

# Nutzenbewertung



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

**von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

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

**Wirkstoff: Pegcetacoplan**

**Neues Anwendungsgebiet: Paroxysmale nächtliche  
Hämoglobinurie, nicht vorbehandelte Patienten**

Datum der Veröffentlichung: 2. September 2024

## Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis .....	3
Abbildungsverzeichnis .....	5
Abkürzungsverzeichnis .....	6
Hintergrund.....	7
1 Fragestellung.....	8
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien .....	9
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung .....	9
2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie .....	10
2.3 Endpunkte .....	15
2.3.1 Mortalität.....	16
2.3.2 Morbidität.....	16
2.3.3 Lebensqualität .....	24
2.3.4 Sicherheit .....	25
2.3.5 Erhebungszeitpunkte .....	28
2.4 Statistische Methoden.....	29
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene .....	32
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie .....	34
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation .....	34
3.2 Mortalität .....	37
3.3 Morbidität .....	37
3.3.1 Transfusionsfreiheit (ergänzend dargestellt) .....	37
3.3.2 FACIT-Fatigue.....	38
3.3.3 EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen und Symptome .....	39
3.4 Lebensqualität.....	41
3.4.1 EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen und Skala „Allgemeiner Gesundheitsstatus / Lebensqualität“ .....	41
3.4.2 LASA .....	42
3.5 Sicherheit .....	43
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse.....	47
4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Pegcetacoplan .....	47
4.2 Design und Methodik der Studie.....	47
4.3 Mortalität .....	49
4.4 Morbidität .....	50
4.5 Lebensqualität.....	51
4.6 Sicherheit .....	51
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	53
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung .....	54
Referenzen .....	57
Anhang .....	59

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis .....	9
Tabelle 2: Charakterisierung der Studie PRINCE .....	10
Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie PRINCE .....	13
Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention in der Studie PRINCE.....	13
Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie PRINCE .....	15
Tabelle 6: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie PRINCE.....	28
Tabelle 7: Verzerrungspotential der Studie PRINCE .....	32
Tabelle 8: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie PRINCE .....	32
Tabelle 9: Allgemeine Angaben; Studie PRINCE.....	34
Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation; Studie PRINCE, ITT-Population .....	34
Tabelle 11: Transfusionsfreiheit bzw. -vermeidung innerhalb der RCP bis Woche 26; Studie PRINCE, ITT-Population .....	37
Tabelle 12: Zeit bis zur Verschlechterung des FACIT-Fatigue-Scores um $\geq 15$ % der Skalenspannweite ( $\geq 8$ Punkte); Studie PRINCE, ITT-Population ohne Zensierung nach Crossover (Escape) .....	38
Tabelle 13: Zeit bis zur Verschlechterung der Scores der Symptomskalen und Symptome des EORTC QLQ-C30 um $\geq 10$ Punkte; Studie PRINCE, ITT-Population ohne Zensierung nach Crossover (Escape) .....	39
Tabelle 14: Zeit bis zur Verschlechterung der Scores der Funktionsskalen und der Skala „Allgemeiner Gesundheitsstatus / Lebensqualität“ des EORTC QLQ-C30 um $\geq 10$ Punkte; Studie PRINCE, ITT-Population ohne Zensierung nach Crossover (Escape).....	41
Tabelle 15: Zeit bis zur Verschlechterung der LASA-Einzelskalen um $\geq 15$ % der Skalenspannweite ( $\geq 15$ Punkte); Studie PRINCE, ITT-Population ohne Zensierung nach Crossover (Escape) .....	42
Tabelle 16: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE während der RCP; Studie PRINCE, Sicherheitspopulation.....	43
Tabelle 17: UE mit Inzidenz $\geq 10$ % während der RCP; Studie PRINCE, Sicherheitspopulation....	44
Tabelle 18: Schwere UE, die bei $\geq 5$ % der Personen in mind. einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term während der RCP; Studie PRINCE, Sicherheitspopulation.....	45
Tabelle 19: SUE, die bei $\geq 5$ % der Personen in mind. einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term während der RCP; Studie PRINCE, Sicherheitspopulation.....	45
Tabelle 20: UE von besonderem Interesse während der RCP; Studie PRINCE, Sicherheitspopulation.....	46
Tabelle 21: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie PRINCE (RCP) .....	54

Tabelle 22: Stabilisierung des Hb-Werts (Responderanalyse) bis Woche 26; Studie PRINCE, ITT-Population.....	59
Tabelle 23: Veränderung des LDH-Werts in Woche 4 und Woche 26 zu Baseline; Studie PRINCE, ITT-Population.....	59
Tabelle 24: Hospitalisierung innerhalb der RCP bis Woche 26; Studie PRINCE, Sicherheitspopulation.....	60

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung des Studienablaufs der Studie PRINCE.....	12
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung des FACIT-Fatigue-Scores um eine MCID $\geq 8$ Punkte .....	38
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung des Scores der Symptomskala „Schmerz“ des EORTC QLQ-C30 um eine MCID $\geq 10$ Punkte .....	61
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung des Scores der Symptomskala „Fatigue“ des EORTC QLQ-C30 um eine MCID $\geq 10$ Punkte .....	61
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung des Scores der Symptomskala „Übelkeit und Erbrechen“ des EORTC QLQ-C30 um eine MCID $\geq 10$ Punkte .....	62
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung des Scores des Symptoms „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-C30 um eine MCID $\geq 10$ Punkte .....	62
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung des Scores des Symptoms „Schlaflosigkeit“ des EORTC QLQ-C30 um eine MCID $\geq 10$ Punkte .....	63
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung des Scores des Symptoms „Appetitlosigkeit“ des EORTC QLQ-C30 um eine MCID $\geq 10$ Punkte...	63
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung des Scores des Symptoms „Obstipation“ des EORTC QLQ-C30 um eine MCID $\geq 10$ Punkte .....	64
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung des Scores des Symptoms „Diarrhö“ des EORTC QLQ-C30 um eine MCID $\geq 10$ Punkte .....	64
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung des Scores der Skala „Physische Funktion“ des EORTC QLQ-C30 um eine MCID $\geq 10$ Punkte .....	65
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung des Scores der Skala „Rollenfunktion“ des EORTC QLQ-C30 um eine MCID $\geq 10$ Punkte.....	65
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung des Scores der Skala „Emotionale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 um eine MCID $\geq 10$ Punkte ...	66
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung des Scores der Skala „Kognitive Funktion“ des EORTC QLQ-C30 um eine MCID $\geq 10$ Punkte .....	66
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung des Scores der Skala „Soziale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 um eine MCID $\geq 10$ Punkte .....	67
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung des Scores der Skala „Allgemeiner Gesundheitsstatus / Lebensqualität“ des EORTC QLQ-C30 um eine MCID $\geq 10$ Punkte .....	67
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verbesserung des Scores der Skala „Aktivitätslevel“ des LASA um eine MCID $\geq 15$ Punkte.....	68
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verbesserung des Scores der Skala „Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen“ des LASA um eine MCID $\geq 15$ Punkte .....	68
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verbesserung des Scores der Skala „Generelle Lebensqualität“ des LASA um eine MCID $\geq 15$ Punkte .....	69

## Abkürzungsverzeichnis

AA	Aplastische Anämie
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Kovarianzanalyse
EAIR	Expositionsadjustierte Inzidenzraten
eCRF	elektronischer Fallbericht
EK	Erythrozytenkonzentrat
EMA	European Medicines Agency
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30
EPAR	European Public Assessment Report
FACIT-Fatigue	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Scale
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
Hb	Hämoglobin
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat
KI	Konfidenzintervall
LASA	Linear Analog Scale Assessment
LDH	Laktatdehydrogenase
LLN	Lower Limit of Normal
MACE-3	Major Adverse Cardiac Events
MCID	Minimal Clinically Important Difference
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
N	Anzahl
PNH	Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
PT	Preferred Term
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCP	Randomisiert kontrollierte Periode
SAP	Statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SI-Einheiten	Internationales Einheitensystem (für physikalische Größen)
SMQ	Standardised MedDRA Query
SoC	Standard of Care
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Events
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper Limit of Normal
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

## Hintergrund

Pegcetacoplan ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

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

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

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

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Pegcetacoplan in seiner Sitzung am 27. August 2024 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 3. Juni 2024 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

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

Die Nutzenbewertung wird am 2. September 2024 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

## 1 Fragestellung

Pegcetacoplan (ASPAVELI<sup>®</sup>) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 30 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Die Bewertung bezieht sich auf folgende Indikation [18]:

Behandlung von erwachsenen Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie haben.

Pegcetacoplan wird als subkutane Infusion angewendet. Gemäß Fachinformation beträgt die zugelassene Dosierung 1.080 mg zweimal wöchentlich. Die zweimal wöchentliche Dosis muss an Tag 1 und Tag 4 jeder Behandlungswoche verabreicht werden. Es wird empfohlen, die Behandlung lebenslang fortzusetzen, es sei denn, ein Absetzen dieses Arzneimittels ist klinisch angezeigt.

## 2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

### 2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studiename (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatz- nutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzen- bewertung	Ausschlussgrund
<b>Studie zum Wirkstoff</b>				
PRINCE (APL2-308) <sup>1)</sup>	Ja	Ja	Ja	-

<sup>1)</sup> Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR.

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

Die für die Nutzenbewertung herangezogene Studie entspricht derjenigen Studie, auf der die Einschätzungen des pU zum Zusatznutzen basiert.

Es handelt sich um eine Anwendungsgebietserweiterung, wobei vorliegend die Wirksamkeit und Sicherheit von Pegcetacoplan gegenüber der Kontrolle („Standard of Care“ (SoC)) bei Patientinnen und Patienten mit PNH ohne Vorbehandlung mit Komplementinhibitoren untersucht wird.

#### Zur Nutzenbewertung für Pegcetacoplan herangezogene Unterlagen

- Dossier des pU zu Pegcetacoplan sowie Subgruppenanalysen in Anhang 4H [19]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [11]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie PRINCE (APL2-308) [2,3,5] sowie Zusatzauswertungen der Studie für das Dossier [20]
- Fachinformation zu Pegcetacoplan [18]

## 2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie

Die Nutzenbewertung von Pegcetacoplan im vorliegenden Anwendungsgebiet basiert auf der Zulassungsstudie PRINCE (APL2-308). Die Studie und die Intervention werden in Tabelle 2 und Tabelle 4 charakterisiert.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie PRINCE

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Design und Studienablauf</b>	<p><b>Design</b> Die Studie PRINCE ist eine multizentrische, offene, randomisiert kontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pegcetacoplan im Vergleich zur Kontrolle (SoC) bei Patientinnen und Patienten mit PNH. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert im Verhältnis 2:1 nach „Anzahl der EK-Transfusionen innerhalb der letzten 12 Monate vor Beginn des Screenings (Tag -28)“ (&lt; 4; ≥ 4) bezogen auf die Anzahl der Transfusionsereignisse unabhängig von der Anzahl der EK-Transfusionseinheiten.</p> <p><b>Studienablauf</b> Die Studie gliedert sich in 3 Teile:            1. Screening-Periode (bis 4 Wochen)            2. Randomisiert kontrollierte Periode (RCP) (26 Wochen)<sup>1)</sup>            3. Safety-Follow-up (8 Wochen) oder Open-Label-Extensionsphase (bis zu 4 Jahre)<sup>2)</sup>            Nach Abschluss der 26-wöchigen Behandlungsperiode wurde den Studienteilnehmenden die Teilnahme an einer Open-Label-Extensionsstudie (APL2-307)<sup>3)</sup> angeboten. Bei Personen mit Teilnahme an der Extensionsstudie konnte auf das Follow-up verzichtet werden.</p> <p><b>Crossover (Escape):</b> Wenn eine Person, die dem SoC-Behandlungsarm zugewiesen wurde, zu irgendeinem Zeitpunkt der Studie eine Hb-Konzentration ≥ 2 g/dl unter dem Baseline-Wert aufwies oder ein qualifizierendes thromboembolisches Ereignis<sup>4)</sup> als Folge der PNH auftrat, wurde eine frühzeitige Escape-Therapie mit Pegcetacoplan angeboten.</p> <p>Das Ende der Studie war als der Zeitpunkt definiert, an dem die letzte Person entweder die Studienvisite zu Woche 26 abgeschlossen hatte und in die Extensionsstudie aufgenommen wurde oder bei Nichtteilnahme an der Extensionsstudie die Studienvisite des Safety-Follow-up zu Woche 34 absolviert hatte. Die Studie ist beendet.</p>
<b>Population</b>	<p><b>Wesentliche Einschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥ 18 Jahre.</li> <li>• LDH-Konzentration ≥ 1,5 x ULN zum Screening.</li> <li>• PNH-Diagnose bestätigt durch hochsensitive Durchflusszytometrie.</li> <li>• Hb-Konzentration &lt; LLN zum Screening<sup>5)</sup>.</li> <li>• Ferritin-Konzentration ≥ LLN oder Gesamteisenbindungskapazität ≤ ULN zum Screening gemäß den Referenzbereichen des Zentrallabors.</li> <li>• Thrombozytenzahl &gt; 50.000/mm<sup>3</sup> zum Screening.</li> <li>• Absolute Neutrophilenzahl &gt; 500/mm<sup>3</sup> zum Screening.</li> <li>• Body Mass Index &lt; 35,0 kg/m<sup>2</sup>.</li> <li>• Impfungen gegen <i>Neisseria meningitidis</i> (Typ A, C, W, Y und B), <i>Streptococcus pneumoniae</i> und <i>Haemophilus influenzae</i> (Typ B) innerhalb von 2 Jahren vor Tag 1 der Behandlung oder innerhalb von 14 Tagen nach Beginn der Pegcetacoplan-Behandlung (zs. mit prophylaktischer Antibiotika-Therapie für mind. die 14 Tage zwischen dem Beginn der Pegcetacoplan-Behandlung und der Impfung sowie für 14 Tage nach der Impfung); ausgenommen nachgewiesene Impf-Non-Responder.</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<p><b>Wesentliche Ausschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlung mit einem Komplementinhibitor (z. B. Eculizumab) innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening<sup>6)</sup>.</li> <li>• Hereditärer Komplementmangel.</li> <li>• Knochenmarktransplantation in der Anamnese.</li> <li>• Gleichzeitige Einnahme folgender Medikamente, wenn nicht stabil eingestellt für die angegebenen Zeiten vor dem Screening: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Erythropoietin oder Immunsuppressiva für mind. 8 Wochen.</li> <li>○ Systemische Kortikosteroide seit mind. 4 Wochen</li> <li>○ Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Warfarin) mit einem stabilen internationalen normalisierten Verhältnis für mind. 4 Wochen</li> <li>○ Eisenpräparate, Vitamin B12 o. Folsäure über einen Zeitraum von mind. 4 Wochen.</li> <li>○ Niedermolekulares Heparin für mind. 4 Wochen.</li> </ul> </li> <li>• Überempfindlichkeit oder idiosynkratische Reaktion auf Komponenten des subkutan verabreichten Studienarzneimittels in der Anamnese.</li> <li>• Meningokokken-Erkrankung in der Anamnese.</li> </ul>
<b>Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten</b>	<p>Gescreent gesamt: N = 68  Randomisiert/Eingeschlossen: N = 53  Intervention: N = 35  Kontrolle: N = 18<sup>7)</sup></p>
<b>Ort und Zeitraum der Durchführung; Datenschnitte</b>	<p><b>Studienzentren</b>  22 Studienzentren in 8 Ländern: Hong Kong, Malaysia, Philippinen, Singapur, Thailand, Kolumbien, Mexiko, Peru.</p> <p><b>Studienzeitraum</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erste Person erste Visite: 27.08.2019</li> <li>• Letzte Person letzte Visite 23.06.2021</li> </ul> <p><b>Datenschnitte</b>  Es waren keine Zwischenanalysen geplant oder wurden durchgeführt.  Der finale Datenschnitt vom 05.08.2021 mit einem Studienbericht vom 27.10.2021 ist Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung.</p>
<b>Endpunkte gemäß Studienprotokoll</b>	<p><b>Primärer Endpunkt</b>  Stabilisierung des Hb-Werts und Veränderung des LDH-Werts von Baseline zu Woche 26.</p> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hb-assoziierte Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Hb-Ansprechen (Erhöhung der Hb-Konzentration um <math>\geq 1</math> g/dl von Baseline zu Woche 26) in Abwesenheit von Transfusionen (ja/nein).</li> <li>○ Veränderung der Hb-Konzentration von Baseline bis Woche 26.</li> <li>○ Normalisierung der Hb-Konzentration (<math>\geq 1 \times</math> ULN) in Abwesenheit von Transfusionen (ja/nein).</li> </ul> </li> <li>• Endpunkte bezogen auf Transfusionen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Anzahl infundierter EK-Einheiten von Baseline bis Woche 26.</li> <li>○ Zeit bis zur ersten Transfusion.</li> </ul> </li> <li>• Veränderung der absoluten Retikulozytenzahl von Baseline bis Woche 26.</li> <li>• Normalisierung der LDH-Konzentration um <math>\leq 1 \times</math> ULN von Woche 4 bis Woche 26 in Abwesenheit von Transfusionen (ja/nein).</li> <li>• Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores von Baseline zu Woche 26.</li> <li>• Veränderung des EORTC-QLQ-C30-Scores (Version 3) von Baseline zu Woche 26.</li> <li>• Veränderung des LASA-Scores von Baseline zu Woche 26.</li> <li>• Sicherheit (inkl. Inzidenz von thromboembolischen Ereignissen).</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<p><b>Explorative Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prozentualer Anteil an Personen mit Durchbruchhämolyse.</li> <li>• Aktivitätsniveau und Energieverbrauch, gemessen mittels Fitbit.</li> <li>• Pharmakokinetik.</li> <li>• Pharmakodynamik.</li> </ul>

- 1) Randomisierungskriterien: Hb-Stabilität. Studienteilnehmende müssen an Tag 1 folgende Kriterien erfüllen, um randomisiert zu werden:
  1. Hb-Wert  $\geq 9$  g/dl oder einen Hb-Wert  $\geq 7$  g/dl und  $< 9$  g/dl ohne Anzeichen oder Symptome die schwer genug sind, um eine Transfusion zu rechtfertigen (überprüft innerhalb von 5 Tagen vor Tag 1).
  2. Negativer Urin-Schwangerschaftstest für „Women of Childbearing Potential“.
  3. Keine aktive systemische bakterielle, virale oder Pilzinfektion innerhalb der letzten 2 Wochen vor der Behandlung mit Pegcetacoplan.
- 2) 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 Studienteilnehmenden weiterhin die ihnen zugewiesenen Behandlung (Pegcetacoplan oder SoC (ohne Komplementinhibitoren)) erhielten, während sie darauf warteten in die Extensionsstudie aufgenommen zu werden (bis zu 62 Wochen).
- 3) Noch keine Studienergebnisse vorliegend (für Juni 2025 erwartet [1]).
- 4) Qualifizierendes thromboembolisches Ereignis: Keine detaillierten Angaben. Mögliche Ursachen für eine Thrombose sollte sekundär auf PNH zurückzuführen sein und nicht andere Ursachen haben.
- 5) Geschlechtsspezifische Normgrenze mit LLN bei Männern von 13,6 g/dl und bei Frauen von 12,0 g/dl.
- 6) Alle Studienteilnehmenden waren unvorbehandelt auch über den 3-monatigen Zeitraum hinaus.
- 7) 11 der 18 Personen erhielten innerhalb der RCP die Intervention mit Pegcetacoplan (Crossover (Escape)).

Abkürzungen: EK: Erythrozytenkonzentrat; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Scale; Hb: Hämoglobin; LASA: Linear Analog Scale Assessment; LDH: Laktatdehydrogenase; LLN: Lower Limit of Normal; PNH: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; RCP: Randomisiert kontrollierte Periode; SoC: Standard of Care; ULN: Upper Limit of Normal.

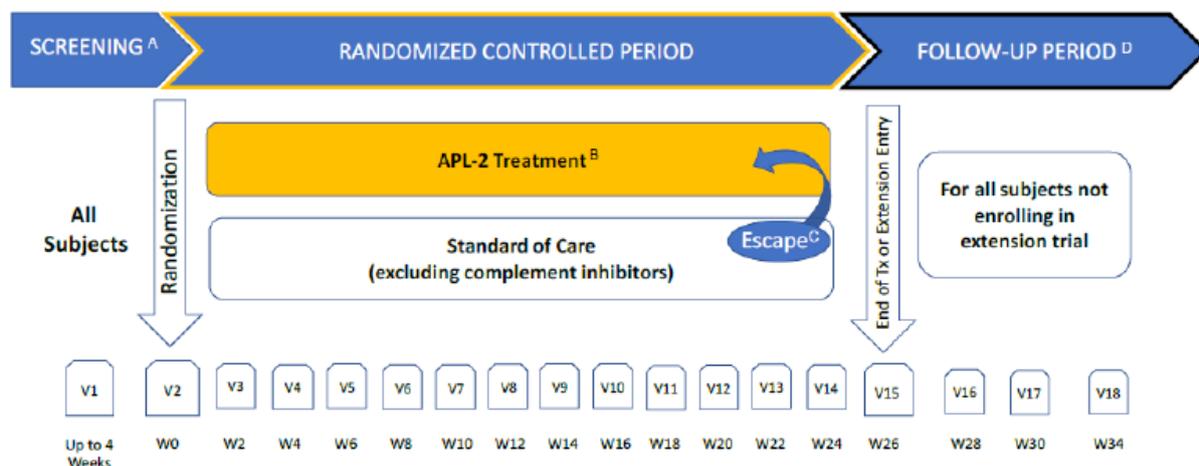


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Studienablaufs der Studie PRINCE

## Protokolländerungen

Es wurden 4 Änderungen des Originalprotokolls vom 09.11.2018 vorgenommen, 3 davon nach Einschluss der ersten Person in die Studie PRINCE. Amendment 2 Version 1.0 (V1.0) konnte durch den pU nicht vorgelegt werden.

Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie PRINCE

Amendment	Wesentliche Änderungen
Amendment 2 V1.0, unklaren Datums (Anzahl bis dahin eingeschlossene Personen: k. A.)	Das Amendment konnte durch den pU nicht vorgelegt werden. In einer internen Prüfung von Amendment 1 und Amendment 2 V2.0 konnten keine für die Nutzenbewertung relevanten Änderungen identifiziert werden.
Amendment 2 V2.0 vom 20.05.2020 (Anzahl bis dahin eingeschlossene Personen: k. A.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zusätzliche Informationen zum Nutzen/Risiko der Verwendung von Pegcetacoplan und den potentiellen Risiken/Komplikationen mit COVID-19.</li> <li>• Änderung des LDH-Kriteriums für eine Pegcetacoplan-Dosiseskalation, um eine Dosierung alle 3 Tage zu ermöglichen. Eine Dosiseskalation ist nach <u>einem</u> Vorliegen eines LDH-Werts von <math>\geq 2 \times</math> ULN möglich, anstelle von <u>zwei</u> aufeinanderfolgenden Ereignissen, die mind. im Abstand von einer Woche auftraten.</li> <li>• Aktualisierungen der Schweregrad-Klassifikation von UE, wobei die Klassifikationskriterien beider Versionen als inhaltlich vergleichbar eingeschätzt werden.</li> </ul>
Amendment 3 vom 10.08.2020 (Anzahl bis dahin eingeschlossene Personen: k. A.)	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Änderungen.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; LDH: Laktatdehydrogenase; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Upper Limit of Normal.

## Charakterisierung der Intervention

Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention in der Studie PRINCE

Intervention	Kontrolle
<b>Pegcetacoplan</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1.080 mg s. c., zweimal wöchentlich (Tag 1 und Tag 4 jeder Behandlungswoche)<sup>1)</sup>.</li> <li>• Dauer: 26 Wochen<sup>2)</sup>.</li> </ul>	<b>SoC ohne Komplementinhibitoren<sup>3)</sup></b> Jede Behandlung kommt in Frage, mit Ausnahme von Komplementinhibitoren.
<b>Nicht erlaubte Begleitmedikation</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Komplementinhibitoren (z. B. Eculizumab).</li> <li>• Wenn eine Person zum Zeitpunkt des Screenings Eisenpräparate erhielt, muss das Prüfpersonal sichergestellt haben, dass die Dosierung vor dem Screening 4 Wochen lang stabil war und während der gesamten Studie beibehalten wurde. Personen, die zum Screening kein Eisen erhielten, durften im Verlauf der Studie nicht mit der Einnahme von Eisenpräparaten beginnen.</li> <li>• Phlebotomie/Venenpunktion bei Eisenüberladung.</li> </ul>	
<b>Erlaubte Begleitmedikation</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Transfusionen               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Während der Behandlungsperiode (bis Woche 26) wurden Transfusionen verabreicht, wenn der Hb-Wert ohne Symptomatik <math>&lt; 7</math> g/dl oder mit Symptomatik <math>&lt; 9</math> g/dl war.</li> <li>○ Wenn diese Kriterien nicht erfüllt waren, konnte eine Transfusion nach Ermessen des ärztlichen Prüfpersonals durchgeführt werden, sofern der Sponsor zugestimmt hatte. In diesem Fall wurden Transfusionen als Protokollabweichung betrachtet.</li> </ul> </li> </ul>	

Intervention	Kontrolle
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gleichzeitige Einnahme eines der folgenden Medikamente, wenn die Patientin / der Patient zum Screening für die unten angegebene Zeitspanne stabil eingestellt war und eine Anpassung während der RCP nicht erwartbar war: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Erythropoietin oder Immunsuppressiva für mind. 8 Wochen.</li> <li>○ Systemische Kortikosteroide seit mind. 4 Wochen.</li> <li>○ Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Warfarin) mit einem stabilen internationalen normalisierten Verhältnis für mind. 4 Wochen.</li> <li>○ Eisenpräparate, Vitamin B12 oder Folsäure über einen Zeitraum von mind. 4 Wochen.</li> <li>○ Niedermolekulares Heparin für mind. 4 Wochen.</li> </ul> </li> <li>• Impfung (<i>Neisseria meningitidis</i> Typ A, C, W, Y und B, <i>Streptococcus pneumoniae</i>, <i>Haemophilus influenzae</i> Typ B), wenn nicht innerhalb von 2 Jahren vor Screening erhalten und dokumentiert, sollte in Woche 2 der ersten Dosis verabreicht werden. Booster, wenn benötigt, erfolgen frühestens ab Woche 10.</li> <li>• Prophylaktische Antibiotikatherapie wird wie folgt benötigt: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Pegcetacoplan-Arm: Ciprofloxacin 500 mg zweimal täglich von Tag 1 (Woche 0) bis Woche 2 und die antibiotische Prophylaxe bis 14 Tage nach der Impfung. Von diesem Zeitpunkt an wird empfohlen Penicillin V 500 mg zweimal täglich während der gesamten Dauer der Pegcetacoplan-Behandlung einzunehmen.</li> <li>○ SoC-Arm: Müssen keine präventive Antibiotikatherapie an Tag 1 beginnen.</li> <li>○ Pegcetacoplan-Escape-Therapie: Wenn diese eingeleitet wird, muss die Patientin / der Patient 2 Wochen lang zweimal täglich Ciprofloxacin 500 mg einnehmen, und zwar ab dem ersten Tag der Behandlung mit Pegcetacoplan bis 14 Tage nach Impfung. Im Anschluss ist Penicillin V 500 mg zweimal täglich während der gesamten Dauer der Pegcetacoplan-Behandlung empfohlen.</li> </ul> </li> <li>• Antibiotika bei Auftreten von Infektionen.</li> </ul>	

<sup>1)</sup> Wenn unter der Pegcetacoplan-Monotherapie im Rahmen des LDH-Monitorings bei 2 konsekutiven Messungen, die in einem Abstand von mind. einer Woche erhoben wurden, ein LDH-Wert von 2 x ULN beobachtet wurde, sollte eine Dosiserhöhung auf 1.080 mg jeden dritten Tag eingeleitet werden. Mit Protokoll-Amendment 2 vom 20.05.2020 erfolgte eine Änderung bezüglich der Kriterien für eine Dosiserhöhung in der Form, dass bereits ein einzelner Befund über einen LDH-Wert von 2 x ULN ausreichte, um eine Dosiserhöhung auf 1.080 mg jeden dritten Tag einzuleiten.

