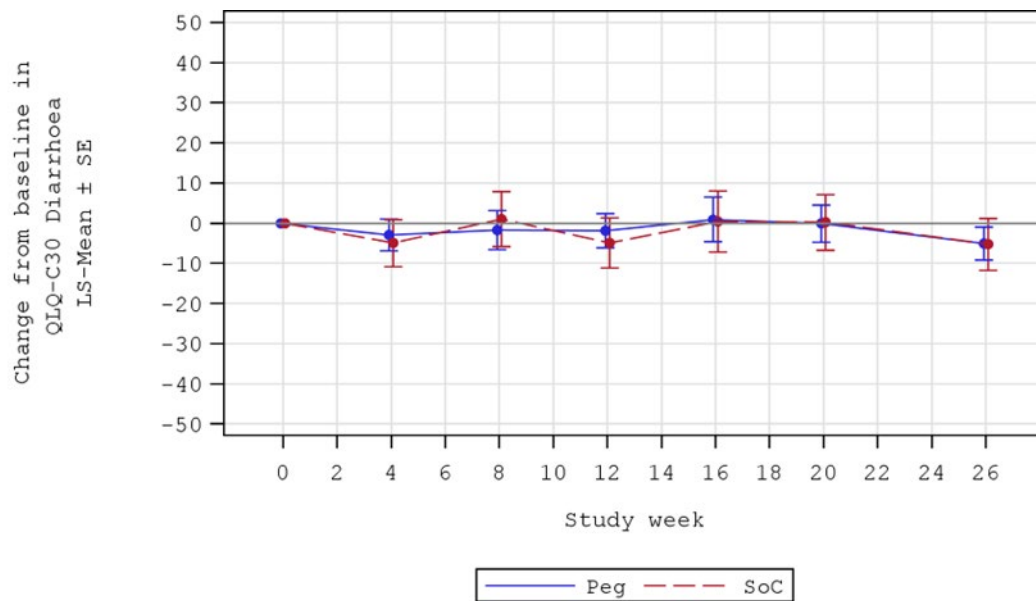


Anhang 4-G Abbildung 21: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Obstipation von Baseline bis Woche 26

Analysepopulation: ITT-Population, unzensurierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



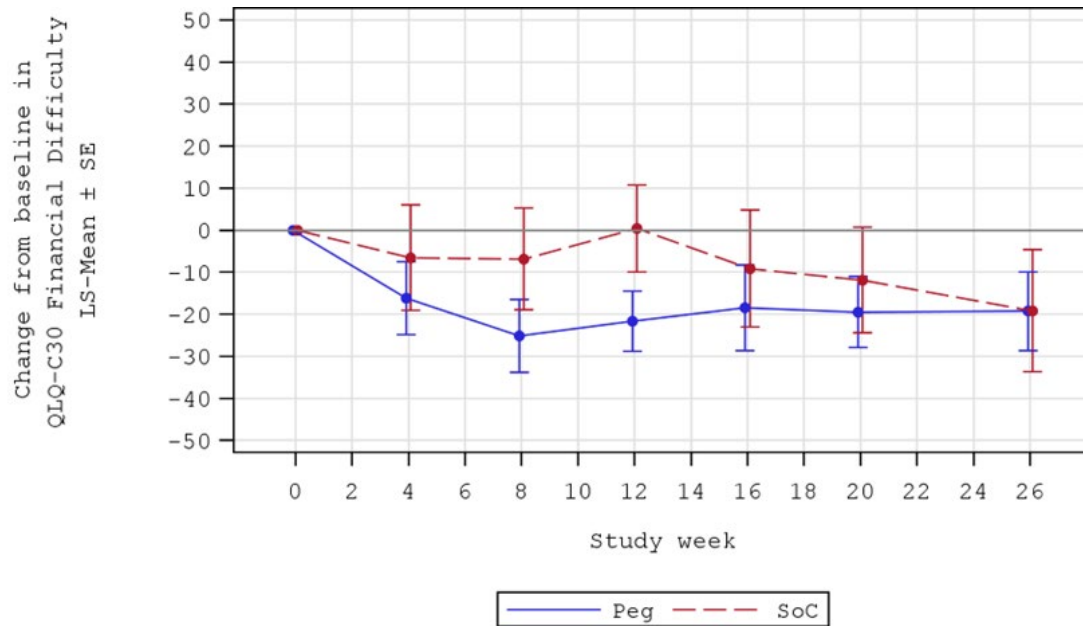
Anhang 4-G Abbildung 22: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Diarrhö von Baseline bis Woche 26

Analysepopulation: ITT-Population, unzensurierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.





|     |    |    |    |    |    |    |
|-----|----|----|----|----|----|----|
| Peg | 31 | 29 | 31 | 30 | 32 | 27 |
| SoC | 15 | 15 | 15 | 16 | 15 | 12 |

Anhang 4-G Abbildung 23: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Finanzielle Belastung von Baseline bis Woche 26

Analysepopulation: ITT-Population, unzensurierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

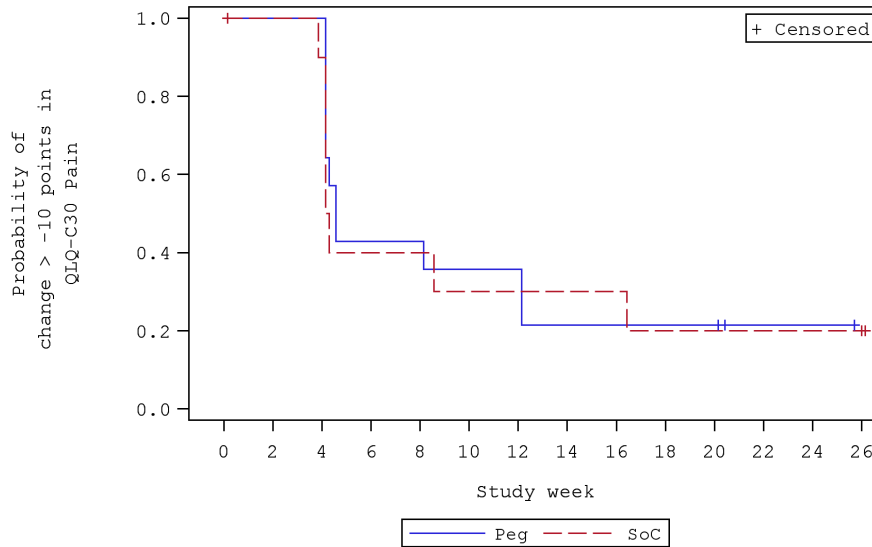
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

*Zeit bis zur Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores um eine MCID von  $\geq 10$  Punkten*

Anhang 4-G Tabelle 33: Ergebnisse für den Endpunkt *Zeit bis zur Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores um eine MCID von  $\geq 10$  Punkten* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| PRINCE<br>(APL2-308)   | Peg<br>(N <sup>a</sup> = 35) |                                  | SoC<br>(N <sup>a</sup> = 18) |                                  | Peg vs. SoC                          |
|------------------------|------------------------------|----------------------------------|------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|
|                        | n <sup>b</sup><br>(%)        | Median<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | n <sup>b</sup><br>(%)        | Median<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | HR [95 %-KI];<br>p-Wert <sup>d</sup> |
| Schmerz                | 11<br>(31,4)                 | 4,57<br>[4,14; 12,14]            | 8<br>(44,4)                  | 4,21<br>[3,86; 16,43]            | 0,81 [0,31; 2,11];<br>0,6674         |
| Fatigue                | 27<br>(77,1)                 | 4,14<br>[4,14; 4,57]             | 11<br>(61,1)                 | 12,14<br>[4,14; 20,14]           | 1,80 [0,87; 3,72];<br>0,1120         |
| Übelkeit und Erbrechen | 6<br>(17,1)                  | 4,14<br>[4,14; 4,57]             | 1<br>(5,6)                   | 4,14<br>[NE; NE]                 | NE [NE; NE];<br>0,9966               |
| Dyspnoe                | 12<br>(34,3)                 | 4,14<br>[4,14; 8,00]             | 6<br>(33,3)                  | 16,43<br>[4,14; NE]              | 3,52 [1,25; 9,86];<br><b>0,0169</b>  |
| Insomnie               | 14<br>(40,0)                 | 6,14<br>[4,14; 12,00]            | 6<br>(33,3)                  | NE<br>[NE; NE]                   | 3,04 [1,12; 8,25];<br><b>0,0291</b>  |
| Appetitlosigkeit       | 9<br>(25,7)                  | 4,36<br>[3,86; 16,00]            | 5<br>(27,8)                  | 12,29<br>[4,14; NE]              | 3,57 [0,92; 13,83];<br>0,0653        |
| Obstipation            | 9<br>(25,7)                  | 4,14<br>[4,14; 11,57]            | 5<br>(27,8)                  | 8,14<br>[4,14; 20,14]            | 0,98 [0,32; 3,02];<br>0,9742         |
| Diarrhö                | 8<br>(22,9)                  | 4,14<br>[4,14; 4,57]             | 1<br>(5,6)                   | 4,29<br>[NE; NE]                 | 1,76 [0,20; 15,92];<br>0,6140        |
| Finanzielle Belastung  | 23<br>(65,7)                 | 6,21<br>[4,14; 8,29]             | 8<br>(44,4)                  | 12,14<br>[7,86; NE]              | 2,09 [0,92; 4,74];<br>0,0768         |

a: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten.  
b: Anzahl der Patienten mit Ereignissen.  
c: 95 %-KI nach Brookmeyer-Crowley.  
d: Analyse basiert auf einem stratifizierten Cox Proportional Modell. Das Modell ist stratifiziert nach Behandlungsgruppe und Stratifizierungsvariablen (basierend auf der Anzahl an Transfusionen innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening (< 4;  $\geq 4$ )).  
Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].  
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



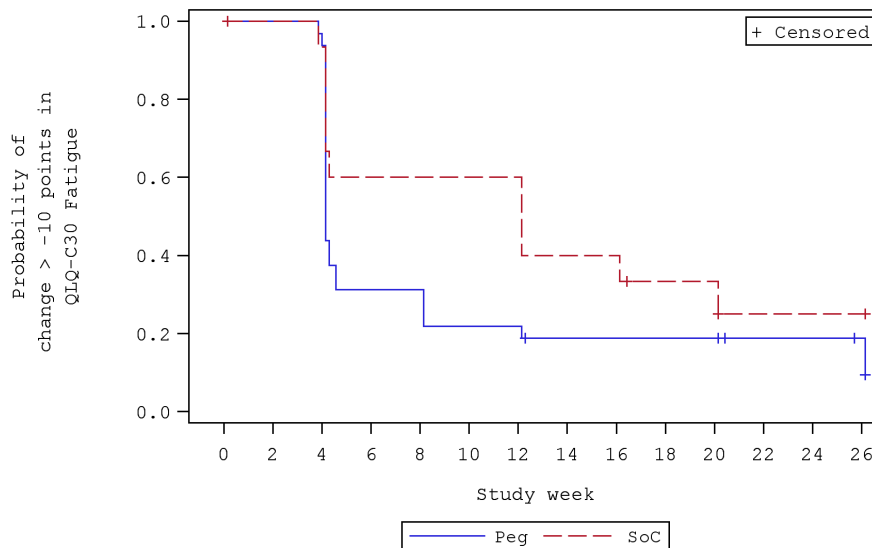
|     |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|-----|----|----|----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Peg | 35 | 14 | 14 | 6 | 6 | 5 | 5 | 3 | 3 | 3 | 3 | 1 | 1 | 0 |
| SoC | 18 | 10 | 9  | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |

Anhang 4-G Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Schmerz um eine MCID  $\geq 10$  Punkte

Analysepopulation: ITT-Population, unzensurierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



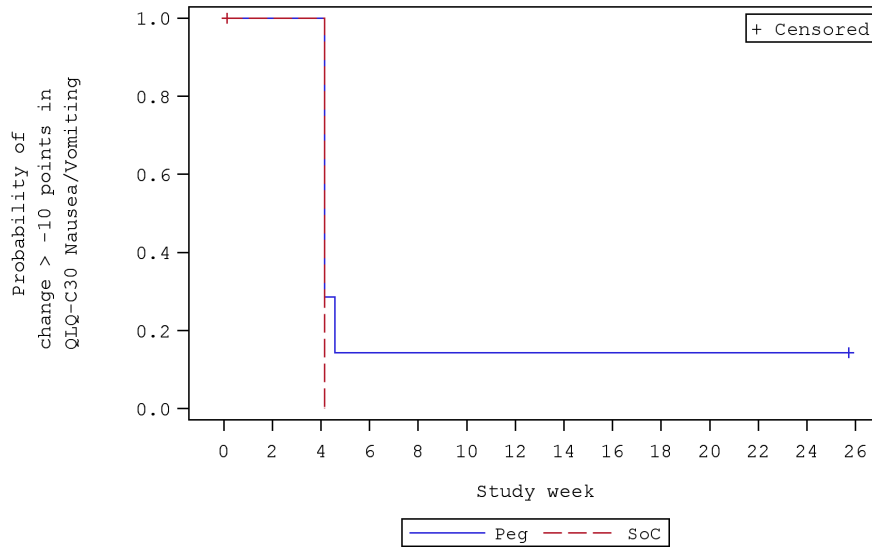
|     |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|-----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Peg | 35 | 32 | 31 | 10 | 10 | 7 | 7 | 5 | 5 | 5 | 5 | 3 | 3 | 2 |
| SoC | 18 | 15 | 14 | 9  | 9  | 9 | 9 | 6 | 6 | 4 | 4 | 2 | 2 | 2 |

Anhang 4-G Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Fatigue um eine MCID  $\geq 10$  Punkte

Analysepopulation: ITT-Population, unzensurierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



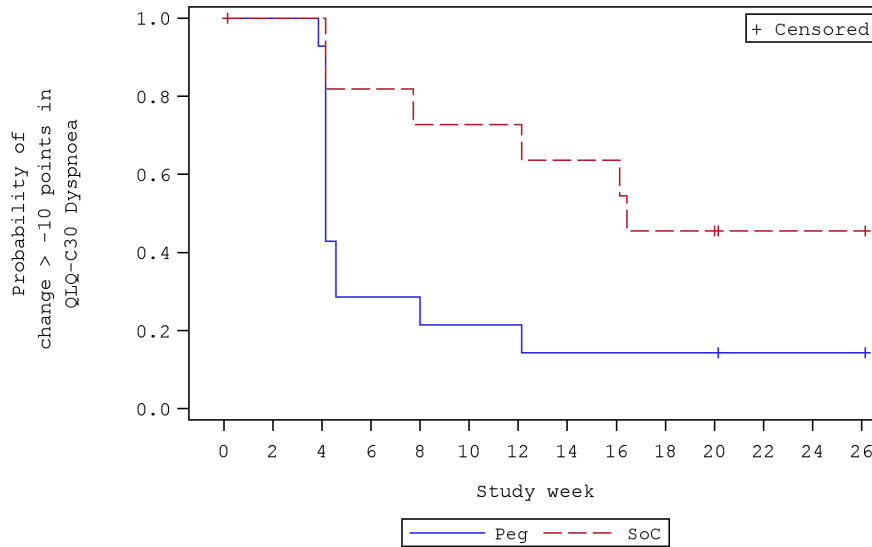
|     |    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|-----|----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Peg | 35 | 7 | 7 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| SoC | 18 | 1 | 1 | 0 |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |

Anhang 4-G Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Übelkeit und Erbrechen um eine MCID  $\geq 10$  Punkte

Analysepopulation: ITT-Population, unzensurierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



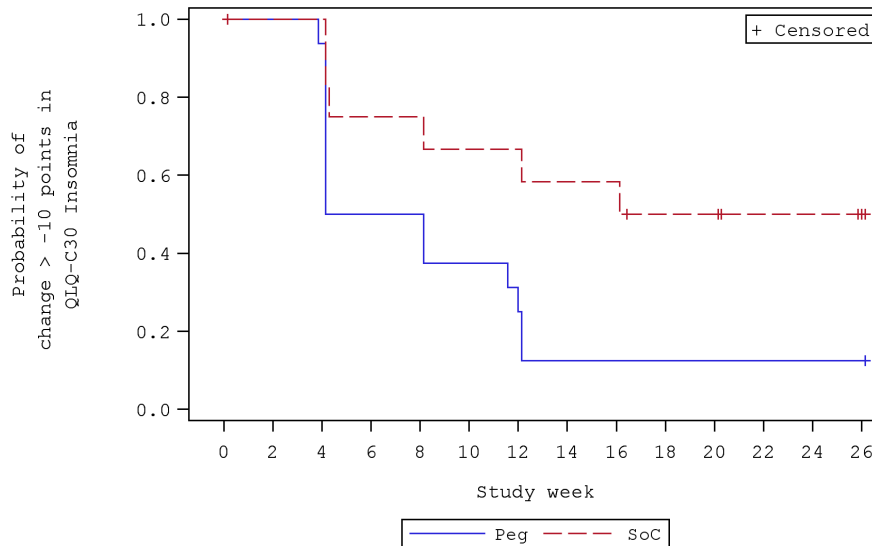
|     |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|-----|----|----|----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Peg | 35 | 14 | 13 | 4 | 4 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 |
| SoC | 18 | 11 | 11 | 9 | 8 | 8 | 8 | 7 | 7 | 5 | 5 | 3 | 3 | 3 |

Anhang 4-G Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Dyspnoe um eine MCID  $\geq 10$  Punkte

Analysepopulation: ITT-Population, unzensurierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



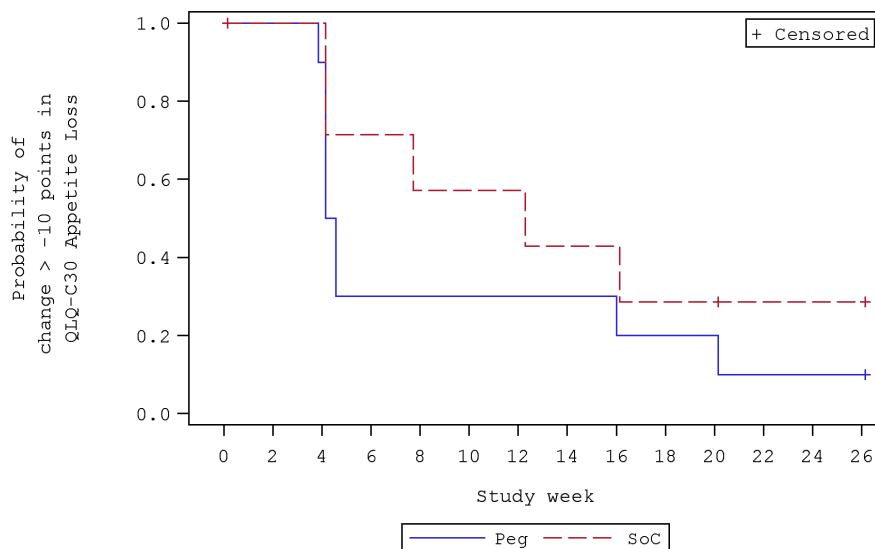
|     |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|-----|----|----|----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Peg | 35 | 16 | 15 | 8 | 8 | 6 | 5 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| SoC | 18 | 12 | 12 | 9 | 9 | 8 | 8 | 7 | 7 | 5 | 5 | 3 | 3 | 2 |

