

# 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: Danicopan**

Datum der Veröffentlichung: 2. September 2024

## Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis .....	3
Abkürzungsverzeichnis .....	4
Hintergrund .....	6
1 Fragestellung .....	7
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien .....	8
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung .....	8
2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie .....	8
2.3 Endpunkte .....	14
2.3.1 Mortalität .....	15
2.3.2 Morbidität .....	16
2.3.3 Lebensqualität .....	26
2.3.4 Sicherheit .....	26
2.3.5 Erhebungszeitpunkte .....	28
2.4 Statistische Methoden .....	29
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene .....	33
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie .....	35
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation .....	35
3.2 Mortalität .....	40
3.3 Morbidität .....	40
3.3.1 Transfusionsvermeidung (ergänzend dargestellt) .....	40
3.3.2 Fatigue anhand des FACIT-Fatigue .....	41
3.3.3 Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 .....	42
3.3.4 Allgemeiner Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS .....	44
3.4 Lebensqualität .....	45
3.4.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 .....	45
3.5 Sicherheit .....	46
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse .....	50
4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Danicopan .....	50
4.2 Design und Methodik der Studie .....	50
4.3 Mortalität .....	53
4.4 Morbidität .....	53
4.5 Lebensqualität .....	55
4.6 Sicherheit .....	55
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	57
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung .....	58
Referenzen .....	61
Anhang .....	63

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis .....	8
Tabelle 2: Charakterisierung der Studie ALPHA .....	8
Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie ALPHA .....	12
Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention in der Studie ALPHA.....	13
Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie ALPHA .....	14
Tabelle 6: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie ALPHA.....	28
Tabelle 7: Verzerrungspotential der Studie ALPHA .....	33
Tabelle 8: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie ALPHA (Woche 12) .....	33
Tabelle 9: Allgemeine Angaben; Studie ALPHA (Sicherheitspopulation), Datenschnitt vom 31.03.2023 .....	35
Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation; Studie ALPHA (Sicherheitspopulation), Datenschnitt vom 31.03.2023.....	35
Tabelle 11: Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation; Studie ALPHA (Sicherheitspopulation), Datenschnitt vom 31.03.2023 .....	38
Tabelle 12: Häufige Begleitmedikation; Studie ALPHA (Sicherheitspopulation), Datenschnitt vom 31.03.2023 .....	39
Tabelle 13: Transfusionsvermeidung (ergänzend dargestellt); Studie ALPHA (mFAS-Population), Datenschnitt vom 31.03.2023 .....	40
Tabelle 14: FACIT-Fatigue: Veränderung von Baseline; Studie ALPHA (mFAS-Population), Datenschnitt vom 31.03.2023.....	41
Tabelle 15: EORTC QLQ-C30-Symptomskalen: Veränderung von Baseline; Studie ALPHA (mFAS-Population), Datenschnitt vom 31.03.2023 .....	42
Tabelle 16: Allgemeiner Gesundheitszustand anhand EQ-5D VAS: Veränderung von Baseline; Studie ALPHA (mFAS-Population), Datenschnitt vom 31.03.2023 .....	44
Tabelle 17: EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen und Skala zum allgemeinen Gesundheitszustand/ Lebensqualität: Veränderung von Baseline; Studie ALPHA (mFAS-Population), Datenschnitt vom 31.03.2023 .....	45
Tabelle 18: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE; Studie ALPHA (Sicherheitspopulation, TP1), Datenschnitt vom 31.03.2023 .....	47
Tabelle 19: UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ ; Studie ALPHA (Sicherheitspopulation, TP1), Datenschnitt vom 31.03.2023 .....	47
Tabelle 20: Schwere UE (Grad 3 oder höher), die bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie ALPHA (Sicherheitspopulation, TP1), Datenschnitt vom 31.03.2023 .....	48
Tabelle 21: UE von besonderem Interesse; Studie ALPHA (Sicherheitspopulation, TP1), Datenschnitt vom 31.03.2023.....	49
Tabelle 22: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie ALPHA.....	58
Tabelle 23: Veränderung im Hämoglobinwert bis Woche 12 gegenüber Baseline in der Studie ALPHA (mFAS-Population), Datenschnitt vom 31.03.2023 .....	63

## Abkürzungsverzeichnis

AA	Aplastische Anämie
AESI	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (adverse event of special interest)
ALT	Alanine Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Absolute Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophil Count)
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Einordnung
AWG	Anwendungsgebiet
CNS	Zentralnervensystem (central nervous system)
CSR	Clinical Study Report
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DMC	Data Monitoring Committee
eCRF	Elektronische Case Report Form
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EK	Erythrozytenkonzentrat
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D-3L	European Quality of Life Five-Domain Scale 3-Level Scale
EVH	Extravasale Hämolyse
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
FAS	Full Analysis Set
FDA	Food and Drug Administration
FI	Fachinformation
FU	Follow-up
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
Hb	Hämoglobin
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HRU	Healthcare Resource Utilization
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
IA	Interimsanalyse
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRB	Institutional Review Board
ITT	Intention-to-treat
k. A.	keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
LDH	Laktatdehydrogenase