<sup>2)</sup> Kriterien für einen frühzeitigen Therapieabbruch und Studienabbruch waren im Protokoll wie folgt definiert:

- Auftreten von SUE, klinisch signifikanten UE, schwerwiegenden Laboranomalien, zwischenzeitlichen Erkrankungen, Schwangerschaft oder einem anderen medizinischen Zustand, aufgrund dessen das ärztliche Prüfpersonal einschätzt, dass eine weitere Teilnahme nicht im besten Interesse der Testperson ist.
- Entscheidung der Patientin / des Patienten, aus der Studie auszusteigen.
- Entscheidung der Ärztin / des Arztes.
- Entscheidung der Erziehungsberechtigten.
- Phlebotomie/Venenpunktion bei Eisenüberladung.
- Lost to Follow-up.
- Schwangerschaft.
- Tod.
- Fehlende Compliance mit Prüfprodukt.
- Nichteinhalten der Studienprotokollanforderungen oder studienbezogener Verfahren durch die Testperson.
- Abbruch der Studie durch den Sponsor oder die Zulassungsbehörden.

<sup>3)</sup> Ein Crossover (Escape) war unter folgenden Bedingungen ab dem 1. Behandlungstag möglich: Personen mit einem Hb-Wert (Zentrallabor)  $\geq 2$  g/dl unter dem Baseline-Wert wird die Möglichkeit geboten, eine Interventionsbehandlung mit Pegcetacoplan zu erhalten. Wenn bei einer Person während der Studienlaufzeit ein thromboembolisches Ereignis auftritt und das ärztliche Prüfpersonal andere mögliche Ursachen für eine Thrombose ausschließt und glaubt, dass das Ereignis auf PNH zurückzuführen ist, kann eine Prüfung erfolgen, ob diese Person eine Kandidatin / ein Kandidat für eine Escape-Therapie sein könnte. Die Genehmigung wird, falls sie erteilt wird, schriftlich dokumentiert.

Abkürzungen: Hb: Hämoglobin; PNH: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; RCP: Randomisiert kontrollierte Periode; LDH: Laktatdehydrogenase; s.c.: subkutan; SoC: Standard of Care; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis; ULN: Upper Limit of Normal.

## 2.3 Endpunkte

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

*Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie PRINCE*

Studie PRINCE Zusammenfassung Endpunktbewertung	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
Todesfälle <sup>1)</sup>	Mortalität	Ja	Ja
Hämoglobin <sup>2)</sup>	Morbidity	Ja	Nein <sup>3)</sup>
Laktatdehydrogenase <sup>2)</sup>		Ja	Nein <sup>3)</sup>
Retikulozytenzahl		Ja	Nein
Transfusionsfreiheit		Ja	Ergänzend
Thrombotische und kardiovaskuläre Ereignisse		Ergänzend <sup>4)</sup>	Nein <sup>5)</sup>
Hospitalisierung		Ergänzend <sup>4)</sup>	Nein <sup>5)</sup>
FACIT-Fatigue		Ja	Ja
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen und Symptome		Ja	Ja <sup>6)</sup>
EORTC QLQ-C30 • Funktionsskalen • Skala „Allgemeiner Gesundheitsstatus / Lebensqualität“		Lebensqualität	Ja
LASA	Ja		Ja
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja

<sup>1)</sup> Todesfälle wurden in der Studie PRINCE im Rahmen der Sicherheitsanalysen erhoben.

<sup>2)</sup> Primärer Endpunkt aus Hb-Stabilisierung und LDH-Veränderung.

<sup>3)</sup> Der Endpunkt wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht berücksichtigt; der co-primäre Endpunkt wird aus Transparenzgründen im Anhang dargestellt.

<sup>4)</sup> Der pU hat diesen Endpunkt der Endpunktkategorie „Sicherheit“ zugeordnet. Für die Nutzenbewertung erfolgt die Zuordnung zur Endpunktkategorie „Morbidity“.

<sup>5)</sup> Der Endpunkt wird aus Transparenzgründen im Anhang dargestellt.

<sup>6)</sup> Die Symptomskala „Übelkeit und Erbrechen“ sowie die Symptome „Appetitverlust“, „Obstipation“ und „Diarrhö“ werden aufgrund unklarer Patientenrelevanz ergänzend dargestellt.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Scale; Hb: Hämoglobin; LASA: Linear Analog Scale Assessment; LDH: Laktatdehydrogenase; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

### 2.3.1 Mortalität

#### Todesfälle

Der Endpunkt „Todesfälle“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Alle Todesfälle wurden innerhalb der Sicherheitserfassung erhoben. Die Erfassung erfolgte bis Woche 26, auch bei Crossover (Escape), bzw. bis 8 Wochen nach der letzten Dosis oder bis zum Übergang in die Extensionsstudie.

##### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

#### Patientenrelevanz

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

#### Validität

Der Endpunkt wird als valide bewertet.

### 2.3.2 Morbidität

#### Hämoglobin

Der Endpunkt „Hämoglobin“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht berücksichtigt. Der co-primäre Endpunkt „Stabilisierung des Hb-Werts von Baseline bis Woche 26“ wird aus Transparenzgründen im Anhang abgebildet.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Der pU legte im Dossier den Endpunkt „Hämoglobin“ zusammen mit anderen Laborparametern zur Beurteilung des Therapieansprechens vor. Die Blutproben wurden vor Verabreichen der Studienmedikation gewonnen und in einem zentralen Studienlabor oder in Ausnahmefällen in einem zertifizierten lokalen Labor analysiert. Die Laborwerte werden mit ihren Normalbereichen bei jedem Besuch verglichen und die folgenden Kategorien abgeleitet: unter dem Normalbereich; normal; über dem Normalbereich; unbestimmt.

Falls der Hämoglobin (Hb)-Wert durch ein zertifiziertes lokales Labor verwendet wird, können die Einheiten und Normalbereiche unterschiedlich sein. Daher müssen möglicherweise alle Einheiten in SI-Einheiten umgerechnet werden (vgl. Stein (2016) [9]). Wenn jedoch die Normalbereiche für alle Laboratorien nahe beieinander liegen, können globale Normalbereiche erstellt werden.

Laborhandbücher und Standardisierungsmethoden wurden für alle zentralen und lokalen Labore zur Verfügung gestellt [4].

Folgende Auswertungen wurden für die randomisiert kontrollierte Periode (RCP) dargestellt:

- Hämoglobinstabilisierung, definiert als Vermeidung eines Hb-Abfalls von  $> 1$  g/dl gegenüber dem Ausgangswert ohne Transfusion bis Woche 26 (erster co-primärer Endpunkt).
- Veränderung des Hb-Werts von Baseline bis Woche 26.
- Hb-Ansprechen: Anzahl Personen mit Anstieg des Hb-Werts von Baseline bis Woche 26 um  $\geq 1$  g/dl in Abwesenheit von Transfusionen.
- Hb-Wert-Normalisierung: Anzahl Personen mit Hb-Wert höher als die untere geschlechtsspezifische Normgrenze (Lower Limit of Normal (LLN)) zu Woche 26 (mit LLN bei Männern von 13,6 g/dl, bei Frauen von 12,0 g/dl für zentrale Messung) in Abwesenheit von Transfusionen.

Der Baseline-Wert ist der Mittelwert aller gemessenen Werte vor der ersten Dosis Pegcetacoplan oder vor Randomisierung der Personen in den Kontrollarm, vorzugsweise erhoben durch das zentrale Labor. Gemäß SAP wurden Personen in den Responderanalysen zu Stabilisierung, Ansprechen und Normalisierung bei Auftreten folgender Ereignisse als Non-Responder gewertet:

1. Transfusionen
2. Crossover (Escape) auf die Intervention mit Pegcetacoplan
3. Abbruch der Studienbehandlung
4. Studienabbruch
5. Lost to Follow-up

### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar beschrieben. Ethnizitätsspezifische Normwerte und Referenzbereiche in den Hb-Werten wurden nicht berücksichtigt [16,17]. Die beschriebenen Auswertungsstrategien berücksichtigen nicht die vollständigen Beobachtungen unter dem ITT-Prinzip (siehe Kapitel 2.4) und werden daher nicht als adäquat angesehen.

### Patientenrelevanz

Der Endpunkt stellt einen Laborparameter ohne direkten Symptombefund dar und ist nicht per se patientenrelevant. Die Ursachen für eine Veränderung im Laborparameter können vielfältig sein und sind nicht ausschließlich begrenzt auf bzw. spezifisch für die PNH. Hämoglobin ist neben weiteren Faktoren ein Parameter, der in der klinischen Praxis zur Beurteilung der Krankheitsaktivität und zur Therapiesteuerung herangezogen wird. Untersuchungen zur Surrogatvalidierung werden durch den pU nicht vorgelegt.

### Validität

Der Endpunkt wurde valide erhoben.

### **Laktatdehydrogenase**

Der Endpunkt „Laktatdehydrogenase“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht berücksichtigt. Der co-primäre Endpunkt „Veränderung des LDH-Werts von Baseline bis Woche 26“ wird aus Transparenzgründen im Anhang abgebildet.

### Operationalisierung

#### *Beschreibung*

Der pU legte im Dossier den Endpunkt „Laktatdehydrogenase“ zusammen mit anderen Laborparametern zur Beurteilung des Therapieansprechens vor. Die Blutproben wurden vor Verabreichen der Studienmedikation gewonnen und in einem zentralen Studienlabor oder in Ausnahmefällen in einem zertifizierten lokalen Labor analysiert.

Falls der Laktatdehydrogenase (LDH)-Wert durch ein zertifiziertes lokales Labor verwendet wird, können die Einheiten und Normalbereiche unterschiedlich sein. Daher müssen möglicherweise alle Einheiten in SI-Einheiten umgerechnet werden (vgl. Stein (2016) [9]). Wenn jedoch die Normalbereiche für alle Laboratorien nahe beieinander liegen, können globale Normalbereiche erstellt werden.

Laborhandbücher und Standardisierungsmethoden wurden für alle zentralen und lokalen Labore zur Verfügung gestellt [4].

Folgende Auswertungen wurden für die RCP dargestellt:

- Veränderung des LDH-Werts von Baseline bis Woche 26 (zweiter co-primärer Endpunkt).
- Normalisierung der LDH-Konzentration (ja/nein) um  $\leq 1 \times \text{ULN}$  (Upper Limit of Normal) von Baseline zu Woche 26 in Abwesenheit von Transfusionen (ja/nein).

Der Baseline-Wert ist der Mittelwert aller gemessenen Werte (in U/l) vor der ersten Dosis Pegcetacoplan oder vor Randomisierung der Personen in den Kontrollarm. Der LDH-Wert der Personen mit Crossover (Escape) wird bis zum Übergang in das Modell einbezogen. Bei Erhalt einer Transfusion erfolgt eine Einbeziehung bis vor der Transfusion, vorzugsweise erhoben durch das zentrale Labor.

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

#### Patientenrelevanz

Der Endpunkt stellt einen Laborparameter ohne direkten Symptombezug dar und ist nicht per se patientenrelevant. Der LDH-Wert gilt in der klinischen Praxis als Marker für eine intravasale Hämolyse bei PNH. Der pU führt aus, dass erhöhte LDH-Werte neben einem erhöhten Thrombose- und Mortalitätsrisiko auch mit einer erhöhten Prävalenz von Begleitsymptomen, wie Dyspnoe oder Hämoglobinurie, verbunden seien. Der pU legte keine geeigneten Untersuchungen zur Validierung des LDH-Spiegels als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt vor.

#### Validität

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

#### **Retikulozytenzahl**

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

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Der pU legte im Dossier den Endpunkt „Retikulozytenzahl“ zusammen mit anderen Laborparametern zur Beurteilung des Therapieansprechens vor. In der Studie PRINCE wurde die Retikulozytenzahl zu jeder Studiervisite ermittelt. Die Blutproben wurden vor Verabreichen der Studienmedikation gewonnen und in einem zentralen Studienlabor oder in Ausnahmefällen in einem zertifizierten lokalen Labor analysiert. Falls die Retikulozytenzahl durch ein zertifiziertes lokales Labor verwendet wird, können die Einheiten und Normalbereiche unterschiedlich sein. Daher müssen möglicherweise alle Einheiten in SI-Einheiten umgerechnet werden (vgl. Stein (2016) [9]). Wenn jedoch die Normalbereiche für alle Laboratorien nahe beieinander liegen, können globale Normalbereiche erstellt werden.

Laborhandbücher und Standardisierungsmethoden wurden für alle zentralen und lokalen Labore zur Verfügung gestellt [4].

Folgende Auswertungen wurden für die RCP dargestellt:

- Veränderung der Retikulozytenzahl von Baseline bis Woche 26.
- Normalisierung der absoluten Retikulozytenzahl ( $< 1 \times \text{ULN}$ ) in Woche 26 in Abwesenheit von Transfusionen (ja/nein).

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Es fehlen jedoch Angaben, welche Normbereiche für die absolute Retikulozytenzahl herangezogen wurden.

#### Patientenrelevanz

Der Endpunkt stellt einen Laborparameter ohne direkten Symptombezug dar und ist nicht per se patientenrelevant. Die Retikulozytenzahl wird in der klinischen Praxis zur Einschätzung der Knochenmarkaktivität zur Regeneration der zerstörten Blutzellen verwendet, wobei ein Anstieg der Retikulozytenzahl nach intravasaler und extravasaler Hämolyse zu beobachten ist. Der pU weist auf

Untersuchungen zu den Korrelationen der Retikulozytenzahl und Fatigue hin. Diese vorgelegten Untersuchungen [13] sind jedoch nicht für eine Validierung des Hämoglobins als Surrogat geeignet. Somit wird abweichend vom pU die Retikulozytenzahl nicht als patientenrelevant bewertet und nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

#### Validität

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

#### **Transfusionsfreiheit**

Der Endpunkt „Transfusionsfreiheit“ wird aufgrund von Limitationen bei der Operationalisierung in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt. Zusätzlich sind Einschränkungen der Validität vorhanden.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Gemäß Studienprotokoll wurde eine Transfusion (Vollblut, Erythrozytenkonzentrat oder andere Bluttransfusion) bei Personen ohne Symptome ab einem Hb-Wert < 7 g/dl und bei Personen mit Symptomen ab einem Hb-Wert < 9 g/dl verabreicht. Anzahl und Art der Transfusionen wurde im eCRF dokumentiert. Sofern eine Transfusion ohne Erfüllen dieser Kriterien nach Ermessen des ärztlichen Prüfpersonals durchgeführt wurde, wurde die Transfusion als Protokollabweichung betrachtet.

Präspezifiziert war die Auswertung des Endpunkts „Transfusionsvermeidung“, definiert als der Anteil der Personen, die während der 26-wöchigen RCP gemäß den oben genannten Kriterien keine Transfusion benötigten. Studienteilnehmende ohne Transfusionsereignis, die die Therapie vor Woche 26 abbrechen oder im Kontrollarm die Intervention erhielten (Crossover (Escape)), hatten keine Transfusionsvermeidung erreicht und wurden als Non-Responder gewertet.

Der Endpunkt „Transfusionsfreiheit“ (post hoc im klinischen Studienbericht) während der RCP beschreibt den Anteil der Personen, die zwischen Tag 1 und Woche 26 keine Transfusionen (Vollblut, Erythrozytenkonzentrat oder andere Bluttransfusionen) erhalten haben, unabhängig von den oben genannten Kriterien. Personen mit Studienabbruch vor Woche 26 oder Crossover (Escape), ohne Transfusion vor dem Abbruch oder Crossover (Escape), wurden als Personen ohne Transfusion für die Analyse der Transfusionsfreiheit während der gesamten RCP gewertet.

Folgende Auswertungen wurden für die RCP in Modul 4 dargestellt:

- Zeit bis zur ersten Transfusion während der RCP (Baseline bis Woche 26).
- Anzahl Personen mit einer Transfusionsvermeidung während der RCP (Baseline bis Woche 26).
- Anteil der Personen mit einer Transfusion oder Verringerung des Hb-Werts um  $\geq 2$  g/dl im Vergleich zu Baseline während der RCP (Baseline bis Woche 26).

##### *Bewertung*

Die Operationalisierungen sind im Wesentlichen nachvollziehbar. Den Studienunterlagen konnten keine Angaben entnommen werden, welche Symptome in der Studie PRINCE als Transfusionskriterium galten und ob diese Symptome prädefiniert waren. Die Transfusionsfreiheit wurde post hoc für den klinischen Studienbericht berichtet, da im SAP Unklarheiten bezüglich der Operationalisierung und Wertung als Non-Responder bestand. Für die Analyse der Transfusionsvermeidung werden Personen mit Studienabbruch oder Crossover (Escape) als Non-Responder gewertet. Für die Transfusionsfreiheit werden sie, sofern keine Transfusion vor dem Ereignis (Studienabbruch oder Crossover (Escape)) auftrat, als transfusionsfrei gewertet. Dies wird kritisch gesehen, da insbesondere für Personen nach einem Crossover (Escape) unklar ist, ob im weiteren Studienverlauf eine Transfusion erfolgte. Die Operationalisierung stellt daher nicht sicher, dass eine Transfusionsfreiheit

von mindestens 26 Wochen für diese Personen erreicht wird. Für die Transfusionsvermeidung wird die Wertung von Personen mit Crossover (Escape) als Non-Responder kritisch gesehen, da unklar ist, ob diese tatsächlich eine Transfusion erhalten hatten. Zudem wurden bei der vorgelegten Operationalisierung der Transfusionsvermeidung Personen als Non-Responder („transfundierte“) gewertet, wenn sie die Kriterien zur Transfusion erfüllten, aber tatsächlich keine Transfusion erhielten. Insgesamt wird daher keine der beiden Operationalisierungen als adäquat angesehen, um die Transfusionsfreiheit abzubilden.

#### Patientenrelevanz

Bluttransfusionen sind dann vonnöten, wenn die Anämie zu Symptomen wie Fatigue, Schwächegefühl, Kurzatmigkeit, Herzklopfen, schnellem Herzschlag, Benommenheit oder Schmerzen in der Brust führt [8]. Bluttransfusionen können mit schwerwiegenden unerwünschten Transfusionsreaktionen (z. B. akute allergische/anaphylaktische Transfusionsreaktion, transfusionsassoziierte Volumenüberladung, hämolytische Transfusionsreaktion und Fehltransfusion) einhergehen [8]. Zudem besteht bei wiederholter Anwendung das Risiko einer Eisenüberladung. Für Patientinnen und Patienten bedeutet daher eine längerfristige Transfusionsfreiheit, dass sie keine Symptome aufweisen, für deren Behandlung eine Bluttransfusion als notwendig erachtet wird, und dass Transfusionskomplikationen vermieden werden. Eine langfristige Vermeidung von Bluttransfusionen wird im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevant betrachtet.

Jedoch wurden bei der vorgelegten Operationalisierung der Transfusionsvermeidung Personen als Non-Responder („transfundierte“) gewertet, wenn sie die Kriterien zur Transfusion erfüllten, aber tatsächlich keine Transfusion erhielten. Für diese Personen ergibt sich jedoch kein erhöhtes Risiko für Transfusionskomplikationen, weshalb die Patientenrelevanz für dieses Kriterium als unklar bewertet wird.

Die Verabreichung von Transfusionen erfolgte in der Studie PRINCE nach präspezifizierten Kriterien bei einem Hb-Wert von  $< 9$  g/dl und gleichzeitigem Vorhandensein von Symptomen bzw. einem Hb-Wert von  $< 7$  g/dl ohne Symptomatik. Gemäß der Querschnittsleitlinie der Bundesärztekammer zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten (2020) [8], sollte die Indikation zur Bluttransfusion nicht allein anhand von Laborwerten (z. B. Hämoglobin) gestellt werden, sondern das klinische Gesamtbild berücksichtigt werden. Das Transfusionskriterium für Personen mit Symptomen entspricht damit weitestgehend den Empfehlungen der Querschnittsleitlinie. Einschränkend wird angemerkt, dass keine Informationen zur Spezifikation der als Transfusionskriterium definierten Symptomatik im Studienprotokoll identifiziert wurden.

Die Verabreichung einzelner Transfusionen ist Bestandteil der supportiven Therapie im Anwendungsgebiet. Für Personen im Kontrollarm, welche lediglich SoC ohne Komplementinhibitoren erhalten, sind Transfusionen Teil des Therapiekonzepts und der Erhalt ist demnach erwartbar. Die Zeit bis zur Verabreichung der ersten Transfusion (innerhalb der Behandlungsphase) wird als solche als nicht patientenrelevant entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

#### Validität

Den Studienunterlagen konnten keine Angaben entnommen werden, welche Symptome in der Studie PRINCE als Transfusionskriterium galten und ob diese Symptome prädefiniert waren. Es bestehen Unsicherheiten zu möglichen Unterschieden in der Verabreichungspraxis von Transfusionen aufgrund einer fehlenden Spezifikation der als Transfusionskriterium definierten Symptomatik. Es liegen keine Informationen vor, ob und wie häufig Transfusionen bei Patientinnen und Patienten ohne Vorhandensein einer entsprechenden Symptomatik in der Studie PRINCE verabreicht wurden. Auch fehlen Informationen über die Anzahl der Transfusionen, die auch bei Vorhandensein einer Symptomatik nicht gegeben oder verzögert wurden. Daher ist nicht abschließend bewertbar, ob die studienspezifischen Kriterien für eine Transfusion als angemessen betrachtet werden können.

### **Thrombotische und kardiovaskuläre Ereignisse**

Der Endpunkt „Thrombotische und kardiovaskuläre Ereignisse“ wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt und aus Transparenzgründen im Anhang dargestellt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

In Modul 4 des Dossiers legte der pU ergänzend den Endpunkt „Thrombotische und kardiovaskuläre Ereignisse“ vor. In der Studie PRINCE wurde die Anzahl an thrombotischen und kardiovaskulären Ereignissen im Rahmen der Sicherheitsbewertung erhoben.

Thrombotische Ereignisse umfassten die im Rahmen der Sicherheitsbewertung erhobenen UE der High Level Group „Embolie“ und „Thrombose“ gemäß MedDRA.

Kardiovaskuläre Ereignisse wurden als Kombinationsendpunkt „MACE-3“ (Major Adverse Cardiac Events) post hoc definiert. MACE-3 umfasst Todesfälle aufgrund von kardiovaskulären Ereignissen (inkl. Todesfälle unbekannter Ursache), nicht-tödliche Myokardinfarkte (einschließlich stiller Myokardinfarkte) sowie nicht-tödliche Schlaganfälle.

##### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

#### Patientenrelevanz

Das Auftreten von thrombotischen und kardiovaskulären Ereignissen ist patientenrelevant.

#### Validität

Es liegt keine Begründung vor, inwieweit die beobachteten Ereignisse in der Studie auf den deutschen Versorgungskontext bzw. europäische Bevölkerungsgruppen übertragbar sind. Regionale Unterschiede gekennzeichnet durch eine niedrigere Ereignisrate in asiatischen PNH-Populationen wurden insbesondere für Thromboembolien gezeigt [17,22]. Vor dem Hintergrund, dass die Studie nicht im europäischen oder nordamerikanischen Raum, sondern in wesentlichen Teilen in Asien durchgeführt wurde, wird dies kritisch gesehen. Regionale Unterschiede wurden nicht diskutiert.

Es wird angemerkt, dass entsprechende Ereignisse sowohl über den Endpunkt „Thrombotische und kardiovaskuläre Ereignisse“ als auch über UE abgebildet werden.

### **Hospitalisierung**

Der Endpunkt „Hospitalisierung“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund von Validitätseinschränkungen im Anhang dargestellt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Hospitalisierungen wurden post hoc für das Dossier ausgewertet. Gemäß Modul 4 wird eine Hospitalisierung als ein ungeplanter Aufenthalt im Krankenhaus definiert. Hospitalisierungen oder Verlängerungen der Hospitalisierung werden in der Studie PRINCE über schwere UE im eCRF erfasst.

##### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nicht vollständig nachvollziehbar. Es finden sich keine Angaben, ob alle Hospitalisierungen unabhängig des Hospitalisierungsgrundes erfasst wurden und wann die Aufnahme in ein Krankenhaus als Hospitalisierung gewertet wurde, z. B. ob dafür eine Aufnahme über Nacht oder einen bestimmten Zeitraum notwendig war oder ob eine ambulante oder teilstationäre Aufnahme ausreichte.

#### Patientenrelevanz

Hospitalisierungen, insbesondere erkrankungsspezifische Hospitalisierungen, werden als patientenrelevant betrachtet.

### Validität

Aufgrund fehlender Informationen ist nicht abschließend beurteilbar, ob anhand der vorliegenden Operationalisierung valide Aussagen zu Pegcetacoplan-Effekten abgeleitet werden können. Es liegt keine Begründung vor, inwieweit die beobachteten Hospitalisierungen in der Studie auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Vor dem Hintergrund, dass die Studie nicht im europäischen oder nordamerikanischen Raum durchgeführt wurde, wird dies kritisch gesehen. Regionale Unterschiede wurden nicht diskutiert.

Es wird angemerkt, dass für Hospitalisierungen aufgrund eines UE eine Doppelerfassung der Ereignisse über die Endpunkte „Hospitalisierung“ und „Unerwünschte Ereignisse“ erfolgte.