Anhang 4-G Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Insomnia um eine MCID  $\geq 10$  Punkte

Analysepopulation: ITT-Population, unzensurierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



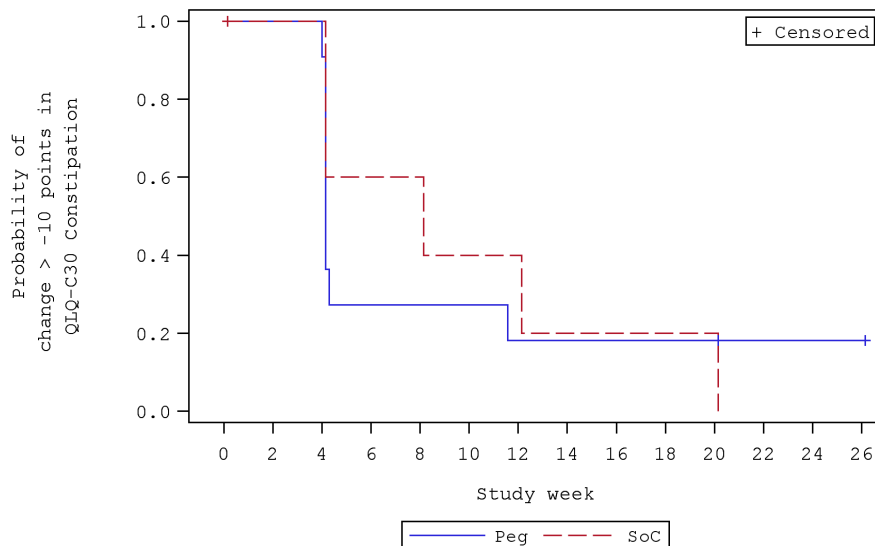
|     |    |    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|-----|----|----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Peg | 35 | 10 | 9 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 |
| SoC | 18 | 7  | 7 | 5 | 4 | 4 | 4 | 3 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 |

Anhang 4-G Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Appetitlosigkeit um eine MCID  $\geq 10$  Punkte

Analysepopulation: ITT-Population, unzensurierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



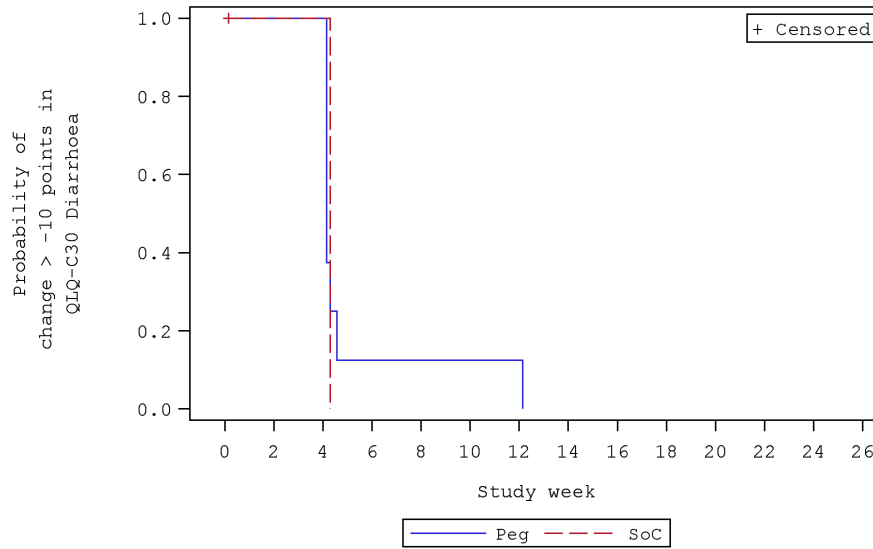
|     |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|-----|----|----|----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Peg | 35 | 11 | 11 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 |
| SoC | 18 | 5  | 5  | 3 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |   |   |

Anhang 4-G Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Obstipation um eine MCID  $\geq 10$  Punkte

Analysepopulation: ITT-Population, unzensurierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



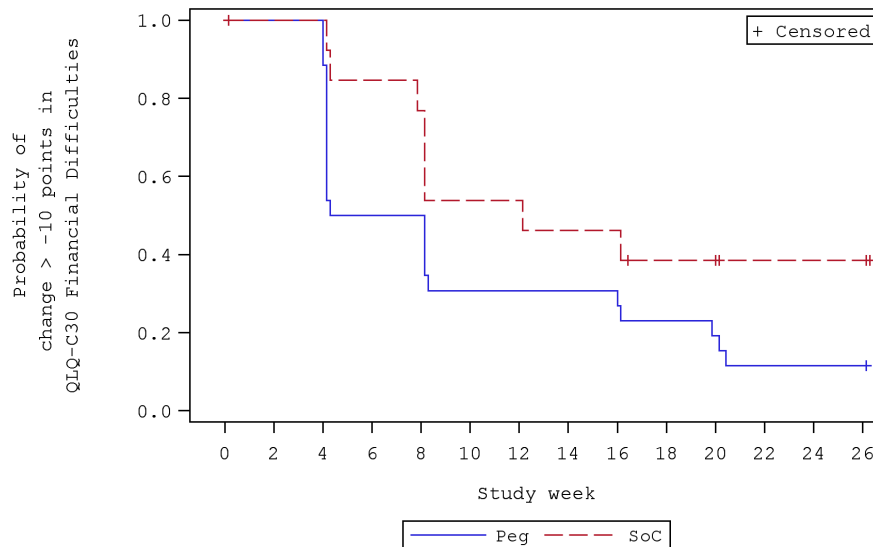
|     |    |   |   |   |   |   |   |   |
|-----|----|---|---|---|---|---|---|---|
| Peg | 35 | 8 | 8 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| SoC | 18 | 1 | 1 | 0 |   |   |   |   |

Anhang 4-G Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Diarrhö um eine MCID  $\geq$  10 Punkte

Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



|     |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|-----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Peg | 35 | 26 | 26 | 13 | 13 | 8 | 8 | 8 | 8 | 6 | 5 | 3 | 3 | 3 |
| SoC | 18 | 13 | 13 | 11 | 10 | 7 | 7 | 6 | 6 | 4 | 4 | 2 | 2 | 2 |

Anhang 4-G Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Finanzielle Belastung um eine MCID  $\geq 10$  Punkte

Analysepopulation: ITT-Population, unzensurierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

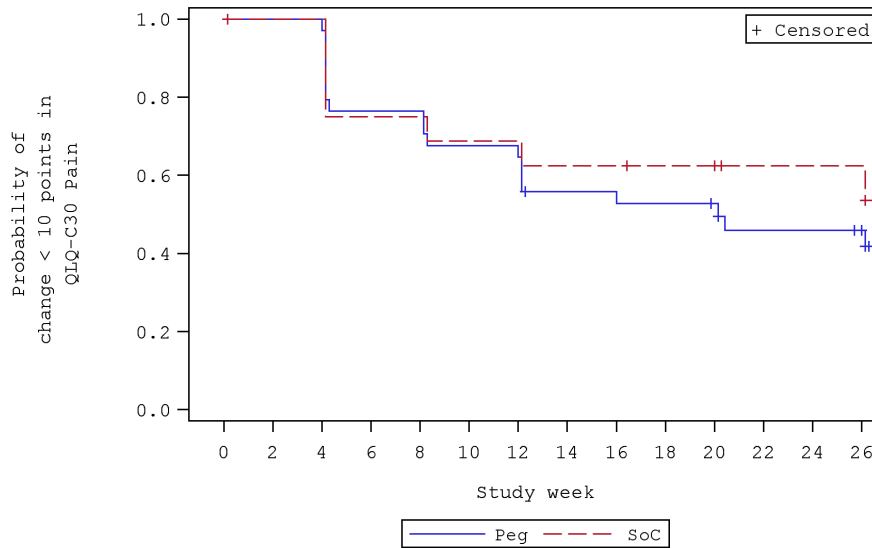


*Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores um eine MCID von  $\geq 10$  Punkten*

Anhang 4-G Tabelle 34: Ergebnisse für den Endpunkt *Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores um eine MCID von  $\geq 10$  Punkten* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| PRINCE<br>(APL2-308)   | Peg<br>(N <sup>a</sup> = 35) |                                  | SoC<br>(N <sup>a</sup> = 18) |                                  | Peg vs. SoC                          |
|------------------------|------------------------------|----------------------------------|------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|
|                        | n <sup>b</sup><br>(%)        | Median<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | n <sup>b</sup><br>(%)        | Median<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | HR [95 %-KI];<br>p-Wert <sup>d</sup> |
| Schmerz                | 19<br>(54,3)                 | 20,14<br>[8,29; NE]              | 7<br>(38,9)                  | NE<br>[NE; NE]                   | 1,53 [0,63; 3,67];<br>0,3453         |
| Fatigue                | 8<br>(22,9)                  | NE<br>[NE; NE]                   | 10<br>(55,6)                 | 10,21<br>[4,14; NE]              | 0,30 [0,12; 0,76];<br><b>0,0118</b>  |
| Übelkeit und Erbrechen | 10<br>(28,6)                 | NE<br>[NE; NE]                   | 5<br>(27,8)                  | NE<br>[NE; NE]                   | 0,75 [0,24; 2,34];<br>0,6225         |
| Dyspnoe                | 7<br>(20,0)                  | NE<br>[NE; NE]                   | 7<br>(38,9)                  | NE<br>[NE; NE]                   | 0,36 [0,12; 1,07];<br>0,0657         |
| Insomnie               | 12<br>(34,3)                 | NE<br>[NE; NE]                   | 6<br>(33,3)                  | NE<br>[NE; NE]                   | 0,82 [0,30; 2,27];<br>0,7040         |
| Appetitlosigkeit       | 9<br>(25,7)                  | NE<br>[NE; NE]                   | 8<br>(44,4)                  | NE<br>[NE; NE]                   | 0,50 [0,19; 1,32];<br>0,1620         |
| Obstipation            | 11<br>(31,4)                 | NE<br>[NE; NE]                   | 6<br>(33,3)                  | NE<br>[NE; NE]                   | 0,85 [0,31; 2,38];<br>0,7633         |
| Diarrhö                | 10<br>(28,6)                 | NE<br>[NE; NE]                   | 4<br>(22,2)                  | NE<br>[NE; NE]                   | 1,28 [0,39; 4,16];<br>0,6871         |
| Finanzielle Belastung  | 5<br>(14,3)                  | NE<br>[NE; NE]                   | 3<br>(16,7)                  | NE<br>[NE; NE]                   | 0,66 [0,15; 2,87];<br>0,5760         |

a: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten.  
b: Anzahl der Patienten mit Ereignissen.  
c: 95 %-KI nach Brookmeyer-Crowley.  
d: Analyse basiert auf einem stratifizierten Cox Proportional Modell. Das Modell ist stratifiziert nach Behandlungsgruppe und Stratifizierungsvariablen (basierend auf der Anzahl an Transfusionen innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening (< 4;  $\geq 4$ )).  
Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].  
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



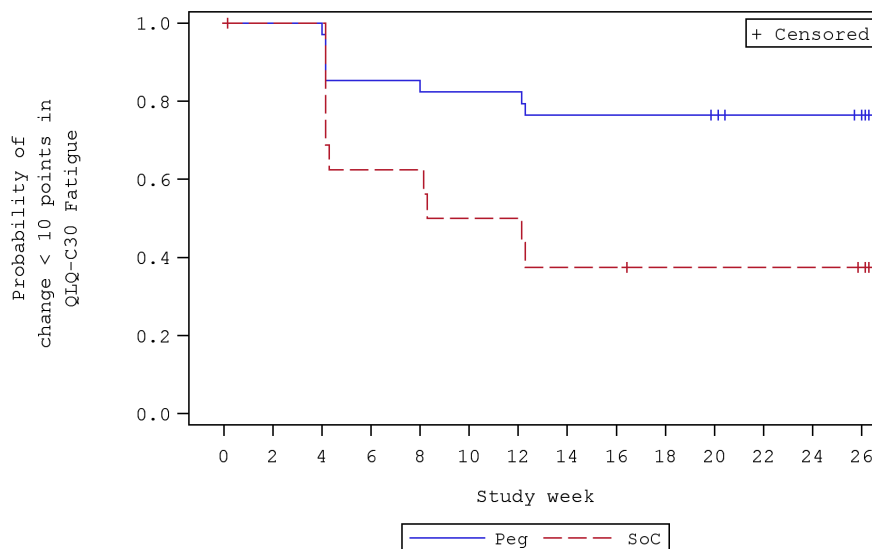
|     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Peg | 35 | 34 | 34 | 26 | 26 | 23 | 23 | 18 | 18 | 17 | 16 | 13 | 13 | 12 |
| SoC | 18 | 16 | 16 | 12 | 12 | 11 | 11 | 10 | 10 | 9  | 9  | 7  | 7  | 7  |

Anhang 4-G Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Schmerz um eine MCID  $\geq 10$  Punkte

Analysepopulation: ITT-Population, unzensurierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



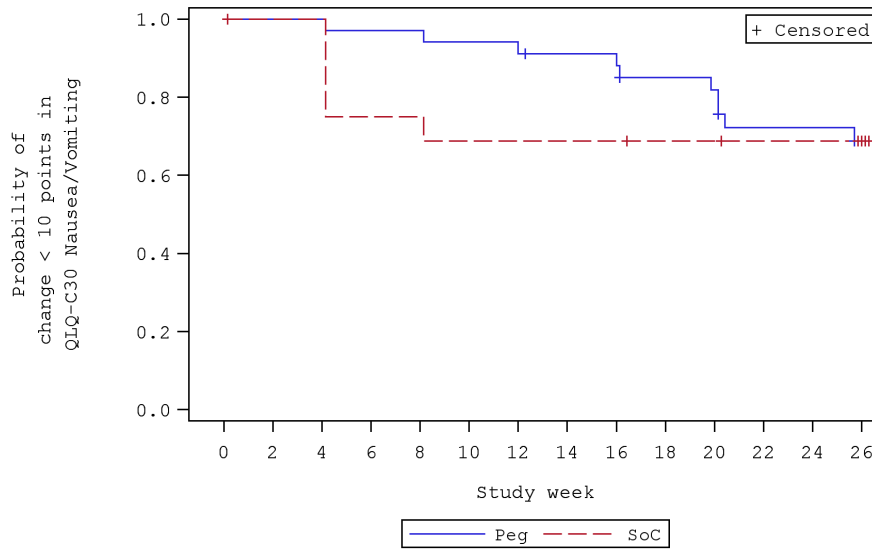
|     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Peg | 35 | 34 | 34 | 29 | 29 | 28 | 28 | 26 | 26 | 26 | 25 | 21 | 21 | 19 |
| SoC | 18 | 16 | 16 | 10 | 10 | 8  | 8  | 6  | 6  | 5  | 5  | 5  | 5  | 4  |

Anhang 4-G Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Fatigue um eine MCID  $\geq 10$  Punkte

Analysepopulation: ITT-Population, unzensurierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



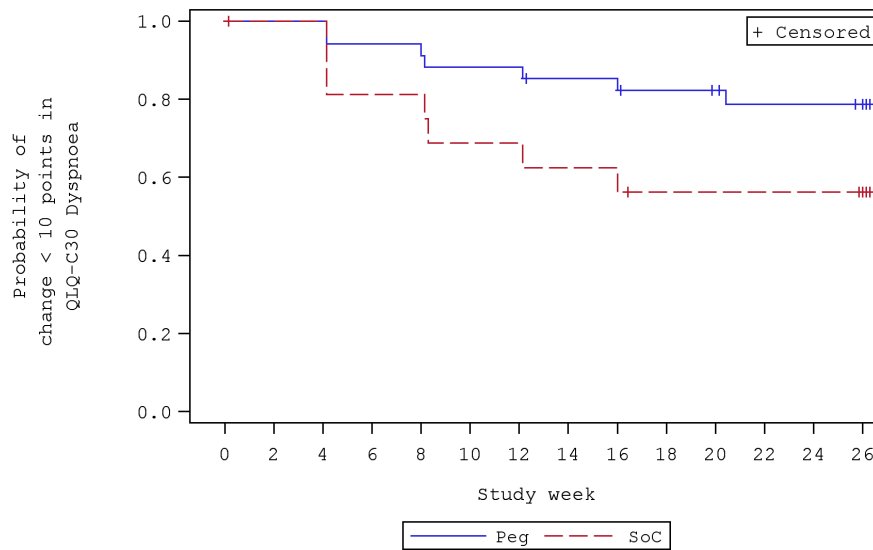
|     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Peg | 35 | 34 | 34 | 33 | 33 | 32 | 32 | 30 | 30 | 27 | 26 | 21 | 21 | 19 |
| SoC | 18 | 16 | 16 | 12 | 12 | 11 | 11 | 11 | 11 | 10 | 10 | 9  | 9  | 7  |

Anhang 4-G Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Übelkeit und Erbrechen um eine MCID  $\geq$  10 Punkte

Analysepopulation: ITT-Population, unzensurierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



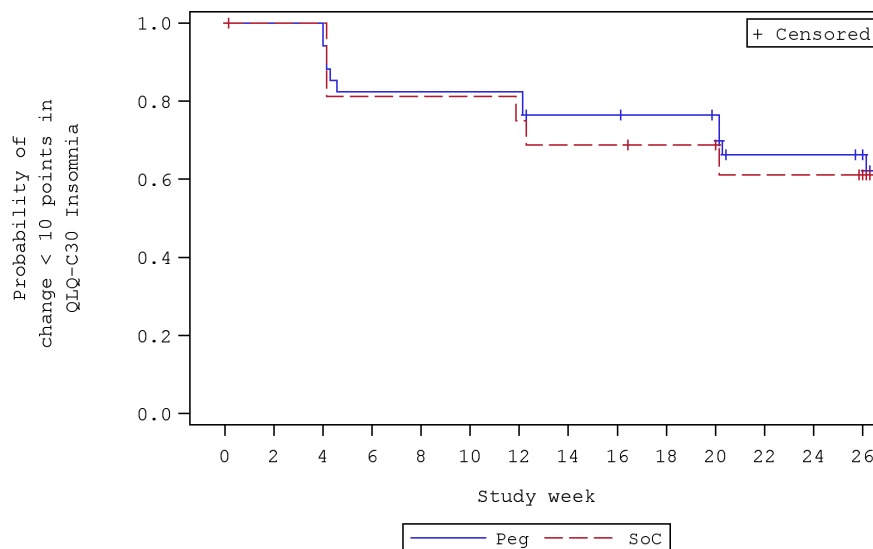
|     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Peg | 35 | 34 | 34 | 32 | 32 | 30 | 30 | 28 | 28 | 26 | 25 | 22 | 22 | 20 |
| SoC | 18 | 16 | 16 | 13 | 13 | 11 | 11 | 10 | 10 | 8  | 8  | 8  | 8  | 7  |

Anhang 4-G Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Dyspnoe um eine MCID  $\geq 10$  Punkte

Analysepopulation: ITT-Population, unzensurierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