LS	Least square
LTE	Langzeittherapie (Long-term Extension)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mFAS	Modified Full Analysis Set
MMRM	Gemischtes Modell für wiederholte Messungen
MW	Mittelwert
N	Anzahl
NCI	National Cancer Institute
PNH	Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
PROM	Patient-reported outcome measure
PT	Preferred Term/s
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire Core 30
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SAS	Safety Analysis Set
SD	Standardabweichung (Standard deviation)
SE	Standardfehler (Standard error)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardised MedDRA Queries
SOC	Systemorganklasse
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SVR	Anhaltendes virologisches Ansprechen (sustained virologic response)
TEAE	Treatment emergent adverse event
TP	Behandlungsphase (Treatment period)
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Obergrenze des Normalwertes (Upper limit of normal)
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA
WPAI:ANS	Work Productivity and Activity Impairment: Anemic Symptoms

## Hintergrund

Danicopan 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 Danicopan 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 Danicopan in seiner Sitzung am 27. August 2024 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 30. Mai 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 02. 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

Danicopan (Voydeya®) 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 12 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 [1]:

Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine residuale hämolytische Anämie haben.

Danicopan wird als Filmtablette (50 mg oder 100 mg) oral eingenommen. Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Anfangsdosis 150 mg dreimal täglich, im Abstand von jeweils etwa 8 Stunden ( $\pm$  2 Stunden). Je nach klinischem Ansprechen kann die Dosis nach mindestens 4 Wochen Behandlung auf 200 mg dreimal täglich erhöht werden.

## 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 Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung	Ausschlussgrund
<b>Studien zum Wirkstoff</b>				
Studie ALPHA (ALXN2040-PNH-301) <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 der Studie, auf der die Einschätzungen des pU zum Zusatznutzen basieren.

#### Zur Nutzenbewertung für Danicopan herangezogene Unterlagen

- Dossier des pU zu Danicopan [2]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [12]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie ALPHA (ALXN2040-PNH-301) [3,4,5,6,7]
- Fachinformation zu Danicopan [1]

### 2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie

Die Nutzenbewertung von Danicopan im vorliegenden Anwendungsgebiet (AWG) basiert auf der Zulassungsstudie ALPHA. Die Studie und die Intervention werden in den Tabellen 2–4 charakterisiert.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie ALPHA