### **Fatigue**

Der Endpunkt „Fatigue“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

### Operationalisierung

#### *Beschreibung*

Der Endpunkt „Fatigue“ wurde in der Studie PRINCE mittels FACIT-Fatigue (Version 4) erhoben. Der Fragebogen ist den Studienunterlagen beigelegt.

Die „Fatigue Scale“ des „Functional Assessment of Chronic Illness Therapy“ (FACIT-Fatigue) umfasst 13 Items, mit denen das Ausmaß der Fatigue und die Beeinträchtigung alltäglicher Aktivitäten und Funktionen in der vergangenen Woche selbstberichtet erhoben werden.

Die Patientinnen und Patienten beantworten die Items jeweils auf einer Skala von 0 bis 4. Der FACIT-Fatigue-Score berechnet sich aus dem Mittelwert der vorhandenen Antworten multipliziert mit 13. Für den FACIT-Fatigue-Score ergibt sich ein Bereich zwischen 0 und 52, wobei höhere Werte geringere Beschwerden anzeigen. Der Bezugszeitraum ist die letzte Woche.

Laut Modul 4 wurde der Fragebogen zur FACIT-Fatigue-Skala zu den Studienvisiten jeweils vor Verabreichen des Studienmedikaments erhoben. An Tag 1 erfolgte die Erhebung zudem vor der Randomisierung.

Folgende Auswertungen wurden für die RCP dargestellt:

- Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores von Baseline bis Woche 26.
- Anzahl Personen, die eine Verbesserung von  $\geq 3$  Punkten im FACIT-Fatigue von Baseline bis Woche 26 erreichen.
- Post hoc für Modul 4 wertet der pU die Zeit bis zur Verbesserung/Verschlechterung des FACIT-Fatigue-Scores um  $\geq 15\%$  der Skalenspannweite ( $\geq 8$  Punkte) während der RCP (Baseline bis Woche 26) aus.

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar. Es fehlen Informationen zur konkreten Administration des Instruments in der Studie (u. a. Zeitpunkt der Erhebung innerhalb einer Studienvisite).

### Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen. Die patientenberichtete Erfassung der Fatigue einschließlich Veränderungen wird als patientenrelevant erachtet.

### Validität

Die Validität des Endpunkts „Fatigue“ wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits bewertet und wird im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet als valide eingeschätzt [14].

## **EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen und Symptome**

Die Symptome „Dyspnoe“ und „Schlaflosigkeit“ sowie die Symptomskalen „Schmerz“ und „Fatigue“ des „Quality of Life Questionnaire Core 30“ der „European Organisation for Research and Treatment of Cancer“ (EORTC QLQ-C30) werden in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Die Symptomskala „Übelkeit und Erbrechen“ und die Symptome „Appetitverlust“, „Obstipation“ und „Diarrhö“ werden für die Kategorie der Morbidität in der Nutzenbewertung aufgrund unklarer Patientenrelevanz und Validität im vorliegenden Anwendungsgebiet ergänzend dargestellt.

### Operationalisierung

#### *Beschreibung*

In der Studie PRINCE wurde zur Erfassung der Symptomatik und der Lebensqualität der EORTC QLQ-C30 (Version 3.0) erhoben.

Der EORTC QLQ-C30 ist ein generisches Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Symptome bei an Krebs erkrankten Personen. Der Fragebogen gliedert sich in

- 5 Funktionsskalen
  - Physische Funktion (5 Items)
  - Rollenfunktion (2 Items)
  - Emotionale Funktion (4 Items)
  - Kognitive Funktion (2 Items)
  - Soziale Funktion (2 Items)
- 3 Symptomskalen
  - Fatigue (3 Items)
  - Schmerz (2 Items)
  - Übelkeit und Erbrechen (2 Items)
- 1 globale Skala „Allgemeiner Gesundheitsstatus / Lebensqualität“

Zusätzlich umfasst der Fragebogen einzelne Items zu Symptomen („Dyspnoe“, „Appetitverlust“, „Schlaflosigkeit“, „Obstipation“, „Diarrhö“) und zu finanziellen Beeinträchtigungen.

Die Fragen werden auf 4- bzw. 7-Punkte-Skalen beantwortet. Der Bezugszeitraum ist die vergangene Woche. Gemäß Manual werden der Gesamtscore und die Scores für Funktions-, Symptom- und den anderen Einzelskalen auf eine Skala von 0 bis 100 Punkten transformiert.

Die Berechnung der Multi-Item-Skalenwerte erfolgte, wenn mindestens 50 % der Items beantwortet wurden.

Höhere Werte auf den Funktionsskalen und der globalen Skala „Allgemeiner Gesundheitsstatus / Lebensqualität“ bedeuten eine bessere Funktion bzw. Gesundheit/Lebensqualität. Höhere Werte auf den Symptomskalen bzw. den einzelnen Symptom-Items bedeuten eine schwerere Symptomatik.

Folgende Auswertungen wurden für die RCP dargestellt:

- Veränderung der Symptomskalen-Scores von Baseline bis Woche 26.
- Post hoc für Modul 4 wertet der pU die Zeit bis zur Verbesserung/Verschlechterung des FACIT-Fatigue-Scores um 10 Punkte während der RCP (Baseline bis Woche 26) aus.

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar. Es fehlen Informationen zur konkreten Administration des Instruments in der Studie (u. a. Zeitpunkt der Erhebung innerhalb einer Studienvisite).

### Patientenrelevanz und Validität

Der EORTC QLQ-C30 ist ein validiertes generisches Messinstrument zur Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Symptomatik bei an Krebs erkrankten Personen [12]. Es liegt eine Querschnittstudie mit 29 Patientinnen und Patienten mit PNH aus Großbritannien, USA,

Frankreich und Spanien zum EORTC QLQ-30 vor, in der die Relevanz der Items des EORTC QLQ-C30 bei PNH untersucht wurde [21]. Basierend auf diesen Daten wurde geschlussfolgert, dass das Instrument grundsätzlich geeignet ist, um Daten zu Morbidität und Lebensqualität bei an PNH erkrankten Personen zu erheben. Die Relevanz der Items des EORTC QLQ-C30 wurde jedoch etwas geringer eingeschätzt als die ebenfalls erhobene Relevanz der FACIT-Fatigue-Items. Die Befragten schlugen zusätzliche Fragen vor, die die Relevanz des EORTC QLQ-C30 bei PNH erhöhen könnten.

Weitere Informationen zur Relevanz bzw. Wichtigkeit der Items des EORTC QLQ-C30 bei PNH liefert die Untersuchung von Groth et al. (2017) [15]. In dieser Studie wurden für die Entwicklung eines neuen Fragebogens Personen mit PNH und oder aplastischer Anämie (AA) zu Aspekten der Erkrankung befragt (N = 19, davon 53 % mit PNH oder PNH/AA) und gebeten, deren Wichtigkeit einzuschätzen (N = 30, davon 66 % mit PNH oder PNH/AA). Es wurde überprüft, ob die von den Befragten genannten Aspekte der Erkrankung im EORTC QLQ-C30 abgebildet sind. Im Ergebnis wurden 16 Items des EORTC QLQ-C30 als Aspekt der Erkrankung genannt und als wichtig von den Befragten erachtet (u. a. Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Schmerz, Konzentrationsprobleme und Müdigkeit), während 12 Items des EORTC QLQ-C30 entweder als nicht wichtig bewertet wurden und von den Befragten nicht als Aspekt der Erkrankung genannt wurden. Zu diesen 12 Items gehörten Items zu Symptomen (Diarrhö, Nausea, Appetitlosigkeit, Erbrechen und Verstopfung) und einzelne Items der Funktionsskalen zur körperlichen, emotionalen, kognitiven und sozialen Funktion. Die globale Skala „Allgemeiner Gesundheitsstatus / Lebensqualität“ des EORTC QLQ-C30 wurde nicht bewertet. In der Studie wurden zudem weitere bei PNH/AA wichtige Aspekte zur Lebensqualität identifiziert, die nicht über den EORTC QLQ-C30 erfasst werden (z. B. ständige Angst vor Infektionen, Abhängigkeit von zeitaufwändigen Therapien).

Eine Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) benennt als vordergründige, klassische Charakteristika einer chronischen hämolytischen Anämie die Symptome „Schwäche“, „Fatigue“ und „Belastungsdyspnoe“ [7]. Darüber hinaus werden abdominale und thorakale Schmerzen sowie Dyspnoe als Frühindikatoren für thromboembolische Ereignisse genannt.

Basierend auf den Ergebnissen dieser Untersuchung werden die Symptomskala „Übelkeit und Erbrechen“ sowie die Symptome „Appetitverlust“, „Obstipation“ und „Diarrhö“ des EORTC QLQ-C30 aufgrund unklarer Patientenrelevanz und Validität im vorliegenden Anwendungsgebiet ergänzend dargestellt. Die Symptome „Dyspnoe“ und „Schlaflosigkeit“ sowie die Symptomskalen „Schmerz“ und „Fatigue“ werden berücksichtigt. Bei der Fatigue handelt es sich um ein Hauptsymptom der PNH. Bei dieser Symptomskala besteht eine inhaltliche Überschneidung mit dem FACIT-Fatigue.

### 2.3.3 Lebensqualität

#### **EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen und Skala „Allgemeiner Gesundheitsstatus / Lebensqualität“**

Die Funktionsskalen und die globale Skala „Allgemeiner Gesundheitsstatus / Lebensqualität“ wurden in vorherigen Verfahren bereits als patientenrelevant eingeschätzt und werden für die Kategorie der Lebensqualität in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Beschreibung der Operationalisierung und Bewertung der Validität siehe Kapitel 2.3.2.

#### **LASA**

Der Endpunkt „LASA“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Mittels „Linear Analog Scale Assessment“ (LASA) wurden in der Studie PRINCE die Items „Aktivitätslevel“, „Fähigkeit, alltägliche Aktivitäten durchzuführen“ sowie „Generelle Lebensqualität“ durch die Patientinnen und Patienten selbstberichtet erfasst. Die Beantwortung der 3 Items erfolgt jeweils auf

einer Skala von 0 bis 100, wobei ein höherer Wert eine bessere Funktion widerspiegelt. Der Bezugszeitraum umfasst die letzte Woche.

Es erfolgte neben der Darstellung der Scores für die 3 Einzelskalen die Berechnung eines Gesamtscores (0–300) als Summe der Items.

Laut Modul 4 wurde die LASA zu den Studienvisiten jeweils vor Verabreichen des Studienmedikaments erhoben. An Tag 1 erfolgte die Erhebung zudem vor der Randomisierung.

Folgende Auswertungen wurden für die RCP dargestellt: Veränderung des LASA-Scores von Baseline bis Woche 26.

Für das Dossier wertet der pU die Zeit bis zur Verbesserung/Verschlechterung des LASA-Scores um eine „Minimal Clinically Important Difference“ (MCID) von  $\geq 15\%$  der Skalenspannweite (Gesamtscore:  $\geq 45$  Punkte, Subskalen:  $\geq 15$  Punkte) während der RCP (Baseline bis Woche 26) aus.

### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar. Es fehlen Informationen zur konkreten Administration des Instruments in der Studie (u. a. Zeitpunkt der Erhebung innerhalb einer Studienvisite).

### Patientenrelevanz

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

### Validität

Die Validität der Einzelskalen des Endpunkts „LASA“ zur Erhebung der Lebensqualität wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren anhand von Augenscheinvalidität akzeptiert. Aufgrund der fehlenden Validierung des Gesamtscores wird dieser nicht für die Nutzenbewertung herangezogen [14].

## **2.3.4 Sicherheit**

### **Unerwünschte Ereignisse**

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

### Operationalisierung

#### *Beschreibung*

Ein unerwünschtes Ereignis (UE) war definiert als jedes ungünstige und unbeabsichtigte Ereignis, einschließlich eines klinisch bedeutsamen anormalen Laborbefunds, Symptoms oder einer Krankheit, welche zeitlich mit der Anwendung eines Studienmedikaments im Zusammenhang steht, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit dem Studienmedikament besteht oder nicht. Ein abnormaler Laborbefund, der als klinisch nicht signifikant eingestuft wird, ist kein UE. Zu den UE zählen das Auftreten neuer Krankheiten und die Verschlimmerung bereits bestehender Erkrankungen.

Alle aufgetretenen UE während der Studie wurden erfasst (bis 8 Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation (Safety-Follow-up)). UE konnten entweder spontan berichtet werden oder bei der Befragung und Untersuchung der Testperson durch das Prüfpersonal erhoben werden. Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) wurden von der ersten Dosis der Studienmedikation oder dem Zeitpunkt der Randomisierung (SoC-Arm) bis 8 Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation gezählt. Ereignisse, die vor Verabreichen der ersten Studienmedikation auftraten, wurden nur dann als TEAE kategorisiert, wenn sich der Schweregrad nach Verabreichen der ersten Studienmedikation verschlimmerte. Alle Auswertungen zu den UE beziehen sich auf TEAE.

UE wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA®), Version 23.0, nach Systemorganklasse und Preferred Term kodiert.

Die Klassifikation der UE nach Schweregrad erfolgte anhand folgender Kriterien:

- Mild: Asymptomatisch oder nur milde Symptome oder nur klinische/diagnostische Beobachtungen oder Intervention nicht indiziert.
- Moderat: Minimale, lokale oder nicht-invasive Behandlung nötig oder Einschränkung der für das Alter angemessenen Aktivität des täglichen Lebens (z. B. Zubereitung von Mahlzeiten, Einkaufen von Lebensmitteln oder Kleidung, Telefonieren, Umgang mit Geld).
- Schwer: Medizinisch signifikant, aber nicht lebensbedrohlich oder Hospitalisierung bzw. Verlängerung einer Hospitalisierung erforderlich oder behindernd oder Einschränkung der Aktivitäten zur Selbstversorgung im täglichen Leben (Baden, An- und Auskleiden, sich selbst ernähren, die Toilette benutzen, Medikamente einnehmen, bettlägerig sein).

Mit Protokoll-Amendment 2 vom 20.05.2020 wurde (6 Monate nach dem Datenschnitt für die RCP und 6 Monate vor finalem Datenschnitt) wurde die Schweregrad-Klassifikation wie folgt aktualisiert:

- Mild: Leichte oder vorübergehende Beschwerden, die keinen Eingriff oder keine Behandlung erfordern; keine Einschränkungen oder Beeinflussung der täglichen Aktivitäten (z. B. Schlaflosigkeit, leichte Kopfschmerzen).
- Moderat: Beschwerden, die die täglichen Aktivitäten einschränken oder beeinflussen; Behandlung kann erforderlich sein (z. B. fieberige Erkrankung, die eine orale Medikation erfordert).
- Schwer: Signifikante Symptome, die normale tägliche Aktivitäten verhindern; Krankenhausaufenthalt oder invasiver Eingriff kann erforderlich sein (z. B. Anämie, die eine Bluttransfusion erfordert).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) wurden als Ereignisse definiert, die

- tödlich oder lebensbedrohlich sind,
- eine stationäre Behandlung oder Verlängerung der stationären Behandlung erforderlich machen,
- zu einer anhaltenden oder bedeutsamen Behinderung oder erheblichen Störung der Fähigkeit, normale Lebensfunktionen auszuüben, führen
- einer kongenitalen Anomalie bzw. einem Geburtsfehler entsprechen oder
- zu anderen medizinisch wichtigen Ereignissen gehören (z. B. allergische Bronchospasmen, die eine intensive Behandlung in der Notaufnahme oder zu Hause erfordern, Blutdyskrasien oder Krämpfe, die nicht zu einem stationären Krankenhausaufenthalt führen, oder die Entwicklung von Drogenabhängigkeit oder Drogenmissbrauch), wenn sie auf Grundlage eines angemessenen medizinischen Urteils die Patientin / den Patienten gefährden und einen medizinischen/chirurgischen Eingriff erfordern, um eine der in der obigen Definition aufgeführten Folgen zu verhindern.

UE von besonderem Interesse

Im SAP wurde für folgende UE eine gesonderte Auswertung prädefiniert, sodass sie im Rahmen des Dossiers als „UE von besonderem Interesse“ dargestellt wurden:

- Reaktionen an der Injektionsstelle (laut Dossier definiert als UE an der Injektionsstelle oder im Zusammenhang mit der Verwendung der Pumpe, die vom ärztlichen Prüfpersonal als klinisch relevant eingestuft wurden).
- Jegliche Infektionen (entspricht laut Dossier der Systemorganklasse „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, inkl. Sepsis).
- Hypersensitivität (entspricht laut Dossier gleichnamigem „Standardised MedDRA Query“ (SMQ)).

Im Studienprotokoll wird zu der Reaktion an der Injektionsstelle beschrieben, dass zu den Visiten, an denen die Studienmedikation vor Ort verabreicht wurde, eine Beurteilung (durch geschultes

Personal) der Pegcetacoplan-Infusionsstelle erfolgte. Eine erneute Begutachtung erfolgte innerhalb von 30 Minuten. Die Infusionsstelle und der umliegende Bereich werden auf Rötung, Schwellung, Verhärtung und Bluterguss untersucht. Die Patientin / Der Patient wird nach dem Vorhandensein von Schmerzen und/oder Empfindlichkeit sowie nach Problemen im Zusammenhang mit der Verwendung der Pumpe gefragt. Die Studienteilnehmenden werden angewiesen, das Studienpersonal zu informieren, falls nach der Selbstverabreichung eine Reaktion an der Infusionsstelle auftritt.

Als weiteres UE berichtet der pU „Durchbruchhämolyse“, welche Insbesondere unter C5-Inhibition beobachtet wird und durch eine Rückkehr der Hämolyse mit assoziierten PNH-Symptomen charakterisiert ist [7]. Für Modul 4 wertet der pU, anders als im Studienprotokoll, die Durchbruchhämolyse anhand des SMQ „Hämolytische Erkrankungen“ aus, welche den Einbezug symptomatischer Ereignisse nicht erkennen lässt. Der ursprünglich im Studienprotokoll operationalisierte Endpunkt bezog auch Symptome (z. B. Fatigue, Abdominalschmerz) ein. Die Auswertungen werden lediglich für Personen berichtet, die mindestens eine Dosis Pegcetacoplan erhalten haben.

Im Dossier des pU wurden neben den Gesamtraten der UE auch Gesamtraten ohne krankheitsbezogene UE (UE, schwere UE und SUE) berichtet. Mit dem Dossier wurde die Liste der Preferred Terms vorgelegt, die als krankheitsbezogene UE definiert und aus diesen Auswertungen ausgeschlossen wurden (siehe Anhang).

Ergänzend wurden im vorliegenden Dossier die Anzahl thrombotischer und kardiovaskulärer Ereignisse sowie Hospitalisierungen für die Kategorie „Sicherheit“ dargestellt. Diese werden unter der Endpunktkategorie „Morbidity“ diskutiert.

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar. Es ist nicht vollständig nachvollziehbar, wie das UE von besonderem Interesse „Reaktionen an der Injektionsstelle“ definiert ist bzw. auf welche Preferred Terms es sich bezieht.

#### Patientenrelevanz

Das Auftreten von UE ist patientenrelevant, allerdings ist die Relevanz von Laborparametern unklar. Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

#### Validität

Die Erhebung der UE wird als valide bewertet und die Ergebnisse werden in der Nutzenbewertung herangezogen. Bezüglich der Auswertungen zu den Gesamtraten an UE ohne krankheitsbezogene Ereignisse wird angemerkt, dass die Definition der krankheitsbezogenen UE post hoc erfolgte und keine Begründung für die Auswahl an Preferred Terms vorliegt.

### 2.3.5 Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte findet sich in Tabelle 6.

*Tabelle 6: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie PRINCE*

Studiensite \ Endpunkt	Screening	Baseline	RCP		Safety-Follow-up-Phase	Pegcetacoplan-Erstvisite <sup>4)</sup>
	(bis Woche -4 / Tag -28)	(Woche 0 / Tag 1)	Alle 2 Wochen (Woche 2, 4, ..., 26)	Alle 4 Wochen (Woche 4, 8, ..., 26)	(Woche 28, 30, 34)	Ab ersten Behandlungstag
Mortalität <sup>1)</sup>	x	kontinuierlich				
Hämoglobin <sup>2)</sup>	x	x	x		x	
Laktatdehydrogenase <sup>2)</sup>	x	x	x		x	
Transfusionen <sup>3)</sup>	x	kontinuierlich				
Thrombotische und kardiovaskuläre Ereignisse <sup>2)</sup>	x	kontinuierlich				
Hospitalisierung <sup>2)</sup>	x	kontinuierlich				
FACIT-Fatigue		x		x	x	
EORTC QLQ-C30		x		x	x	
LASA		x		x	x	
Unerwünschte Ereignisse	x	kontinuierlich				

<sup>1)</sup> Wird als Teil der Sicherheit erfasst.

<sup>2)</sup> Endpunkt wird aus Transparenzgründen im Anhang dargestellt.

<sup>3)</sup> Endpunkt wird ergänzend dargestellt.

<sup>4)</sup> Nach Tag 1 (Woche 0) können Personen, die dem SoC-Arm (ohne Komplementinhibitoren) zugewiesen wurden und bei denen der gemessene Hb-Wert  $\geq 2$  g/dl unter dem Ausgangswert liegt oder ein qualifizierendes thrombotisches Ereignis eintritt, auf die Therapie mit Pegcetacoplan wechseln (Crossover (Escape)). Diese Personen kehren für eine Pegcetacoplan-Erstvisite in die Prüfstelle zurück; im Anschluss verbleiben sie in ihrem regulären Besuchsplan.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Scale; Hb: Hämoglobin; LASA: Linear Analog Scale Assessment; RCP: Randomisiert kontrollierte Periode; SoC: Standard of Care.

## 2.4 Statistische Methoden

Der für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogene finale Datenschnitt erfolgte am 05.08.2021. Die aktuellste vorliegende SAP-Version 3.0 wurde am 27.04.2021 finalisiert und lag somit vor dem Datenbankschluss vom 05.08.2021.

### Analysepopulationen

- Intention-to-Treat (ITT)-Population: Alle randomisierten Personen. Die Auswertung mit diesem Analyseset erfolgte gemäß der Randomisierung.
- Sicherheitspopulation: Alle Personen, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments (Pegcetacoplan) erhalten haben, sowie Personen, die auf SoC randomisiert wurden. Die Auswertung mit diesem Analyseset basierte auf der tatsächlich erhaltenen Behandlung.

### Datenschnitte

Es waren keine Zwischenanalysen geplant oder wurden durchgeführt. Der finale Datenschnitt vom 05.08.2021 mit einem Studienbericht vom 27.10.2021 ist Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung.

### Präspezifizierte Subgruppenanalysen

Präspezifizierte Subgruppenanalysen sollten für die co-primären Endpunkte durchgeführt werden:

- Anzahl der Erythrozytenkonzentrat-Transfusionen innerhalb der letzten 12 Monate vor Tag -28 ( $< 4$ ;  $\geq 4$ ), d. h. Anzahl der Transfusionsereignisse unabhängig von den transfundierten Erythrozyten-Einheiten.
- Geschlecht, Abstammung und Alter ( $\leq 65$  Jahre;  $\geq 65$  Jahre).

Mit dem Dossier zur Nutzenbewertung wurden für die präspezifizierten Faktoren Subgruppenanalysen (einschließlich Interaktionstests) präsentiert und auch für weitere Endpunkte durchgeführt. Für die Endpunkte „Hämoglobin“, „Transfusionsvermeidung“, „FACIT-Fatigue“ und „LASA“ traten weniger als 10 Ereignisse oder keine Ereignisse in einer Gruppe auf, weshalb keine Interaktionsterme berechnet wurden. Für die Endpunkte „Laktatdehydrogenase“, „EORTC QLQ-C30“ und „Unerwünschte Ereignisse“ zeigten sich entweder keine signifikanten Interaktionstests oder eine Berechnung konnte aufgrund von zu wenigen oder keinen Ereignissen in einer Gruppe nicht erfolgen. Für den Endpunkt „Transfusionsfreiheit“ wurden keine Subgruppenanalysen vorgelegt.

### Präspezifizierung geplanter und durchgeführter Analysen, inkl. Bewertung

Personen des SoC-Arms konnten, bei Erfüllung gewisser Kriterien (siehe Tabelle 2), ab dem 1. Behandlungstag die Intervention erhalten. 61 % der Studienteilnehmenden des SoC-Arms erhielten Pegcetacoplan und bei ungefähr 50 % erfolgte das Crossover (Escape) bereits zwischen dem ersten und zweiten Studienmonat (Woche 4 und Woche 8).

### Analyseansatz

- Prädefiniert und vom pU als „While on Treatment Approach“ bezeichnet: Personen, bei denen eines der folgenden Ereignisse eingetreten ist, werden als Non-Responder gewertet oder bei kontinuierlicher Auswertung nach dem Ereignis als fehlend betrachtet:
  - Erhalt einer Transfusion
  - Crossover (Escape) des Kontrollarms (SoC) auf die Intervention mit Pegcetacoplan
  - Abbruch der Studienmedikation
  - Abbruch der Studie
  - Lost to Follow-up

- „Treatment Policy Approach“: Sämtliche Daten einer/eines Studienteilnehmenden, auch nach Auftreten eines der oben definierten Ereignisse, flossen in die Analysen ein. Bei Responderanalysen (für die Endpunkte „Stabilisierung des Hb-Werts von Baseline bis Woche 26“ und „Transfusionsvermeidung“) wird bei Eintreten eines dieser Ereignisse jedoch auch von einem Non-Responder ausgegangen.

„Treatment Policy Approach“ wird vom pU als nicht adäquat erachtet, da die Effekte durch den hohen Anteil an Personen mit Crossover (Escape) verzerrt sind und zudem der Behandlungswechsel zu einer erwartbaren Verbesserung führt, was nicht im Einklang mit der Versorgungsrealität steht. Die Verzerrung wird vorliegend durch das vom pU gewählte Studiendesign (mit Crossover (Escape)) auf die Intervention mit Pegcetacoplan) und der Kontrollbehandlung ohne Komplementinhibitoren bedingt. Aufgrund der hohen Anzahl an Crossover (Escape) zu Pegcetacoplan wird der „Treatment Policy Approach“, auch wenn für die Nutzenbewertung präferiert, hier als nicht erfüllt angesehen, da Patientinnen und Patienten im Kontrollarm nicht frei in der Wahl einer nachfolgenden PNH-Behandlung waren.

Unter Berücksichtigung der beschriebenen Limitationen beider Ansätze werden für die vorliegende Nutzenbewertung die kontinuierlichen Analysen lediglich bis Woche 4 (Zeitpunkt vor dem ersten Crossover (Escape)) als unverzerrt angesehen. Der Beobachtungszeitraum wird jedoch vor dem Hintergrund einer chronischen Erkrankung als nicht ausreichend angesehen. Es werden endpunkt-spezifisch folgende Auswertungen zur Nutzenbewertung herangezogen bzw. ergänzend dargestellt.