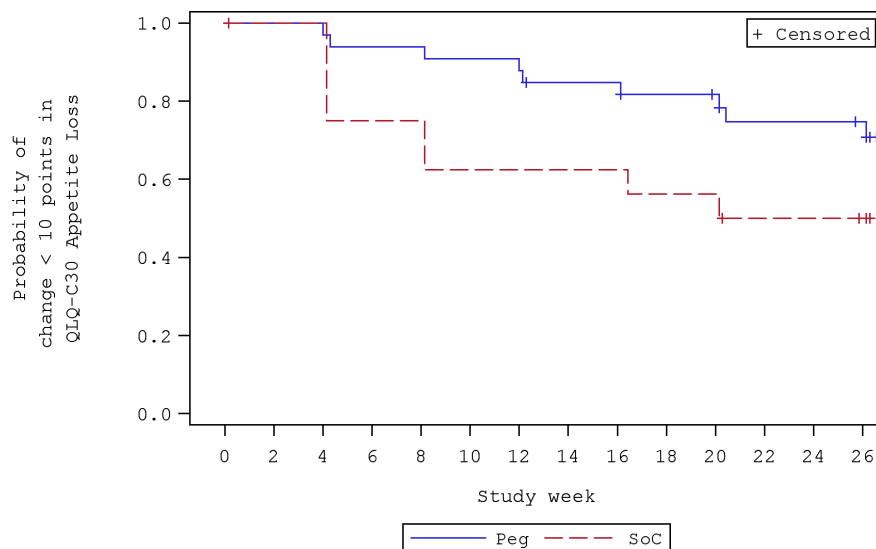
|     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Peg | 35 | 34 | 34 | 28 | 28 | 28 | 28 | 25 | 25 | 24 | 23 | 18 | 18 | 17 |
| SoC | 18 | 16 | 16 | 13 | 13 | 13 | 12 | 11 | 11 | 10 | 10 | 8  | 8  | 7  |

Anhang 4-G Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Insomnie um eine MCID  $\geq 10$  Punkte

Analysepopulation: ITT-Population, unzensurierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



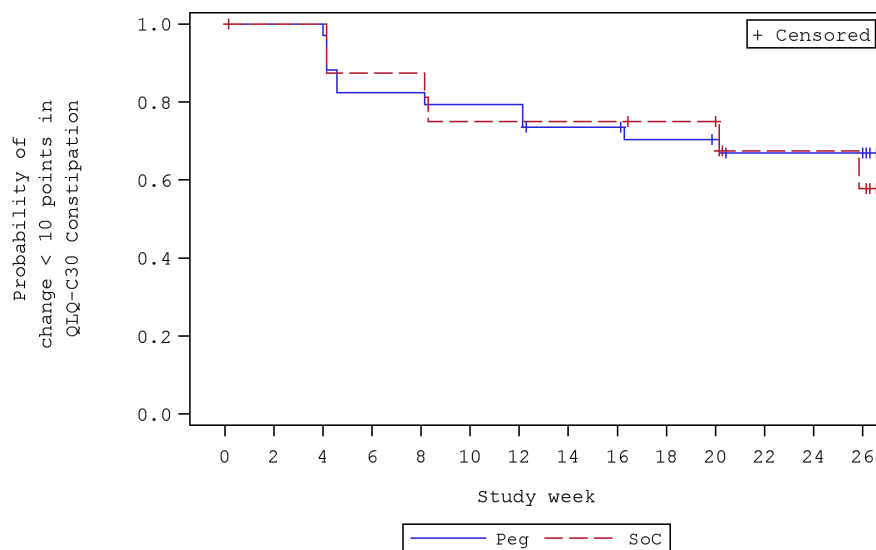
|     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Peg | 35 | 33 | 33 | 31 | 31 | 30 | 30 | 27 | 27 | 25 | 24 | 21 | 21 | 19 |
| SoC | 18 | 16 | 16 | 12 | 12 | 10 | 10 | 10 | 10 | 9  | 9  | 7  | 7  | 6  |

Anhang 4-G Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Appetitlosigkeit um eine MCID  $\geq$  10 Punkte

Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



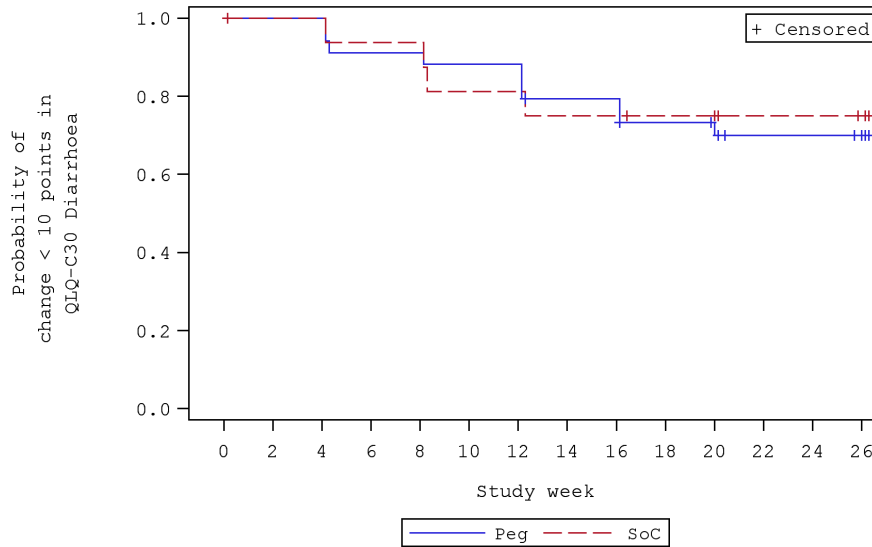
|     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Peg | 35 | 34 | 34 | 28 | 28 | 27 | 27 | 24 | 24 | 22 | 21 | 19 | 19 | 19 |
| SoC | 18 | 16 | 16 | 14 | 14 | 12 | 12 | 12 | 12 | 11 | 11 | 7  | 7  | 6  |

Anhang 4-G Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Obstipation um eine MCID  $\geq$  10 Punkte

Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



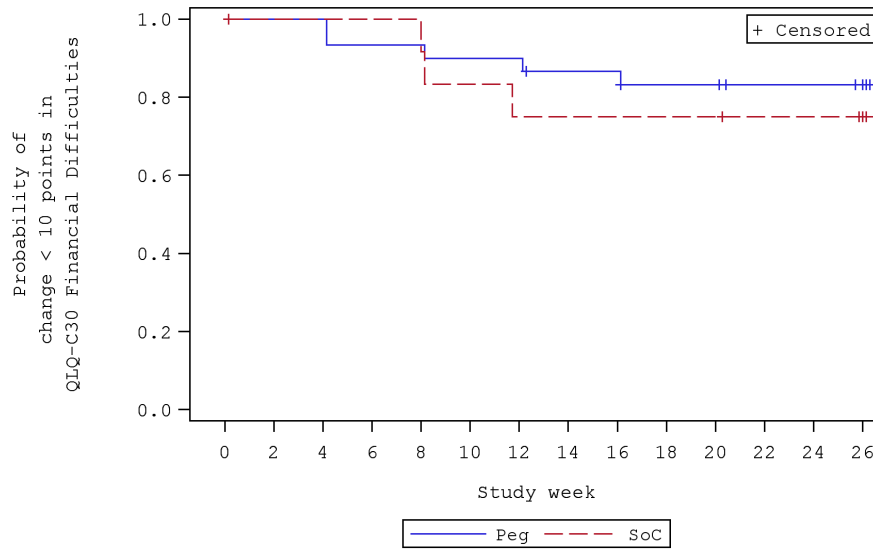
|     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Peg | 35 | 34 | 34 | 31 | 31 | 30 | 30 | 26 | 26 | 23 | 22 | 18 | 18 | 16 |
| SoC | 18 | 16 | 16 | 15 | 15 | 13 | 13 | 12 | 12 | 11 | 11 | 9  | 9  | 7  |

Anhang 4-G Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Diarrhö um eine MCID  $\geq$  10 Punkte

Analysepopulation: ITT-Population, unzensurierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



|     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Peg | 35 | 30 | 30 | 28 | 28 | 27 | 27 | 25 | 25 | 23 | 23 | 19 | 19 | 18 |
| SoC | 18 | 12 | 12 | 12 | 12 | 10 | 9  | 9  | 9  | 9  | 9  | 8  | 8  | 7  |

Anhang 4-G Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Finanzielle Belastung um eine MCID  $\geq$  10 Punkte

Analysepopulation: ITT-Population, unzensurierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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

**EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen**

Veränderung des EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Scores

Anhang 4-G Tabelle 35: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Scores* von Baseline bis Woche 26 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| PRINCE<br>(APL2-308)                  | Peg                                   |                        |  | SoC                                   |                        |  | Peg vs. SoC  |                              |
|---------------------------------------|---------------------------------------|------------------------|--|---------------------------------------|------------------------|--|--|------------------------------|
|                                       | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(Punkte) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (Punkte)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(Punkte) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (Punkte)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | ΔLS-Mean (SE)<br>(Punkte)<br>[95 %-KI];<br>p-Wert <sup>c</sup> | Hedges' g (SE)<br>[95 %-KI]  |
| <b>Allgemeiner Gesundheitszustand</b> |                                       |                        |  |                                       |                        |  |  |                              |
| Baseline                              | 35/35<br>(100,0)                      | 63,33<br>(19,72)       | /  | 16/18<br>(88,9)                       | 61,98<br>(15,80)       | /  | /  | /                            |
| Woche 4                               | 31/35<br>(88,6)                       | 76,08<br>(13,56)       | 13,37 (2,41)<br>[8,51; 18,23]  | 15/18<br>(83,3)                       | 63,73<br>(15,85)       | 0,15 (3,50)<br>[-6,92; 7,21]   | 13,22 (4,31)<br>[4,54; 21,91];<br><b>0,0037</b>                | 0,68 (0,33)<br>[0,06; 1,37]  |
| Woche 8                               | 29/35<br>(82,9)                       | 78,74<br>(16,60)       | 15,77 (2,99)<br>[9,73; 21,82]  | 15/18<br>(83,3)                       | 64,06<br>(17,67)       | 0,62 (4,20)<br>[-7,88; 9,12]   | 15,15 (5,24)<br>[4,57; 25,73];<br><b>0,0061</b>                | 0,66 (0,33)<br>[0,04; 1,36]  |
| Woche 12                              | 31/35<br>(88,6)                       | 76,88<br>(17,44)       | 14,21 (3,10)<br>[7,95; 20,47]  | 15/18<br>(83,3)                       | 66,15<br>(21,83)       | 0,63 (4,51)<br>[-8,47; 9,73]   | 13,58 (5,55)<br>[2,37; 24,78];<br><b>0,0187</b>                | 0,46 (0,33)<br>[-0,16; 1,12] |
| Woche 16                              | 30/35<br>(85,7)                       | 78,33<br>(14,94)       | 15,10 (3,02)<br>[9,00; 21,20]  | 16/18<br>(88,9)                       | 70,10<br>(23,02)       | 6,06 (4,16)<br>[-2,34; 14,46]  | 9,04 (5,19)<br>[-1,43; 19,51];<br>0,0888                       | 0,38 (0,32)<br>[-0,23; 1,03] |
| Woche 20                              | 32/35<br>(91,4)                       | 79,17<br>(12,52)       | 16,89 (2,61)<br>[11,62; 22,15]   | 15/18<br>(83,3)                       | 65,69<br>(20,39)       | 1,64 (3,87)<br>[-6,16; 9,45]   | 15,24 (4,72)<br>[5,73; 24,76];<br><b>0,0024</b>                | 0,68 (0,33)<br>[0,07; 1,36]  |
| Woche 26                              | 27/35<br>(77,1)                       | 83,95<br>(14,79)       | 22,99 (3,44)<br>[16,00; 29,98]   | 12/18<br>(66,7)                       | 69,87<br>(25,81)       | 6,89 (5,42)<br>[-4,11; 17,89]  | 16,10 (6,54)<br>[2,82; 29,39];<br><b>0,0189</b>                | 0,57 (0,36)<br>[-0,11; 1,33] |



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

| PRINCE<br>(APL2-308)      | Peg                                   |                        |  | SoC                                   |                        |  | Peg vs. SoC  |                              |
|---------------------------|---------------------------------------|------------------------|--|---------------------------------------|------------------------|--|--|------------------------------|
|                           | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(Punkte) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (Punkte)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(Punkte) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (Punkte)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | ΔLS-Mean (SE)<br>(Punkte)<br>[95 %-KI];<br>p-Wert <sup>c</sup> | Hedges' g (SE)<br>[95 %-KI]  |
| <i>Physische Funktion</i> |                                       |                        |  |                                       |                        |  |  |                              |
| Baseline                  | 35/35<br>(100,0)                      | 80,38<br>(16,00)       | /  | 16/18<br>(88,9)                       | 79,17<br>(17,70)       | /  | /  | /                            |
| Woche 4                   | 31/35<br>(88,6)                       | 90,32<br>(10,45)       | 7,90 (2,53)<br>[2,80; 13,00]   | 15/18<br>(83,3)                       | 77,25<br>(22,74)       | -7,89 (3,67)<br>[-15,29; -0,48]  | 15,79 (4,51)<br>[6,69; 24,89];<br><b>0,0011</b>                | 1,09 (0,34)<br>[0,47; 1,83]  |
| Woche 8                   | 29/35<br>(82,9)                       | 91,26<br>(10,71)       | 9,22 (2,64)<br>[3,88; 14,55]   | 15/18<br>(83,3)                       | 79,58<br>(21,01)       | -4,04 (3,71)<br>[-11,53; 3,45]   | 13,26 (4,61)<br>[3,94; 22,57];<br><b>0,0064</b>                | 0,88 (0,34)<br>[0,26; 1,60]  |
| Woche 12                  | 31/35<br>(88,6)                       | 91,18<br>(11,07)       | 9,26 (2,24)<br>[4,74; 13,77]   | 15/18<br>(83,3)                       | 83,33<br>(16,33)       | -0,02 (3,25)<br>[-6,57; 6,53]  | 9,28 (3,99)<br>[1,23; 17,33];<br><b>0,0250</b>                 | 0,63 (0,33)<br>[0,02; 1,32]  |
| Woche 16                  | 30/35<br>(85,7)                       | 91,33<br>(14,02)       | 10,87 (2,98)<br>[4,86; 16,87]  | 16/18<br>(88,9)                       | 80,39<br>(22,79)       | -0,37 (4,10)<br>[-8,65; 7,90]  | 11,24 (5,11)<br>[0,92; 21,55];<br><b>0,0334</b>                | 0,59 (0,32)<br>[-0,02; 1,25] |
| Woche 20                  | 32/35<br>(91,4)                       | 90,83<br>(13,41)       | 9,75 (2,64)<br>[4,42; 15,08]   | 15/18<br>(83,3)                       | 84,31<br>(18,55)       | 0,46 (3,91)<br>[-7,42; 8,35]   | 9,29 (4,76)<br>[-0,32; 18,90];<br>0,0577                       | 0,58 (0,33)<br>[-0,03; 1,25] |
| Woche 26                  | 27/35<br>(77,1)                       | 90,62<br>(14,23)       | 10,13 (2,65)<br>[4,75; 15,52]  | 12/18<br>(66,7)                       | 90,26<br>(13,23)       | 8,18 (4,12)<br>[-0,19; 16,54]  | 1,96 (4,96)<br>[-8,11; 12,02];<br>0,6958                       | 0,16 (0,36)<br>[-0,53; 0,87] |

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

| PRINCE<br>(APL2-308)  | Peg                                   |                        |  | SoC                                   |                        |  | Peg vs. SoC  |                              |
|-----------------------|---------------------------------------|------------------------|--|---------------------------------------|------------------------|--|--|------------------------------|
|                       | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(Punkte) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (Punkte)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(Punkte) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (Punkte)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | ΔLS-Mean (SE)<br>(Punkte)<br>[95 %-KI];<br>p-Wert <sup>c</sup> | Hedges' g (SE)<br>[95 %-KI]  |
| <b>Rollenfunktion</b> |                                       |                        |  |                                       |                        |  |  |                              |
| Baseline              | 35/35<br>(100,0)                      | 71,43<br>(29,31)       | /  | 16/18<br>(88,9)                       | 82,29<br>(26,15)       | /  | /  | /                            |
| Woche 4               | 31/35<br>(88,6)                       | 90,32<br>(13,45)       | 11,80 (3,37)<br>[5,00; 18,60]  | 15/18<br>(83,3)                       | 71,57<br>(26,20)       | -12,17 (4,92)<br>[-22,10; -2,23]   | 23,97 (6,09)<br>[11,68; 36,26];<br><b>0,0003</b>               | 1,27 (0,35)<br>[0,64; 2,02]  |
| Woche 8               | 29/35<br>(82,9)                       | 90,80<br>(15,80)       | 10,49 (3,44)<br>[3,53; 17,45]  | 15/18<br>(83,3)                       | 79,17<br>(22,36)       | -3,61 (4,86)<br>[-13,42; 6,21]   | 14,09 (6,07)<br>[1,82; 26,36];<br><b>0,0254</b>                | 0,91 (0,34)<br>[0,29; 1,63]  |
| Woche 12              | 31/35<br>(88,6)                       | 89,25<br>(15,84)       | 10,80 (3,20)<br>[4,33; 17,26]  | 15/18<br>(83,3)                       | 79,17<br>(23,96)       | -4,54 (4,67)<br>[-13,97; 4,89]   | 15,33 (5,77)<br>[3,69; 26,98];<br><b>0,0111</b>                | 0,99 (0,34)<br>[0,37; 1,71]  |
| Woche 16              | 30/35<br>(85,7)                       | 85,56<br>(19,93)       | 7,88 (4,21)<br>[-0,62; 16,38]  | 16/18<br>(88,9)                       | 76,47<br>(30,65)       | -4,36 (5,80)<br>[-16,07; 7,34]   | 12,25 (7,23)<br>[-2,34; 26,83];<br>0,0975                      | 0,59 (0,32)<br>[-0,01; 1,26] |
| Woche 20              | 32/35<br>(91,4)                       | 85,42<br>(18,33)       | 9,38 (3,63)<br>[2,06; 16,70]   | 15/18<br>(83,3)                       | 80,39<br>(27,15)       | -3,21 (5,41)<br>[-14,12; 7,70]   | 12,60 (6,65)<br>[-0,81; 26,00];<br>0,0648                      | 0,88 (0,33)<br>[0,27; 1,59]  |
| Woche 26              | 27/35<br>(77,1)                       | 90,74<br>(16,23)       | 12,73 (2,99)<br>[6,65; 18,81]  | 12/18<br>(66,7)                       | 87,18<br>(16,88)       | 4,62 (4,65)<br>[-4,82; 14,06]  | 8,10 (5,62)<br>[-3,30; 19,50];<br>0,1581                       | 0,70 (0,37)<br>[0,02; 1,46]  |