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Design und Studienablauf</b>	<p>Internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Danicopan als Zusatztherapie zu einem C5-Inhibitor (Ravulizumab oder Eculizumab) gegenüber Placebo in Kombination mit einem C5-Inhibitor (Ravulizumab oder Eculizumab) bei Patientinnen und Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) und klinisch signifikanter extravasaler Hämolyse (EVH).</p> <p><b>Randomisierung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Stratifizierung nach</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Transfusionsanamnese im Zeitraum von 6 Monaten vor Screening (<math>\leq 2</math> Transfusionen; <math>&gt; 2</math> Transfusionen)</li> <li>○ Hämoglobinwert zum Zeitpunkt des Screenings (<math>&lt; 8,5</math> g/dl; <math>\geq 8,5</math> g/dl)</li> <li>○ Patientinnen und Patienten aus Japan (ja; nein)</li> </ul> </li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Randomisierung im Verhältnis 2:1</u> auf die folgenden Behandlungsgruppen:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Danicopan als Zusatztherapie zu einem C5-Inhibitor (Ravulizumab oder Eculizumab)</li> <li>○ Placebo als Zusatztherapie zu einem C5-Inhibitor (Ravulizumab oder Eculizumab)</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Studienphasen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Screening</u> (Tag -45 bis -1)</li> <li>• <u>Behandlungsphase 1</u> (Treatment Period 1 [TP1])               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 12 Wochen, randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert</li> </ul> </li> <li>• <u>Behandlungsphase 2</u> (Treatment Period 2 [TP2])               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 12 Wochen, einarmig, open label                   <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Danicopan-Arm: Weiterbehandlung wie in TP1</li> <li>▪ Placebo-Arm: Wechsel der Studienbehandlung zu Danicopan + C5-Inhibitor (Ravulizumab oder Eculizumab)</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• <u>Long-term Extension</u> (LTE)               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ LTE1, 12 Monate                   <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ab der LTE konnten die Patientinnen und Patienten, die Eculizumab als C5-Inhibitor erhielten, zu Ravulizumab wechseln</li> </ul> </li> <li>○ LTE2, weitere 12 Monate (optional)</li> </ul> </li> </ul> <p>Die Studie ist abgeschlossen. Da für die LTE keine abschließenden Ergebnisse vorliegen, werden für die vorliegende Nutzenbewertung die Ergebnisse aus der TP1 und ggf. TP2 herangezogen (s. Kapitel 2.4).</p>
<b>Population</b>	<p><b>Wesentliche Einschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnose PNH<sup>1)</sup></li> <li>• Klinisch signifikante EVH, definiert durch:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Anämie (Hämoglobin [Hb] <math>\leq 9,5</math> g/dl) mit absoluter Retikulozytenzahl <math>\geq 120 \times 10^9/l</math></li> </ul> </li> <li>• Behandlung mit einem zugelassenen C5-Inhibitor in stabiler zugelassener Dosis (oder höher) seit mindestens 6 Monaten               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Patientinnen und Patienten, die von Eculizumab auf Ravulizumab umgestellt wurden, mussten vor Tag 1 mindestens die Induktionsdosis und 3 Erhaltungsdosen (während mindestens 24 Wochen) von Ravulizumab erhalten haben.</li> </ul> </li> <li>• Thrombozytenzahl <math>\geq 30.000/\mu l</math> ohne Notwendigkeit der Thrombozytentransfusionen</li> <li>• Absolute Neutrophilenzahl (ANC) <math>\geq 500/\mu l</math></li> <li>• Dokumentierte Impfung gegen Meningokokken-Infektion innerhalb der vergangenen 3 Jahre               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Bei Meningokokken-Impfung &lt; 2 Wochen vor Einnahme der Studienmedikation: Behandlung mit prophylaktischem Antibiotikum bis 2 Wochen nach Erhalt der Impfung</li> </ul> </li> <li>• <math>\geq 18</math> Jahre</li> <li>• Bei bestehender Eisen-, Folsäure- und Vitamin-B12-Supplementierung: Dosis musste mindestens 30 Tage vor Tag 1 stabil sein</li> </ul> <p><b>Wesentliche Ausschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorgeschichte einer größeren Organtransplantation (z. B. Herz, Lunge, Niere, Leber) oder einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT)</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bekannte aplastische Anämie oder andere Knochenmarkinsuffizienz, die eine HSZT oder andere Therapien, einschließlich Antithymozytenglobulin und/oder Immunsuppressiva, erforderte <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ausnahme: die Dosis der Immunsuppressiva war seit mindestens 12 Wochen vor Tag 1 stabil und es wurde erwartet, dass die Dosis bis Woche 24 stabil bleiben sollte</li> </ul> </li> <li>• Behandlung mit einem anderen Prüfpräparat als C5-Inhibitoren (Eculizumab oder Ravulizumab) innerhalb von 30 Tagen oder 5 Halbwertszeiten des Prüfpräparats vor Studienbeginn, je nachdem, welcher Wert größer war</li> <li>• Bekannter oder vermuteter Komplementmangel</li> <li>• Bekannte Blutungsstörungen (z. B. Mangel an Gerinnungsfaktoren, idiopathische thrombozytopenische Purpura, Von-Willebrand-Krankheit usw.) oder andere Erkrankungen, die zu einer Anämie führen, die nicht primär auf PNH zurückzuführen sind</li> <li>• Aktive bakterielle oder virale Infektion, Körpertemperatur &gt; 38 °C bei 2 aufeinanderfolgenden täglichen Messungen, Anzeichen einer anderen Infektion oder einer Erkrankung mit Fieber in der Vorgeschichte innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Verabreichung des Studienmedikaments</li> <li>• Laboranomalien beim Screening, einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ALT &gt; 2 × ULN</li> <li>○ Direktes Bilirubin &gt; 2 × ULN</li> </ul> </li> <li>• Andere klinisch bedeutsame Laboranomalie, die die Patientin / den Patienten nach Ansicht des Prüfpersonals für die Studie ungeeignet machen oder sie/ihn einem unangemessenen Risiko aussetzen würde</li> <li>• Patientinnen, die schwanger waren, stillten oder planten, während der Studie oder innerhalb von 90 Tagen nach Verabreichung des Studienmedikaments schwanger zu werden</li> <li>• Aktuelle Hinweise auf eine biliäre Cholestase</li> <li>• Nachweis einer Hepatitis-B-Infektion, außer bei Patientinnen und Patienten mit dokumentierter erfolgreicher Behandlung und dokumentiertem anhaltenden virologischen Ansprechen (SVR) beim Screening</li> <li>• Nachweis einer Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV-Antikörper positiv) beim Screening</li> <li>• Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) &lt; 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> und/oder Dialysepatient/-patientin</li> </ul>
<b>Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten</b>	<p>Gescreent gesamt: N = 111  Randomisiert/Eingeschlossen: N = 86  Intervention: N = 57  Kontrolle: N = 29</p>
<b>Ort und Zeitraum der Durchführung; Datenschnitte</b>	<p><b>Studienzentren</b>  Die Studie wurde in 80 Zentren in 18 Ländern durchgeführt: Brasilien, Kanada, Deutschland, Niederlande, Tschechien, Frankreich, Griechenland, Israel, Italien, Japan, Südkorea, Malaysia, Polen, Spanien, Taiwan, Thailand, Vereinigtes Königreich, Vereinigte Staaten.</p> <p><b>Studienzeitraum</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erste/r Patient/in, erste Visite: 06. Januar 2021</li> <li>• Letzte/r Patient/in, letzte Visite: März 2024</li> </ul> <p><b>Datenschnitte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1. Datenschnitt (präspezifiziert laut Studienprotokoll):<sup>2)</sup> 28.06.2022</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2. Datenschnitt:<sup>3)</sup> 20.09.2022</li> <li>• 3. Datenschnitt:<sup>4)</sup> 31.03.2023</li> <li>• 4. (finaler) Datenschnitt:<sup>5)</sup> März 2024</li> </ul> <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der 3. Datenschnitt vom 31.03.2023 herangezogen (s. Kapitel 2.4).</p>
<b>Endpunkte gemäß Studienprotokoll</b>	<p><b>Primärer Endpunkt</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des Hb-Wertes zu Woche 12 gegenüber Baseline</li> </ul> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hb-Anstieg zu Woche 12, ohne Transfusion</li> <li>• Vermeidung von Transfusionen bis Woche 12</li> <li>• Veränderungen in der klinischen Symptomatik (FACIT-Fatigue-Skala) zu Woche 12 (gegenüber Baseline)</li> <li>• Absolute Retikulozytenzahl zu Woche 12 (gegenüber Baseline)</li> <li>• Sicherheit und Verträglichkeit</li> </ul> <p><b>Weitere sekundäre Endpunkte / explorative Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Transfundierte Erythrozyteneinheiten und Transfusionsfälle</li> <li>• Vermeidung von Transfusionen bis Woche 24</li> <li>• FACIT-Fatigue-Skala zu Woche 24 (gegenüber Baseline)</li> <li>• Hb-Stabilisierung, -Anstieg und -Normalisierung bis Woche 24</li> <li>• Hb-Anstieg von <math>\geq 2</math> g/dl zu Woche 24, ohne Transfusion</li> <li>• Gesamtbilirubin und direktes Bilirubin</li> <li>• Laktatdehydrogenase (LDH)</li> <li>• Veränderungen in Lebensqualität und klinischer Symptomatik/Morbidität (European Quality of Life Five-Domain Scale 3-Level Scale [EQ-5D-3L]; European Organization for Research and Treatment of Cancer [EORTC] Quality of Life Questionnaire-Core 30 Scale [QLQ-C30]; Work Productivity and Activity Impairment [WPAI:ANS])</li> <li>• Inanspruchnahme von Ressourcen des Gesundheitswesens</li> </ul>