#### *Hämoglobin*

Eine Darstellung des ersten co-primären Endpunkts „Stabilisierung des Hb-Werts von Baseline bis Woche 26“ erfolgt nach der präspezifizierten Auswertung, da durch das Studiendesign mit einem möglichen Crossover (Escape) keiner der dargestellten Schätzer als unverzerrt angesehen wird.

#### *Laktatdehydrogenase*

Die Darstellung für den zweiten co-primären Endpunkt „Veränderung des LDH-Werts von Baseline bis Woche 26“ erfolgt nach der präspezifizierten Auswertung mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA), welche mit SAP-Version 3.0 anstelle eines „Mixed Model Repeated Measures“ (MMRM) eingeführt wurde. Veränderung zu Woche 26 mit multipler Imputation unter Annahme eines zufälligen Fehlens („Missing at Random“, Markov-Chain-Mont-Carlo-Methode). Zusätzlich werden die Ergebnisse zu Woche 4 berichtet, welche als unverzerrt angesehen werden, da ein Crossover (Escape) erst danach erfolgte. Hierfür erfolgt die Darstellung nach der präspezifiziert supportiven Analyse, bei der fehlende Werte mittels „Last Observation Carried Forward“ (LOCF) imputiert wurden, nachdem die Werte nach Crossover (Escape) als fehlend gesetzt wurden.

#### *Transfusionsfreiheit*

Es erfolgt eine ergänzende Darstellung der Transfusionsfreiheit bzw. Transfusionsvermeidung über 26 Wochen (siehe Kapitel 2.3.2). Angaben über die Anzahl der als Non-Responder gewerteten Personen mit Crossover (Escape) in der Analyse der Transfusionsvermeidung konnten nicht identifiziert werden. Aufgrund der stratifizierten Randomisierung werden zudem stratifizierte Analysen gewünscht.

Eine (stratifizierte) Berechnung des Relativen Risikos (RR) für die Transfusionsfreiheit wurde nicht vorgelegt. Es wurde eine Risikodifferenz mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test berechnet.

### *Patient-Reported Outcome (PRO) – „FACIT-Fatigue“, „EORTC QLQ-C30“ und „LASA“*

Für die präspezifizierte Auswertung zur kontinuierlichen Veränderung mittels ANCOVA, werden alle Werte nach Crossover (Escape) oder Transfusion als fehlend gewertet, weshalb keine adäquaten Rückläufe vorhanden sind (< 70 % und Unterscheid > 15 % zwischen den Behandlungsarmen). Post hoc für das Dossier werden zusätzlich ANCOVA mit Berücksichtigung von Erhebungszeitpunkten nach Eintreten der weiter oben definierten Ereignisse berichtet (z. B. Transfusion, Crossover (Escape)). Diese werden jedoch wegen der hohen Anzahl an Behandlungswechseln ab Woche 4 als hochverzerrt angesehen. Zusätzlich werden post hoc Ereigniszeitanalysen für „Zeit bis zur ersten Verschlechterung bzw. Verbesserung“ ohne Zensierung bei einem Crossover (Escape) berichtet. Ereigniszeitanalysen sind für Studiendesigns von chronischen Erkrankungen mit einer festen Studiendauer regelhaft nicht die bevorzugte Auswertstrategie. Jedoch wird insgesamt die Ereigniszeitanalyse für „Zeit bis zur ersten Verschlechterung“ ohne Zensierung nach einem Crossover vor dem Hintergrund des hier gewählten Studiendesigns als die geeignetste Analyse angesehen. Dies ist u. a. dadurch begründet, dass für relevante PRO ggf. eine Verschlechterung vor einem Behandlungswechsel auftritt und mögliche Verbesserungen der Symptomatik bzw. Lebensqualität nach einem Crossover keinen Einfluss auf die Analyse haben. Daneben wurden in den Ereigniszeitanalysen „Zeit bis zur ersten Verschlechterung“ mehr Personen länger beobachtet als bei den Analysen „Zeit bis zur ersten Verbesserung“. Diese weisen durch frühe Zensierungen (vermutlich aufgrund von Deckeneffekten: Personen, welche die Responseschwelle aufgrund von Deckeneffekten nicht erreichen konnten, wurden zum Zeitpunkt der ersten Einnahme der Studienmedikation zensiert) einen hohen Anteil fehlender Werte bereits zu Woche 2 auf (29 % im Pegcetacoplan-Arm, 33 % im SoC-Arm) und werden folglich nicht berücksichtigt.

### *Unerwünschte Ereignisse*

TEAE wurden deskriptiv nach MedDRA-Systemorganklasse und Preferred Term mit der Inzidenz und der Inzidenzrate für jede Behandlungsgruppe zusammengefasst. Um der unterschiedlich langen Expositionszeit Rechnung zu tragen, die durch das erlaubte Crossover (Escape) entstanden ist, werden „Expositionsadjustierte Inzidenzraten“ (EAIR) sowie ein darauf basiertes RR berichtet. EAIR ist definiert als die Anzahl der Personen unter Behandlung, die ein Ereignis erleben, geteilt durch die Gesamtexpositionszeit aller Personen, die unter dem Risiko stehen, ein Ereignis zu erleben. Für Studienteilnehmende, 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 RCP. Die Expositionszeit von Studienteilnehmenden ohne Ereignis ist die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Datum der letzten Verabreichung während der RCP. Hier wird die Annahme vorausgesetzt, dass das Auftreten der Ereignisse über die Zeit konstant ist. Liegen keine konstanten Ereignisraten vor, ist die EAIR abhängig von der Beobachtungszeit. Diese unterscheidet sich durch das Crossover (Escape) deutlich zwischen beiden Gruppen. Die Voraussetzungen für eine Berücksichtigung der Inzidenzdichten zum Vergleich der beiden Gruppen, werden gemäß Bender und Beckmann (2019) [6] als nicht erfüllt angesehen, daher wird auf die zusätzliche Darstellung der EAIR neben den Inzidenzen / relativen Häufigkeiten verzichtet.

Für die Nutzenbewertung wird lediglich die RCP betrachtet. Anzumerken ist, dass UE, die bei Teilnehmenden des Kontrollarms nach Erhalt der Intervention (Personen mit Crossover (Escape)) auftraten, für die vergleichende Analyse nicht berücksichtigt wurden.

## 2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Tabelle 7: Verzerrungspotential der Studie PRINCE

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patientin/Patient	Verblindung Behandlungsperson	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
PRINCE (RCP)	Unklar <sup>1)</sup>	Ja	Nein <sup>2)</sup>	Nein <sup>2)</sup>	Nein	Ja <sup>3)4)</sup>	Hoch

<sup>1)</sup> Stratifizierte Randomisierung mittels „Interactive Response Technology“ (IRT). Angaben zum Verfahren inklusive des genannten IRT Manuals konnten nicht identifiziert werden.

<sup>2)</sup> Unverblindetes Studiendesign.

<sup>3)</sup> Durch das gewählte Crossover-Design durften Personen des SoC-Arms unter gewissen Voraussetzungen (siehe Tabelle 2) ab dem 1. Behandlungstag die Intervention erhalten (Escape). 61 % der Studienteilnehmenden des SoC-Arms erhielten Pegcetacoplan und bei ungefähr 50 % erfolgte das Crossover (Escape) bereits zwischen dem ersten und zweiten Studienmonat (Woche 4 und Woche 8). Dies führt zu unterschiedlich langen Behandlungs- (246 und 111 Tage) und somit auch Beobachtungszeiten in den zugewiesenen Behandlungsarmen.

<sup>4)</sup> Es zeigten sich bezogen auf die vorliegenden Baseline-Charakteristika Unterschiede in der Verteilung demographischer Faktoren, wie Alter und Abstammung, jedoch auch bei krankheitsspezifischen Faktoren, wie Hb-Wert, Retikulozyten- und Thrombozytenzahl und einigen Erkrankungen in der Anamnese zuungunsten des SoC-Arms. Diese Unterschiede können aus der geringen Studiengröße resultieren, ein verzerrender Einfluss kann jedoch nicht ausgeschlossen werden.

Abkürzungen: Hb: Hämoglobin; RCP: Randomisiert kontrollierte Periode; SoC: Standard of Care.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als hoch eingeschätzt. Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte wird in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte<sup>1)</sup> der Studie PRINCE

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Todesfälle <sup>2)</sup>	Nein <sup>3)</sup>	Ja	Nein	Ja <sup>4)</sup>	Hoch
Hämoglobin <sup>1)5)</sup>	-	-	-	-	-
Laktatdehydrogenase (Woche 26) <sup>1)</sup>	Nein	Ja	Nein	Ja <sup>4)6)</sup>	Hoch
Thrombotische und kardiovaskuläre Ereignisse <sup>1)2)7)</sup>	Nein	Ja	Nein	Ja <sup>4)</sup>	Hoch
Transfusionsfreiheit <sup>5)</sup>	-	-	-	-	-
Transfusionsvermeidung	Nein	Ja	Nein <sup>8)</sup>	Ja <sup>4)9)10)</sup>	Hoch
Hospitalisierung <sup>1)2)5)</sup>	-	-	-	-	-

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
FACIT-Fatigue	Nein	Ja	Nein	Ja <sup>4)</sup>	Hoch
EORTC QLQ-C30	Nein	Ja <sup>11)</sup>	Nein	Ja <sup>4)</sup>	Hoch
LASA	Nein	Ja <sup>11)</sup>	Nein	Ja <sup>4)</sup>	Hoch
Unerwünschte Ereignisse <sup>5)</sup>	-	-	-	-	-

<sup>1)</sup> Die Endpunkte „Hämoglobin“, „Laktatdehydrogenase“, „Thrombotische und kardiovaskuläre Ereignisse“ und „Hospitalisierung“ werden aus Transparenzgründen im Anhang dargestellt.

<sup>2)</sup> Im Rahmen der Sicherheit erhoben.

<sup>3)</sup> Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ ergibt sich daraus jedoch kein erhöhtes Verzerrungspotential.

<sup>4)</sup> Möglichkeit des Crossovers (Escape) für Personen des Kontrollarms. Zu Woche 26 erhielten 11 Personen (> 60 %) aus dem SoC-Arm die Intervention mit Pegcetacoplan.

<sup>5)</sup> Das Verzerrungspotential wird nicht bewertet, da keine adäquaten Effektschätzer für eine Bewertung vorgelegt wurden.

<sup>6)</sup> Die Daten nach dem Crossover (Escape) wurden als fehlend betrachtet und imputiert mittels multipler Imputationen (siehe Kapitel 2.4). Anhand der deskriptiven Analysen ohne Imputationen lässt sich ablesen, dass sich zu Woche 26 lediglich 5 Personen (28 %) noch unter SoC-Therapie befanden, Werte für alle anderen Personen des SoC-Arms zu Woche 26 wurden imputiert.

<sup>7)</sup> Es traten keine Ereignisse innerhalb der RCP auf.

<sup>8)</sup> „Transfusionsvermeidung“ wurde im SAP, nicht aber im Protokoll, als sekundärer Endpunkt definiert. Es gibt Unklarheiten bei der Definition der Non-Responder in SAP-Version 3.0. So waren einerseits Personen mit Transfusion, Studienabbruch und Crossover (Escape) oder solche, die vor Woche 26 „Lost to Follow-up“ waren, als Non-Responder definiert, andererseits sollten lediglich alle Personen mit Transfusion als Non-Responder gewertet werden. Eine ergebnisgesteuerte Auswahl der Analyse kann nicht ausgeschlossen werden.

<sup>9)</sup> Personen mit Crossover (Escape) wurden als Non-Responder gewertet. Angaben zu den Häufigkeiten und Gründen der Wertung als Non-Response liegen nicht vor. Aus den Analysen zur „Zeit bis zur ersten Transfusion“ lässt sich ableiten, dass 13 Personen im SoC-Arm eine Transfusion hatten und 2 Personen im Pegcetacoplan-Arm. Für 4 Personen im SoC-Arm (22 %) sind die Gründe der Non-Response unklar. Ein verzerrender Einfluss kann nicht ausgeschlossen werden.

<sup>10)</sup> Es besteht das Risiko, dass die Verabreichung von Transfusionen durch die Kenntnis der Studienmedikation beeinflusst wurde. Zwar waren im Studienprotokoll Transfusionskriterien definiert worden, jedoch beinhaltet die Vorgabe, bei Personen mit Symptomen ab einem Hb-Wert von < 9 g/dl eine Transfusion zu verabreichen, eine subjektive Komponente. Die Art und Ausprägungen der notwendigen Symptomatik war nicht definiert. Grundsätzlich ist daher nicht auszuschließen, dass Transfusionen im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm eher hinausgezögert wurden. Informationen über Protokollverletzungen im Zusammenhang mit der Verabreichung von Transfusionen (ohne Erfüllen der Transfusionskriterien oder trotz Erfüllen keine Verabreichung) liegen nicht vor. Das Verzerrungspotential wird wegen der fehlenden Verblindung und der subjektiven Komponente bei der Verabreichung der Transfusionen als hoch bewertet und ist bei der Ergebnisinterpretation zu beachten.

<sup>11)</sup> Die Rücklaufquoten lagen zu Woche 26 im SoC-Arm erstmalig bei < 70 % (67 %). Für die dargestellte Ereigniszeitanalyse der Verschlechterung werden diese Rückläufe als hinnehmbar gewertet, da es innerhalb der Beobachtungszeit insgesamt zu einer relativ geringen Anzahl an Zensierungen kommt.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Scale; Hb: Hämoglobin, ITT: Intention to Treat; LASA: Linear Analog Scale Assessment; RCP: Randomisiert kontrollierte Periode; SAP: Statistischer Analyseplan; SoC: Standard of Care.

### 3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie

#### 3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

Tabelle 9: Allgemeine Angaben; Studie PRINCE

Studie PRINCE Allgemeine Angaben	Pegcetacoplan N = 35	SoC N = 18
ITT-Population <sup>1)</sup>	35 (100)	18 (100)
Sicherheitspopulation	35 (100)	18 (100)
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%)	2 (5,7)	0
Aufgrund von:		
Lost to Follow-up	1 (2,9)	-
Tod	1 (2,9)	-
Abbruch der Studie, n (%)	2 (5,7)	1 (5,6)
Aufgrund von:		
Lost to Follow-up	1 (2,9)	-
Tod	1 (2,9)	1 (5,6)
Personen mit Crossover (Escape), n (%)	-	11 (61,1)
Übergang in Extensionsstudie (APL2-307), n (%)	33 (94,3)	17 (94,4)
Mediane Behandlungsdauer innerhalb der RCP in Tagen (min; max)	k. A.	k. A.
Mediane Behandlungsdauer in zugewiesener Behandlung innerhalb der RCP in Tagen (min; max)	k. A.	k. A.
Mediane Beobachtungsdauer in Tagen (min; max)	k. A.	k. A.

<sup>1)</sup> Definition, siehe Kapitel 2.4.

<sup>2)</sup> Die mediane Behandlungsdauer über die ganze Studienphase (RCP + post-RCP (COVID-19-Pandemie bedingte Verzögerung)) beträgt im Pegcetacoplan-Arm 183 Tage / 26 Wochen (min; max:1; 362) und ist identisch mit der Dauer unter der zugewiesenen Behandlung. Im SoC-Arm beträgt die Behandlungsdauer in der zugewiesenen Behandlung aufgrund des Crossovers (Escape) 71 Tage / 10 Wochen (min; max: 36; 183).

Abkürzungen: ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe; RCP: Randomisiert kontrollierte Periode; SoC: Standard of Care.

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation; Studie PRINCE, ITT-Population

Studie PRINCE Charakterisierung der Studienpopulation	Pegcetacoplan N = 35	SoC N = 18
Alter (Jahre)		
MW (SD)	42,2 (12,7)	49,1 (15,6)
Median (min; max)	39 (22; 67)	51 (20; 74)
Altersgruppe (Jahre)		
< 65	33 (94,3)	14 (77,8)
≥ 65	2 (5,7)	4 (22,2)
Geschlecht, n (%)		
männlich	16 (45,7)	8 (44,4)
weiblich	19 (54,3)	10 (55,6)
Abstammung (genetisch), n (%) <sup>1)</sup>		
schwarz/afroamerikanisch	2 (5,7)	0
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas	9 (25,7)	2 (11,1)
asiatisch	23 (65,7)	16 (88,9)
andere	1 (2,9)	0



<b>Studie PRINCE Charakterisierung der Studienpopulation</b>	<b>Pegcetacoplan N = 35</b>	<b>SoC N = 18</b>
<i>Region, n (%)</i>		
Lateinamerika	12 (34,3)	2 (11,1)
Europa	0	0
Asien-Pazifik-Raum	23 (65,7)	16 (88,9)
<i>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</i>		
MW (SD)	24,00 (4,43)	23,07 (2,94)
Median (min; max)	23,6 (17,2; 34,4)	22,0 (19,0; 30,3)
<i>Zeit seit PNH-Diagnose (Jahre) bis Baseline-Visite (Tag 1)</i>		
MW (SD)	5,66 (5,92)	5,49 (5,15)
Median (min; max)	3,39 (0,09; 27,00)	4,68 (0,11; 15,08)
<i>EK-Transfusionen in den letzten 12 Monaten vor Screening</i>		
MW (SD)	3,9 (4,37)	5,1 (4,98)
Median (min; max)	3,0 (0; 16)	4,5 (0; 15)
<i>Anzahl EK-Transfusionen in den letzten 12 Monaten vor Screening, n (%)<sup>2)</sup></i>		
< 4	21 (60,0)	8 (44,4)
≥ 4	14 (40,0)	10 (55,6)
<i>Anzahl der Personen (n (%)), die ...nie eine EK-Transfusion erhalten haben ...mind. eine EK-Transfusion erhalten haben in den letzten 12 Monaten vor Einwilligung</i>		
...nie eine EK-Transfusion erhalten haben	6 (17,1)	4 (22,2)
...mind. eine EK-Transfusion erhalten haben	29 (82,9)	14 (77,8)
<i>Zeit seit letzter Transfusion bis zur Baseline-Visite (Tage)</i>		
MW (SD)	69,1 (56,79)	57,8 (45,36)
Median (min; max)	50 (9; 283)	42 (22; 168)
<i>Hämoglobin (g/dl)</i>		
MW (SD)	9,39 (1,40)	8,68 (0,78)
Median (min; max)	9,18 (6,45; 13,10)	8,62 (7,24; 10,00)
<i>Retikulozytenzahl (10<sup>9</sup> Zellen/l)</i>		
MW (SD)	230,2 (81,0)	180,3 (109,1)
Median (min; max)	255,0 (45,0; 403,3)	177,5 (35,0; 510,0)
<i>Laktatdehydrogenase (U/l)</i>		
MW (SD)	2.151 (909)	1.946 (1.004)
Median (min; max)	2.145 (538; 4.946)	2.008 (630; 4.896)
<i>Haptoglobin (g/l)</i>		
MW (SD)	0,08 (0,00)	0,08 (0,00)
Median (min; max)	0,08 (0,07; 0,08)	0,08 (0,08; 0,08)
<i>Thrombozytenzahl zum Screening (10<sup>9</sup> Zellen/l)</i>		
MW (SD)	191,41 (118,66)	125,53 (51,13)
Median (min; max)	175,00 (54,5; 732,0)	113,50 (54,0; 221,5)
<i>PNH-Typ II + III RBC, n (%)<sup>3)</sup></i>		
MW (SD)	43,6 (24,5)	38,9 (22,4)
Median (min; max)	37,3 (0,2; 95,8)	36,3 (5,5; 85,0)
<i>PNH-Granulozyten (FLAER negativ)</i>		
MW (SD)	67,6 (20,6)	65,0 (24,2)
Median (min; max)	73,4 (6,1; 94,0)	74,4 (19,3; 96,8)
<i>PNH-Monozyten (FLAER negativ)</i>		
MW (SD)	95,0 (5,4)	90,4 (9,9)
Median (min; max)	97,5 (78,3; 100,0)	92,0 (61,6; 99,9)

<b>Studie PRINCE Charakterisierung der Studienpopulation</b>	<b>Pegcetacoplan N = 35</b>	<b>SoC N = 18</b>
<i>FACIT-Fatigue-Score</i> MW (SD) Median (min; max)	36,3 (10,66) 39 (12; 52)	37,1 (9,32) 38 (16; 49)
<i>LASA-Score</i> MW (SD) Median (min; max)	186,5 (59,12) 200 (51; 280)	193,8 (49,95) 195 (110; 280)
<i>EORTC QLQ-C30 Global Health Score</i> MW (SD) Median (min; max)	63,33 (19,72) 66,70 (25,0; 100,0)	61,98 (15,81) 66,70 (33,3; 83,3)
<i>Häufige Erkrankungen in der Anamnese, n (%)<sup>4)</sup></i>		
Eisenüberladung	3 (8,6)	5 (27,8)
Aplastische Anämie	5 (14,3)	5 (27,8)
Hypertension	6 (17,1)	6 (33,3)
Fatigue	0	1 (5,6)
Anämie	4 (11,4)	2 (11,1)
Panzytopenie	2 (5,7)	3 (16,7)
Insomnie	1 (2,9)	0
Dyslipidämie	0	2 (11,1)
Hypokaliämie	4 (11,4)	0
Personen mit Thrombosen in der Krankenvorgeschichte, n (%)	2 (5,7)	3 (16,7)

<sup>1)</sup> Die Kategorien „Ureinwohner Hawaii / Andere Pazifikinsulaner“ und „kaukasisch/weiß“ blieben leer und sind daher hier nicht abgebildet.

<sup>2)</sup> Stratifizierungsvariable der Randomisierung.

<sup>3)</sup> PNH-Typ II: Reduzierte Expression GPI-verankerter Proteine. PNH-Typ III: Völlig fehlende Expression GPI-verankerter Proteine.

<sup>4)</sup> Dargestellt sind Preferred Terms  $\geq 10\%$ ; zusätzlich Fatigue.

Abkürzungen: GPI: Glycosylphosphatidylinositol; EK: Erythrozytenkonzentrat; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Scale; FLAER: Fluorescein-labeled Proaerolysin; ITT: Intention to Treat; LASA: Linear Analog Scale Assessment; LDH: Laktatdehydrogenase; MW: Mittelwert; PNH: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; RBC: Rote Blutkörperchen (Erythrozyten); SD: Standardabweichung; SoC: Standard of Care.

## Protokollverletzungen

Es liegen wichtige Protokollverletzungen bei ca. 37 % im Pegcetacoplan-Arm und 33 % im SoC-Arm vor. Bei 26 % im Pegcetacoplan-Arm und bei 22 % im SoC-Arm betrifft dies Verletzungen im Zusammenhang mit Tests, Beurteilungen und Verfahren, worunter verabreichte Transfusionen aufgrund der Entscheidung des ärztlichen Prüfpersonals fielen. Angaben zu den Häufigkeiten bezogen auf Protokollverletzungen im Zusammenhang mit Transfusionen liegen nicht vor, weshalb ein verzerrender Einfluss nicht ausgeschlossen werden kann.

## Begleitmedikation

Anhand der in der Studie PRINCE dokumentierten Begleitmedikation ergeben sich keine verzerrenden Aspekte für die Bewertung des Zusatznutzens. Anzumerken ist, dass eine prophylaktische Antibiose während der Pegcetacoplan-Behandlung stattfand. 21 Personen (60 %) aller Teilnehmenden des Pegcetacoplan-Arms erhielten eine Antibiose mit Penicillin, dagegen keine Person im SoC-Arm.

## Folgetherapien

Es liegen keine Angaben zu den Folgetherapien innerhalb der RCP vor. Transfusionen wurden als Begleitmedikation betrachtet.

## 3.2 Mortalität

Während der RCP inklusive 8-wöchigem Safety-Follow-up trat 1 Todesfall (2,9 %) im Pegcetacoplan-Arm (septischer Schock) und 1 Todesfall (5,6 %) im SoC-Arm (Kombination u. a. aus Thrombozytopenie, Atemstillstand, septischer Schock) auf. Keine Person des SoC-Arms hatte nach Erhalt der Intervention (Crossover (Escape)) ein Ereignis, das zum Tod führte.

## 3.3 Morbidität

### 3.3.1 Transfusionsfreiheit (ergänzend dargestellt)

Tabelle 11: Transfusionsfreiheit bzw. -vermeidung innerhalb der RCP bis Woche 26; Studie PRNCE, ITT-Population

Studie PRNCE Transfusionsfreiheit bzw. -vermeidung	Pegcetacoplan N = 35	SoC N = 18	RR [95%-KI]; p-Wert
<i>Transfusionsfreiheit</i>			
Responder, n (%) <sup>1)</sup>	33 (94,3)	4 (22,2)	k. A. <sup>2)3)</sup> ;
Non-Responder, n (%)	2 (5,7)	14 (77,8)	< 0,0001 <sup>4)</sup>
<i>Transfusionsvermeidung</i>			
Responder, n (%)	32 (91,4)	1 (5,6)	16,46 [3,54; 562,48] <sup>6)</sup> ;
Non-Responder, n (%) <sup>5)</sup>	3 (8,6)	17 (94,4)	< 0,0001 <sup>7)</sup>

<sup>1)</sup> Personen, die keine Transfusion erhalten haben bevor sie vor Woche 26 aus der Studie ausschieden oder vor dem Crossover (Escape), werden als transfusionsfrei betrachtet.

<sup>2)</sup> Adjustiertes RR (mit zweiseitigem 95%-Wald-KI) wurde nicht angegeben.

<sup>3)</sup> Die Risikodifferenz, basierend auf der Cochran-Mantel-Haenszel-chi-square-Methode, adjustiert nach dem Stratifizierungsfaktor „Anzahl an EK-Transfusionen innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening“ (< 4; ≥ 4), beträgt 0,65 (95%-KI: [0,47; 0,83]).

<sup>4)</sup> Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert für die Anzahl an Transfusionen im Zeitraum 12 Monate vor dem Screening (< 4; ≥ 4).

<sup>5)</sup> Kriterien für Non-Response: Erfüllen der Transfusionskriterien, Crossover (Escape) oder Beendigung der Studie vor Woche 26. Angaben zu der Häufigkeit der einzelnen Gründe für die Wertung als Non-Responder konnten nicht identifiziert werden.

<sup>6)</sup> Exakte Methode.

<sup>7)</sup> Berechnet mittels Fisher's-Exakt-Test (kein Hinweis auf stratifizierte Analyse).

Abkürzungen: EK: Erythrozytenkonzentrat; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; k. A.: keine Angabe; RCP: Randomisiert kontrollierte Periode; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care.