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

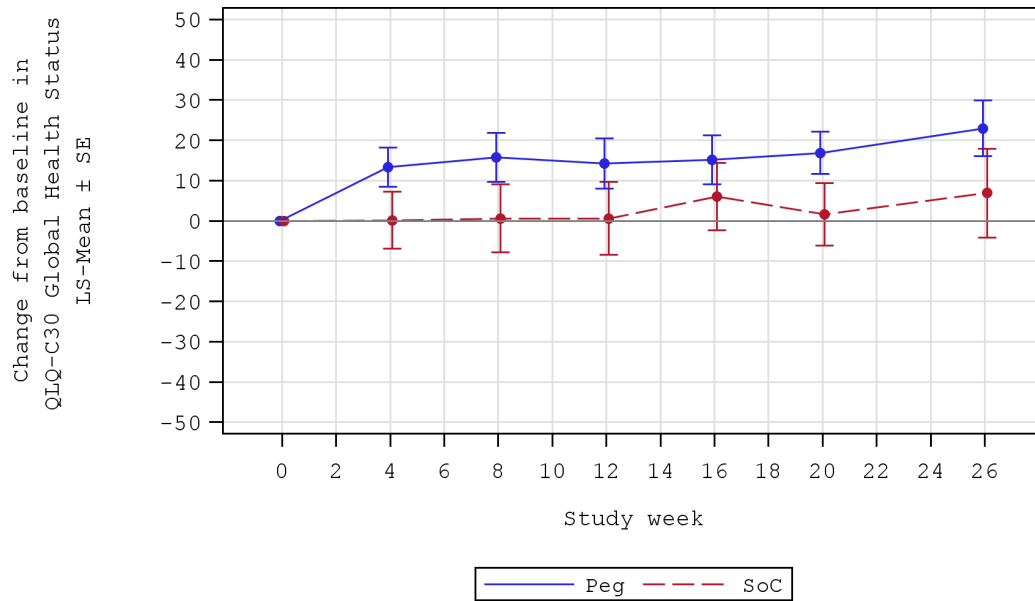
| PRINCE<br>(APL2-308)       | Peg                                   |                        |  | SoC                                   |                        |  | Peg vs. SoC  |                              |
|----------------------------|---------------------------------------|------------------------|--|---------------------------------------|------------------------|--|--|------------------------------|
|                            | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(Punkte) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (Punkte)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(Punkte) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (Punkte)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | ΔLS-Mean (SE)<br>(Punkte)<br>[95 %-KI];<br>p-Wert <sup>c</sup> | Hedges' g (SE)<br>[95 %-KI]  |
| <b>Emotionale Funktion</b> |                                       |                        |  |                                       |                        |  |  |                              |
| Baseline                   | 35/35<br>(100,0)                      | 75,00<br>(22,78)       | /  | 16/18<br>(88,9)                       | 73,44<br>(20,23)       | /  | /  | /                            |
| Woche 4                    | 31/35<br>(88,6)                       | 83,33<br>(16,24)       | 8,00 (2,51)<br>[2,93; 13,07]   | 15/18<br>(83,3)                       | 75,49<br>(25,25)       | -0,98 (3,65)<br>[-8,34; 6,39]  | 8,97 (4,49)<br>[-0,08; 18,03];<br>0,0520                       | 0,60 (0,33)<br>[-0,02; 1,28] |
| Woche 8                    | 29/35<br>(82,9)                       | 85,92<br>(16,98)       | 9,80 (3,20)<br>[3,34; 16,26]   | 15/18<br>(83,3)                       | 80,21<br>(25,44)       | 5,50 (4,49)<br>[-3,58; 14,58]  | 4,30 (5,59)<br>[-7,00; 15,60];<br>0,4463                       | 0,24 (0,33)<br>[-0,39; 0,90] |
| Woche 12                   | 31/35<br>(88,6)                       | 85,22<br>(17,17)       | 10,23 (3,19)<br>[3,80; 16,67]  | 15/18<br>(83,3)                       | 82,29<br>(23,94)       | 7,18 (4,63)<br>[-2,16; 16,52]  | 3,05 (5,69)<br>[-8,43; 14,53];<br>0,5943                       | 0,14 (0,32)<br>[-0,49; 0,78] |
| Woche 16                   | 30/35<br>(85,7)                       | 88,33<br>(15,26)       | 12,64 (3,31)<br>[5,96; 19,32]  | 16/18<br>(88,9)                       | 80,88<br>(25,98)       | 4,94 (4,56)<br>[-4,26; 14,15]  | 7,70 (5,69)<br>[-3,78; 19,17];<br>0,1829                       | 0,25 (0,32)<br>[-0,36; 0,89] |
| Woche 20                   | 32/35<br>(91,4)                       | 85,94<br>(16,46)       | 11,18 (2,80)<br>[5,53; 16,83]  | 15/18<br>(83,3)                       | 80,88<br>(24,78)       | 3,89 (4,15)<br>[-4,48; 12,25]  | 7,29 (5,05)<br>[-2,90; 17,48];<br>0,1564                       | 0,34 (0,32)<br>[-0,27; 1,00] |
| Woche 26                   | 27/35<br>(77,1)                       | 86,42<br>(15,53)       | 12,64 (2,67)<br>[7,22; 18,06]  | 12/18<br>(66,7)                       | 87,18<br>(14,28)       | 9,97 (4,15)<br>[1,55; 18,39]   | 2,67 (4,99)<br>[-7,47; 12,81];<br>0,5961                       | 0,21 (0,36)<br>[-0,48; 0,93] |

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

| PRINCE<br>(APL2-308)      | Peg                                   |                        |  | SoC                                   |                        |  | Peg vs. SoC  |                              |
|---------------------------|---------------------------------------|------------------------|--|---------------------------------------|------------------------|--|--|------------------------------|
|                           | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(Punkte) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (Punkte)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(Punkte) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (Punkte)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | ΔLS-Mean (SE)<br>(Punkte)<br>[95 %-KI];<br>p-Wert <sup>c</sup> | Hedges' g (SE)<br>[95 %-KI]  |
| <b>Kognitive Funktion</b> |                                       |                        |  |                                       |                        |  |  |                              |
| Baseline                  | 35/35<br>(100,0)                      | 78,57<br>(20,44)       | /  | 16/18<br>(88,9)                       | 87,50<br>(15,52)       | /  | /  | /                            |
| Woche 4                   | 31/35<br>(88,6)                       | 86,02<br>(18,31)       | 4,94 (3,01)<br>[-1,14; 11,03]  | 15/18<br>(83,3)                       | 80,39<br>(22,23)       | -5,77 (4,42)<br>[-14,69; 3,14]   | 10,72 (5,47)<br>[-0,32; 21,76];<br>0,0568                      | 0,89 (0,34)<br>[0,28; 1,60]  |
| Woche 8                   | 29/35<br>(82,9)                       | 85,06<br>(19,08)       | 4,45 (3,36)<br>[-2,34; 11,24]  | 15/18<br>(83,3)                       | 82,29<br>(18,73)       | -3,04 (4,76)<br>[-12,66; 6,57]   | 7,49 (5,97)<br>[-4,58; 19,56];<br>0,2170                       | 0,62 (0,33)<br>[-0,01; 1,31] |
| Woche 12                  | 31/35<br>(88,6)                       | 85,48<br>(19,12)       | 4,53 (3,42)<br>[-2,37; 11,43]  | 15/18<br>(83,3)                       | 81,25<br>(24,25)       | -4,92 (5,00)<br>[-15,02; 5,17]   | 9,46 (6,19)<br>[-3,02; 21,94];<br>0,1337                       | 0,67 (0,33)<br>[0,05; 1,35]  |
| Woche 16                  | 30/35<br>(85,7)                       | 88,89<br>(16,57)       | 8,52 (3,28)<br>[1,90; 15,15]   | 16/18<br>(88,9)                       | 79,41<br>(23,22)       | -5,57 (4,55)<br>[-14,76; 3,62]   | 14,09 (5,72)<br>[2,55; 25,63];<br><b>0,0179</b>                | 0,90 (0,33)<br>[0,29; 1,60]  |
| Woche 20                  | 32/35<br>(91,4)                       | 85,94<br>(21,63)       | 4,59 (3,82)<br>[-3,12; 12,31]  | 15/18<br>(83,3)                       | 80,39<br>(23,00)       | -5,42 (5,70)<br>[-16,92; 6,07]   | 10,02 (6,99)<br>[-4,07; 24,11];<br>0,1589                      | 0,58 (0,33)<br>[-0,03; 1,25] |
| Woche 26                  | 27/35<br>(77,1)                       | 86,42<br>(16,69)       | 6,12 (2,88)<br>[0,26; 11,97]   | 12/18<br>(66,7)                       | 83,33<br>(18,00)       | -1,23 (4,52)<br>[-10,40; 7,94]   | 7,35 (5,47)<br>[-3,76; 18,45];<br>0,1878                       | 0,66 (0,37)<br>[-0,02; 1,42] |

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

| PRINCE<br>(APL2-308)   | Peg                                   |                        |  | SoC                                   |                        |  | Peg vs. SoC  |                              |
|--|---------------------------------------|------------------------|--|---------------------------------------|------------------------|--|--|------------------------------|
|  | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(Punkte) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (Punkte)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(Punkte) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (Punkte)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | ΔLS-Mean (SE)<br>(Punkte)<br>[95 %-KI];<br>p-Wert <sup>c</sup> | Hedges' g (SE)<br>[95 %-KI]  |
| <b>Soziale Funktion</b>  |                                       |                        |  |                                       |                        |  |  |                              |
| Baseline   | 35/35<br>(100,0)                      | 69,52<br>(28,44)       | /  | 16/18<br>(88,9)                       | 68,75<br>(32,70)       | /  | /  | /                            |
| Woche 4  | 31/35<br>(88,6)                       | 83,33<br>(23,57)       | 10,92 (4,50)<br>[1,84; 20,01]  | 15/18<br>(83,3)                       | 72,55<br>(34,33)       | -1,46 (6,53)<br>[-14,65; 11,73]  | 12,38 (8,03)<br>[-3,83; 28,59];<br>0,1307                      | 0,51 (0,33)<br>[-0,11; 1,18] |
| Woche 8  | 29/35<br>(82,9)                       | 86,78<br>(19,61)       | 14,33 (4,34)<br>[5,55; 23,11]  | 15/18<br>(83,3)                       | 76,04<br>(31,60)       | 3,40 (6,10)<br>[-8,92; 15,73]  | 10,93 (7,58)<br>[-4,40; 26,25];<br>0,1574                      | 0,42 (0,33)<br>[-0,21; 1,09] |
| Woche 12   | 31/35<br>(88,6)                       | 85,48<br>(23,86)       | 12,43 (4,71)<br>[2,92; 21,94]  | 15/18<br>(83,3)                       | 75,00<br>(30,43)       | 0,98 (6,84)<br>[-12,83; 14,78]   | 11,45 (8,41)<br>[-5,52; 28,42];<br>0,1804                      | 0,29 (0,32)<br>[-0,33; 0,94] |
| Woche 16   | 30/35<br>(85,7)                       | 85,56<br>(23,87)       | 14,93 (5,04)<br>[4,76; 25,11]  | 16/18<br>(88,9)                       | 70,59<br>(36,58)       | 0,12 (6,94)<br>[-13,89; 14,14]   | 14,81 (8,65)<br>[-2,65; 32,27];<br>0,0944                      | 0,45 (0,32)<br>[-0,16; 1,10] |
| Woche 20   | 32/35<br>(91,4)                       | 87,50<br>(20,30)       | 16,60 (4,14)<br>[8,24; 24,95]  | 15/18<br>(83,3)                       | 75,49<br>(30,11)       | 1,33 (6,13)<br>[-11,03; 13,70]   | 15,26 (7,47)<br>[0,20; 30,32];<br><b>0,0471</b>                | 0,54 (0,33)<br>[-0,07; 1,21] |
| Woche 26   | 27/35<br>(77,1)                       | 85,80<br>(20,52)       | 13,84 (4,05)<br>[5,62; 22,05]  | 12/18<br>(66,7)                       | 80,77<br>(23,42)       | 7,91 (6,30)<br>[-4,88; 20,70]  | 5,93 (7,58)<br>[-9,47; 21,32];<br>0,4398                       | 0,17 (0,36)<br>[-0,52; 0,88] |
| <p>a: Anzahl an auswertbaren Studienteilnehmern für die ANCOVA.<br/>                     b: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten.<br/>                     c: Analyse basiert auf einer ANCOVA. Das Modell enthält feste kategoriale Effekte für die Behandlungsgruppe und Stratifizierungsvariablen (basierend auf der Anzahl an Transfusionen innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening (&lt; 4; ≥ 4)), sowie als Kovariate den Wert zu Baseline.<br/>                     Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |                                       |                        |  |                                       |                        |  |  |                              |



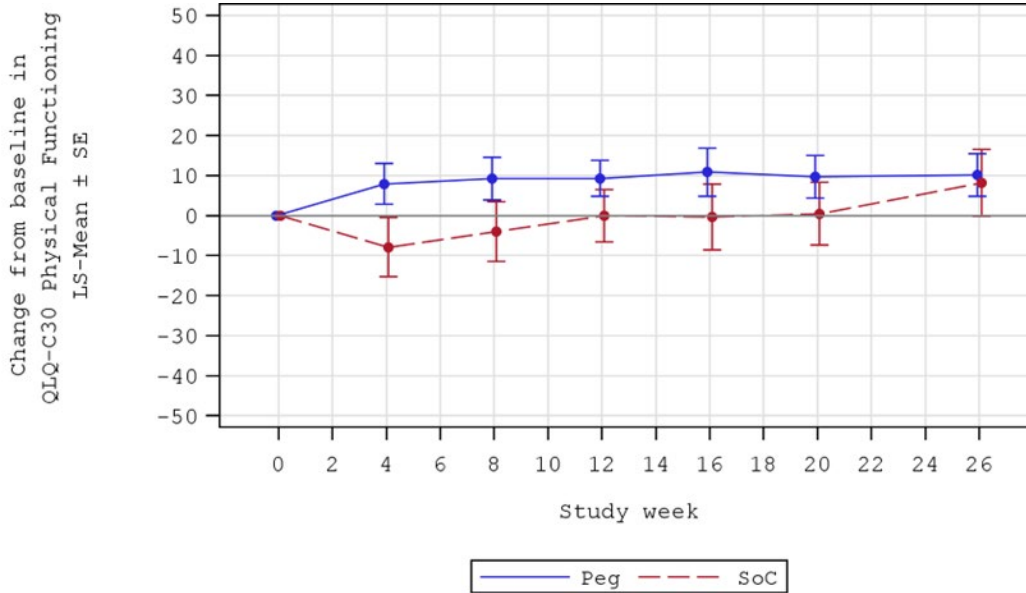
Peg 31 29 31 30 32 27  
 SoC 15 15 15 16 15 12

Anhang 4-G Abbildung 42: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Scores – Allgemeiner Gesundheitszustand von Baseline bis Woche 26

Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



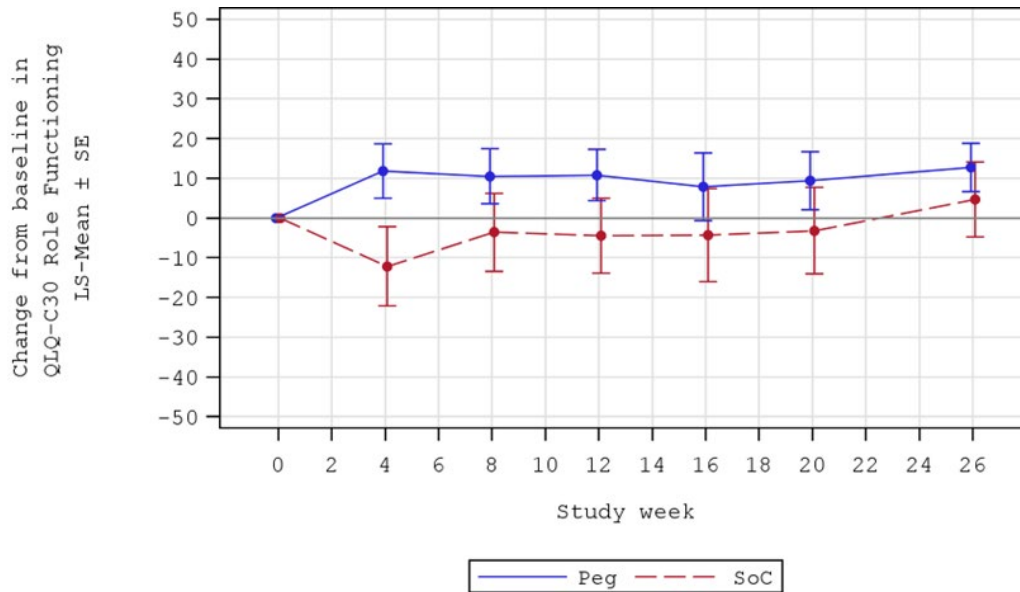
Peg 31 29 31 30 32 27  
 SoC 15 15 15 16 15 12

Anhang 4-G Abbildung 43: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Physische Funktion von Baseline bis Woche 26

Analysepopulation: ITT-Population, zensierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



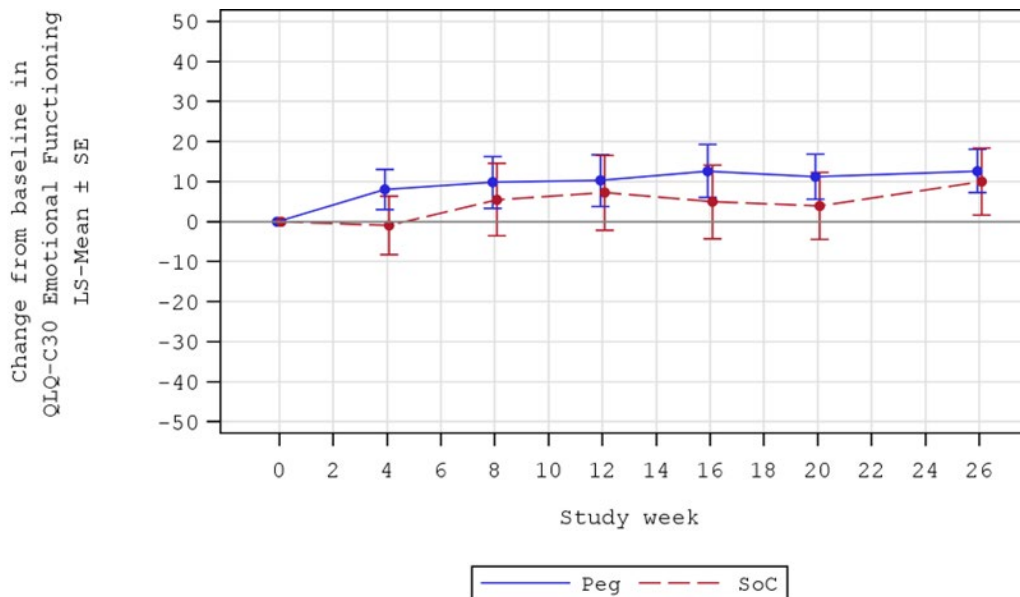
|     |    |    |    |    |    |    |
|-----|----|----|----|----|----|----|
| Peg | 31 | 29 | 31 | 30 | 32 | 27 |
| SoC | 15 | 15 | 15 | 16 | 15 | 12 |

Anhang 4-G Abbildung 44: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Rollenfunktion von Baseline bis Woche 26

Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



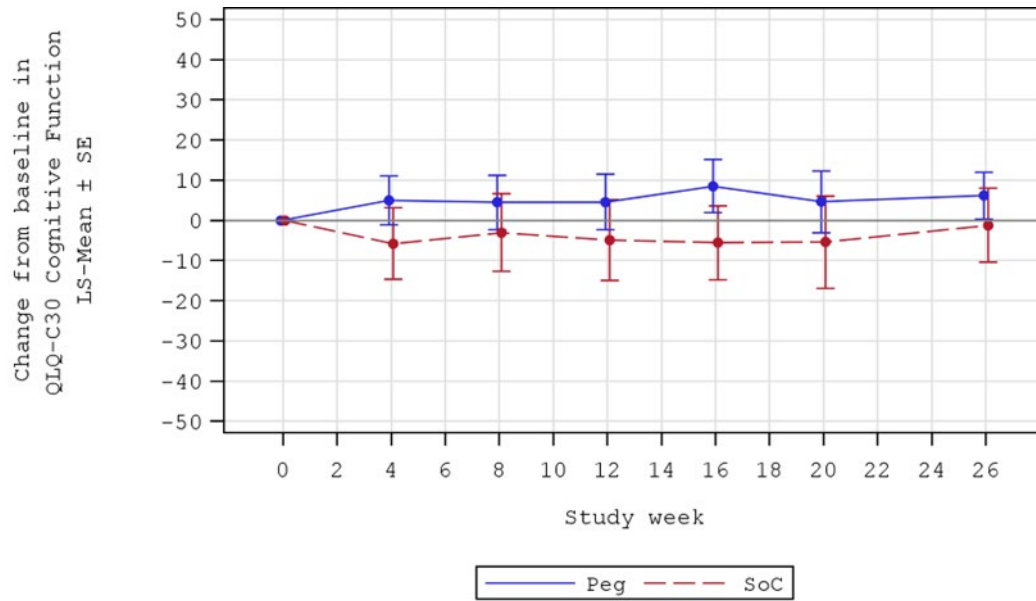
|     |    |    |    |    |    |    |
|-----|----|----|----|----|----|----|
| Peg | 31 | 29 | 31 | 30 | 32 | 27 |
| SoC | 15 | 15 | 15 | 16 | 15 | 12 |

Anhang 4-G Abbildung 45: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Emotionale Funktion von Baseline bis Woche 26

Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



|     |    |    |    |    |    |    |
|-----|----|----|----|----|----|----|
| Peg | 31 | 29 | 31 | 30 | 32 | 27 |
| SoC | 15 | 15 | 15 | 16 | 15 | 12 |

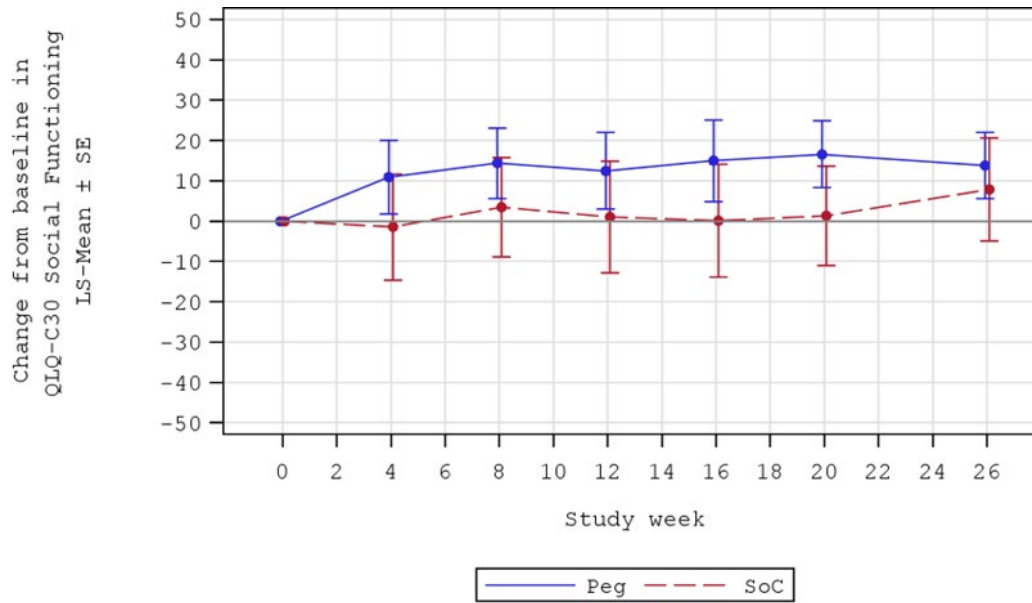
Anhang 4-G Abbildung 46: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Kognitive Funktion von Baseline bis Woche 26

Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.





|     |    |    |    |    |    |    |
|-----|----|----|----|----|----|----|
| Peg | 31 | 29 | 31 | 30 | 32 | 27 |
| SoC | 15 | 15 | 15 | 16 | 15 | 12 |

Anhang 4-G Abbildung 47: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Soziale Funktion von Baseline bis Woche 26

Analysepopulation: ITT-Population, unzensurierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

*Zeit bis zur Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Scores um eine MCID von  $\geq 10$  Punkten*

Anhang 4-G Tabelle 36: Ergebnisse für den Endpunkt *Zeit bis zur Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Scores um eine MCID von  $\geq 10$  Punkten* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| PRINCE<br>(APL2-308)           | Peg<br>(N <sup>a</sup> = 35) |                                  | SoC<br>(N <sup>a</sup> = 18) |                                  | Peg vs. SoC                          |
|--------------------------------|------------------------------|----------------------------------|------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|
|                                | n <sup>b</sup><br>(%)        | Median<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | n <sup>b</sup><br>(%)        | Median<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | HR [95 %-KI];<br>p-Wert <sup>d</sup> |
| Allgemeiner Gesundheitszustand | 23<br>(65,7)                 | 8,14<br>[4,14; 16,14]            | 11<br>(61,1)                 | 12,14<br>[4,14; 26,57]           | 1,31 [0,63; 2,71];<br>0,4643         |
| Physische Funktion             | 19<br>(54,3)                 | 4,14<br>[4,14; 8,14]             | 7<br>(38,9)                  | 16,43<br>[11,71; NE]             | 2,82 [1,15; 6,90];<br><b>0,0231</b>  |
| Rollenfunktion                 | 19<br>(54,3)                 | 4,14<br>[NE; NE]                 | 5<br>(27,8)                  | 26,57<br>[4,14; 26,57]           | 4,48 [1,49; 13,52];<br><b>0,0077</b> |
| Emotionale Funktion            | 19<br>(54,3)                 | 4,43<br>[4,14; 8,14]             | 7<br>(38,9)                  | 16,43<br>[8,29; NE]              | 3,62 [1,48; 8,85];<br><b>0,0048</b>  |
| Kognitive Funktion             | 17<br>(48,6)                 | 8,00<br>[4,14; NE]               | 3<br>(16,7)                  | NE<br>[NE; NE]                   | 2,73 [0,79; 9,41];<br>0,1115         |
| Soziale Funktion               | 19<br>(54,3)                 | 4,14<br>[4,14; 4,29]             | 7<br>(38,9)                  | 10,14<br>[3,86; NE]              | 2,37 [0,96; 5,86];<br>0,0607         |

a: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten.

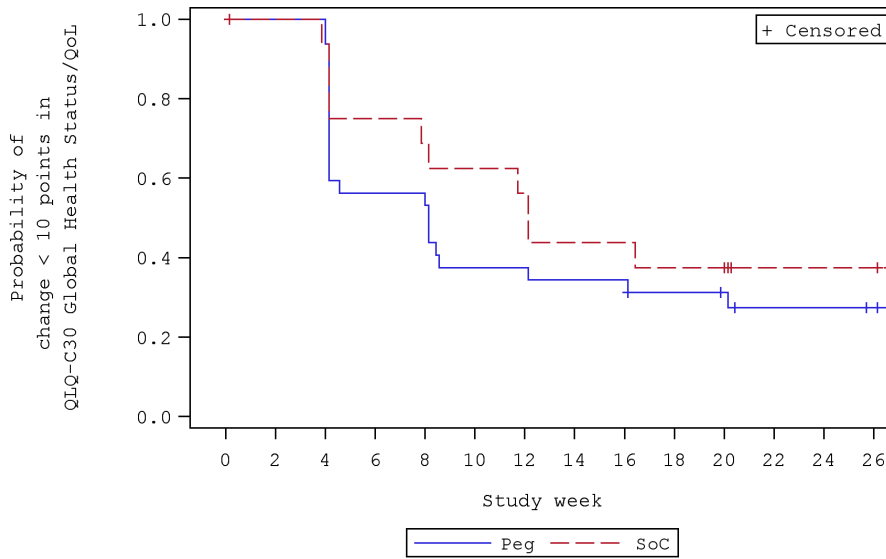
b: Anzahl der Patienten mit Ereignissen.

c: 95 %-KI nach Brookmeyer-Crowley.

d: Analyse basiert auf einem stratifizierten Cox Proportional Modell. Das Modell ist stratifiziert nach Behandlungsgruppe und Stratifizierungsvariablen (basierend auf der Anzahl an Transfusionen innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening (< 4;  $\geq 4$ )).

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



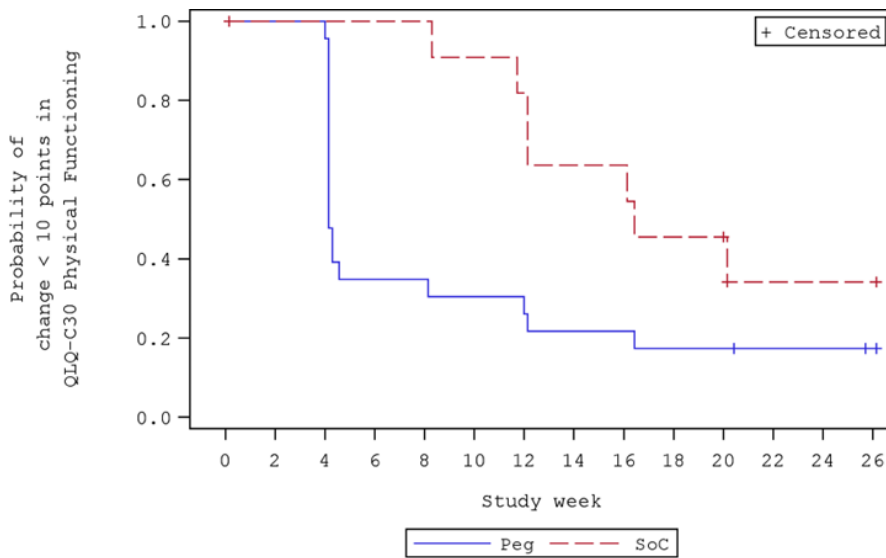
|     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |
|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|---|
| Peg | 35 | 32 | 32 | 18 | 18 | 12 | 12 | 11 | 11 | 9 | 8 | 6 | 6 | 5 |
| SoC | 18 | 16 | 15 | 12 | 11 | 10 | 9  | 7  | 7  | 6 | 6 | 3 | 3 | 3 |

Anhang 4-G Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verbesserung des EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand um eine MCID  $\geq 10$  Punkte

Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



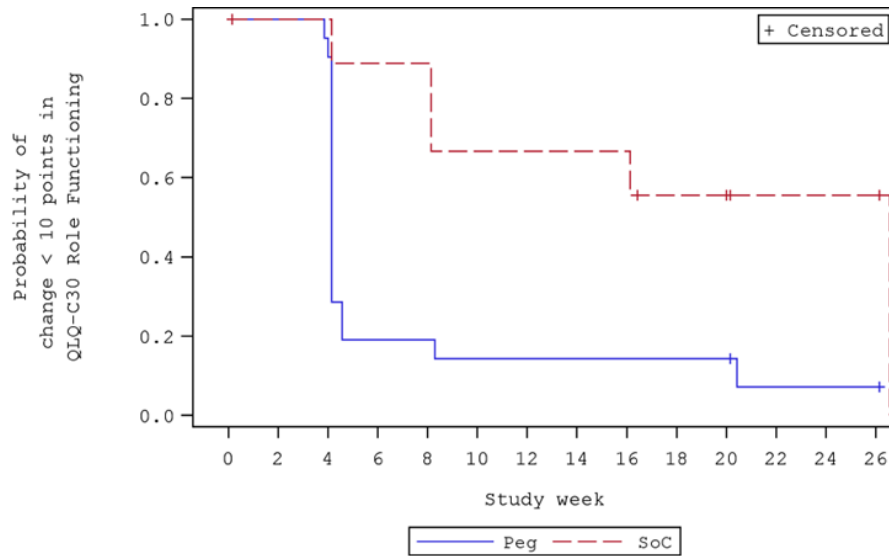
|     |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |   |
|-----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Peg | 35 | 23 | 23 | 8  | 8  | 7  | 7 | 5 | 5 | 4 | 4 | 3 | 3 | 1 |
| SoC | 18 | 11 | 11 | 11 | 11 | 10 | 9 | 7 | 7 | 5 | 5 | 2 | 2 | 2 |

Anhang 4-G Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Funktionskalen Scores – Physische Funktion um eine MCID  $\geq 10$  Punkte

Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



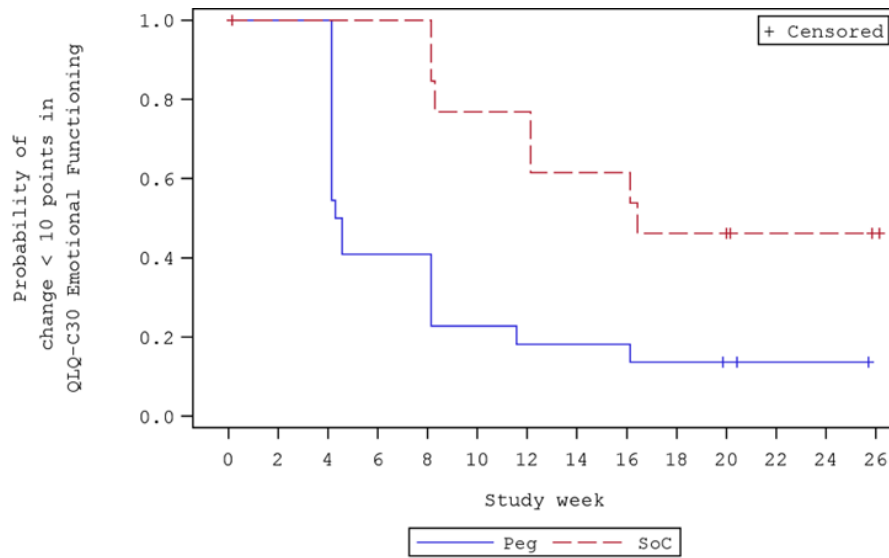
|     |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|-----|----|----|----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Peg | 35 | 21 | 20 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 1 | 1 | 1 |
| SoC | 18 | 9  | 9  | 8 | 8 | 6 | 6 | 6 | 6 | 4 | 4 | 2 | 2 | 2 |

Anhang 4-G Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Funktionskalen Scores – Rollenfunktion um eine MCID  $\geq 10$  Punkte

Analysepopulation: ITT-Population, unzensurierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



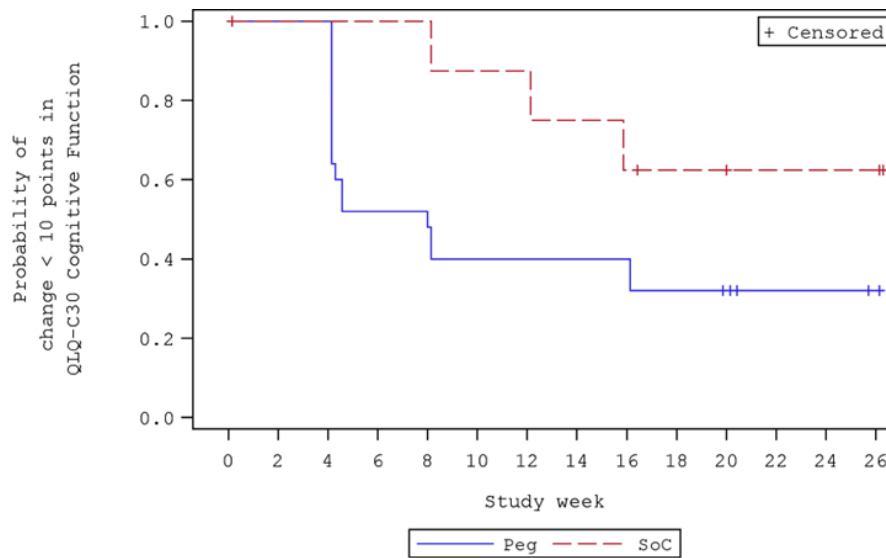
|     |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |
|-----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|---|---|---|
| Peg | 35 | 22 | 22 | 9  | 9  | 5  | 4  | 4 | 4 | 3 | 2 | 1 | 1 | 0 |
| SoC | 18 | 13 | 13 | 13 | 13 | 10 | 10 | 8 | 8 | 6 | 6 | 4 | 4 | 3 |

Anhang 4-G Abbildung 51: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Funktionskalen Scores – Emotionale Funktion um eine MCID  $\geq 10$  Punkte

Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

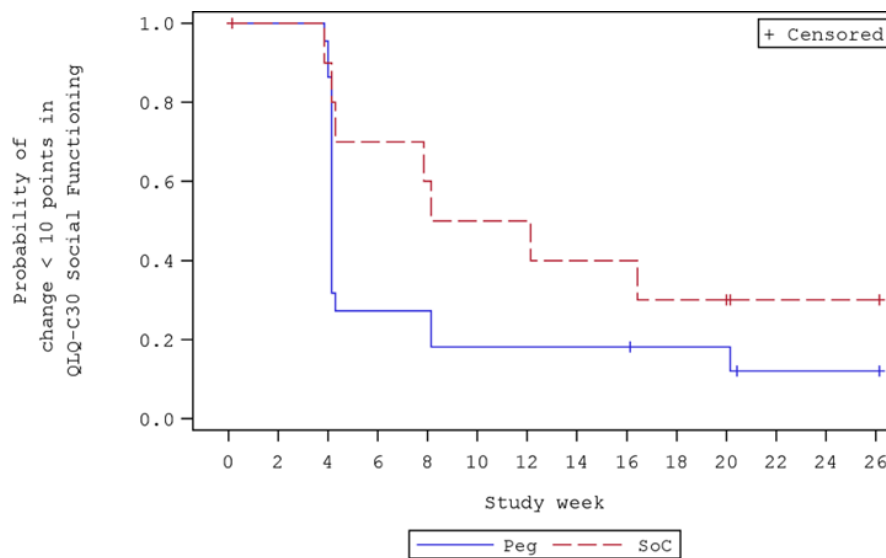


Anhang 4-G Abbildung 52: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalenscores – Kognitive Funktion um eine MCID  $\geq 10$  Punkte

Analysepopulation: ITT-Population, unzensurierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Anhang 4-G Abbildung 53: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalenscores – Soziale Funktion um eine MCID  $\geq 10$  Punkte

Analysepopulation: ITT-Population, unzensurierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

*Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Scores um eine MCID von  $\geq 10$  Punkten*

Anhang 4-G Tabelle 37: Ergebnisse für den Endpunkt *Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Scores um eine MCID von  $\geq 10$  Punkten* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| PRINCE<br>(APL2-308)           | Peg<br>(N <sup>a</sup> = 35) |                                  | SoC<br>(N <sup>a</sup> = 18) |                                  | Peg vs. SoC                          |
|--------------------------------|------------------------------|----------------------------------|------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|
|                                | n <sup>b</sup><br>(%)        | Median<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | n <sup>b</sup><br>(%)        | Median<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | HR [95 %-KI];<br>p-Wert <sup>d</sup> |
| Allgemeiner Gesundheitszustand | 7<br>(20,0)                  | NE<br>[NE; NE]                   | 7<br>(38,9)                  | NE<br>[NE; NE]                   | 0,35 [0,12; 1,03];<br>0,0558         |
| Physische Funktion             | 6<br>(17,1)                  | NE<br>[NE; NE]                   | 6<br>(33,3)                  | NE<br>[NE; NE]                   | 0,39 [0,12; 1,24];<br>0,1097         |
| Rollenfunktion                 | 7<br>(20,0)                  | NE<br>[NE; NE]                   | 11<br>(61,1)                 | 4,14<br>[4,14; 4,29]             | 0,18 [0,07; 0,49];<br><b>0,0008</b>  |
| Emotionale Funktion            | 6<br>(17,1)                  | NE<br>[NE; NE]                   | 3<br>(16,7)                  | NE<br>[NE; NE]                   | 0,91 [0,22; 3,81];<br>0,8997         |
| Kognitive Funktion             | 11<br>(31,4)                 | NE<br>[NE; NE]                   | 12<br>(66,7)                 | 8,14<br>[4,14; 16,43]            | 0,26 [0,11; 0,60];<br><b>0,0016</b>  |
| Soziale Funktion               | 8<br>(22,9)                  | NE<br>[NE; NE]                   | 7<br>(38,9)                  | NE<br>[NE; NE]                   | 0,46 [0,17; 1,28];<br>0,1382         |

a: Analysepopulation: ITT-Population, unzensurierte Daten.