<sup>1</sup> Kriterien für die Diagnose sind nicht aufgeführt.

<sup>2</sup> Prädefinierte Interimsanalyse 1 zur Wirksamkeit, nachdem etwa 75 % der geplanten 84 Studienteilnehmenden (N = 63) das Ende der ersten Behandlungsphase (TP1) gemäß Studienprotokoll erreicht hatten.

<sup>3</sup> Die zweite Interimsanalyse wurde durchgeführt, als die 63 Patientinnen und Patienten, die in Interimsanalyse 1 analysiert wurden, das Ende der zweiten Behandlungsphase (TP2) erreicht hatten. Die EMA hatte zuvor aktualisierte Analysen gefordert.

<sup>4</sup> Die dritte Interimsanalyse wurde durchgeführt, als alle in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten (N = 86) das Ende der TP2 erreicht hatten. Sie wurde ebenfalls aufgrund der Forderung der EMA nach aktualisierten Analysen durchgeführt.

<sup>5</sup> Ein Studienbericht zum 4. Datenschnitt, welcher die finalen Ergebnisse der LTE-Studienphase darstellen soll, liegt noch nicht vor.

Abkürzungen: ANC: Absolute Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophil Count); EMA: European Medicines Agency; EVH: extravasale Hämolyse; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; LDH: Laktatdehydrogenase; LTE: Langzeittherapie (Long-term Extension); PNH: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30 Scale; SVR: Anhaltendes virologisches Ansprechen (sustained virologic response); TP: Behandlungsphase (treatment period); ULN: Obergrenze des Normalwertes (Upper limit of normal); WPAI: Work Productivity and Activity Impairment: Anemic Symptoms.

## Protokolländerungen

Es wurden 6 Änderungen des Originalprotokolls vom 18.11.2019 vorgenommen und 7 länderspezifische Änderungen. 2 der globalen Protokolländerungen wurden nach Einschluss der/des ersten Studienteilnehmenden (06.01.2021) eingeführt.

Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie ALPHA

Amendment	Wesentliche Änderungen
Version 5.0 vom 16.07.2021 (Anzahl der bis dahin eingeschlossenen Personen: k. A.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderungen der Ein- und Ausschluss- und der Abbruchskriterien, um Klarheit zu schaffen über <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Einschluss von Patientinnen und Patienten mit Eisenüberladung und Anomalien der Leberenzyme</li> <li>○ Einschluss von Patientinnen und Patienten, die gleichzeitig Steroide und andere Immunsuppressiva einnehmen.</li> </ul> </li> <li>• Überarbeitung der Vorschriften für die Interimsanalyse <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Gemäß Rückmeldung der FDA wurde das Kriterium für die Durchführung einer Interimsanalyse von „Abschluss der 12-wöchigen TP1 von ungefähr 50 % der randomisierten Personen“ auf „Abschluss der 12-wöchigen TP1 von ungefähr 75 % der randomisierten Personen“ erhöht.</li> <li>○ Es wurde spezifiziert, dass die Durchführung einer Interimsanalyse dem Sponsor überlassen sei. Für den Fall, dass zum Zeitpunkt der geplanten Interimsanalyse der Einschluss von Patientinnen und Patienten in die Studie beendet oder beinahe beendet ist, konnte die Interimsanalyse ausgelassen werden, zugunsten der Analyse der vollständigen Daten der TP1.</li> </ul> </li> <li>• Überarbeitung der für die Sekundäranalysen verwendeten statistischen Methoden <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Anstelle des exakten Tests nach Fisher soll für die Prüfung von Gruppenunterschieden ein Cochran-Mantel-Haenszel-Test verwendet werden, um für die Randomisierungs-Strata zu adjustieren. Diese Änderung wurde auch im SAP vorgenommen.</li> </ul> </li> </ul>
Version 6.0 vom 25.02.2022 (Anzahl der bis dahin eingeschlossenen Personen: k. A.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hinzufügen zusätzlicher sekundärer Studienziele und Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Hb-Anstieg zu Woche 12, ohne Transfusion (Einordnung als „wichtiger“ sekundärer Endpunkt)</li> <li>○ Hb-Anstieg von <math>\geq 2</math> g/dl zu Woche 24, ohne Transfusion (Einordnung als „weiterer“ sekundärer Endpunkt)</li> </ul> </li> <li>• Aktualisierungen der statistischen Abschnitte zur Berücksichtigung dieser Änderungen</li> <li>• Änderungen der Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Transfusionspflicht vor Studienbeginn wurde entfernt. Patientinnen und Patienten mussten lediglich eine klinisch evidente EVH haben, mit oder ohne Transfusionspflicht, definiert als <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anämie (Hb <math>\leq 9,5</math> g/dl) mit absoluter Retikulozytenzahl <math>\geq 120 \times 10^9/l</math></li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>