### 3.3.2 FACIT-Fatigue

In Tabelle 12 sind die Ergebnisse der Ereigniszeitanalyse für die Verschlechterung im FACIT-Fatigue berichtet.

Tabelle 12: Zeit bis zur Verschlechterung des FACIT-Fatigue-Scores um  $\geq 15\%$  der Skalenspannweite ( $\geq 8$  Punkte); Studie PINCE, ITT-Population ohne Zensurierung nach Crossover (Escape)

Studie PRINCE Zeit bis Verschlechterung des FACIT-Fatigue-Scores <sup>1)</sup>	Pegcetacoplan N = 35	SoC N = 18
Ereignisse, n (%)	6 (17,1)	9 (50,0)
Zensurierungen, n (%) <sup>2)</sup>	k. A.	k. A.
Mediane Zeit (Wochen) [95%-KI] <sup>3)</sup>	n. a.	14,36 [n. a.; n. a.]
HR [95%-KI]; p-Wert <sup>4)</sup>	0,19 [0,07; 0,56]; 0,003	

- <sup>1)</sup> Skala von 0 bis 52. Höhere Werte zeigen geringere Beschwerden an.
- <sup>2)</sup> Keine Angaben zur Häufigkeit der verwendeten Zensurierungsgründe (Kein Ereignis; „Lost to Follow-up“; Abbruch vor dem letzten Studienbesuch; Kein Baseline-Wert; Kein post-Baseline-Wert; Keine Behandlung oder wenn zum Zeitpunkt der ersten Medikamenteneinnahme aufgrund des Boden-/Deckeneffekts kein entsprechendes Ereignis entwickelt werden konnte).
- <sup>3)</sup> Kaplan-Meier-Schätzer mit 95%-KI nach Brookmeyer-Crowley.
- <sup>4)</sup> HR und p-Wert berechnet mit einem Cox-Regressionsmodell mit „Behandlung“ und „Anzahl an EK-Transfusionen“ (< 4,  $\geq 4$ ) als Faktoren.

Abkürzungen: EK: Erythrozytenkonzentrat; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Scale; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n. a.: nicht anwendbar; SoC: Standard of Care.

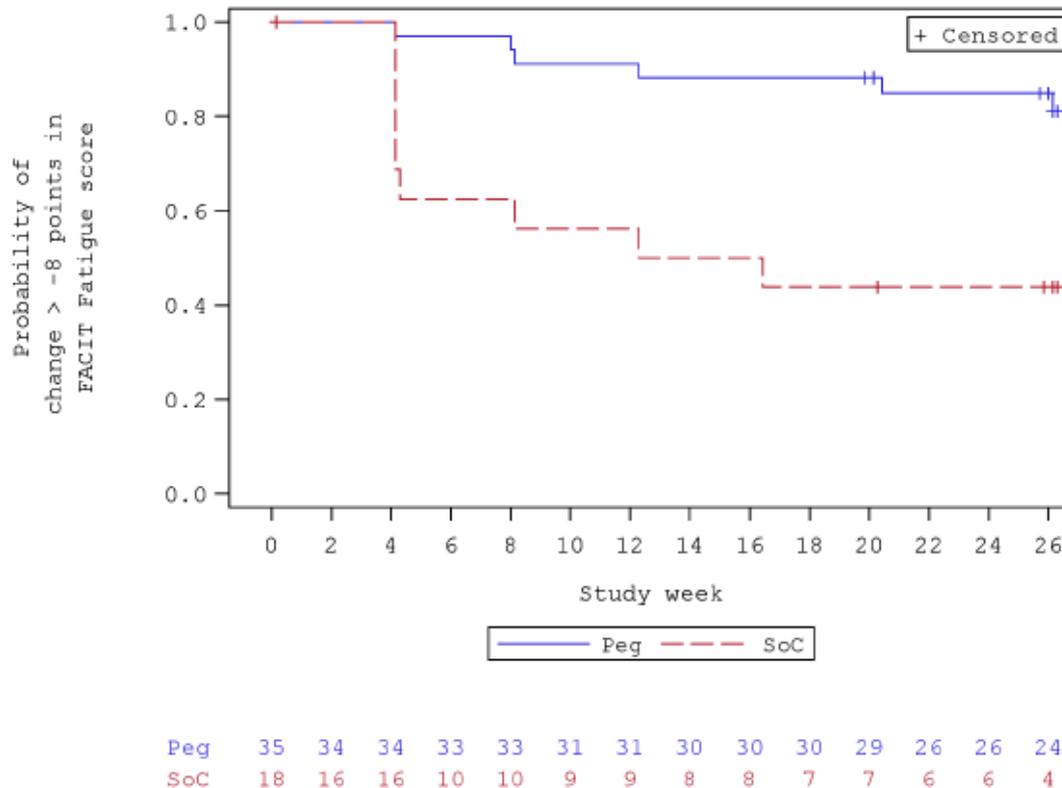


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung des FACIT-Fatigue-Scores um eine MCID  $\geq 8$  Punkte

### 3.3.3 EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen und Symptome

In Tabelle 13 sind die Ergebnisse der Ereigniszeitanalyse für die Verschlechterung der einzelnen Symptomskalen und Symptome berichtet. Im Anhang finden sich die Kaplan-Meier-Kurven für die entsprechenden Skalen.

*Tabelle 13: Zeit bis zur Verschlechterung der Scores der Symptomskalen und Symptome des EORTC QLQ-C30 um  $\geq 10$  Punkte; Studie PRINCE, ITT-Population ohne Zensierung nach Crossover (Escape)*

Studie PRINCE Zeit bis zur Verschlechterung im EORTC QLQ-C30 <sup>1)</sup>	Pegcetacoplan N = 35	SoC N = 18
<b>Symptomskala „Schmerz“</b>		
Ereignisse, n (%)	19 (54,3)	7 (38,9)
Zensierungen, n (%) <sup>2)</sup>	k. A.	k. A.
Mediane Zeit (Wochen) [95%-KI] <sup>3)</sup>	20,14 [n. a.; n. a.]	n. a.
HR [95%-KI]; p-Wert <sup>4)</sup>	1,53 [0,63; 3,67]; 0,35	
<b>Symptomskala „Fatigue“</b>		
Ereignisse, n (%)	8 (22,9)	10 (55,6)
Zensierungen, n (%) <sup>2)</sup>	k. A.	k. A.
Mediane Zeit (Wochen) [95%-KI] <sup>3)</sup>	n. a.	10,21 [n. a.; n. a.]
HR [95%-KI]; p-Wert <sup>4)</sup>	0,30 [0,12; 0,76]; 0,012	
<b>Symptom „Dyspnoe“</b>		
Ereignisse, n (%)	7 (20,0)	7 (38,9)
Zensierungen, n (%) <sup>2)</sup>	k. A.	k. A.
Mediane Zeit (Wochen) [95%-KI] <sup>3)</sup>	n. a.	n. a.
HR [95%-KI]; p-Wert <sup>4)</sup>	0,36 [0,12; 1,07]; 0,07	
<b>Symptom „Schlaflosigkeit“</b>		
Ereignisse, n (%)	12 (34,3)	6 (33,3)
Zensierungen, n (%) <sup>2)</sup>	k. A.	k. A.
Mediane Zeit (Wochen) [95%-KI] <sup>3)</sup>	n. a.	n. a.
HR [95%-KI]; p-Wert <sup>4)</sup>	0,82 [0,30; 2,27]; 0,70	
<b>Symptomskala „Übelkeit und Erbrechen“ (ergänzend dargestellt)</b>		
Ereignisse, n (%)	10 (28,6)	5 (27,8)
Zensierungen, n (%) <sup>2)</sup>	k. A.	k. A.
Mediane Zeit (Wochen) [95%-KI] <sup>3)</sup>	n. a.	n. a.
HR [95%-KI]; p-Wert <sup>4)</sup>	0,75 [0,24; 2,34]; 0,62	
<b>Symptom „Appetitverlust“ (ergänzend dargestellt)</b>		
Ereignisse, n (%)	9 (25,7)	8 (44,4)
Zensierungen, n (%) <sup>2)</sup>	k. A.	k. A.
Mediane Zeit (Wochen) [95%-KI] <sup>3)</sup>	n. a.	n. a.
HR [95%-KI] <sup>4)</sup> ; p-Wert	0,50 [0,19; 1,32]; 0,16	

Studie PRINCE Zeit bis zur Verschlechterung im EORTC QLQ-C30 <sup>1)</sup>	Pegcetacoplan N = 35	SoC N = 18
<b>Symptom „Obstipation“ (ergänzend dargestellt)</b>		
Ereignisse, n (%)	11 (31,4)	6 (33,3)
Zensierungen, n (%) <sup>2)</sup>	k. A.	k. A.
Mediane Zeit (Wochen) [95%-KI] <sup>3)</sup>	n. a.	n. a.
HR [95%-KI]; p-Wert <sup>4)</sup>	0,85 [0,31; 2,38]; 0,76	
<b>Symptom „Diarrhö“ (ergänzend dargestellt)</b>		
Ereignisse, n (%)	10 (28,6)	4 (22,2)
Zensierungen, n (%) <sup>2)</sup>	k. A.	k. A.
Mediane Zeit (Wochen) [95%-KI] <sup>3)</sup>	n. a.	n. a.
HR [95%-KI]; p-Wert <sup>4)</sup>	1,28 [0,39; 4,16]; 0,69	

<sup>1)</sup> Skala von 0 bis 100. Höhere Werte zeigen eine stärkere Symptomatik an.

<sup>2)</sup> Keine Angaben zur Häufigkeit der verwendeten Zensierungsgründe (Kein Ereignis; „Lost to Follow-up“; Abbruch vor dem letzten Studienbesuch; Kein Baseline-Wert; Kein post-Baseline-Wert; Keine Behandlung oder wenn zum Zeitpunkt der ersten Medikamenteneinnahme aufgrund des Boden-/Deckeneffekts kein entsprechendes Ereignis entwickelt werden konnte).

<sup>3)</sup> Kaplan-Meier-Schätzer mit 95%-KI nach Brookmeyer-Crowley.

<sup>4)</sup> HR und p-Wert berechnet mit einem Cox-Regressionsmodell mit „Behandlung“ und „Anzahl an EK-Transfusionen“ (< 4; ≥ 4) als Faktoren.

Abkürzungen: EK: Erythrozytenkonzentrat; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30; ITT: Intention to Treat; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n. a.: nicht anwendbar; SoC: Standard of Care.

### 3.4 Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde mittels EORT QLQ-C30 (Tabelle 14) und LASA (Tabelle 15) erhoben.

#### 3.4.1 EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen und Skala „Allgemeiner Gesundheitsstatus / Lebensqualität“

Im Anhang finden sich die Kaplan-Meier-Kurven für die entsprechenden Skalen.

*Tabelle 14: Zeit bis zur Verschlechterung der Scores der Funktionsskalen und der Skala „Allgemeiner Gesundheitsstatus / Lebensqualität“ des EORTC QLQ-C30 um  $\geq 10$  Punkte; Studie PRINCE, ITT-Population ohne Zensurierung nach Crossover (Escape)*

Studie PRINCE Zeit bis zur Verschlechterung im EORTC QLQ-C30 <sup>1)</sup>	Pegcetacoplan N = 35	SoC N = 18
<b>Skala „Rollenfunktion“</b>		
Ereignisse, n (%)	7 (20,0)	11 (61,1)
Zensurierungen, n (%) <sup>2)</sup>	k. A.	k. A.
Mediane Zeit (Wochen) [95%-KI] <sup>3)</sup>	n. a.	4,14 [4,14; 4,29]
HR [95%-KI]; p-Wert <sup>4)</sup>	0,18 [0,07; 0,49]; < 0,001	
<b>Skala „Emotionale Funktion“</b>		
Ereignisse, n (%)	6 (17,1)	3 (16,7)
Zensurierungen, n (%) <sup>2)</sup>	k. A.	k. A.
Mediane Zeit (Wochen) [95%-KI] <sup>3)</sup>	n. a.	n. a.
HR [95%-KI]; p-Wert <sup>4)</sup>	0,91 [0,22; 3,81]; 0,90	
<b>Skala „Physische Funktion“</b>		
Ereignisse, n (%)	6 (17,1)	6 (33,3)
Zensurierungen, n (%) <sup>2)</sup>	k. A.	k. A.
Mediane Zeit (Wochen) [95%-KI] <sup>3)</sup>	n. a.	n. a.
HR [95%-KI]; p-Wert <sup>4)</sup>	0,39 [0,12; 1,24]; 0,11	
<b>Skala „Kognitive Funktion“</b>		
Ereignisse, n (%)	11 (31,4)	12 (66,7)
Zensurierungen, n (%) <sup>2)</sup>	k. A.	k. A.
Mediane Zeit (Wochen) [95%-KI] <sup>3)</sup>	n. a.	8,14 [4,14; 16,43]
HR [95%-KI]; p-Wert <sup>4)</sup>	0,26 [0,11; 0,60]; 0,002	
<b>Skala „Soziale Funktion“</b>		
Ereignisse, n (%)	8 (22,9)	7 (38,9)
Zensurierungen, n (%) <sup>2)</sup>	k. A.	k. A.
Mediane Zeit (Wochen) [95%-KI] <sup>3)</sup>	n. a.	n. a.
HR [95%-KI]; p-Wert <sup>4)</sup>	0,46 [0,17; 1,28]; 0,14	
<b>Skala „Allgemeiner Gesundheitsstatus / Lebensqualität“</b>		
Ereignisse, n (%)	7 (20,0)	7 (38,9)
Zensurierungen, n (%) <sup>2)</sup>	k. A.	k. A.
Mediane Zeit (Wochen) [95%-KI] <sup>3)</sup>	n. a.	n. a.
HR [95%-KI]; p-Wert <sup>4)</sup>	0,35 [0,12; 1,03]; 0,06	

- <sup>1)</sup> Skala von 0 bis 100. Höhere Werte zeigen einen besseren Gesundheitszustand bzw. eine bessere Funktionalität an.  
<sup>2)</sup> Keine Angaben zur Häufigkeit der verwendeten Zensierungsgründe (Kein Ereignis; „Lost to Follow-up“; Abbruch vor dem letzten Studienbesuch; Kein Baseline-Wert; Kein post-Baseline-Wert; Keine Behandlung oder wenn zum Zeitpunkt der ersten Medikamenteneinnahme aufgrund des Boden-/Deckeneffekts kein entsprechendes Ereignis entwickelt werden konnte).  
<sup>3)</sup> Kaplan-Meier-Schätzer mit 95%-KI nach Brookmeyer-Crowley.  
<sup>4)</sup> HR und p-Wert berechnet mit einem Cox-Regressionsmodell mit „Behandlung“ und „Anzahl an EK-Transfusionen“ (< 4; ≥ 4) als Faktoren.

Abkürzungen: EK: Erythrozytenkonzentrat; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n. a.: nicht anwendbar; SoC: Standard of Care.

### 3.4.2 LASA

Im Anhang finden sich die Kaplan-Meier-Kurven für die entsprechenden Skalen.

*Tabelle 15: Zeit bis zur Verschlechterung der LASA-Einzelskalen um ≥ 15 % der Skalenspannweite (≥ 15 Punkte); Studie PRINCE, ITT-Population ohne Zensierung nach Crossover (Escape)*

Studie PRINCE Zeit bis zur Verschlechterung der LASA-Einzelskalen <sup>1)</sup>	Pegcetacoplan N = 35	SoC N = 18
<b>Aktivitätslevel</b>		
Ereignisse, n (%) Zensierungen, n (%) <sup>2)</sup>	6 (17,1) k. A.	6 (33,3) k. A.
Mediane Zeit (Wochen) [95%-KI] <sup>3)</sup>	n. a.	n. a.
HR [95%-KI]; p-Wert <sup>4)</sup>	0,33 [0,11; 1,05]; 0,06	
<b>Fähigkeit, alltägliche Aktivitäten durchzuführen</b>		
Ereignisse, n (%) Zensierungen, n (%) <sup>2)</sup>	7 (20,0) k. A.	6 (33,3) k. A.
Mediane Zeit (Wochen) [95%-KI] <sup>3)</sup>	n. a.	n. a.
HR [95%-KI]; p-Wert <sup>4)</sup>	0,32 [0,11; 0,98]; 0,046	
<b>Generelle Lebensqualität</b>		
Ereignisse, n (%) Zensierungen, n (%) <sup>2)</sup>	5 (14,3) k. A.	7 (38,9) k. A.
Mediane Zeit (Wochen) [95%-KI] <sup>3)</sup>	n. a.	n. a.
HR [95%-KI]; p-Wert <sup>4)</sup>	0,19 [0,06; 0,62]; 0,006	

- <sup>1)</sup> Skala jeweils von 0 bis 100. Höhere Werte zeigen eine bessere Funktionalität/Lebensqualität an.  
<sup>2)</sup> Keine Angaben zur Häufigkeit der verwendeten Zensierungsgründe (Kein Ereignis; „Lost to Follow-up“; Abbruch vor dem letzten Studienbesuch; Kein Baseline-Wert; Kein post-Baseline-Wert; Keine Behandlung oder wenn zum Zeitpunkt der ersten Medikamenteneinnahme aufgrund des Boden-/Deckeneffekts kein entsprechendes Ereignis entwickelt werden konnte).  
<sup>3)</sup> Kaplan-Meier-Schätzer mit 95%-KI nach Brookmeyer-Crowley.  
<sup>4)</sup> HR und p-Wert berechnet mit einem Cox-Regressionsmodell mit „Behandlung“ und „Anzahl an EK-Transfusionen“ (< 4; ≥ 4) als Faktoren.

Abkürzungen: EK: Erythrozytenkonzentrat; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LASA: Linear Analog Scale Assessment; n. a.: nicht anwendbar; SoC: Standard of Care.

### 3.5 Sicherheit

In der Studie PRINCE erfolgte die Erhebung der UE gemäß Studienprotokoll bis 8 Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation. Angaben zu Behandlungs- und Beobachtungsdauer innerhalb der RCP (Median, Minimum, Maximum) liegen nicht vor. Die mediane Behandlungsdauer der RCP + post-RCP unterschied sich mit 183 Tagen im Pegcetacoplan-Arm und 71 Tagen im SoC-Arm stark. Adäquate Effektschätzer für die Auswertungen zu UE wurden nicht vorgelegt (siehe Kapitel 2.4). Laut Modul 4 wurden UE, die bei Teilnehmenden des Kontrollarms nach Erhalt der Intervention (Crossover (Escape)) auftraten, für die vergleichende Analyse nicht berücksichtigt.

Es ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit in die Erfassung der UE eingingen. Die Validität der vom pU vorgelegten Auswertungen ohne erkrankungsbezogene Ereignisse ist unklar, da die Auswahl der Preferred Terms nicht präspezifiziert war und nicht begründet wurde. Für die Auswertungen zu den Gesamtraten der UE sind sie ergänzend in Tabelle 16 dargestellt.

*Tabelle 16: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE während der RCP; Studie PRINCE, Sicherheitspopulation*

<b>Studie PRINCE Zusammenfassung der UE Personen mit mind. einem Ereignis</b>	<b>Pegcetacoplan N = 35 n (%)</b>	<b>SoC N = 18<sup>1)</sup> n (%)</b>	<b>HR [95%-KI]; p-Wert</b>
UE (ergänzend dargestellt)	28 (80,0)	12 (66,7)	k. A.
Schwere UE	3 (8,6)	2 (11,1)	k. A.
SUE	3 (8,6)	3 (16,7)	k. A.
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte <sup>2)</sup>	0	n. a.	k. A.
<b>Nicht-erkrankungsbezogene Ereignisse (ergänzend dargestellt)</b>			
UE (ergänzend dargestellt)	28 (80,0)	9 (50,0)	k. A.
Schwere UE	0	1 (5,6)	k. A.
SUE	1 (2,9)	2 (11,1)	k. A.
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte <sup>2)</sup>	0	n. a.	k. A.

<sup>1)</sup> Ereignisse nach Crossover (Escape) wurden nicht gewertet.

<sup>2)</sup> Studienteilnehmende des SoC-Arms konnten bei einem Absinken des Hb-Werts ( $\geq 2$  g/dl unter den Baseline-Wert) oder bei Auftreten eines qualifizierenden thromboembolischen Ereignisses (siehe Kapitel 2.2) als Folge der PNH, eine frühzeitige Escape-Therapie mit Pegcetacoplan erhalten. Diese möglichen Therapieabbruchgründe, die vor einem potentiellen Abbruch aufgrund von UE auftreten können, stellen somit ein konkurrierendes Ereignis dar, weshalb die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit der Ergebnisse eingeschränkt ist.

Abkürzungen: Hb: Hämoglobin; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n. a.: nicht anwendbar; PNH: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; RCP: Randomisiert kontrollierte Periode; SoC: Standard of Care; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

## Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 17: UE mit Inzidenz  $\geq 10$  % während der RCP; Studie PRINCE, Sicherheitspopulation

Studie PRINCE UE MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Pegcetacoplan N = 35 n (%)	SoC N = 18 <sup>1)</sup> n (%)	HR [95%-KI]; p-Wert
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	<b>4 (11,4)</b>	<b>3 (16,7)</b>	k. A.
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>6 (17,1)</b>	<b>2 (11,1)</b>	k. A.
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort<sup>2)</sup></b>	<b>15 (42,9)</b>	<b>1 (5,6)</b>	k. A.
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen<sup>3)</sup></b>	<b>8 (22,9)</b>	<b>5 (27,8)</b>	k. A.
Infektion der oberen Atemwege	1 (2,9)	2 (11,1)	k. A.
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	<b>4 (11,4)</b>	<b>1 (5,6)</b>	k. A.
<b>Untersuchungen</b>	<b>6 (17,1)</b>	<b>0 (0,0)</b>	k. A.
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>9 (25,7)</b>	<b>3 (16,7)</b>	k. A.
Hypokaliämie	4 (11,4)	2 (11,1)	k. A.
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	<b>9 (25,7)</b>	<b>1 (5,6)</b>	k. A.
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>6 (17,1)</b>	<b>0 (0,0)</b>	k. A.
Schwindelgefühl	4 (11,4)	0 (0,0)	k. A.
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	<b>5 (14,3)</b>	<b>3 (16,7)</b>	k. A.
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>	<b>9 (25,7)</b>	<b>0 (0,0)</b>	k. A.

<sup>1)</sup> Ereignisse nach Crossover (Escape) wurden nicht gewertet.

<sup>2)</sup> Enthält vermutlich Preferred Terms, die unter „UE von besonderem Interesse“ fallen (Reaktionen an der Injektionsstelle).

<sup>3)</sup> Es handelt sich um ein „UE von besonderem Interesse“.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; RCP: Randomisiert kontrollierte Periode; SoC: Standard of Care; UE: Unerwünschtes Ereignis.

## Schwere unerwünschte Ereignisse

*Tabelle 18: Schwere UE, die bei  $\geq 5\%$  der Personen in mind. einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term während der RCP; Studie PRINCE, Sicherheitspopulation*

Studie PRINCE Schwere UE MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Pegcetacoplan N = 35 n (%)	SoC N = 18 <sup>1)</sup> n (%)	HR [95%-KI]; p-Wert
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	<b>2 (5,7)</b>	<b>2 (11,1)</b>	<b>k. A.</b>
Anämie	0 (0,0)	1 (5,6)	k. A.
Thrombozytopenie	0 (0,0)	1 (5,6)	k. A.
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>1 (5,6)</b>	<b>k. A.</b>
Hypokaliämie	0 (0,0)	1 (5,6)	k. A.

<sup>1)</sup> Ereignisse nach Crossover (Escape) wurden nicht gewertet.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; RCP: Randomisiert kontrollierte Periode; SoC: Standard of Care; UE: Unerwünschtes Ereignis.

## Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

*Tabelle 19: SUE, die bei  $\geq 5\%$  der Personen in mind. einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term während der RCP; Studie PRINCE, Sicherheitspopulation*

Studie PRINCE SUE MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Pegcetacoplan N = 35 n (%)	SoC N = 18 <sup>1)</sup> n (%)	HR [95%-KI]; p-Wert
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	<b>2 (5,7)</b>	<b>2 (11,1)</b>	<b>k. A.</b>
Knochenmarkversagen	0 (0,0)	1 (5,6)	k. A.
Thrombozytopenie	0 (0,0)	1 (5,6)	k. A.
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen<sup>2)</sup></b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>1 (5,6)</b>	<b>k. A.</b>
Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie <sup>2)</sup>	0 (0,0)	1 (5,6)	k. A.
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>1 (5,6)</b>	<b>k. A.</b>
Metabolische Azidose	0 (0,0)	1 (5,6)	k. A.

<sup>1)</sup> Ereignisse nach Crossover (Escape) wurden nicht gewertet.

<sup>2)</sup> Es handelt sich um ein „UE von besonderem Interesse“.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; RCP: Randomisiert kontrollierte Periode; SoC: Standard of Care; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.

### Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Im Folgenden werden UE von besonderem Interesse berichtet (Tabelle 20). Durchbruchhämolyisen traten während der RCP nicht auf.

Tabelle 20: UE von besonderem Interesse während der RCP; Studie PRINCE, Sicherheitspopulation

Studie PRINCE UE von besonderem Interesse <sup>1)</sup>	Pegcetacoplan N = 35 <sup>2)</sup> n (%)	SoC N = 18 <sup>2)3)</sup> n (%)	HR [95%-KI]; p-Wert
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen<sup>4)5)</sup></b>	<b>8 (22,9)</b>	<b>5 (27,8)</b>	<b>k. A.</b>
Schwere UE (Grad $\geq 3$ )	0	0	k. A.
SUE	0	1 (5,6)	k. A.
<b>Reaktionen an der Injektionsstelle<sup>5)</sup></b>	<b>11 (31,4)</b>	<b>-<sup>6)</sup></b>	<b>k. A.</b>
Schwere UE (Grad $\geq 3$ )	0	- <sup>6)</sup>	k. A.
SUE	0	- <sup>6)</sup>	k. A.
<b>Hypersensitivität<sup>5)</sup></b>	<b>8 (22,9)</b>	<b>1 (5,6)</b>	<b>k. A.</b>
Schwere UE (Grad $\geq 3$ )	0	0	k. A.
SUE	0	0	k. A.

<sup>1)</sup> In den Studienunterlagen des Dossiers wird der Begriff „UE von Interesse“ verwendet.

<sup>2)</sup> Sicherheitspopulation.

<sup>3)</sup> Ereignisse nach Crossover (Escape) wurden nicht gewertet.

<sup>4)</sup> Es ist unklar, welche Preferred Terms hier zusammengefasst werden.

<sup>5)</sup> Informationen über die Ereignisse innerhalb der enthaltenen Preferred Terms konnten nicht identifiziert werden.

<sup>6)</sup> Keine vergleichenden Daten vorhanden, da keine Injektion erhalten.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; RCP: Randomisiert kontrollierte Periode; SoC: Standard of Care; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis; - : nicht berechenbar.