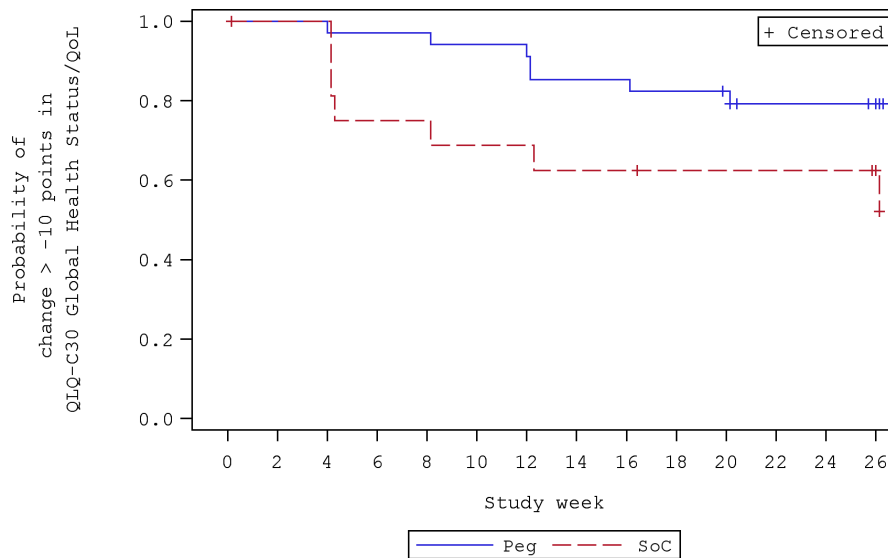
b: Anzahl der Patienten mit Ereignissen.

c: 95 %-KI nach Brookmeyer-Crowley.

d: Analyse basiert auf einem stratifizierten Cox Proportional Modell. Das Modell ist stratifiziert nach Behandlungsgruppe und Stratifizierungsvariablen (basierend auf der Anzahl an Transfusionen innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening (< 4;  $\geq 4$ )).

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



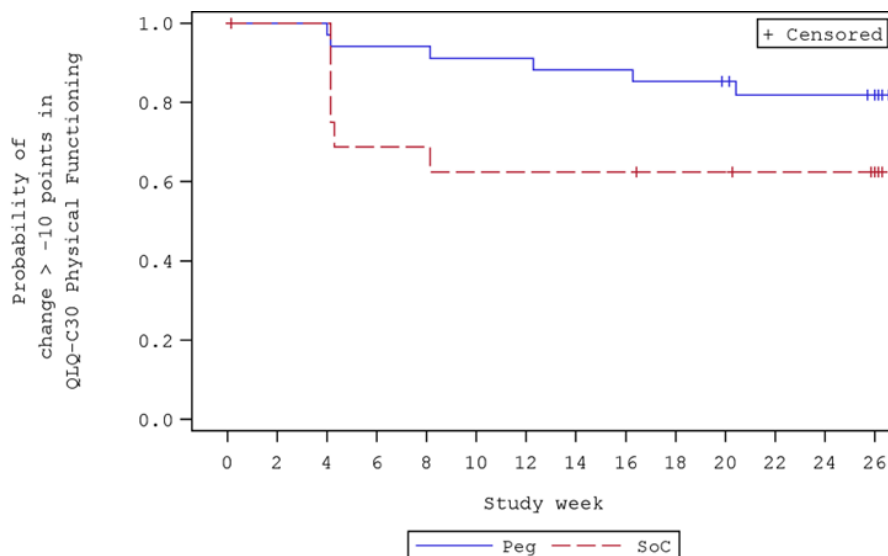
Peg 35 34 34 33 33 32 32 29 29 28 27 23 23 20  
 SoC 18 16 16 12 12 11 11 10 10 9 9 9 9 7

Anhang 4-G Abbildung 54: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand um eine MCID  $\geq 10$  Punkte

Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Peg 35 34 34 32 32 31 31 30 30 29 28 24 24 22  
 SoC 18 16 16 11 11 10 10 10 10 9 9 8 8 7

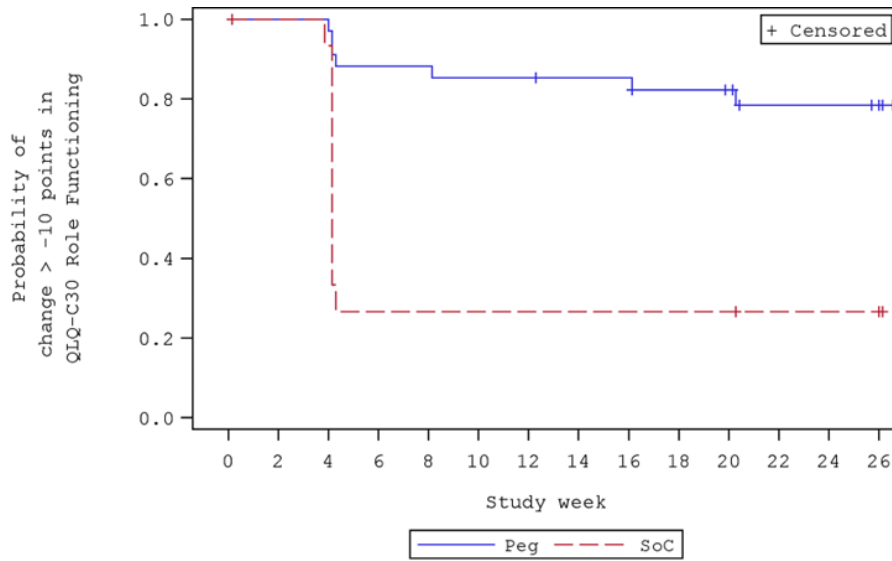
Anhang 4-G Abbildung 55: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Physische Funktion um eine MCID  $\geq 10$  Punkte

Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.





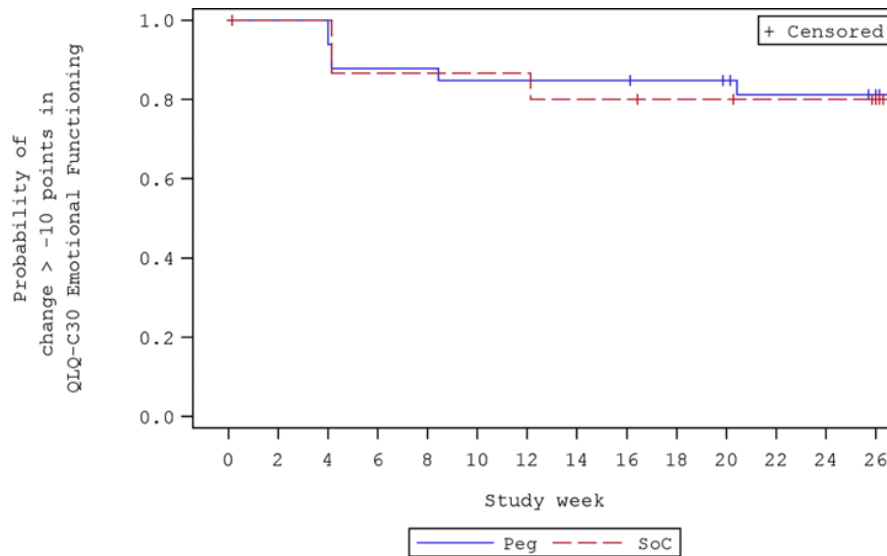
|     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Peg | 35 | 34 | 34 | 30 | 30 | 29 | 29 | 28 | 28 | 26 | 25 | 20 | 20 | 18 |
| SoC | 18 | 15 | 14 | 4  | 4  | 4  | 4  | 4  | 4  | 4  | 4  | 3  | 3  | 3  |

Anhang 4-G Abbildung 56: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Rollenfunktion um eine MCID  $\geq 10$  Punkte

Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

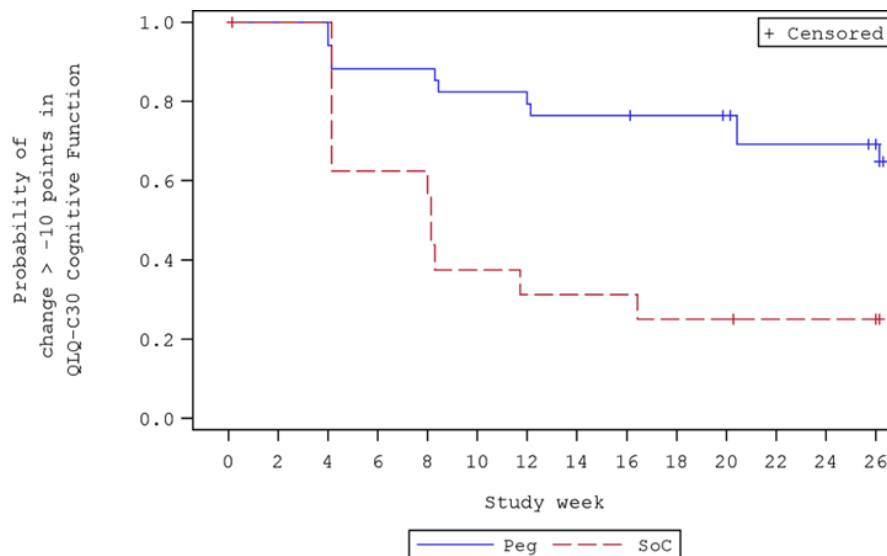


Anhang 4-G Abbildung 57: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Emotionale Funktion um eine MCID  $\geq$  10 Punkte

Analysepopulation: ITT-Population, unzensurierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

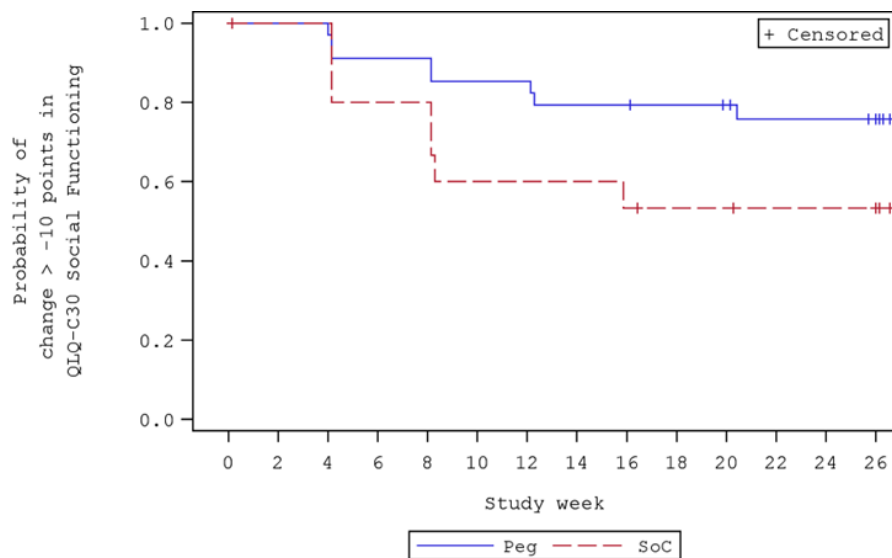


Anhang 4-G Abbildung 58: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Kognitive Funktion um eine MCID  $\geq$  10 Punkte

Analysepopulation: ITT-Population, unzensurierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



|     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Peg | 35 | 34 | 34 | 31 | 31 | 29 | 29 | 27 | 27 | 26 | 25 | 21 | 21 | 19 |
| SoC | 18 | 15 | 15 | 12 | 12 | 9  | 9  | 9  | 8  | 7  | 7  | 6  | 6  | 6  |

Anhang 4-G Abbildung 59: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Funktionskalen Scores – Soziale Funktion um eine MCID  $\geq 10$  Punkte

Analysepopulation: ITT-Population, unzensurierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

**LASA-Skala**

*Veränderung des LASA-Scores*

Anhang 4-G Tabelle 38: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung des LASA-Scores* von Baseline bis Woche 26 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| PRINCE<br>(APL2-308) | Peg                                   |                        |  | SoC                                   |                        |  | Peg vs. SoC  |                              |
|----------------------|---------------------------------------|------------------------|--|---------------------------------------|------------------------|--|--|------------------------------|
|                      | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(Punkte) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (Punkte)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(Punkte) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (Punkte)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | ΔLS-Mean (SE)<br>(Punkte)<br>[95 %-KI];<br>p-Wert <sup>c</sup> | Hedges' g (SE)<br>[95 %-KI]  |
| <b>Gesamtscore</b>   |                                       |                        |  |                                       |                        |  |  |                              |
| Baseline             | 35/35<br>(100,0)                      | 186,49<br>(59,12)      | /  | 16/18<br>(88,9)                       | 193,81<br>(49,95)      | /  | /  | /                            |
| Woche 4              | 31/35<br>(88,6)                       | 219,90<br>(56,83)      | 33,44 (8,94)<br>[15,40; 51,49]   | 15/18<br>(83,3)                       | 183,47<br>(60,89)      | -15,18 (12,98)<br>[-41,37; 11,01]  | 48,62 (15,95)<br>[16,43; 80,81];<br><b>0,0040</b>              | 0,81 (0,33)<br>[0,19; 1,50]  |
| Woche 8              | 29/35<br>(82,9)                       | 231,59<br>(55,12)      | 44,10 (9,42)<br>[25,06; 63,13]   | 15/18<br>(83,3)                       | 190,63<br>(65,19)      | -3,72 (13,22)<br>[-30,44; 22,99]   | 47,82 (16,45)<br>[14,58; 81,06];<br><b>0,0059</b>              | 0,79 (0,34)<br>[0,17; 1,50]  |
| Woche 12             | 31/35<br>(88,6)                       | 224,48<br>(68,69)      | 38,06 (11,05)<br>[15,76; 60,36]  | 15/18<br>(83,3)                       | 193,63<br>(60,79)      | -8,66 (16,04)<br>[-41,03; 23,71]   | 46,72 (19,71)<br>[6,94; 86,51];<br><b>0,0225</b>               | 0,49 (0,33)<br>[-0,13; 1,15] |
| Woche 16             | 30/35<br>(85,7)                       | 227,33<br>(68,24)      | 38,94 (12,06)<br>[14,60; 63,27]  | 16/18<br>(88,9)                       | 212,47<br>(72,42)      | 10,99 (16,60)<br>[-22,51; 44,49]   | 27,95 (20,68)<br>[-13,79; 69,68];<br>0,1838                    | 0,33 (0,32)<br>[-0,29; 0,97] |
| Woche 20             | 32/35<br>(91,4)                       | 240,00<br>(55,67)      | 52,71 (9,65)<br>[33,25; 72,17]   | 15/18<br>(83,3)                       | 205,82<br>(63,96)      | 8,23 (14,27)<br>[-20,56; 37,01]  | 44,48 (17,39)<br>[9,42; 79,54];<br><b>0,0141</b>               | 0,65 (0,33)<br>[0,03; 1,33]  |
| Woche 26             | 27/35<br>(77,1)                       | 240,96<br>(60,88)      | 56,24 (10,89)<br>[34,13; 78,35]  | 12/18<br>(66,7)                       | 215,00<br>(68,28)      | 15,15 (16,93)<br>[-19,23; 49,52]   | 41,09 (20,38)<br>[-0,27; 82,46];<br>0,0514                     | 0,56 (0,36)<br>[-0,12; 1,31] |

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

| PRINCE<br>(APL2-308)   | Peg                                   |                        |  | SoC                                   |                        |  | Peg vs. SoC  |                              |
|------------------------|---------------------------------------|------------------------|--|---------------------------------------|------------------------|--|--|------------------------------|
|                        | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(Punkte) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (Punkte)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(Punkte) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (Punkte)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | ΔLS-Mean (SE)<br>(Punkte)<br>[95 %-KI];<br>p-Wert <sup>c</sup> | Hedges' g (SE)<br>[95 %-KI]  |
| <i>Aktivitätslevel</i> |                                       |                        |  |                                       |                        |  |  |                              |
| Baseline               | 35/35<br>(100,0)                      | 59,74<br>(20,09)       | /  | 16/18<br>(88,9)                       | 64,69<br>(15,54)       | /  | /  | /                            |
| Woche 4                | 31/35<br>(88,6)                       | 71,84<br>(20,30)       | 12,38 (3,36)<br>[5,60; 19,17]  | 15/18<br>(83,3)                       | 59,94<br>(20,03)       | -5,12 (4,89)<br>[-14,98; 4,74]   | 17,51 (6,01)<br>[5,38; 29,63];<br><b>0,0057</b>                | 0,83 (0,33)<br>[0,21; 1,53]  |
| Woche 8                | 29/35<br>(82,9)                       | 75,66<br>(19,10)       | 15,91 (3,42)<br>[9,00; 22,82]  | 15/18<br>(83,3)                       | 63,13<br>(21,82)       | -0,50 (4,80)<br>[-10,21; 9,21]   | 16,41 (5,98)<br>[4,32; 28,51];<br><b>0,0091</b>                | 0,85 (0,34)<br>[0,23; 1,57]  |
| Woche 12               | 31/35<br>(88,6)                       | 74,23<br>(23,39)       | 14,54 (3,73)<br>[7,01; 22,07]  | 15/18<br>(83,3)                       | 62,44<br>(19,39)       | -2,65 (5,42)<br>[-13,58; 8,29]   | 17,19 (6,66)<br>[3,74; 30,63];<br><b>0,0135</b>                | 0,65 (0,33)<br>[0,03; 1,33]  |
| Woche 16               | 30/35<br>(85,7)                       | 74,47<br>(23,46)       | 13,79 (4,14)<br>[5,44; 22,13]  | 16/18<br>(88,9)                       | 70,00<br>(23,64)       | 4,09 (5,70)<br>[-7,42; 15,60]  | 9,69 (7,12)<br>[-4,67; 24,06];<br>0,1804                       | 0,41 (0,32)<br>[-0,20; 1,06] |
| Woche 20               | 32/35<br>(91,4)                       | 79,97<br>(18,19)       | 19,74 (3,25)<br>[13,19; 26,29]   | 15/18<br>(83,3)                       | 68,88<br>(20,99)       | 4,62 (4,81)<br>[-5,08; 14,31]  | 15,13 (5,86)<br>[3,31; 26,94];<br><b>0,0133</b>                | 0,72 (0,33)<br>[0,11; 1,41]  |
| Woche 26               | 27/35<br>(77,1)                       | 80,00<br>(20,58)       | 21,31 (3,70)<br>[13,79; 28,83]   | 12/18<br>(66,7)                       | 71,23<br>(22,57)       | 5,57 (5,76)<br>[-6,12; 17,26]  | 15,74 (6,94)<br>[1,66; 29,83];<br><b>0,0295</b>                | 0,71 (0,37)<br>[0,03; 1,48]  |