Abkürzungen: EVH: extravasale Hämolyse; FDA: Food and Drug Administration; Hb: Hämoglobin; k. A.: keine Angabe; SAP: Statistischer Analyseplan; TP: Behandlungsphase (treatment period).

## Charakterisierung der Intervention

Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention in der Studie ALPHA

Danicopan	Placebo
<p><b>Dosierung / Art der Verabreichung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 150 mg oral dreimal tgl.</li> <li>• Dosismodifizierungen in TP1 und TP2: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Erhöhung der Dosis auf max. 200 mg dreimal tgl. in Woche 6, 12 oder 18, wenn <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ nach 4 Wochen kein Anstieg des Hb-Wertes um <math>\geq 2</math> g/dl verglichen mit Baseline-Wert (Tag 1) erreicht wurde, oder die Patientin / der Patient eine Transfusion in den letzten 4 Wochen erhielt (TP1)</li> <li>▪ nach 10 (TP1) bzw. 16 (TP2) Wochen der Hb-Wert sich nicht auf den geschlechtsspezifischen Mittelwert normalisiert hat, oder die Patientin / der Patient in den letzten 4 Wochen eine Transfusion erhielt</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• Dosismodifizierungen in der LTE: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Erhöhung der Dosis auf max. 200 mg dreimal tgl., wenn <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ die Dosis des Studienmedikaments noch nicht auf bis zu 200 mg dreimal tgl. (LTE-Jahr 1/2) erhöht wurde und zusätzliche Wirksamkeit erzielt werden kann.</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• Bei Beendigung der Studienmedikation wird ein Ausschleichen über 6 Tage empfohlen.</li> </ul> <p><b>Regeln zum Abbruch der Studienmedikation</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Auftretende Erkrankung, die nach Einschätzung des Prüfpersonals die Beurteilung des klinischen Status in erheblichem Maße beeinträchtigen würde</li> <li>• Entwicklung einer Leberfunktionstest anomalie bei fehlender Hämolyse nach definierten Kriterien</li> <li>• Entzug des C5-Inhibitors</li> <li>• Anhaltende Toxizität Grad 3–4</li> <li>• Widerruf der Einwilligung</li> <li>• Schwangerschaft oder geplante Schwangerschaft</li> <li>• Fehlende Compliance</li> <li>• Abbruch der Studie auf Wunsch des Sponsors, der Aufsichtsbehörde oder Ethikkommission oder Institutional Review Board (IRB)</li> </ul>	<p><b>Dosierung / Art der Verabreichung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Identische Filmtabletten aus Hilfsstoffen ohne aktiven Wirkstoff und identische Verpackung</li> <li>• Verabreichung und Dosiserhöhung analog zum Danicopan-Arm</li> </ul> <p><b>Wechsel der Studienbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nach 12 Wochen (Ende TP1) erfolgte die Umstellung auf Danicopan gemäß der Intervention im Danicopan-Arm</li> </ul> <p><b>Regeln zum Abbruch der Studienmedikation</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Analog zum Danicopan-Arm</li> </ul>
<b>Hintergrundtherapie</b>	
<p><b>In beiden Studienarmen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• C5-Inhibitor Ravulizumab oder Eculizumab <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ravulizumab: Dosiserhöhung entsprechend des Körpergewichts</li> <li>○ Eculizumab: keine Dosisangabe; keine Dosiserhöhung vorgesehen</li> <li>○ Dosisreduktion bei Ravulizumab und Eculizumab möglich</li> </ul> </li> </ul>	

Danicopan	Placebo
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verpflichtende Meningokokken-Impfung innerhalb von 3 Jahren vor Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Prophylaktische Antibiotikagabe, wenn Meningokokken-Impfung &lt; 2 Wochen vor Interventionsbeginn erhalten</li> </ul> </li> <li>• Ein Wechsel der Hintergrundtherapie war in den ersten 24 Wochen ab Beginn der Interventionsphase (TP1 und TP2) nicht erlaubt. In der LTE konnte ein Wechsel von Eculizumab zu Ravulizumab vorgenommen werden.</li> </ul>	
<b>Erlaubte Begleitmedikation</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Folsäure und/oder Erythropoese-stimulierende Mittel, wenn die Dosis mindestens 30 Tage vor Tag 1 stabil war und bis Woche 24 stabil blieb (ohne Änderung der Menge oder Häufigkeit)</li> <li>• Steroide oder andere Immunsuppressiva waren zulässig, wenn die Dosis mindestens 12 Wochen vor Tag 1 stabil war und bis Woche 24 stabil blieb.</li> <li>• Orale, injizierbare, implantierbare, transdermale oder intravaginale Hormontherapien zur Empfängnisverhütung oder Hormonersatztherapie</li> <li>• Prophylaktische Antibiotika, wenn sie nach lokalen klinischen Praktiken/Leitlinien während der Behandlung mit dem Hintergrund-C5-Inhibitor zulässig waren.</li> </ul>	