## 4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

### 4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Pegcetacoplan

Gemäß Fachinformation wird Pegcetacoplan (ASPAVELI) angewendet als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie haben. Die vorliegende Bewertung von Pegcetacoplan bezieht sich auf die Erweiterung des Anwendungsgebiets zur Behandlung von unvorbehandelten erwachsenen Patientinnen und Patienten mit PNH. Pegcetacoplan wird als subkutane Infusion angewendet. Gemäß Fachinformation beträgt die zugelassene Dosierung 1.080 mg zweimal wöchentlich, verabreicht an Tag 1 und Tag 4 jeder Behandlungswoche. Pegcetacoplan soll lebenslang angewendet werden, es sei denn ein Absetzen von Pegcetacoplan ist klinisch angezeigt.

Für die Bewertung liegen Daten der pivotalen Studie PRINCE vor, in die Patientinnen und Patienten mit PNH eingeschlossen waren. In der Studie wurden entsprechend des Anwendungsgebiets erwachsene Personen untersucht, die seit mindestens 3 Monaten nicht mehr mit einem Komplementinhibitor (z. B. Eculizumab) behandelt wurden und deren Hb-Wert < LLN war (LLN bei Männern: 13,6 g/dl; LLN bei Frauen 12,0 g/dl). Laut Angaben des pU hatte keine in die Studie PRINCE eingeschlossene Person eine Komplementvorthherapie auch vor den 3 Monaten erhalten. Mit Blick auf die lebenslange Anwendung von Pegcetacoplan wird angemerkt, dass die Daten für die Altersklasse der > 65-Jährigen mit 6 Personen limitiert sind.

Die in der Studie eingesetzten Dosierungen stimmen mit der empfohlenen Pegcetacoplan-Anwendung gemäß Fachinformation überein.

An der Studie war kein Studienzentrum aus Deutschland oder der EU beteiligt. Die Studie wurde in Südostasien und Mittel- bzw. Südamerika durchgeführt. Der Anteil an asiatischen Studienteilnehmenden und Ureinwohner Amerikas und Alaskas liegt bei über 90 %. Der Anteil an asiatischen Studienteilnehmenden ist mit 66 und 89 % am höchsten. Es liegen Studien vor, die Unterschiede in den Charakteristika von asiatischen und nicht-asiatischen Patientinnen und Patienten mit PNH zeigen, sowie Hinweise zu einer möglicherweise unterschiedlichen Pathogenese bezüglich Hämolyse und deren Begleitkomplikationen [17,22]. Von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext kann nicht ausgegangen werden. Die European Medicines Agency (EMA) sieht jedoch eine Extrapolation von nicht-EU- auf die EU-Population als akzeptabel an. Weiterführende Informationen zu diesem Fazit konnten nicht identifiziert werden.

In der Studie PRINCE erhielten die Patientinnen und Patienten im Kontrollarm keine aktive Behandlung, sondern SoC bestehend aus jeglicher Behandlung mit Ausnahme von Komplementinhibitoren, die in Deutschland allerdings im Anwendungsgebiet zugelassen sind. Für symptomatische Personen wird eine Behandlung mit den zugelassenen C5-Inhibitoren (Eculizumab oder Ravulizumab) empfohlen [10]. Der Komparator wird von der EMA als suboptimal bewertet und dürfte somit eher nicht der deutschen Versorgungspraxis entsprechen.

### 4.2 Design und Methodik der Studie

Die Nutzenbewertung stützt sich auf die pivotale Studie PRINCE, eine multizentrische, offene, randomisiert kontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pegcetacoplan im Vergleich zu SoC, ohne Komplementinhibitoren bei 53 Patientinnen und Patienten mit PNH, die anämisch waren. Die Studie umfasst eine 4-wöchige Screening-Periode, eine 26-wöchige offene randomisiert kontrollierte Periode (RCP) und ein 8-wöchiges Safety-Follow-up, welches bei direktem Übergang in die unkontrollierte Extensionsstudie entfiel. 5 Tage vor der Randomisierung wurden die Hb-Werte erneut geprüft. Lediglich bei Erfüllung der festgelegten Kriterien (siehe Tabelle 2) wurden die Personen randomisiert und in die RCP eingeschlossen. Bei Nichterfüllung

erfolgte eine Transfusion und eine erneute Prüfung der Posttransfusion-Hb-Werte, mit der Möglichkeit eines Screening-Failures bei Erfüllung der Transfusionskriterien. Für die 26-wöchige unverblindete RCP wurden die Studienteilnehmenden der Pegcetacoplan-Monotherapie (N = 35) oder SoC (ohne Komplementinhibitoren) (N = 18) randomisiert zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach „Anzahl an Erythrozytenkonzentrat-Transfusionen innerhalb von 12 Monaten vor Beginn des Screenings (Tag -28)“ (<4; ≥4) bezogen auf die Anzahl der Transfusionsereignisse. 15 Personen hatten ein Screening-Failure.

Ab dem 1. Behandlungstag und somit dem Tag der Randomisierung konnten Studienteilnehmende, die dem SoC-Arm zugewiesen wurden, bei Eintreten gewisser Kriterien (Hb-Konzentration  $\geq 2$  g/dl unter dem Baseline-Wert oder ein qualifizierendes thromboembolisches Ereignis als Folge der PNH) frühzeitig die Therapie mit Pegcetacoplan erhalten (Crossover (Escape)). Dies führte dazu, dass eine vergleichende Beobachtung der vollständig randomisierten Studienpopulation nur für einen sehr kurzen Zeitraum (ca. 4 Wochen) möglich war und sich im Verlauf der Studie bzw. bereits zu Woche 8 die SoC-Population auf weniger als 50 % der Ausgangspopulation ausdünnte. Aufgrund der hohen Anzahl an Personen mit Crossover (Escape) zu Pegcetacoplan wird „Treatment Policy Approach“ hier als nicht erfüllt angesehen, da Patientinnen und Patienten im Kontrollarm nicht frei in der Wahl einer nachfolgenden PNH-Behandlung waren.

2 Personen im Pegcetacoplan-Arm (5,7 %) und 1 Person im Kontrollarm hat die RCP frühzeitig abgebrochen. In jedem Arm erfolgte ein Abbruch aufgrund von Tod. Ein weiterer Abbruch erfolgte im Pegcetacoplan-Arm aufgrund von „Lost to Follow-up“.

94 % aus beiden Armen gingen nach Abschluss der 26-wöchigen RCP in die unkontrollierte Extensionsstudie über. Hier konnten alle Personen unkontrolliert mit Pegcetacoplan behandelt werden. Daten zur Extensionsstudie wurden vom pU nicht vorgelegt und werden in Übereinstimmung mit dem pU als nicht relevant für die Nutzenbewertung angesehen.

Der primäre Endpunkt der Studie PRINCE war definiert als „Stabilisierung des Hb-Werts und Veränderung des LDH-Werts von Baseline zu Woche 26“. Als weitere Endpunkte wurden u. a. „Transfusionsfreiheit“ und Endpunkte der Sicherheit untersucht. Patientenberichtete Endpunkte wurden mittels der Instrumente FACIT-Fatigue, EORTC QLQ-C30 und LASA erhoben.

Die Studie ist abgeschlossen. Es liegen die Ergebnisse des finalen Datenschnitts für die Auswertungen der RCP vor.

Die Studienpopulation bestand aus 53 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit PNH aus der Asien-Pazifik-Region und Lateinamerika. Hinsichtlich der erhobenen demographischen Faktoren lassen sich Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen beobachten (siehe Tabelle 10): Das mediane Alter lag im Pegcetacoplan-Arm bei 39 Jahren und im Kontrollarm bei 51 Jahren. Der Anteil an Frauen war etwas höher (54–56 %) und vergleichbar zwischen den Studienarmen. Deutlich mehr Personen im Kontrollarm (89 %) als im Pegcetacoplan-Arm (66 %) waren asiatischer Abstammung. Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigten sich demnach auch im Anteil der Personen aus Lateinamerika (34 bzw. 11 %).

Auch hinsichtlich krankheitsspezifischer Faktoren bestehen Unterschiede zwischen den Patientinnen und Patienten der beiden Behandlungsarme. Die mediane Anzahl an Transfusionen in den letzten 12 Monaten unterschied sich zwischen dem Pegcetacoplan-Arm mit 3 und dem Kontrollarm mit 4,5 Transfusionen (Spanne: 0–16 bzw. 0–15). Im Hinblick auf die Verteilung in den Randomisierungsstrata zeigten sich Unterschiede im Anteil der Personen mit  $\geq 4$  Transfusionen in den letzten 12 Monaten mit 40 % im Pegcetacoplan-Arm und 56 % im Kontrollarm. Die Thrombozytenzahl unterschied sich mit  $175 \times 10^9$  Zellen/l im Pegcetacoplan-Arm und  $113 \times 10^9$  Zellen/l im Kontrollarm. In Bezug auf die Hb-Werte waren die Behandlungsgruppen zu Baseline nicht ganz ausgeglichen. Entsprechend des Hb-Einschlusskriterium von  $< 10,5$  g/dl wiesen die Studienteilnehmenden im

Median einen Hb-Wert von 9,2 g/dl (Spanne: 6,5–13,1) im Interventionsarm bzw. 8,6 g/dl (Spanne: 7,2–10,0) im Kontrollarm auf. Thrombosen in der Vorgeschichte wurden von 6 % der Personen im Interventionsarm und von 17 % im Kontrollarm berichtet.

In der 26-wöchigen RCP umfasste die Studienbehandlung im Interventionsarm die Monotherapie mit 1.080 mg Pegcetacoplan (subkutan) zweimal wöchentlich und im Kontrollarm die Behandlung mit SoC ohne Komplementinhibitoren. Bei einem LDH-Wert von 2 x ULN wurde im Interventionsarm eine Dosiserhöhung auf 1.080 mg jeden dritten Tag eingeleitet. Alle randomisierten Personen haben mindestens eine Dosis ihrer Studienmedikation erhalten, sodass die Sicherheitspopulation der ITT-Population entspricht. Die mediane Dauer (RCP + post-RCP) in der zugewiesenen Behandlung betrug im Pegcetacoplan-Arm 183 Tage (26 Wochen) (Spanne: 1–463) und, aufgrund des früh möglichen Crossovers (Escape), 71 Tage (10 Wochen) im Kontrollarm (Spanne: 36–212). Es ist anzumerken, dass Personen im Pegcetacoplan-Arm eine prophylaktische Antibiotikatherapie zunächst mit Ciprofloxacin bis 14 Tage nach den als Einschlusskriterium definierten Impfungen (*Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* und *Haemophilus influenzae*) erhielten. Im Anschluss wurde den Studienteilnehmenden empfohlen eine weitere prophylaktische Antibiose mit Penicillin über die gesamte Dauer der Pegcetacoplan-Behandlung fortzuführen (siehe Kapitel 2.2). Laut Fachinformation [18] sollte die Behandlung mit Antibiotika nur dann prophylaktisch erfolgen, wenn die Behandlung mit Pegcetacoplan unverzüglich begonnen werden sollte und die Patientin / der Patient den nötigen Impfschutz noch nicht erhalten hat. Andernfalls sollte die Impfung mindestens 2 Wochen vor erster Behandlungs-dosis erfolgen. Da in der vorliegenden Studie eine Impfung lediglich im Pegcetacoplan-Arm notwendig war, ist nachvollziehbar, dass eine prophylaktische Antibiotikatherapie bis 14 Tage nach der Impfung durchgeführt wurde. Eine prophylaktische Antibiose mit Penicillin über die gesamte Behandlung ist jedoch nicht Teil der Fachinformation-konformen Behandlungsstrategie. 60 % der Personen im Pegcetacoplan-Arm erhielten Penicillin als Begleittherapie (siehe Kapitel 3.1).

Grundsätzlich wird das Studiendesign der Studie PRINCE, mit einem Crossover (Escape) ab dem ersten Tag der Studienmedikation, kritisch bewertet. Die Effekte von Pegcetacoplan gegenüber SoC werden nur für einen sehr kurzen Zeitraum vergleichend erhoben (ca. 4 Wochen). Ab diesem Zeitpunkt erhielten innerhalb von 4 Wochen > 50 % der Studienteilnehmenden des SoC-Arms die Intervention.

Die randomisiert kontrollierte Untersuchung der Pegcetacoplan-Monotherapie im Vergleich zu SoC ist vor dem Hintergrund, dass die Interventionsgruppe mit Personen verglichen wurde, denen die Standardtherapie (C5-Inhibitoren) nicht erlaubt war, nur sehr eingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Neben dem aus dem offenen Studiendesign resultierenden hohen Verzerrungspotential ist das Crossover (Escape) bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen (siehe Tabelle 7). Zudem sind Imbalancen in einigen Baseline-Charakteristika zwischen den Behandlungsgruppen zu beobachten, wodurch unklar ist, ob mit der Randomisierung eine ausreichende Strukturgleichheit der Behandlungsgruppen erreicht wurde.

Insgesamt ist die Aussagekraft der Daten der RCP aufgrund des Fehlens einer aktiven Kontrolle und dem daraus resultierenden frühen und häufigen Crossover (Escape) für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens eingeschränkt.

### 4.3 Mortalität

Während der RCP trat in der Studie PRINCE 1 Todesfall im Pegcetacoplan-Arm und 1 Todesfall im Kontrollarm auf. Zu beachten ist, dass aufgrund der Studiengröße und der Beobachtungsdauer der RCP die Studie PRINCE nicht geeignet ist, Effekte in der Mortalität zu erfassen.

#### 4.4 Morbidität

Für die Endpunktkategorie „Morbidität“ legte der pU Daten zu den Laborparametern „Hämoglobin“, „Laktatdehydrogenase“ und „Retikulozytenzahl“ vor, außerdem zu Transfusionsfreiheit sowie zu den patientenberichteten Endpunkten anhand der Instrumente FACIT-Fatigue und EORTC QLQ-C30. Zudem berichtet der pU Daten zu thrombotischen und kardiovaskulären Ereignissen sowie zu Hospitalisierungen in der Endpunktkategorie „Sicherheit“, die für die vorliegende Indikation der Morbidität zugeordnet werden.

Die detaillierte Bewertung der Endpunkte ist in Kapitel 2.3.2 abgebildet. Für die Nutzenbewertung wurden die Ergebnisse zum FACIT-Fatigue sowie die Symptomskalen „Schmerz“ und „Fatigue“ und die Symptome „Dyspnoe“ und „Schlaflosigkeit“ des EORTC QLQ-C30 berücksichtigt. Abweichend von der Einschätzung des pU wird die Patientenrelevanz der Symptomskala „Übelkeit und Erbrechen“ sowie der Symptome „Appetitverlust“, „Obstipation“ und „Diarrhö“ des EORTC QLQ-C30 für das vorliegende Anwendungsgebiet als unklar eingeschätzt, sodass die Ergebnisse nur ergänzend dargestellt wurden. Zudem wird „Transfusionsfreiheit“ in der vorliegenden Operationalisierung als nicht bewertungsrelevant eingestuft. Des Weiteren führen Einschränkungen der Operationalisierung und Validität aufgrund fehlender Definition von Symptomen, bei denen eine Transfusion bei einem Hb-Wert zwischen 7 und 9 g/dl erfolgen sollte, insgesamt dazu, dass die Ergebnisse lediglich ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt werden. Aufgrund von Unklarheiten in der vorliegenden Operationalisierung und vor dem Hintergrund der fraglichen Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext (außerhalb EU und Nordamerika) wird der Endpunkt „Hospitalisierung“ als nicht bewertungsrelevant eingestuft. Daneben wird der Endpunkt „Thrombotische und kardiovaskuläre Ereignisse“ ebenfalls aufgrund der fraglichen Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext als nicht bewertungsrelevant eingestuft. Abweichend von der Einschätzung des pU werden die Hämoglobinwert-assoziierten Endpunkte, Retikulozytenzahl-assoziierten Endpunkte und die Veränderung des LDH-Werts nicht als patientenrelevant bewertet und nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Die Ergebnisse der primären Endpunkte „Stabilisierung des Hb-Werts und Veränderung des LDH-Werts von Baseline zu Woche 26“ sind im Anhang abgebildet.

Die Ergebnisse der PRO-Erhebungen (FACIT-Fatigue und EORTC QLQ-C30) sind insbesondere aufgrund des offenen Studiendesigns und des Crossover (Escape) mit einem hohen Verzerrungspotential verbunden (siehe Tabelle 8). Über die Anzahl und Gründe der Zensierungen gibt es keine Angaben. Zudem ist die Relevanz der vorliegenden Analyse der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung vor dem Hintergrund des chronischen Verlaufs der PNH, die mit einer Anämie verbunden ist, unklar.

##### FACIT-Fatigue

Für den randomisiert kontrollierten Vergleich legte der pU zum FACIT-Fatigue Auswertungen sowohl als kontinuierlich skalierte Variable als auch in Form von Ereigniszeitanalysen vor. Aufgrund von Limitationen in der Operationalisierung der kontinuierlichen Auswertungen wurden diese nicht herangezogen; die Begründung ist Kapitel 2.4 zu entnehmen. Für die Nutzenbewertung wurde die Ereigniszeitanalyse der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ohne Zensierung bei einem Crossover (Escape) herangezogen, da diese noch als am wenigsten verzerrt eingeschätzt wird.

Es zeigte sich eine Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite ( $\geq 8$  Punkte) bei 6 Personen im Pegcetacoplan-Arm (17 %) gegenüber 9 Personen im SoC-Arm (50 %). Es zeigte sich ein signifikanter Vorteil für Pegcetacoplan mit einem Hazard Ratio (HR) von 0,19 (95%-KI: [0,07; 0,56]). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung wurde im Pegcetacoplan-Arm nicht erreicht und betrug im SoC-Arm 14,36 Wochen (95%-KI: [n. a.; n. a.]).

### EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen und Symptome

Für die Nutzenbewertung wurde analog zum FACIT-Fatigue die Ereigniszeitanalyse der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ohne Zensierung bei einem Crossover (Escape) herangezogen, da diese als am wenigsten verzerrt eingeschätzt wird.

In der Symptomskala „Fatigue“ zeigte sich ein signifikanter Vorteil für Pegcetacoplan mit einem HR von 0,30 (95%-KI: [0,12; 0,76]). Bei dieser Symptomskala besteht eine inhaltliche Überschneidung mit dem FACIT-Fatigue. Der FACIT-Fatigue erfasst neben der Ausprägung der Fatigue-Symptomatik auch den Einfluss dieser Symptomatik auf die Funktionalität im Alltag sowie bei sozialen Aktivitäten und bildet somit die individuelle Belastung umfassender ab als die Symptomskala „Fatigue“ des EORTC QLQ-C30.

## **4.5 Lebensqualität**

Für die Endpunktkategorie „Lebensqualität“ legte der pU Daten zu den patientenberichteten Endpunkten „EORTC QLQ-C30“ und „LASA“ vor. Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse berücksichtigt. Die detaillierte Bewertung der Endpunkte ist in Kapitel 2.3.3 abgebildet.

Wie für die PRO-Erhebungen der Morbidität gilt auch für die Instrumente zur Erfassung der Lebensqualität, dass die Ergebnisse aufgrund des offenen Studiendesigns und des Crossover (Escape) mit einem hohen Verzerrungspotential verbunden sind (siehe Tabelle 8). Über die Anzahl und Gründe der Zensierungen gibt es keine Angaben. Zudem ist die Relevanz der vorliegenden Analyse der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung vor dem Hintergrund des chronischen Verlaufs der PNH, die mit einer Anämie verbunden ist, unklar.

Für die Nutzenbewertung wurde für die PRO-Erhebungen der Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und LASA) analog zu den PRO-Instrumenten der Morbidität (FACIT-Fatigue und EORTC QLQ-C30) die Ereigniszeitanalysen der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ohne Zensierung bei einem Crossover (Escape) herangezogen, da diese als am wenigsten verzerrt eingeschätzt werden.

### EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen und Skala „Allgemeiner Gesundheitsstatus / Lebensqualität“

Es zeigte sich ein signifikanter Vorteil von Pegcetacoplan gegenüber SoC mit einer Verschlechterung um mindestens 10 Punkte in den Funktionsskalen „Rollenfunktion“ und „Kognitive Funktion“ mit einem HR von 0,18 (95%-KI: [0,07; 0,49]) bzw. 0,26 (95%-KI: [0,11; 0,60]). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung wurde im Pegcetacoplan-Arm nicht erreicht und betrug im SoC-Arm 4,14 Wochen (95%-KI: [4,14; 4,29]) bzw. 8,14 Wochen (95%-KI: [4,14; 16,43]).

### LASA

Es zeigte sich eine Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite ( $\geq 15$  Punkte) in zwei der drei Einzelskalen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan. Das HR der Skala „Fähigkeit, alltägliche Aktivitäten durchzuführen“ liegt bei 0,32 (95%-KI: [0,11; 0,98]) und das der Skala „Generelle Lebensqualität“ bei 0,19 (95%-KI: [0,06; 0,62]). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung wurde in keiner Skala und in keinem Arm erreicht.

## **4.6 Sicherheit**

Die Auswertungen zur Sicherheit von Pegcetacoplan beziehen sich auf TEAE, definiert als Ereignisse, die nach Verabreichen der Studienmedikation bis 8 Wochen nach der letzten Dosis auftraten oder sich verschlimmerten. UE wurden bis zum Studienende erhoben. Es werden für die Nutzenbewertung Auswertungen zum Auftreten der UE innerhalb der RCP herangezogen und dargestellt. Durch das Crossover (Escape) wurden UE im SoC-Arm, die nach dem Crossover (Escape) auftraten, nicht mehr

berücksichtigt, weshalb längere Beobachtungen keinen relevanten Informationszugewinn für eine vergleichende Betrachtung liefern würden.

Angaben zur medianen Behandlungs- und Beobachtungszeit innerhalb der RCP konnten nicht identifiziert werden. Die mediane Behandlungsdauer über die gesamte Studie (RCP inklusive post-RCP (COVID-19-bedingte Verzögerung bei Übergang in die Extensionsstudie)) in der zugewiesenen Behandlung weist mit 183 Tagen (26 Wochen) im Pegcetacoplan-Arm und 71 Tagen (10 Wochen) im SoC-Arm (bedingt durch das Crossover (Escape)) deutliche Unterschiede auf. Da die Voraussetzungen für eine Berücksichtigung der Inzidenzdichten nicht erfüllt sind (siehe Kapitel 2.4), werden die EAIR und das RR für die Nutzenbewertung nicht herangezogen. Das Verzerrungspotential wurde aufgrund fehlender adäquater Effektschätzer nicht bewertet.

Mit Protokoll-Amendment 2 V2.0 vom 20.05.2020 wurde ca. 9 Monate nach Einschluss des ersten Studienteilnehmenden und 13 Monate vor dem finalen Datenschnitt eine aktualisierte Schweregrad-Klassifikation eingeführt, wobei die Klassifikationskriterien beider Versionen als inhaltlich vergleichbar eingeschätzt werden. Es wird davon ausgegangen, dass die neuen Kriterien nicht rückwirkend angewendet wurden.

Es trat bei 80 % der Studienteilnehmenden im Pegcetacoplan-Arm und bei 67 % im SoC-Arm mindestens ein UE jeglichen Schweregrads während der RCP auf. Es wurden nur vereinzelt schwere UE (9 bzw. 11 %) und SUE (9 bzw. 17 %) beobachtet (siehe Tabelle 18 und Tabelle 19). Therapieabbrüche aufgrund von UE traten bei keiner Person auf. Da in den berichteten UE auch krankheitsbedingte Ereignisse umfasst sind, hat der pU zusätzlich Auswertungen zu den Gesamtraten der UE, schweren UE und SUE ohne krankheitsbedingte Ereignisse vorgelegt. Da die Definition der krankheitsbezogenen UE post hoc erfolgte und keine Begründung für die Auswahl an Preferred Terms vorliegt, werden die Ergebnisse lediglich ergänzend berichtet (siehe Tabelle 16).

Bei Betrachtung der UE auf Ebene der Systemorganklassen und Preferred Terms (PT) ist zu beachten, dass Ereignisse der Grunderkrankung in den Ergebnissen abgebildet sind. Zu den häufigsten UE jeglichen Schweregrads im Pegcetacoplan-Arm zählten „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (PT: Infektion der oberen Atemwege), „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (PT: Hypokaliämie) und „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ (siehe Tabelle 17). Im Kontrollarm sind „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (PT: Infektion der oberen Atemwege) sowie „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (PT: Hypokaliämie) die häufigsten UE jeglichen Schweregrads. Ereignisse der Systemorganklassen „Untersuchungen“ und „Erkrankungen des Nervensystems“ (PT: Schwindelgefühl) jeglichen Schweregrads traten ausschließlich im Pegcetacoplan-Arm auf. Aufgrund des Fehlens adäquater Effektschätzer ist eine vergleichende Betrachtung der Sicherheit nicht möglich.

Als UE von besonderem Interesse wurden „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, „Reaktionen an der Injektionsstelle“ und „Hypersensitivität“ dargestellt (siehe Tabelle 20). In der RCP traten „Reaktionen an der Injektionsstelle“ jeglichen Schweregrads ausschließlich im Pegcetacoplan-Arm bei 31 % der Studienteilnehmenden auf. Laut Angaben in Modul 4 sind keine vergleichenden Daten vorhanden, da im Kontrollarm keine vergleichbare Applikation erfolgte. „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ traten häufiger im SoC-Arm mit 28 % gegenüber 23 % im Pegcetacoplan-Arm auf. „Hypersensitivität“ trat im Pegcetacoplan-Arm mit 23 % der Teilnehmenden häufiger auf als im SoC-Arm mit 6 %.

## **5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

## 6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Pegcetacoplan ist zugelassen für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie haben. Die Nutzenbewertung von Pegcetacoplan basiert auf der zulassungsbezüglichen Studie PRINCE (APL2-308), einer multi-zentrischen, offenen, stratifiziert randomisiert kontrollierten Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pegcetacoplan im Vergleich zur Kontrolle (SoC) bei Patientinnen und Patienten mit PNH. Die Studie besteht aus einer 26-wöchigen RCP, wobei Personen aus dem SoC-Arm ab dem ersten Behandlungstag bei Eintreten gewisser Kriterien (Hb-Konzentration  $\geq 2$  g/dl unter dem Baseline-Wert oder ein qualifizierendes thromboembolisches Ereignis als Folge der PNH) die Intervention (Pegcetacoplan) erhalten konnten.