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

| PRINCE<br>(APL2-308)                                   | Peg                                   |                        |  | SoC                                   |                        |  | Peg vs. SoC  |                              |
|--|---------------------------------------|------------------------|--|---------------------------------------|------------------------|--|--|------------------------------|
|  | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(Punkte) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (Punkte)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(Punkte) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (Punkte)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | ΔLS-Mean (SE)<br>(Punkte)<br>[95 %-KI];<br>p-Wert <sup>c</sup> | Hedges' g (SE)<br>[95 %-KI]  |
| <b>Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen</b> |                                       |                        |  |                                       |                        |  |  |                              |
| Baseline   | 35/35<br>(100,0)                      | 62,34<br>(23,12)       | /  | 16/18<br>(88,9)                       | 62,38<br>(15,71)       | /  | /  | /                            |
| Woche 4  | 31/35<br>(88,6)                       | 73,71<br>(20,28)       | 11,47 (3,20)<br>[5,02; 17,92]  | 15/18<br>(83,3)                       | 61,06<br>(20,48)       | -4,24 (4,64)<br>[-13,60; 5,12]   | 15,71 (5,70)<br>[4,20; 27,22];<br><b>0,0086</b>                | 0,62 (0,33)<br>[0,01; 1,30]  |
| Woche 8  | 29/35<br>(82,9)                       | 77,83<br>(18,94)       | 15,17 (3,29)<br>[8,52; 21,83]  | 15/18<br>(83,3)                       | 61,88<br>(22,46)       | -2,27 (4,62)<br>[-11,61; 7,07]   | 17,44 (5,75)<br>[5,82; 29,06];<br><b>0,0042</b>                | 0,69 (0,34)<br>[0,06; 1,38]  |
| Woche 12   | 31/35<br>(88,6)                       | 74,13<br>(23,90)       | 12,11 (3,87)<br>[4,29; 19,93]  | 15/18<br>(83,3)                       | 65,38<br>(21,11)       | -1,83 (5,63)<br>[-13,18; 9,53]   | 13,94 (6,92)<br>[-0,02; 27,90];<br>0,0503                      | 0,31 (0,32)<br>[-0,31; 0,96] |
| Woche 16   | 30/35<br>(85,7)                       | 76,10<br>(23,20)       | 13,54 (4,17)<br>[5,14; 21,95]  | 16/18<br>(88,9)                       | 70,41<br>(24,45)       | 4,35 (5,73)<br>[-7,22; 15,92]  | 9,19 (7,14)<br>[-5,22; 23,60];<br>0,2052                       | 0,23 (0,32)<br>[-0,38; 0,87] |
| Woche 20   | 32/35<br>(91,4)                       | 79,75<br>(19,17)       | 17,36 (3,32)<br>[10,66; 24,07]   | 15/18<br>(83,3)                       | 67,35<br>(21,42)       | 1,57 (4,92)<br>[-8,35; 11,49]  | 15,79 (5,99)<br>[3,70; 27,88];<br><b>0,0117</b>                | 0,54 (0,33)<br>[-0,07; 1,21] |
| Woche 26   | 27/35<br>(77,1)                       | 80,41<br>(21,59)       | 18,67 (3,85)<br>[10,85; 26,49]   | 12/18<br>(66,7)                       | 72,38<br>(23,68)       | 7,83 (6,00)<br>[-4,34; 20,01]  | 10,84 (7,22)<br>[-3,83; 25,50];<br>0,1425                      | 0,27 (0,36)<br>[-0,42; 0,99] |

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

| PRINCE<br>(APL2-308)            | Peg                                   |                        |  | SoC                                   |                        |  | Peg vs. SoC  |                              |
|---------------------------------|---------------------------------------|------------------------|--|---------------------------------------|------------------------|--|--|------------------------------|
|                                 | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(Punkte) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (Punkte)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup><br>(%) | MW<br>(SD)<br>(Punkte) | Veränderung zu Baseline<br>LS-Mean (SE) (Punkte)<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | ΔLS-Mean (SE)<br>(Punkte)<br>[95 %-KI];<br>p-Wert <sup>c</sup> | Hedges' g (SE)<br>[95 %-KI]  |
| <b>Generelle Lebensqualität</b> |                                       |                        |  |                                       |                        |  |  |                              |
| Baseline                        | 35/35<br>(100,0)                      | 64,40<br>(20,71)       | /  | 16/18<br>(88,9)                       | 66,75<br>(22,61)       | /  | /  | /                            |
| Woche 4                         | 31/35<br>(88,6)                       | 74,35<br>(18,63)       | 9,50 (3,07)<br>[3,30; 15,70]   | 15/18<br>(83,3)                       | 62,47<br>(21,79)       | -5,63 (4,46)<br>[-14,64; 3,37]   | 15,13 (5,48)<br>[4,07; 26,20];<br><b>0,0085</b>                | 0,70 (0,33)<br>[0,08; 1,38]  |
| Woche 8                         | 29/35<br>(82,9)                       | 78,10<br>(18,04)       | 12,98 (3,09)<br>[6,73; 19,22]  | 15/18<br>(83,3)                       | 65,63<br>(21,52)       | -0,89 (4,34)<br>[-9,65; 7,88]  | 13,86 (5,39)<br>[2,96; 24,76];<br><b>0,0140</b>                | 0,63 (0,33)<br>[0,01; 1,32]  |
| Woche 12                        | 31/35<br>(88,6)                       | 76,13<br>(22,05)       | 11,51 (3,60)<br>[4,24; 18,78]  | 15/18<br>(83,3)                       | 65,81<br>(20,97)       | -4,39 (5,23)<br>[-14,95; 6,16]   | 15,91 (6,43)<br>[2,94; 28,88];<br><b>0,0174</b>                | 0,45 (0,33)<br>[-0,17; 1,11] |
| Woche 16                        | 30/35<br>(85,7)                       | 76,77<br>(21,85)       | 11,51 (3,94)<br>[3,55; 19,47]  | 16/18<br>(88,9)                       | 72,06<br>(24,80)       | 2,73 (5,43)<br>[-8,23; 13,68]  | 8,78 (6,76)<br>[-4,86; 22,43];<br>0,2011                       | 0,29 (0,32)<br>[-0,33; 0,93] |
| Woche 20                        | 32/35<br>(91,4)                       | 80,28<br>(18,65)       | 15,62 (3,28)<br>[9,00; 22,23]  | 15/18<br>(83,3)                       | 69,59<br>(22,21)       | 2,01 (4,85)<br>[-7,78; 11,79]  | 13,61 (5,91)<br>[1,69; 25,53];<br><b>0,0262</b>                | 0,55 (0,33)<br>[-0,07; 1,22] |
| Woche 26                        | 27/35<br>(77,1)                       | 80,56<br>(19,43)       | 16,19 (3,61)<br>[8,86; 23,53]  | 12/18<br>(66,7)                       | 71,38<br>(22,41)       | 1,74 (5,62)<br>[-9,67; 13,14]  | 14,46 (6,76)<br>[0,74; 28,18];<br><b>0,0395</b>                | 0,61 (0,36)<br>[-0,07; 1,37] |

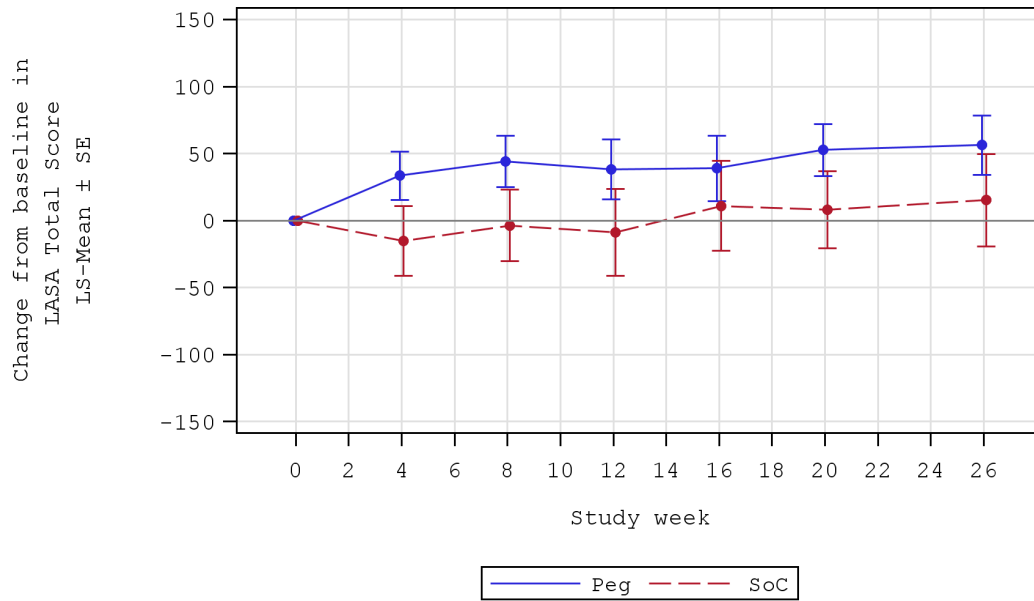
a: Anzahl an auswertbaren Studienteilnehmern für die ANCOVA.

b: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten.

c: Analyse basiert auf einer ANCOVA. Das Modell enthält feste kategoriale Effekte für die Behandlungsgruppe und Stratifizierungsvariablen (basierend auf der Anzahl an Transfusionen innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening (< 4; ≥ 4)), sowie als Kovariate den Wert zu Baseline.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



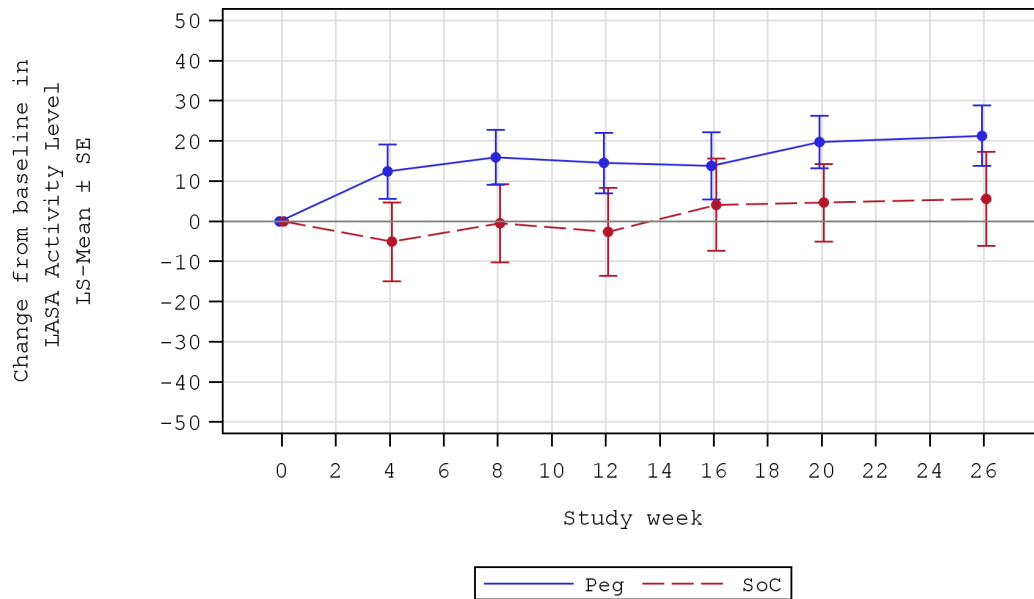
Peg 31 29 31 30 32 27  
SoC 15 15 15 16 15 12

Anhang 4-G Abbildung 60: Veränderung des LASA-Scores – Gesamtscore von Baseline bis Woche 26

Analysepopulation: ITT-Population, unzensurierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Peg 31 29 31 30 32 27  
SoC 15 15 15 16 15 12

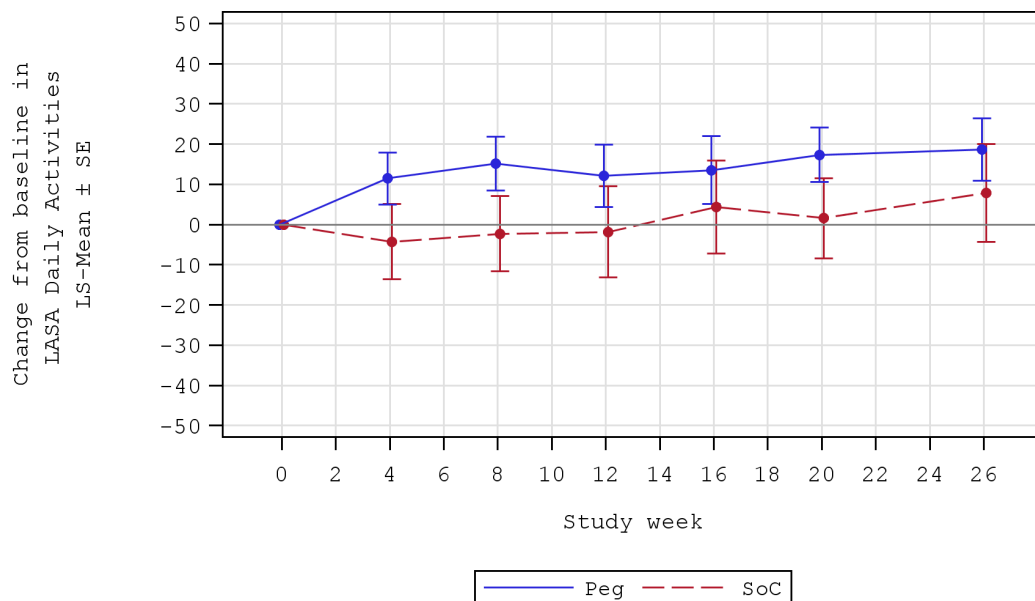
Anhang 4-G Abbildung 61: Veränderung des LASA-Scores – Aktivitätslevel von Baseline bis Woche 26

Analysepopulation: ITT-Population, unzensurierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



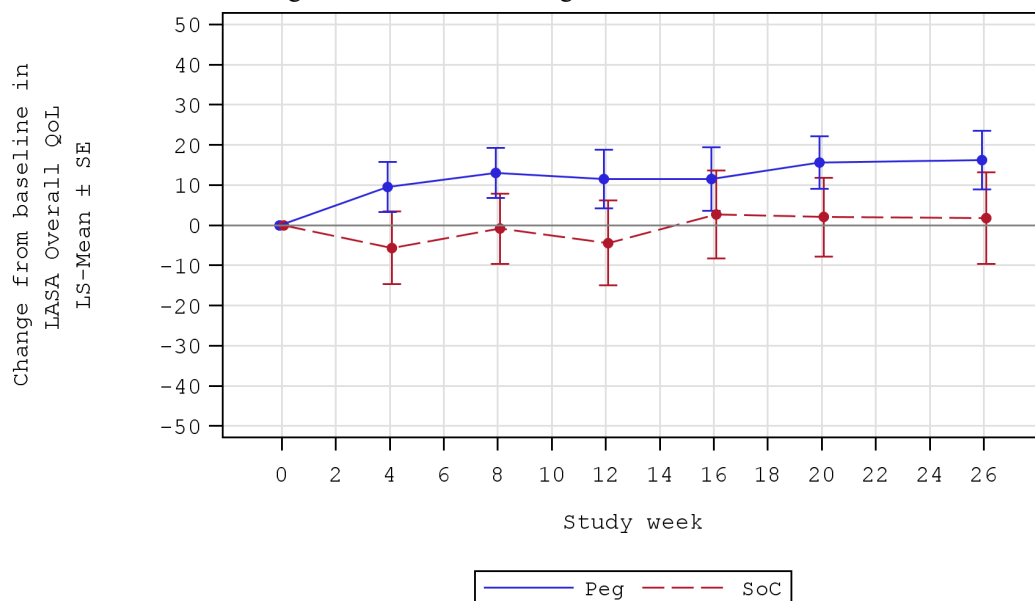


Anhang 4-G Abbildung 62: Veränderung des LASA-Scores – Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen von Baseline bis Woche 26

Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Anhang 4-G Abbildung 63: Veränderung des LASA-Scores – Generelle Lebensqualität von Baseline bis Woche 26

Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten.