Abkürzungen: Hb: Hämoglobin; IRB: Institutional Review Board; LTE: Langzeittherapie (Long-term Extension); TP: Behandlungsphase (Treatment period)

## 2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel wird 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. Ergänzend wurden eigene Recherchen durchgeführt. Alle Endpunkte der eingeschlossenen Studie (siehe Tabelle 2) wurden einer Prüfung unterzogen. Endpunkte, die in der nachfolgenden Tabelle 5 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 ALPHA

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
Gesamtmortalität <sup>1)</sup>	Mortalität	Ja	Ja
Hämoglobinwert-assoziierte Endpunkte	Morbidität	Ja	Nein <sup>2)</sup>
Transfusionsvermeidung		Ja	Ergänzend
Transfusionsbedarf		Ja	Nein
LDH		Ja	Nein
Absolute Retikulozytenzahl		Ja	Nein
Fatigue <ul style="list-style-type: none"> <li>• FACIT-Fatigue</li> </ul>		Ja	Ja
Symptomatik <ul style="list-style-type: none"> <li>• EORTC QLQ-C30 Symptomskalen/Symptome</li> </ul>		Ja	Ja <sup>3)</sup>
Allgemeiner Gesundheitszustand <ul style="list-style-type: none"> <li>• EQ-5D VAS</li> </ul>		Ja	Ja

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
Auswirkungen der PNH-bedingten Anämie auf die Alltagsaktivitäten <ul style="list-style-type: none"> <li>• WPAI:ANS</li> </ul>		Ja	Nein
PNH-spezifische Hospitalisierung <sup>4)</sup>		Ja	Nein
Gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> <li>• EORTC QLQ-C30 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Allgemeiner Gesundheitszustand</li> <li>○ Funktionsskalen</li> </ul> </li> </ul>	Lebensqualität	Ja	Ja
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja

<sup>1</sup> Im Rahmen der Sicherheitserfassung über unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen, erhoben.

<sup>2</sup> Der Endpunkt Hämoglobinwert-assoziierte Endpunkte wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht berücksichtigt. Der primäre Endpunkt „Veränderung des Hämoglobinwertes von Baseline bis Woche 12“ wird aus Transparenzgründen im Anhang abgebildet.

<sup>3</sup> Die Symptomskala Übelkeit/Erbrechen sowie die Symptome Appetitlosigkeit, Obstipation und Diarrhö werden aufgrund unklarer Patientenrelevanz lediglich ergänzend dargestellt.

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

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D: European Quality of Life-Five Domain Scale; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; LDH: Laktatdehydrogenase; PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VAS: Visuelle Analogskala; WPAI:ANS: Work Productivity and Activity Impairment: Anemic Symptoms.

### 2.3.1 Mortalität

#### Gesamtmortalität

Der Endpunkt Gesamtmortalität wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Todesfälle jeglicher Ursache wurden im Rahmen der Sicherheitserfassung bis zum Ende des Follow-up erfasst.

##### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

#### Patientenrelevanz und Validität

Mortalität stellt einen patientenrelevanten Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) dar. Die Erhebung des Endpunkts wird als valide erachtet.

## 2.3.2 Morbidität

### Hämoglobin

Der Endpunkt Hämoglobin (Hb) wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht berücksichtigt. Der primäre Endpunkt „Veränderung des Hb-Wertes von Baseline bis Woche 12“ wird aus Transparenzgründen im Anhang abgebildet.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Der pU legte im Dossier den Endpunkt Hämoglobin zur Beurteilung des Therapieansprechens vor. Blutproben zur Bestimmung des Hb-Wertes wurden zu jeder Studienvisite (s. Tabelle 6) entnommen und durch ein Zentrallabor analysiert. Falls die Ergebnisse der zentralen Labortests nicht rechtzeitig vorlagen, konnten die Proben bei einem außerplanmäßigen Besuch entnommen und durch ein lokales Labor analysiert werden. Darüber hinaus konnten zu jedem Zeitpunkt Laborwerte im Rahmen der Sicherheitsüberwachung bestimmt werden. Ein Laborhandbuch wurde zur Verfügung gestellt.

Da PNH-Erythrozyten während der Probenentnahme, der Auswertung und/oder des Versands anfälliger für Hämolyse sind, musste zudem bei allen Patientinnen und Patienten bei den Visiten zu Woche 12 und Woche 24 eine zusätzliche hämatologische („back-up“) Probe entnommen werden.

3 Auswertungen wurden für Woche 12 (Ende der TP1) dargestellt. Deskriptive Auswertungen liegen ergänzend für die TP2 und die LTE vor.