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

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

Tabelle 21: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie PRINCE (RCP)

Studie PRINCE Darstellung der Ergebnisse	Pegcetacoplan N = 35		SoC N = 18		Pegcetacoplan vs. SoC	Effekt
<b>Mortalität</b>						
	N <sup>1)</sup>	Personen m. Ereignis, n (%)	N <sup>1)</sup>	Personen m. Ereignis, n (%)	HR [95%-KI]; p-Wert	
Todesfälle	35	1 (2,9)	18	1 (5,6)	k. A.	$\leftrightarrow$ <sup>2)</sup>
<b>Morbidität</b>						
	N <sup>1)</sup>	Mediane Zeit bis Ereignis (Monate) [95%-KI] <sup>3)</sup> ; Personen m. Ereignis, n (%)	N <sup>1)</sup>	Mediane Zeit bis Ereignis (Monate) [95%-KI] <sup>3)</sup> ; Personen m. Ereignis, n (%)	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>4)</sup>	
FACIT-Fatigue <sup>5)</sup>	35	n. a. 6 (17,1)	18	14,36 [n. a.; n. a.] 9 (50,0)	0,19 [0,07; 0,56]; 0,003	$\uparrow$
<b>EORTC QLQ-C30<sup>6)</sup> – Symptomskalen und Symptome</b>						
Symptomskala „Schmerz“	35	20,14 [n. a.] 19 (54,3)	18	n. a. 7 (38,9)	1,53 [0,63; 3,67]; 0,35	$\leftrightarrow$
Symptomskala „Fatigue“ <sup>7)</sup>	35	n. a. 8 (22,9)	18	10,21 [n. a.; n. a.] 10 (55,6)	0,30 [0,12; 0,76]; 0,012	$\uparrow$
„Symptom“ Dyspnoe	35	n. a. 7 (20,0)	18	n. a. 7 (38,9)	0,36 [0,12; 1,07]; 0,07	$\leftrightarrow$
Symptom „Schlaflosigkeit“	35	n. a. 12 (34,3)	18	n. a. 6 (33,3)	0,82 [0,30; 2,27]; 0,70	$\leftrightarrow$

Studie PRINCE Darstellung der Ergebnisse	Pegcetacoplan N = 35		SoC N = 18		Pegcetacoplan vs. SoC	Effekt
<b>Lebensqualität</b>						
	N <sup>1)</sup>	Mediane Zeit bis Ereignis (Monate) [95%-KI] <sup>3)</sup> ; Personen m. Ereignis, n (%)	N <sup>1)</sup>	Mediane Zeit bis Ereignis (Monate) [95%-KI] <sup>3)</sup> ; Personen m. Ereignis, n (%)	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>4)</sup>	
EORTC QLQ-C30 <sup>8)</sup> – Funktionskalen und Skala „Allgemeiner Gesundheitsstatus / Lebensqualität“						
Rollenfunktion	35	n. a. 7 (20,0)	18	4,14 [4,14; 4,29] 11 (61,1)	0,18 [0,07; 0,49]; < 0,001	↑
Emotionale Funktion	35	n. a. 6 (17,1)	18	n. a. 3 (16,7)	0,91 [0,22; 3,81]; 0,90	↔
Physische Funktion	35	n. a. 6 (17,1)	18	n. a. 6 (33,3)	0,39 [0,12; 1,24]; 0,11	↔
Kognitive Funktion	35	n. a. 11 (31,4)	18	8,14 [4,14; 16,43] 12 (66,7)	0,26 [0,11; 0,60]; 0,002	↑
Soziale Funktion	35	n. a. 8 (22,9)	18	n. a. 7 (38,9)	0,46 [0,17; 1,28]; 0,14	↔
„Allg. Gesund- heitsstatus / Lebensqualität“	35	n. a. 7 (20,0)	18	n. a. 7 (38,9)	0,35 [0,12; 1,03]; 0,06	↔
LASA <sup>9)</sup>						
Aktivitätslevel	35	n. a. 6 (17,1)	18	n. a. 6 (33,3)	0,33 [0,11; 1,05]; 0,06	↔
Fähigkeit, alltäg- liche Aktivitäten durchzuführen	35	n. a. 7 (20,0)	18	n. a. 6 (33,3)	0,32 [0,11; 0,98]; 0,046	↑
Generelle Lebensqualität	35	n. a. 5 (14,3)	18	n. a. 7 (38,9)	0,19 [0,06; 0,62]; 0,006	↑
<b>Sicherheit<sup>10)</sup></b>						
	N <sup>1)</sup>	Personen m. Ereignis, n (%)	N <sup>1)</sup>	Personen m. Ereignis, n (%)	HR [95%-KI]; p-Wert	
Schwere UE	35	3 (8,6)	18	2 (11,1)	k. A.	n. b.
SUE	35	3 (8,6)	18	3 (16,7)	k. A.	n. b.
UE, das zum Therapieabbruch führte	35	0	18	n. a.	k. A.	n. b.

<sup>1)</sup> ITT-Population der Studie PRINCE. Die ITT-Population entspricht gleichzeitig der Sicherheitspopulation.

<sup>2)</sup> Es wurden keine Effektschätzer (mit dazugehörigem p-Wert) im Dossier vorgelegt. Aufgrund der Anzahl an Ereignissen wird von keinem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ausgegangen.

<sup>3)</sup> Kaplan-Meier-Schätzer mit 95%-KI nach Brookmeyer-Crowley.

<sup>4)</sup> HR mit p-Wert berechnet mit einem Cox-Regressionsmodell mit „Behandlung“ und „Anzahl an EK-Transfusionen“ (< 4; ≥ 4) als Stratifikationsfaktoren.

<sup>5)</sup> Skala von 0 bis 52. Höhere Werte zeigen geringere Beschwerden an.

<sup>6)</sup> Skala von 0 bis 100. Höhere Werte zeigen eine stärkere Symptomatik an.

- <sup>7)</sup> Bei dieser Symptomskala besteht eine inhaltliche Überschneidung mit dem FACIT-Fatigue. Der FACIT-Fatigue erfasst neben der Ausprägung der Fatigue-Symptomatik auch den Einfluss dieser Symptomatik auf die Funktionalität im Alltag sowie bei sozialen Aktivitäten und bildet somit die individuelle Belastung umfassender ab, als die Symptomskala „Fatigue“ des EORTC QLQ-C30.
- <sup>8)</sup> Skala von 0 bis 100. Höhere Werte zeigen einen besseren Gesundheitszustand bzw. eine bessere Funktionalität an.
- <sup>9)</sup> Skala jeweils von 0 bis 100. Höhere Werte zeigen eine bessere Funktionalität/Lebensqualität an.
- <sup>10)</sup> Weitere Ergebnisse zur Sicherheit (UE nach Organsystemen und Einzelereignisse) sind in Kapitel 3.5 dargestellt.

Abkürzungen: EK: Erythrozytenkonzentrat; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Scale; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LASA: Linear Analog Scale Assessment; n. a.: nicht anwendbar; n. b.: nicht bewertbar; RCP: Randomisiert kontrollierte Periode; SoC: Standard of Care; (S)UE: (Schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis.

## Referenzen

1. **Apellis Pharmaceuticals.** An open label, non-randomized, multi-center extension study to evaluate the long-term safety and efficacy of pegcetacoplan in the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) [online]. NCT03531255. In: ClinicalTrials.gov. Last update 30.07.2023. [Zugriff: 29.07.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03531255>.
2. **Apellis Pharmaceuticals.** A phase 3, randomized, multicenter, open-label, controlled study to evaluate the efficacy and safety of pegcetacoplan in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH); APL2-308, clinical study protocol, amendment 3 [unveröffentlicht]. 10.08.2020.
3. **Apellis Pharmaceuticals.** A phase 3, randomized, multicenter, open-label, controlled study to evaluate the efficacy and safety of pegcetacoplan in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH); APL2-308, clinical study report [unveröffentlicht]. 27.10.2021.
4. **Apellis Pharmaceuticals.** A phase 3, randomized, multicenter, open-label, controlled study to evaluate the efficacy and safety of pegcetacoplan in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH); APL2-308, clinical study report, laboratory manuals [unveröffentlicht]. 27.10.2021.
5. **Apellis Pharmaceuticals.** A phase 3, randomized, multicenter, open-label, controlled study to evaluate the efficacy and safety of pegcetacoplan in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH); APL2-308, statistical analysis plan, version 3.0 [unveröffentlicht]. 27.04.2021.
6. **Bender R, Beckmann L.** Limitations of the incidence density ratio as approximation of the hazard ratio. *Trials* 2019;20(1):485.
7. **Brodsky RA, Peffault de Latour R, Rottinghaus ST, Roth A, Risitano AM, Weitz IC, et al.** Characterization of breakthrough hemolysis events observed in the phase 3 randomized studies of ravulizumab versus eculizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica* 2021;106(1):230-237.
8. **Bundesärztekammer (BÄK).** 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 [online]. Berlin (GER): BÄK; 2020. [Zugriff: 29.07.2024]. URL: [https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/old-files/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien\\_BAEK\\_zur\\_Therapie\\_mit\\_Blutkomponenten\\_und\\_Plasmaderivaten-Gesamtnovelle\\_2020.pdf](https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/old-files/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien_BAEK_zur_Therapie_mit_Blutkomponenten_und_Plasmaderivaten-Gesamtnovelle_2020.pdf).
9. **Chuang-Stein C.** Summarizing Laboratory Data with Different Reference Ranges in Multi-Center Clinical Trials (first published January 1992). *Drug Information Journal* 2016;26(1):77-84.
10. **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO).** Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH); Onkopedia-Leitlinie [online]. Berlin (GER): DGHO; 2023. [Zugriff: 29.07.2024]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/paroxysmale-naechtliche-haemoglobinurie-pnh/@@guideline/html/index.html>.

11. **European Medicines Agency (EMA).** Aspaveli. International non-proprietary name pegcetacoplan: European public assessment report EMEA/H/C/005553/II/0011 [online]. 25.01.2024. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 11.06.2024]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/aspaveli-h-c-005553-ii-0011-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/aspaveli-h-c-005553-ii-0011-epar-assessment-report-variation_en.pdf).
12. **European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Group.** EORTC Quality of Life Questionnaire: Core Questionnaire (EORTC QLQ-C30); Version 3.0 [online]. In: PROQOLID. Lyon (FRA): Mapi Research Trust; 2001. [Zugriff: 29.07.2024]. URL: <https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/eortc-quality-of-life-questionnaire-core-questionnaire>.
13. **Evidera.** Post-hoc FACIT-fatigue analysis to support regulatory and publication strategy: statistical analysis plan (EVA-27767-00); populated data tables through week 16 [unveröffentlicht]. 25.06.2020.
14. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo Wirkstoff: Pegcetacoplan [online]. Berlin (GER): G-BA; 2022. [Zugriff: 29.07.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5620/2022-04-01\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Pegcetacoplan\\_D-770.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5620/2022-04-01_Nutzenbewertung-G-BA_Pegcetacoplan_D-770.pdf).
15. **Groth M, Singer S, Niedeggen C, Petermann-Meyer A, Roth 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.
16. **Lim E, Miyamura J, Chen JJ.** Racial/ethnic-specific reference intervals for common laboratory tests: a comparison among Asians, Blacks, Hispanics, and White. *Hawaii J Med Public Health* 2015;74(9):302-310.
17. **Sakurai M, Jang JH, Chou WC, Kim JS, Wilson A, Nishimura JI, et al.** Comparative study on baseline clinical characteristics of Asian versus non-Asian patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Int J Hematol* 2019;110(4):411-418.
18. **Swedish Orphan Biovitrum.** Aspaveli 1080 mg Infusionslösung [online]. 06.05.2024. Berlin. [Zugriff: 11.06.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
19. **Swedish Orphan Biovitrum.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 B: Pegcetacoplan (Aspaveli), nicht vorbehandelte erwachsene PNH-Patienten, die eine hämolytische Anämie haben; Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 31.05.2024.
20. **Swedish Orphan Biovitrum.** Pegcetacoplan (Aspaveli): Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) bei Erwachsenen, die nicht mit einem Komplementinhibitor vorbehandelt und hämolytisch anämisch sind; Statistische Nachberechnungen zur PRINCE-Studie [unveröffentlicht]. 2023.
21. **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.
22. **Yu F, Du Y, Han B.** A comparative analysis of clinical characteristics of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria between Asia and Europe/America. *Int J Hematol* 2016;103(6):649-654.

## Anhang

### Stabilisierung des Hb-Werts

In Tabelle 22 wird der co-primäre Endpunkt wie präspezifiziert aus Transparenzgründen dargestellt. Kontinuierliche Auswertungen konnten nicht berücksichtigt werden (siehe Kapitel 2.4).

*Tabelle 22: Stabilisierung des Hb-Werts (Responderanalyse) bis Woche 26; Studie PRINCE, ITT-Population*

Studie PRINCE Stabilisierung des Hb-Werts <sup>1)</sup>	Pegcetacoplan N = 35	SoC N = 18	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>2)3)</sup>
Ereignisse, n (%)	30 (85,7)	0	k. A.
Non-Responder, n (%) <sup>4)</sup>	5 (14,3)	18 (100)	0,0001

<sup>1)</sup> Definiert als Vermeidung eines Hb-Abfalls von > 1 g/dl gegenüber Baseline ohne Transfusion bis Woche 26.

<sup>2)</sup> Adjustiertes und mittels Nullzellen-Korrektur berechnetes RR (mit zweiseitigem 95%-Wald-KI) wurde nicht angegeben.

<sup>3)</sup> Die Risikodifferenz, basierend auf der Cochran-Mantel-Haenszel-chi-square-Methode, adjustiert nach dem Stratifizierungsfaktor „Anzahl an EK-Transfusionen innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening (< 4; ≥ 4)“, beträgt 0,73 (95%-KI: [0,57; 0,89]).

<sup>4)</sup> Wertung als Non-Responder bei Transfusion, bei Crossover (Escape) des SoC-Arms auf die Intervention mit Pegcetacoplan, nach Abbruch der Studienmedikation, nach Abbruch der Studie, nach „Lost to Follow-up“. Angaben zu der Häufigkeit der einzelnen Bewertungen als Non-Responder konnten nicht identifiziert werden.

Abkürzungen: EK: Erythrozytenkonzentrat; Hb: Hämoglobin; ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care.

### Veränderung des LDH-Werts

Der co-primäre Endpunkt „Veränderung des LDH-Werts“ wird aus Transparenzgründen dargestellt. Das Verzerrungspotential für Woche 26 wird als hoch bewertet (Tabelle 8). Die Ergebnisse zu Woche 4 werden als unverzerrt angesehen, da ein Crossover (Escape) erst danach erfolgte.

*Tabelle 23: Veränderung des LDH-Werts in Woche 4 und Woche 26 zu Baseline; Studie PRINCE, ITT-Population*

Studie PRINCE Veränderung des LDH-Werts <sup>1)</sup>	Pegcetacoplan N = 35	SoC N = 18
<i>LDH zu Baseline</i> n (%) MW (SD)	35 (100) 2.151 (909)	18 (100) 1.946 (1.004)
<i>LDH zu Woche 4</i> n (%) MW (SD)	33 (94,3) 150 (46)	17 (94,4) 1.979 (1.139)
<i>LDH zu Woche 26</i> n (%) MW (SD)	30 (85,7) 205 (90)	5 (27,8) 1.535 (752)
<i>Veränderung von Baseline zu Woche 4<sup>2)</sup></i> n (%) LS Mean (SE)	33 (94,3) -1.972 (99)	17 (94,4) -110 (137)
LS Mean Difference [95%-KI]; p-Wert <sup>3)</sup>	-1.863 [-2.206; -1.520]; < 0,0001	
<i>Veränderung von Baseline zu Woche 26<sup>5)</sup></i> n (%) LS Mean (SE)	35 (100) -1.871 (101)	18 (100) -400 (313)
LS Mean Difference [95%-KI]; p-Wert <sup>4)</sup>	-1.470 [-2.113, -827]; < 0,0001	

- <sup>1)</sup> LDH in U/l.
- <sup>2)</sup> Zeitpunkt vor erstem Crossover (Escape) aus SoC-Arm in den Pegcetacoplan-Arm.
- <sup>3)</sup> Supportive Analyse mittels ANCOVA. Das Modell enthält feste kategoriale Effekte für die Behandlungsgruppe und Stratifizierungsvariablen (basierend auf der Anzahl an EK-Transfusionen innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening (< 4; ≥ 4)) sowie als Kovariate den Wert zu Baseline. LOCF-Methode zum Umgang mit fehlenden Werten, nachdem alle Daten nach Crossover (Escape) als fehlend gesetzt wurden.
- <sup>4)</sup> Analyse basiert auf einer mit SAP-Version 3.0 eingeführten ANCOVA (präspezifiziert war MMRM). Fehlende Werte nach Baseline werden mittels multipler Imputation unter Annahme eines zufälligen Fehlens („Missing at Random“) imputiert. Modell: Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in Woche 26 adjustiert für Behandlung, Ausgangswert und Strata, wobei Strata die Anzahl der EK-Transfusionen innerhalb der 12 Monate vor Tag -28 (< 4; ≥ 4) ist.
- <sup>5)</sup> Zu Woche 26 gingen nur 30 (86 %) gemessene Werte im Pegcetacoplan-Arm und 5 (28 %) tatsächlich gemessene Werte im SoC-Arm ein.

Abkürzungen: ANCOVA: Kovarianzanalyse; EK: Erythrozytenkonzentrat; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; LOCF: Last Observation Carried Forward; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; MW: Mittelwert; SAP: Statistischer Analyseplan; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SoC: Standard of Care.

### Thrombotische und kardiovaskuläre Ereignisse

Es traten keine Ereignisse während der RCP auf.

### Hospitalisierung

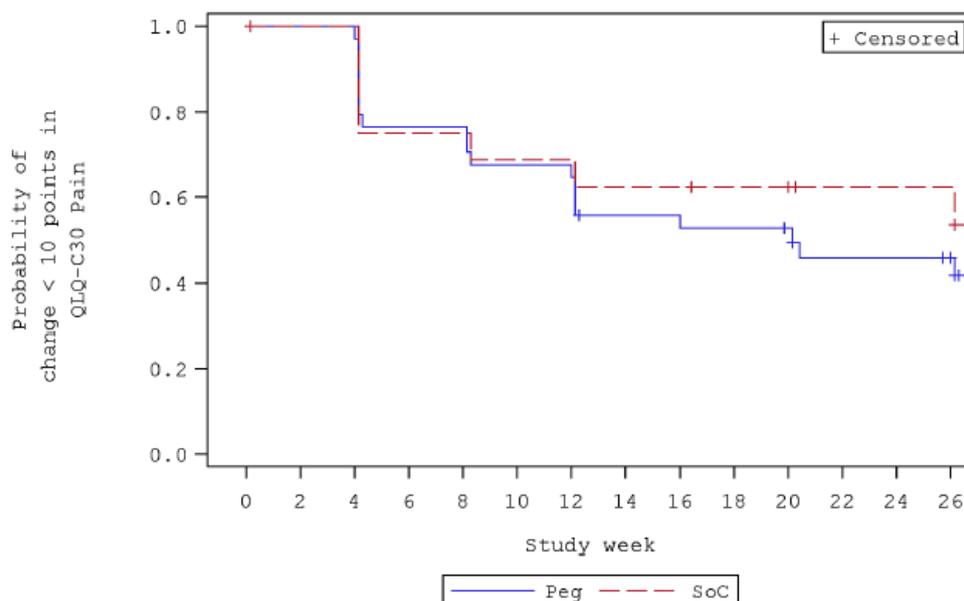
Tabelle 24: Hospitalisierung innerhalb der RCP bis Woche 26; Studie PRINCE, Sicherheitspopulation

Studie PRINCE Hospitalisierung	Pegcetacoplan N = 35	SoC N = 18 <sup>1)</sup>	HR [95%-KI]; p-Wert
Ereignisse, n (%)	2 (5,7)	2 (11,1)	k. A.

<sup>1)</sup> Ereignisse nach Crossover (Escape) wurden nicht gewertet.

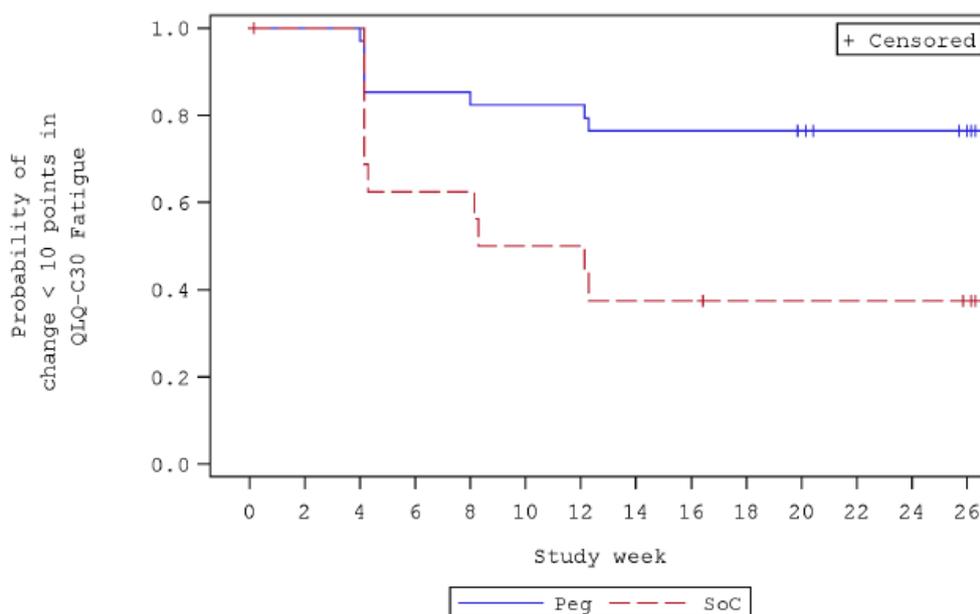
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; RCP: Randomisiert kontrollierte Periode; SoC: Standard of Care.

**Kaplan-Meier-Kurven: EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen und Symptome**



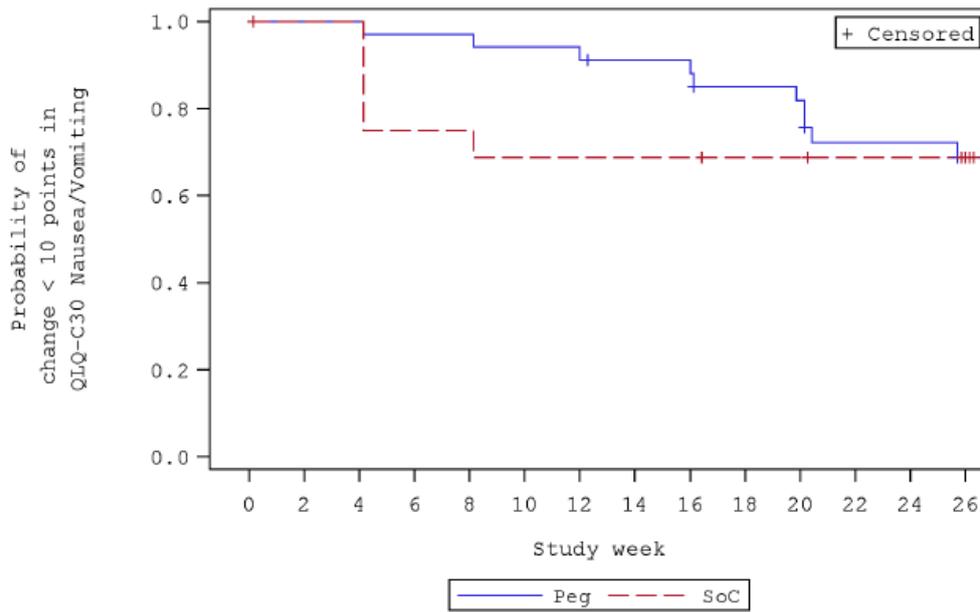
Peg	35	34	34	26	26	23	23	18	18	17	16	13	13	12
SoC	18	16	16	12	12	11	11	10	10	9	9	7	7	7

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung des Scores der Symptomskala „Schmerz“ des EORTC QLQ-C30 um eine MCID  $\geq 10$  Punkte



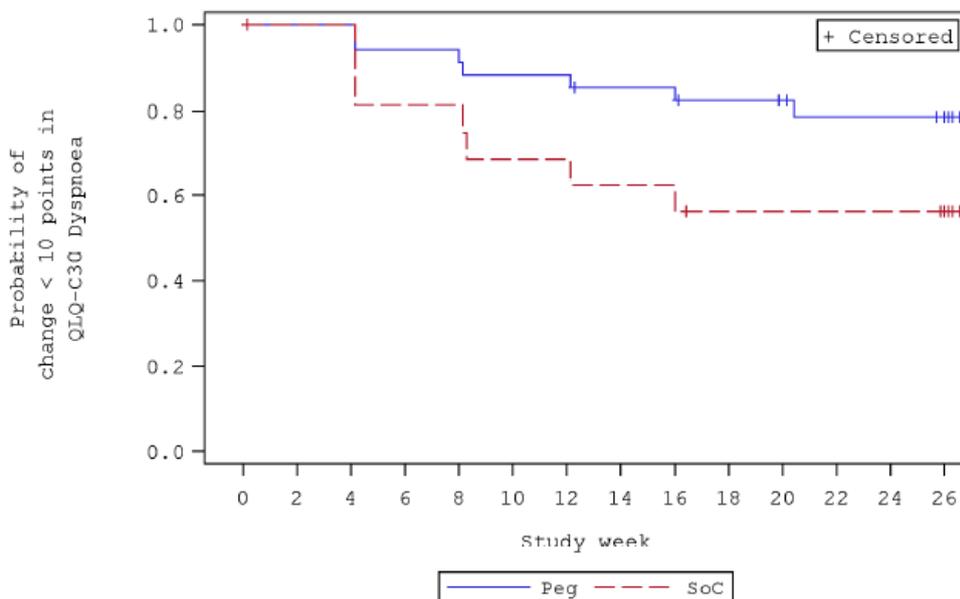
Peg	35	34	34	29	29	28	28	26	26	26	25	21	21	19
SoC	18	16	16	10	10	8	8	6	6	5	5	5	5	4

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung des Scores der Symptomskala „Fatigue“ des EORTC QLQ-C30 um eine MCID  $\geq 10$  Punkte