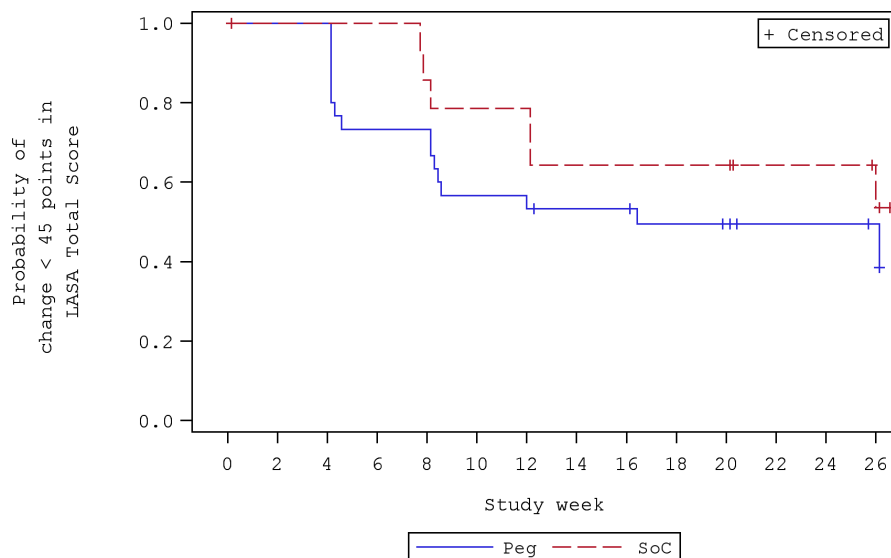
Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

*Zeit bis zur Verbesserung des LASA-Scores um eine MCID von  $\geq 15$  % der Skalenspannweite*  
 Anhang 4-G Tabelle 39: Ergebnisse für den Endpunkt *Zeit bis zur Verbesserung des LASA-Scores um eine MCID von  $\geq 15$  % der Skalenspannweite* (Gesamtscore:  $\geq 45$  Punkte, Subskalen:  $\geq 15$  Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| PRINCE<br>(APL2-308)                               | Peg<br>(N <sup>a</sup> = 35) |                                  | SoC<br>(N <sup>a</sup> = 18) |                                  | Peg vs. SoC                          |
|--|------------------------------|----------------------------------|------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|
|  | n <sup>b</sup><br>(%)        | Median<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | n <sup>b</sup><br>(%)        | Median<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | HR [95 %-KI];<br>p-Wert <sup>d</sup> |
| Gesamtscore  | 17<br>(48,6)                 | 16,43<br>[8,14; NE]              | 6<br>(33,3)                  | NE<br>[NE; NE]                   | 1,97 [0,75; 5,16];<br>0,1691         |
| Aktivitätslevel                                    | 20<br>(57,1)                 | 14,14<br>[4,14; 26,14]           | 6<br>(33,3)                  | 26,57<br>[8,14; 26,57]           | 2,60 [0,96; 7,06];<br>0,0606         |
| Fähigkeit alltägliche<br>Aktivitäten durchzuführen | 20<br>(57,1)                 | 8,14<br>[4,14; 16,43]            | 7<br>(38,9)                  | 26,57<br>[7,86; 26,57]           | 2,80 [1,10; 7,14];<br><b>0,0308</b>  |
| Generelle Lebensqualität                           | 18<br>(51,4)                 | 12,14<br>[4,57; NE]              | 4<br>(22,2)                  | NE<br>[NE; NE]                   | 2,25 [0,73; 6,93];<br>0,1588         |

a: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten.  
 b: Anzahl der Patienten mit Ereignissen.  
 c: 95 %-KI nach Brookmeyer-Crowley.  
 d: Analyse basiert auf einem stratifizierten Cox Proportional Modell. Das Modell ist stratifiziert nach Behandlungsgruppe und Stratifizierungsvariablen (basierend auf der Anzahl an Transfusionen innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening (< 4;  $\geq 4$ )).  
 Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].  
 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



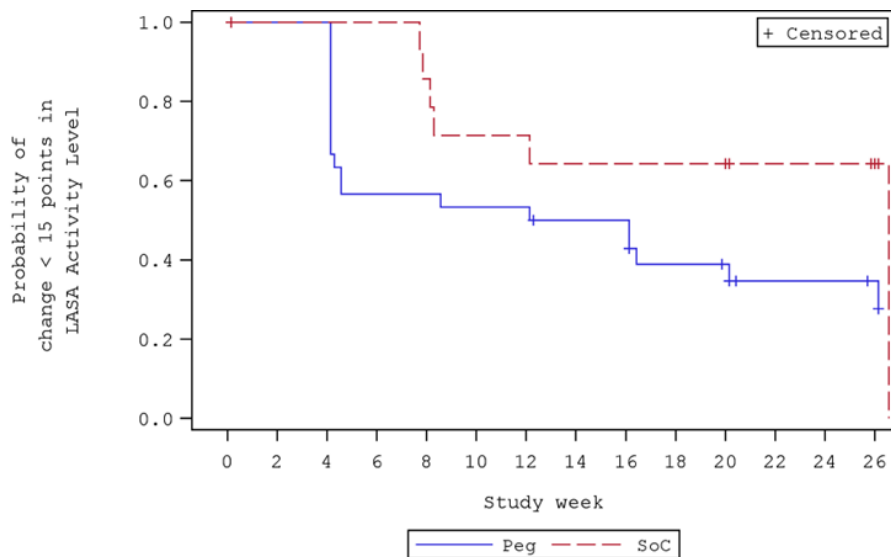
|     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |
|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|
| Peg | 35 | 30 | 30 | 22 | 22 | 17 | 17 | 15 | 15 | 13 | 12 | 10 | 10 | 9 |
| SoC | 18 | 14 | 14 | 14 | 12 | 11 | 11 | 9  | 9  | 9  | 9  | 7  | 7  | 6 |

Anhang 4-G Abbildung 64: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verbesserung des LASA-Scores – Gesamtscore um eine MCID  $\geq 45$  Punkte

Analysepopulation: ITT-Population, unzensurierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



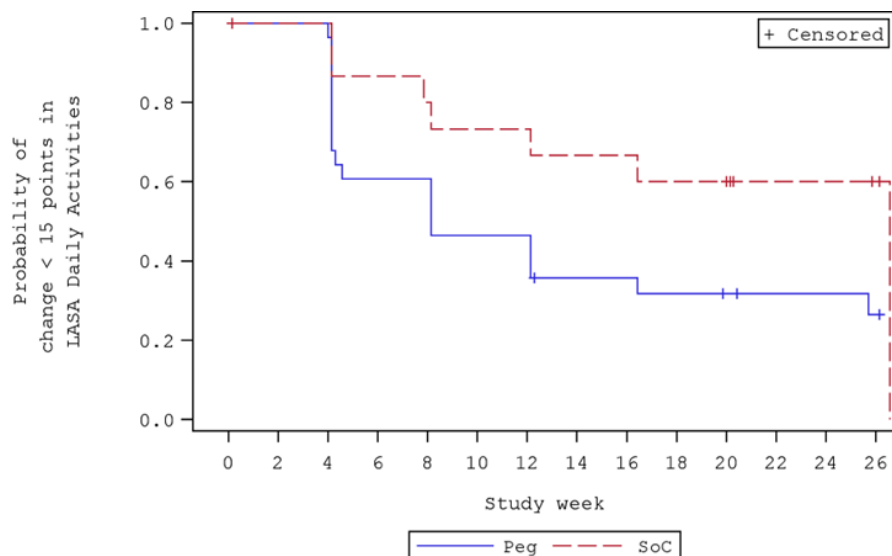
|     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |
|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|
| Peg | 35 | 30 | 30 | 17 | 17 | 16 | 16 | 14 | 14 | 10 | 9 | 6 | 6 | 5 |
| SoC | 18 | 14 | 14 | 14 | 12 | 10 | 10 | 9  | 9  | 9  | 9 | 7 | 7 | 6 |

Anhang 4-G Abbildung 65: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verbesserung des LASA-Scores – Aktivitätslevel um eine MCID  $\geq 15$  Punkte

Analysepopulation: ITT-Population, unzensurierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



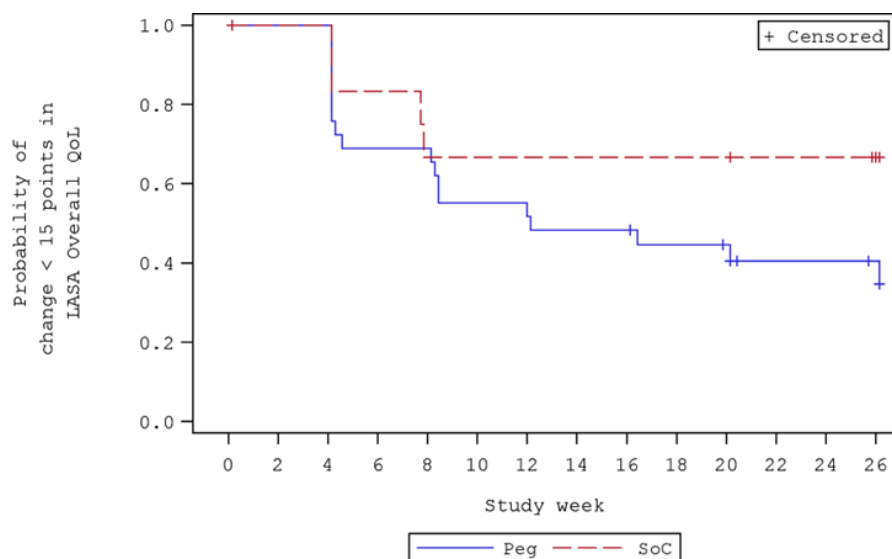
|     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |
|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|---|
| Peg | 35 | 28 | 28 | 17 | 17 | 13 | 13 | 9  | 9  | 8 | 7 | 6 | 6 | 5 |
| SoC | 18 | 15 | 15 | 13 | 12 | 11 | 11 | 10 | 10 | 9 | 9 | 6 | 6 | 5 |

Anhang 4-G Abbildung 66: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verbesserung des LASA-Scores – Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen um eine MCID  $\geq 15$  Punkte

Analysepopulation: ITT-Population, unzensurierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



|     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |
|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|
| Peg | 35 | 29 | 29 | 20 | 20 | 16 | 16 | 14 | 14 | 12 | 11 | 8 | 8 | 7 |
| SoC | 18 | 12 | 12 | 10 | 8  | 8  | 8  | 8  | 8  | 8  | 8  | 7 | 7 | 6 |

Anhang 4-G Abbildung 67: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verbesserung des LASA-Scores – Generelle Lebensqualität um eine MCID  $\geq 15$  Punkte

Analysepopulation: ITT-Population, unzensurierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

*Zeit bis zur Verschlechterung des LASA-Scores um eine MCID von  $\geq 15$  % der Skalenspannweite*

Anhang 4-G Tabelle 40: Ergebnisse für den Endpunkt *Zeit bis zur Verschlechterung des LASA-Scores um eine MCID  $\geq 15$  % der Skalenspannweite* (Gesamtscore:  $\geq 45$  Punkte, Subskalen:  $\geq 15$  Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| PRINCE<br>(APL2-308)                               | Peg<br>(N <sup>a</sup> = 35) |                                  | SoC<br>(N <sup>a</sup> = 18) |                                  | Peg vs. SoC                          |
|--|------------------------------|----------------------------------|------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|
|  | n <sup>b</sup><br>(%)        | Median<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | n <sup>b</sup><br>(%)        | Median<br>[95 %-KI] <sup>c</sup> | HR [95 %-KI];<br>p-Wert <sup>d</sup> |
| Aktivitätslevel                                    | 6<br>(17,1)                  | NE<br>[NE; NE]                   | 6<br>(33,3)                  | NE<br>[NE; NE]                   | 0,33 [0,11; 1,05];<br>0,0595         |
| Gesamtscore  | 4<br>(11,4)                  | NE<br>[NE; NE]                   | 6<br>(33,3)                  | NE<br>[NE; NE]                   | 0,21 [0,06; 0,75];<br><b>0,0166</b>  |
| Fähigkeit alltägliche<br>Aktivitäten durchzuführen | 7<br>(20,0)                  | NE<br>[NE; NE]                   | 6<br>(33,3)                  | NE<br>[NE; NE]                   | 0,32 [0,11; 0,98];<br><b>0,0457</b>  |
| Generelle Lebensqualität                           | 5<br>(14,3)                  | NE<br>[NE; NE]                   | 7<br>(38,9)                  | NE<br>[NE; NE]                   | 0,19 [0,06; 0,62];<br><b>0,0060</b>  |

a: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten.

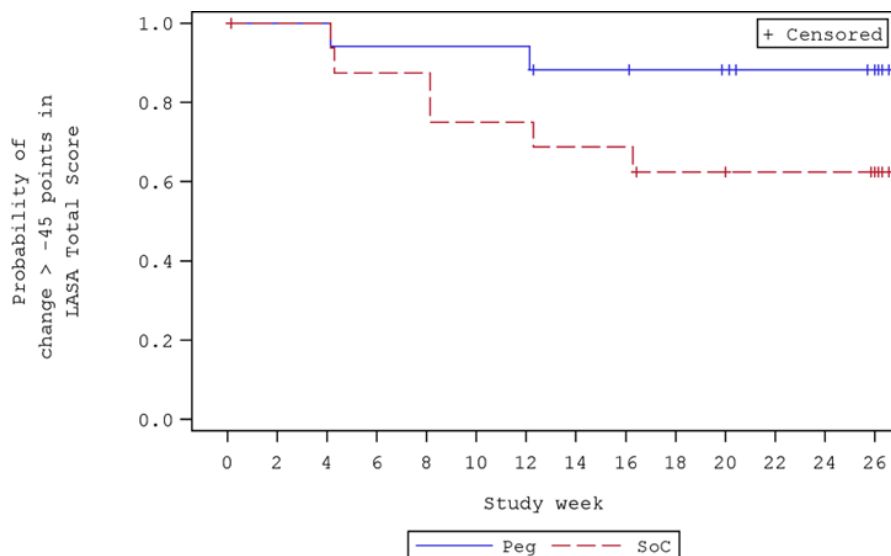
b: Anzahl der Patienten mit Ereignissen.

c: 95 %-KI nach Brookmeyer-Crowley.

d: Analyse basiert auf einem stratifizierten Cox Proportional Modell. Das Modell ist stratifiziert nach Behandlungsgruppe und Stratifizierungsvariablen (basierend auf der Anzahl an Transfusionen innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening (< 4;  $\geq 4$ )).

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



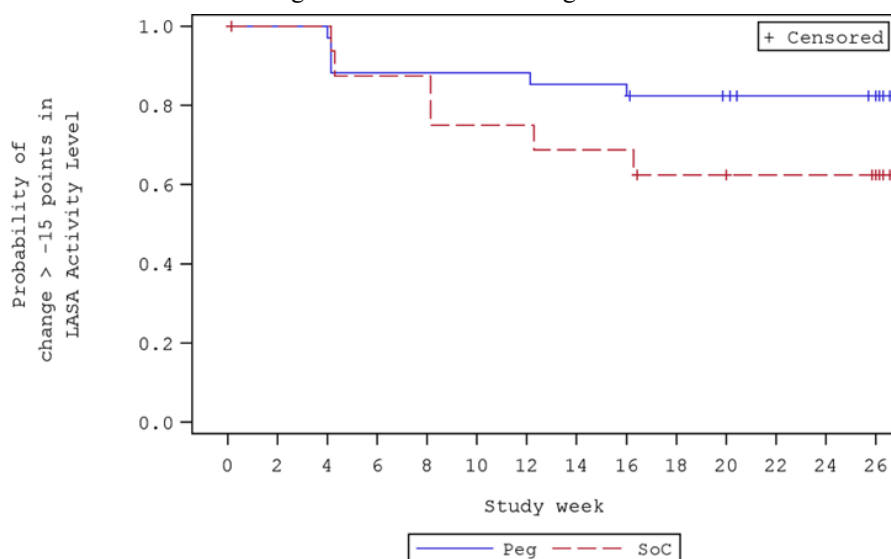
|     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Peg | 35 | 34 | 34 | 32 | 32 | 32 | 32 | 29 | 29 | 28 | 27 | 23 | 23 | 20 |
| SoC | 18 | 16 | 16 | 14 | 14 | 12 | 12 | 11 | 11 | 9  | 9  | 8  | 8  | 6  |

Anhang 4-G Abbildung 68: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verbesserung des LASA-Scores – Gesamtscore um eine MCID  $\geq$  45 Punkte

Analysepopulation: ITT-Population, unzensurierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



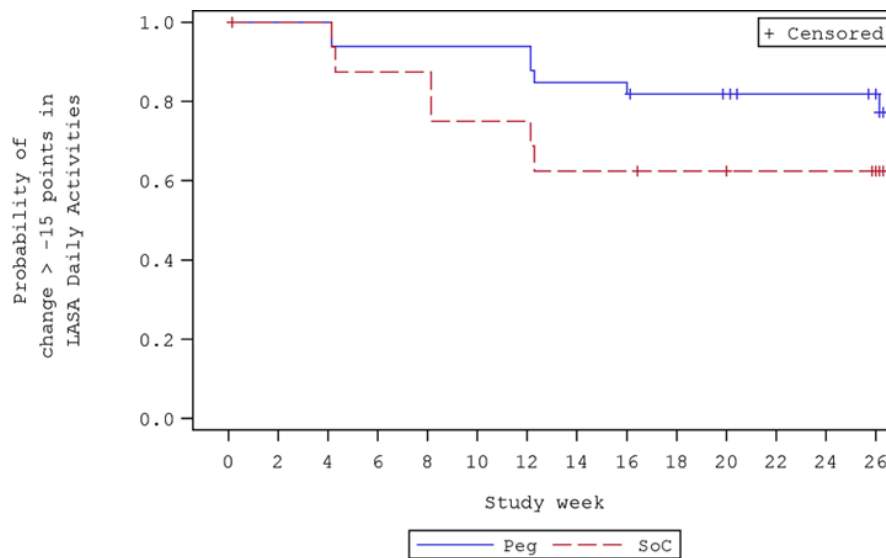
|     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Peg | 35 | 34 | 34 | 30 | 30 | 30 | 30 | 29 | 29 | 27 | 26 | 22 | 22 | 20 |
| SoC | 18 | 16 | 16 | 14 | 14 | 12 | 12 | 11 | 11 | 9  | 9  | 8  | 8  | 6  |

Anhang 4-G Abbildung 69: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verbesserung des LASA-Scores – Aktivitätslevel um eine MCID  $\geq$  15 Punkte

Analysepopulation: ITT-Population, unzensurierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



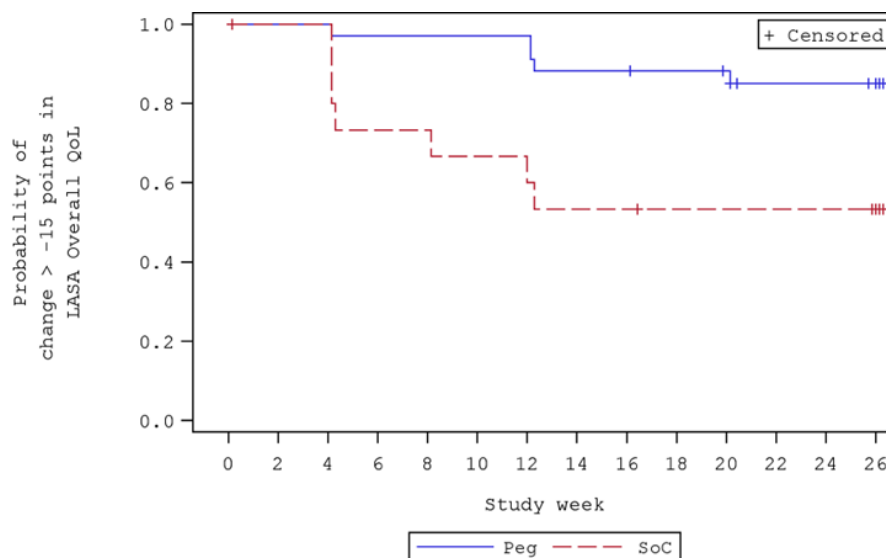
Peg 35 33 33 31 31 31 31 28 28 26 25 21 21 19  
 SoC 18 16 16 14 14 12 12 10 10 9 9 8 8 6

Anhang 4-G Abbildung 70: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verbesserung des LASA-Scores – Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen um eine MCID  $\geq 15$  Punkte

Analysepopulation: ITT-Population, unzensurierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Peg 35 34 34 33 33 33 30 30 29 28 23 23 20  
 SoC 18 15 15 11 11 10 10 8 8 7 7 7 5

Anhang 4-G Abbildung 71: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verbesserung des LASA-Scores – Generelle Lebensqualität um eine MCID  $\geq 15$  Punkte

Analysepopulation: ITT-Population, unzensurierte Daten.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

#### **Anhang 4-H: Ergänzende Daten zu den Subgruppenanalysen zu den in Abschnitt 4.3.1.3.2 gezeigten Ergebnissen der PRINCE-Studie**

Ergänzende Daten zu den Subgruppenanalysen zu den in Abschnitt 4.3.1.3.2 gezeigten Ergebnissen der PRINCE-Studie befinden sich in einem separaten Dokument - Modul 4 B Anhang 4-H.