- Veränderung des Hämoglobinwertes gegenüber Baseline
  - definiert als der Unterschied zwischen dem Hb-Wert zu Baseline – definiert als niedrigster beobachteter Hb-Wert innerhalb des Screenings und Tag 1 der Studie – und den Studienvisiten im Verlauf der Studie. Hb-Werte, die innerhalb von 4 Wochen nach einer Transfusion erhoben wurden, wurden aus der primären Wirksamkeitsanalyse ausgeschlossen. In einer Sensitivitätsanalyse wurden Hb-Werte, welche innerhalb von 4 Wochen nach einer Transfusion erhoben wurden, nicht ausgeschlossen.
- Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem Anstieg des Hämoglobinwertes von  $\geq 2$  g/dl bei gleichzeitigem Fehlen von Transfusionen
  - definiert als Anstieg des Hb-Wertes um  $\geq 2$  g/dl von Baseline bis Woche 12 bzw. Woche 24 und Transfusionsfreiheit während der 12-wöchigen randomisierten TP1 bzw. der TP2. Eine Veränderung des Hb-Wertes von  $\geq 2$  g/dl wurde als klinisch relevant angesehen.
  - Patientinnen und Patienten, die während der Behandlungsphase vorzeitig aus der Studienbehandlung ausgeschieden waren, bei denen der Hb-Wert in Woche 12 bzw. Woche 24 fehlte oder die mindestens eine Transfusion erhalten hatten, wurden als Nonresponder klassifiziert.
- Hämoglobin-Normalisierung
  - definiert als ein Hb-Wert oberhalb der unteren Grenze des normalen Referenzbereichs. Patientinnen und Patienten mit Transfusionen innerhalb von 4 Wochen vor Woche 12 oder Woche 24 galten als nicht Hb-normalisiert, unabhängig von den zu diesen Zeitpunkten tatsächlich beobachteten Werten.

##### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

### Patientenrelevanz

Der Endpunkt stellt einen Laborparameter ohne direkten Symptombefund dar und ist nicht per se patientenrelevant. Hämoglobin ist lediglich ein Parameter, neben weiteren Faktoren, der in der klinischen Praxis zur Beurteilung der Krankheitsaktivität und zur Therapiesteuerung herangezogen wird. Der pU weist auf Untersuchungen zu den Korrelationen des Hämoglobinwertes und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität hin. Diese vorgelegten Untersuchungen [9,10,15] sind jedoch nicht für eine Validierung des Hämoglobinwertes als Surrogat geeignet.

### Validität

Der Endpunkt wurde valide erhoben. Die Validität der primären Auswertung ist durch die Herausnahme von Hb-Werten, welche innerhalb von 4 Wochen nach einer Transfusion bestimmt wurden, aufgrund möglicher Unterschiede in der Anzahl an Transfusionen zwischen den Studienarmen eingeschränkt. Des Weiteren stellt die Transfusion eine Standard-Begleittherapie in diesem Anwendungsgebiet dar. Daher wird die Sensitivitätsanalyse, welche alle Hb-Werte enthält, im Anhang dargestellt.

### **Transfusionsvermeidung und -bedarf**

#### ***Transfusionsvermeidung***

Der Endpunkt Transfusionsvermeidung wird in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt aufgrund der eingeschränkten Validität.

### Operationalisierung

#### *Beschreibung*

Transfusionsvermeidung war in der Studie definiert als der Anteil der Patientinnen und Patienten, der gemäß der im Protokoll spezifizierten Kriterien ab Baseline bis Woche 12 keine Transfusion benötigte. Deskriptiv wurde ergänzend der Anteil der Patientinnen und Patienten, der keine Transfusion benötigte, für die TP2 (Woche 12 bis Woche 24) und die LTE dargestellt. Für den Danicopan-Arm liegt zusätzlich der Anteil der Patientinnen und Patienten, der ab Baseline bis Woche 24 keine Transfusion benötigte, vor.

Patientinnen und Patienten, welche die im Studienprotokoll festgelegten Kriterien für eine Transfusion erfüllten, galten als transfundiert, unabhängig davon, ob eine Transfusion verabreicht wurde.

Bei Erfüllung eines der folgenden Kriterien war laut Studienprotokoll eine Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten (EK) indiziert:

- Hb-Wert von < 7 g/dl, unabhängig vom Vorhandensein klinischer Anzeichen oder Symptome
- Hb-Wert von < 9 g/dl mit Anzeichen oder Symptomen von ausreichendem Schweregrad, um eine Transfusion zu rechtfertigen
  - Als typische Anämie-assoziierte Symptome mit Indikation für eine Transfusion werden im Studienprotokoll aufgeführt: Angina, Veränderungen im mentalen Zustand, Synkope, Benommenheit, Verwirrung, Kurzatmigkeit, Erschöpfung (Fatigue).

Der Hb-Wert wurde zu jeder Studienvisite bestimmt. Die Anämie-assoziierten Symptome wurden ebenfalls im Rahmen der Studienvisiten (s. Tabelle 6) erhoben. Die Transfusionsdaten, einschließlich der Anzahl an transfundierten Erythrozyteneinheiten, des zugehörigen Hämoglobinwertes vor der Transfusion (mit Retikulozytenzahl, falls verfügbar) und der Grund für die Transfusion wurden vom Zeitpunkt des Screenings bis zur Nachbeobachtung erhoben (aus den Aufzeichnungen des Studienzentrums und jedem Ort, an dem die Transfusionen erhalten wurden) und im eCRF dokumentiert. Nach der Transfusion wurde vom Zentrallabor oder einem lokalen Labor bestätigt, dass sich der Hämoglobinwert oberhalb des im Studienprotokoll definierten Schwellenwertes befand.