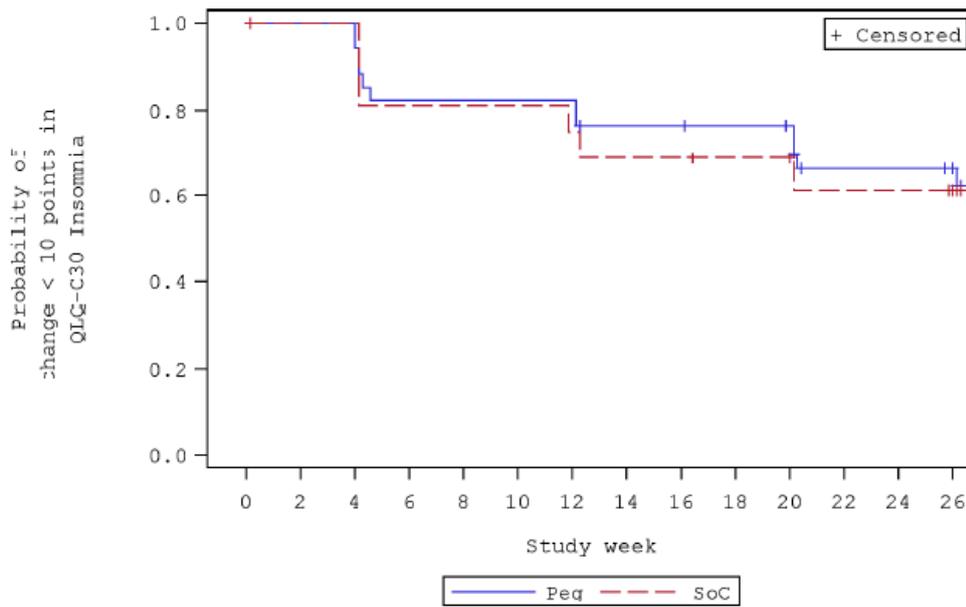
Peg	35	34	34	33	33	32	32	30	30	27	26	21	21	19
SoC	18	16	16	12	12	11	11	11	11	10	10	9	9	7

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung des Scores der Symptomskala „Übelkeit und Erbrechen“ des EORTC QLQ-C30 um eine MCID  $\geq 10$  Punkte



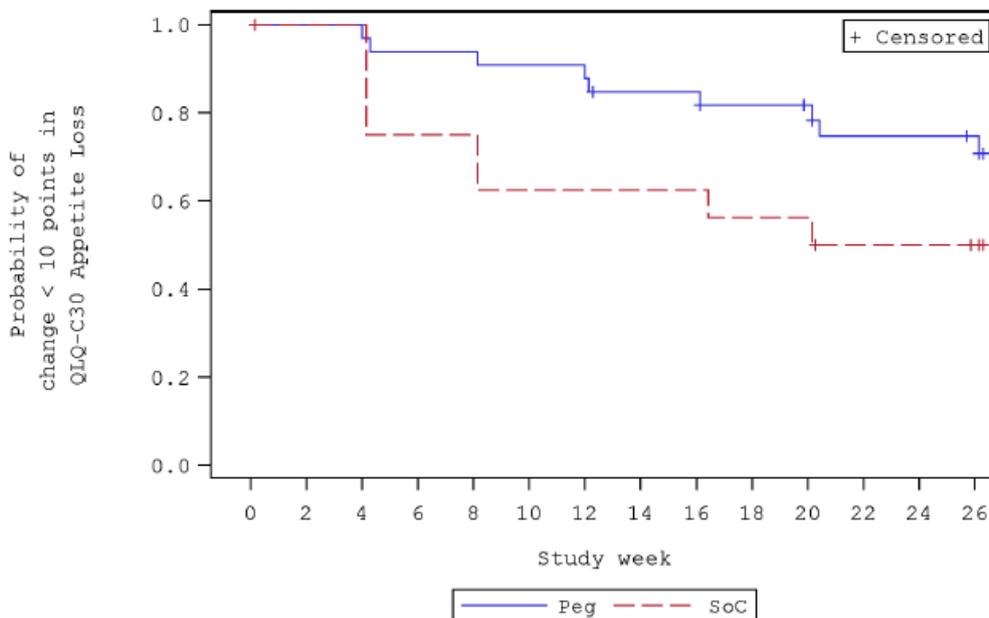
Peg	35	34	34	32	32	30	30	28	28	26	25	22	22	20
SoC	18	16	16	13	13	11	11	10	10	8	8	8	8	7

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung des Scores des Symptoms „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-C30 um eine MCID  $\geq 10$  Punkte



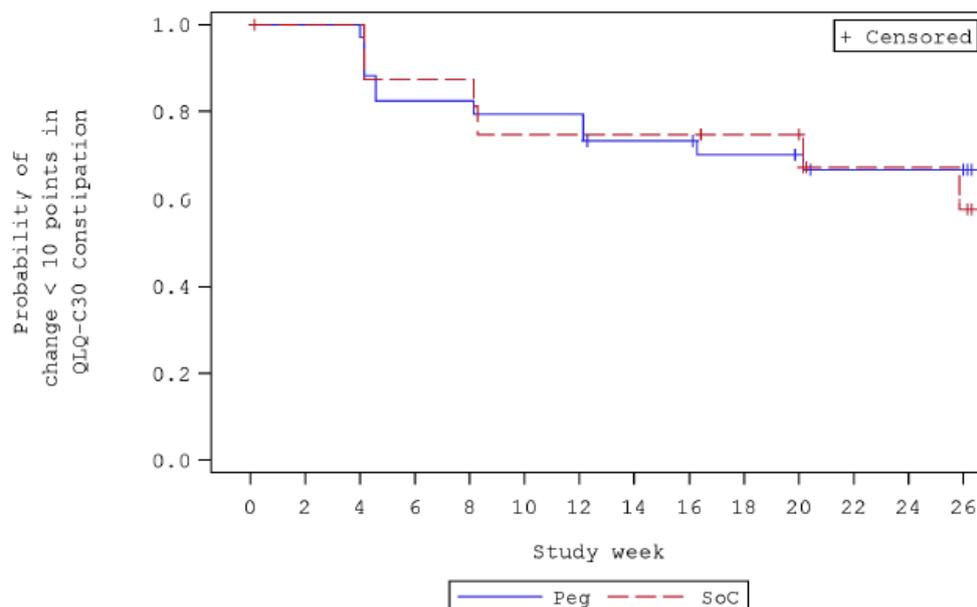
Peg	35	34	34	28	28	28	28	25	25	24	23	18	18	17
SoC	18	16	16	13	13	13	12	11	11	10	10	8	8	7

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung des Scores des Symptoms „Schlaflosigkeit“ des EORTC QLQ-C30 um eine MCID  $\geq 10$  Punkte



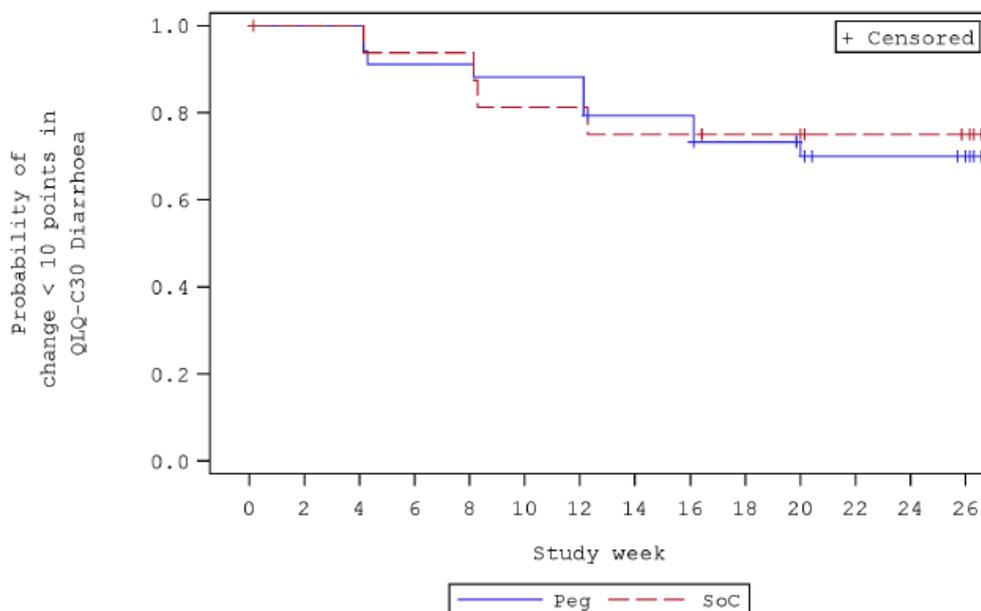
Peg	35	33	33	31	31	30	30	27	27	25	24	21	21	19
SoC	18	16	16	12	12	10	10	10	10	9	9	7	7	6

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung des Scores des Symptoms „Appetitlosigkeit“ des EORTC QLQ-C30 um eine MCID  $\geq 10$  Punkte



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

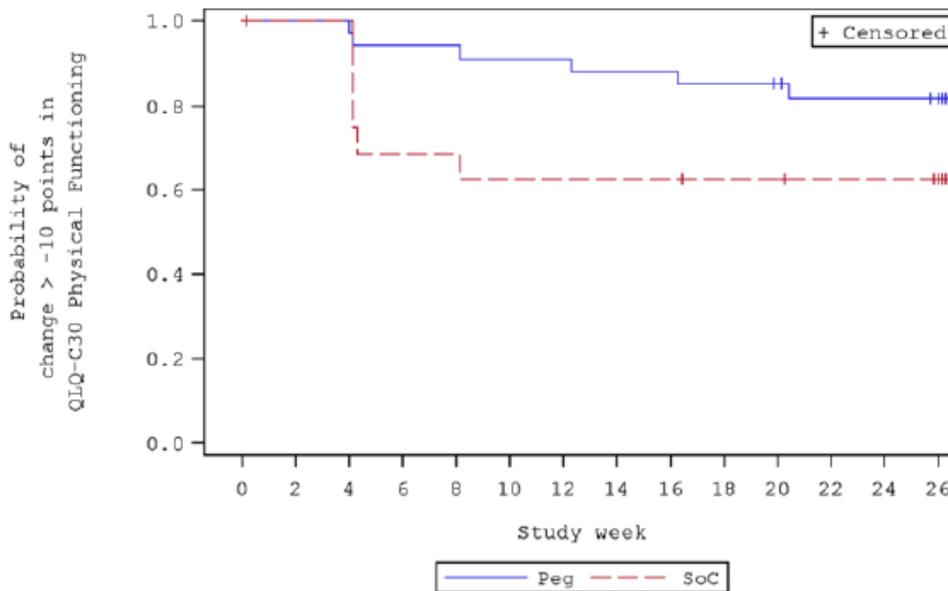
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung des Scores des Symptoms „Obstipation“ des EORTC QLQ-C30 um eine MCID  $\geq 10$  Punkte



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

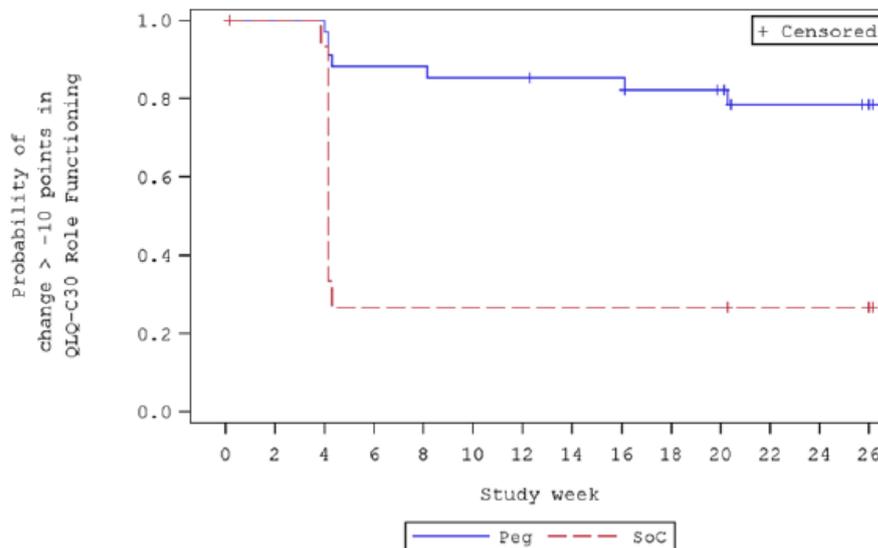
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung des Scores des Symptoms „Diarrhö“ des EORTC QLQ-C30 um eine MCID  $\geq 10$  Punkte

**Kaplan-Meier-Kurven: EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen und Skala „Allgemeiner Gesundheitsstatus / Lebensqualität“**



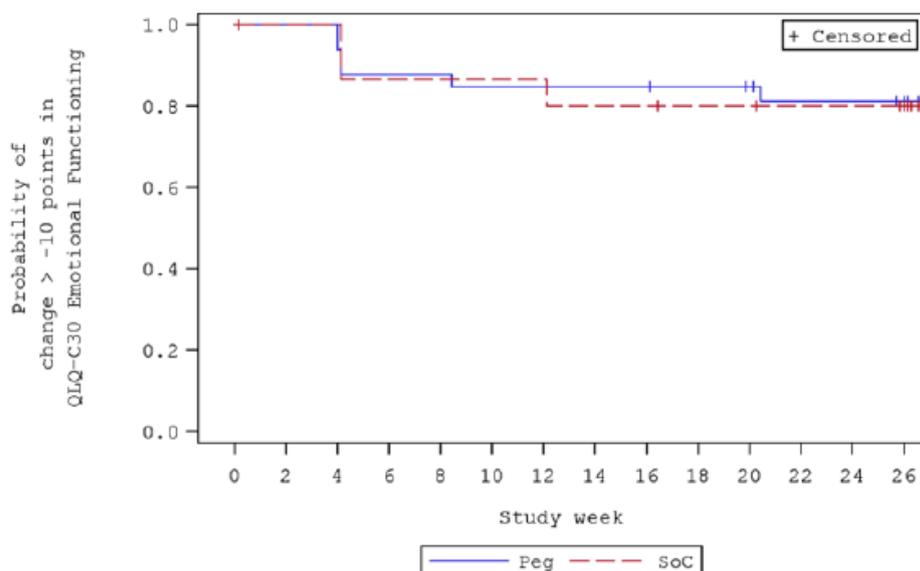
Peg	35	34	34	32	32	31	31	30	30	29	28	24	24	22
SoC	18	16	16	11	11	10	10	10	10	9	9	8	8	7

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung des Scores der Skala „Physische Funktion“ des EORTC QLQ-C30 um eine MCID  $\geq 10$  Punkte



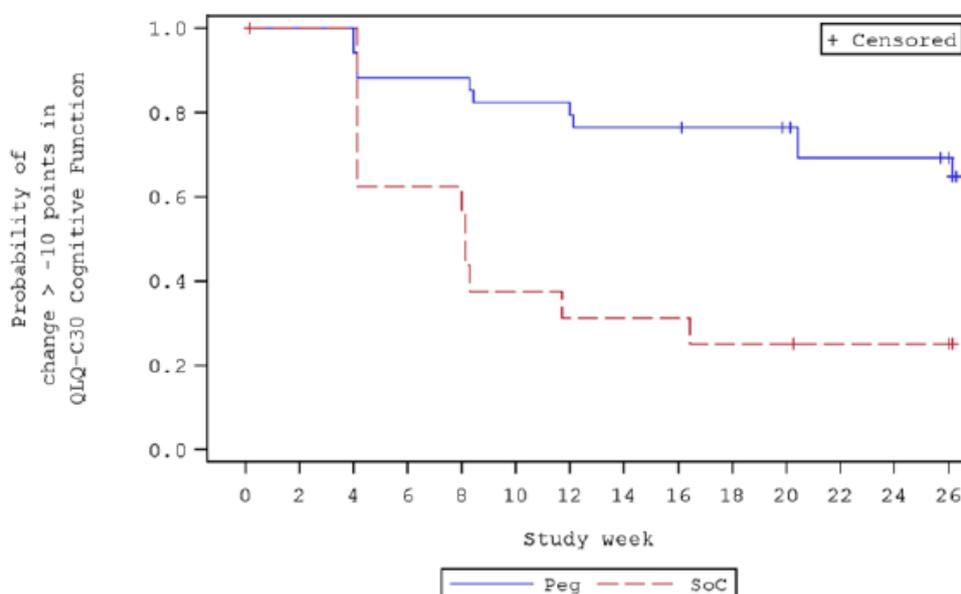
Peg	35	34	34	30	30	29	29	28	28	26	25	20	20	18
SoC	18	15	14	4	4	4	4	4	4	4	4	3	3	3

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung des Scores der Skala „Rollenfunktion“ des EORTC QLQ-C30 um eine MCID  $\geq 10$  Punkte



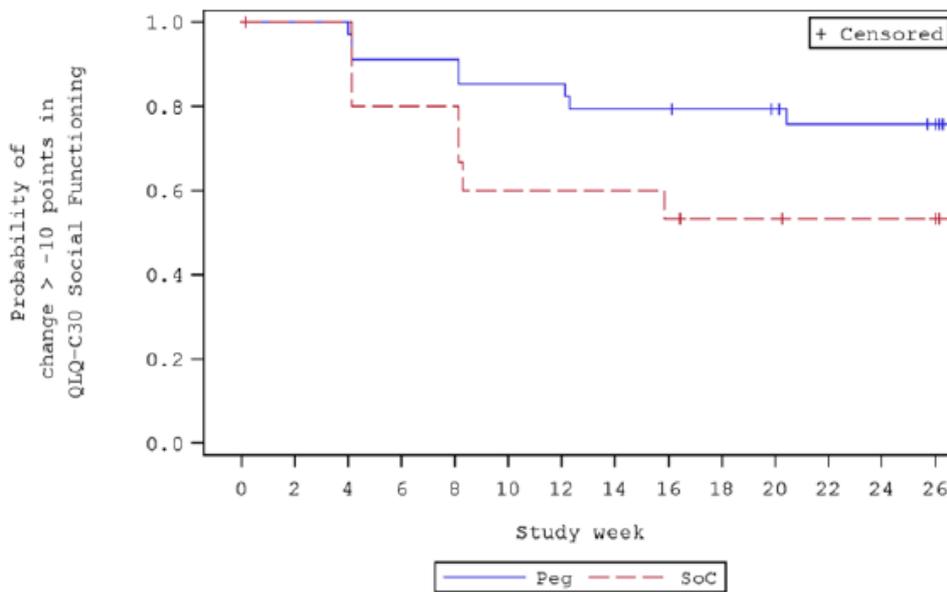
Peg	35	33	33	29	29	28	28	28	28	27	26	22	22	20
SoC	18	15	15	13	13	13	13	12	12	11	11	10	10	9

Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung des Scores der Skala „Emotionale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 um eine MCID  $\geq 10$  Punkte



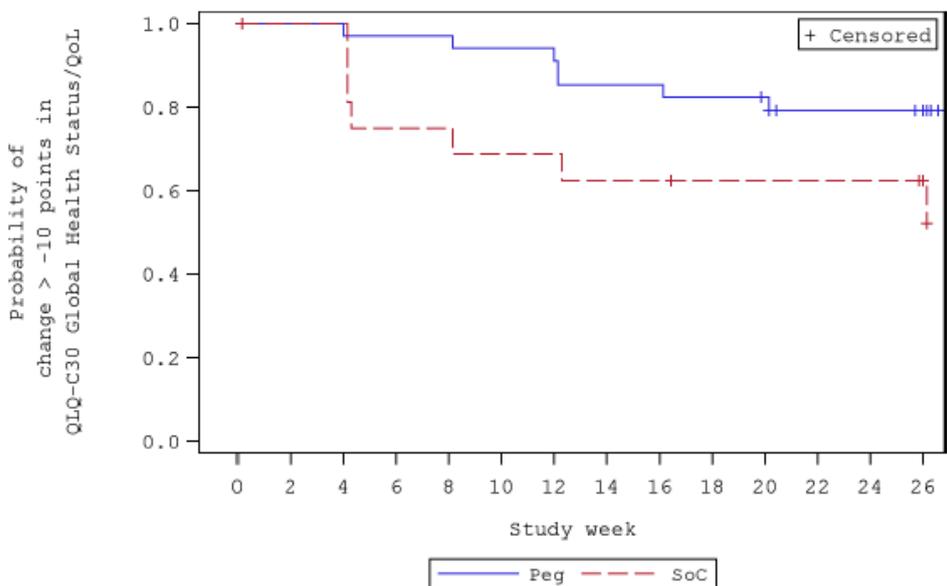
Peg	35	34	34	30	30	28	28	26	26	25	24	19	19	18
SoC	18	16	16	10	10	6	5	5	5	4	4	3	3	3

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung des Scores der Skala „Kognitive Funktion“ des EORTC QLQ-C30 um eine MCID  $\geq 10$  Punkte



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

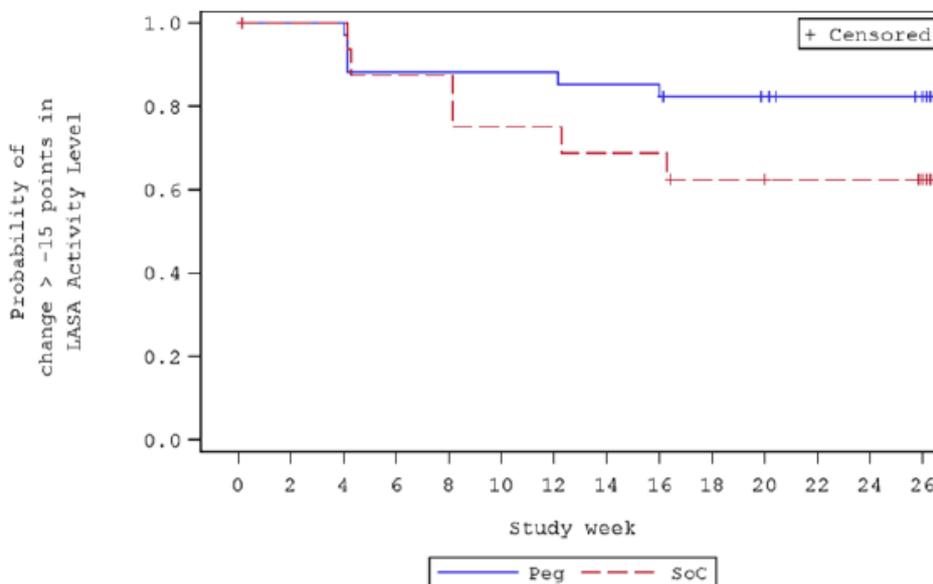
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung des Scores der Skala „Soziale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 um eine MCID  $\geq 10$  Punkte



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

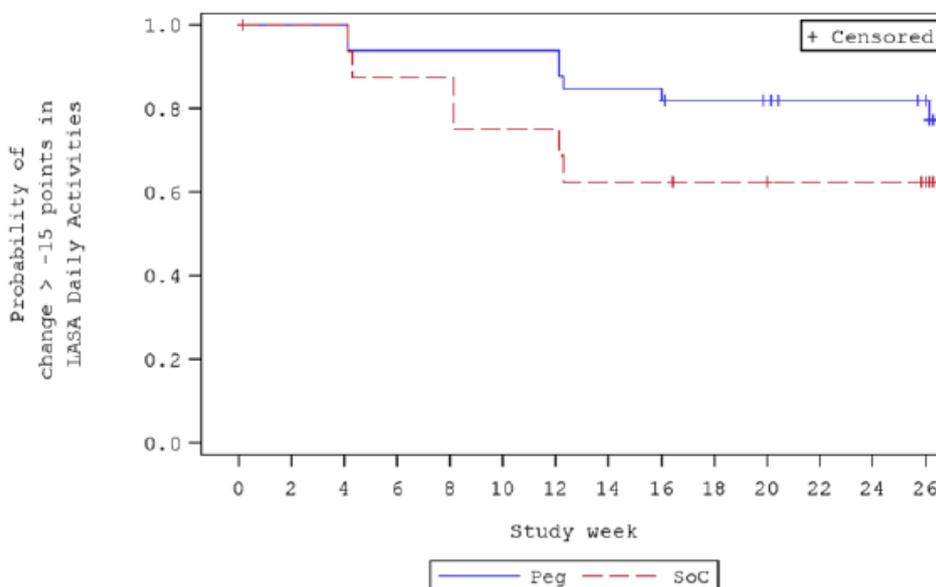
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung des Scores der Skala „Allgemeiner Gesundheitsstatus / Lebensqualität“ des EORTC QLQ-C30 um eine MCID  $\geq 10$  Punkte

**Kaplan-Meier-Kurven: LASA**



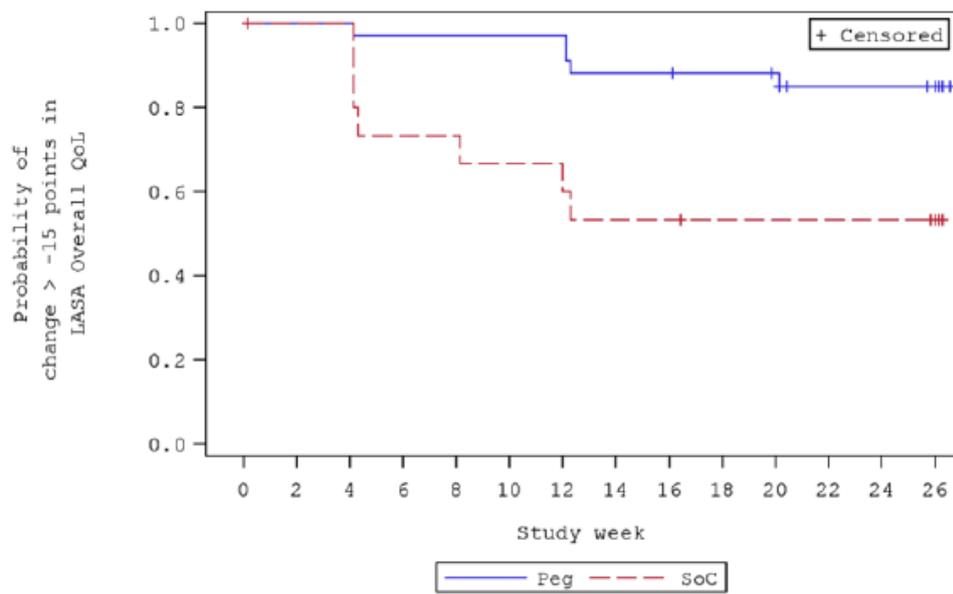
Peg	35	34	34	30	30	30	30	29	29	27	26	22	22	20
SoC	18	16	16	14	14	12	12	11	11	9	9	8	8	6

Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verbesserung des Scores der Skala „Aktivitätslevel“ des LASA um eine MCID  $\geq 15$  Punkte



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

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verbesserung des Scores der Skala „Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen“ des LASA um eine MCID  $\geq 15$  Punkte



Peg	35	34	34	33	33	33	33	30	30	29	28	23	23	20
SoC	18	15	15	11	11	10	10	8	8	7	7	7	7	5

Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verbesserung des Scores der Skala „Generelle Lebensqualität“ des LASA um eine MCID  $\geq 15$  Punkte

**Liste der Preferred Terms der erkrankungsbezogenen Ereignisse**

- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Anämie; Knochenmarkversagen; 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: Alanin-Aminotransferase 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.