Patientinnen und Patienten, die vorzeitig aus der Studie ausgeschieden waren oder bei denen während der Behandlungsphase eine Bewertung des Transfusionsgeschehens fehlte, wurden als transfundiert klassifiziert. In einer Sensitivitätsanalyse sollten Patientinnen und Patienten, die die Studienbehandlung aufgrund mangelnder Wirksamkeit abbrachen, als transfundiert klassifiziert werden und für diejenigen, welche aus einem anderen Grund aus der Studie ausschieden, sollten die Daten bis zum Zeitpunkt des Ausscheidens zur Bewertung der Transfusionsvermeidung herangezogen werden. Diese Sensitivitätsanalyse ist nicht in den Studienunterlagen enthalten.

### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

### Patientenrelevanz und Validität

Eine langfristige Vermeidung von Bluttransfusionen wird im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevant betrachtet.

Leitlinien empfehlen die Substitution von EK als unterstützende Therapie bei der hämolytischen PNH [11]. Transfusionen können jedoch mit schwerwiegenden, unerwünschten Transfusionsreaktionen (z. B. akute allergische/anaphylaktische Transfusionsreaktionen, transfusionsassoziierte Volumenüberladung, hämolytische Transfusionsreaktionen und Fehltransfusionen) einhergehen [8]. Zudem besteht das Risiko einer Eisenüberladung. Für Patientinnen und Patienten bedeutet daher eine längerfristige Transfusionsfreiheit, dass sie keine Symptome aufweisen, für deren Behandlung eine Transfusion notwendig wird und dass Transfusionskomplikationen vermieden werden.

Jedoch wurden bei der vorgelegten Operationalisierung der Transfusionsvermeidung Personen als Nonresponder („transfundiert“) 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 ALPHA nach präspezifizierten Kriterien. Die Kriterien entsprechen weitestgehend den Empfehlungen der Querschnittsleitlinie der Bundesärztekammer zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten (2020) [8]. Es kann nicht abschließend beurteilt werden, inwieweit im Versorgungsalltag Transfusionen bei Hb-Werten < 7 g/dl regelhaft ohne Vorhandensein von Symptomen verabreicht werden. Es liegen keine Informationen vor, ob und wie häufig Transfusionen bei Patientinnen und Patienten ohne Vorhandensein einer entsprechenden Symptomatik in der Studie ALPHA verabreicht wurden. Daher ist nicht abschließend bewertbar, ob die studienspezifischen Kriterien für eine Transfusion als angemessen betrachtet werden können.

Patientinnen und Patienten, die vorzeitig aus der Studie ausgeschieden waren (bzw. die Studienbehandlung abbrachen) oder bei denen während der Behandlungsphase eine Bewertung des Transfusionsgeschehens fehlte, wurden in der primären Analyse als „transfundiert“ gewertet. Ein Abbruch der Studienmedikation erfolgte in TP1 bei lediglich 2 (3,5 %) Personen im Danicopan-Arm aufgrund von UE und bei 2 Personen im Placebo-Arm (6,9 %); ein Behandlungsabbruch erfolgte aufgrund von UE, und eine Person zog ihre Einverständniserklärung zurück. Es ist unklar, ob diese Personen zuvor eine Transfusion erhalten hatten; ebenso ist nicht klar, ob diese Personen mit dem Abbruch der Studienmedikation auch frühzeitig aus der Studie ausgeschieden waren (und somit keine weitere Bewertung des Transfusionsgeschehens erfolgte). Aufgrund des geringen Anteils an Behandlungsabbruchern wird dieser Aspekt allerdings nicht als ausschlaggebend angesehen.

Die Sensitivitätsanalyse, bei der lediglich Patientinnen und Patienten, die die Studienbehandlung aufgrund mangelnder Wirksamkeit abbrechen, als transfundiert klassifiziert werden sollten, ist nicht in den Studienunterlagen enthalten.

Es liegen keine Informationen vor, wie häufig eine Bewertung des Transfusionsgeschehens fehlte, daher kann die Validität dieser Auswertung für den Endpunkt Transfusionsfreiheit nicht abschließend bewertet werden.

Unbenommen der Unsicherheit hinsichtlich der Angemessenheit der Transfusionskriterien, Limitationen in der Operationalisierung und der Validität der Auswertung lassen sich aus einer Transfusionsvermeidung nach 12 Wochen gemäß der vergleichenden Erhebung in der TP1 der Studie ALPHA keine unmittelbaren Aussagen zur langfristigen Vermeidung von Bluttransfusionen ableiten. Transfusionsvermeidung nach 12 Wochen wird daher als nicht unmittelbar patientenrelevant eingeschätzt.

Die Transfusionsvermeidung nach 24 Wochen beinhaltet neben den Daten aus der kontrollierten TP1 auch die Daten aus der unkontrollierten, unverblindeten TP2, in welcher alle Patientinnen und Patienten Danicopan erhielten. Da der Endpunkt Transfusionsvermeidung die gesamte Behandlungsphase abdeckt, eine Transfusion in der TP1 demnach für den gesamten Zeitraum als Ereignis zählt, wird zusätzlich für diesen Endpunkt die 24-wöchige Behandlungsphase dargestellt.

Für Transfusionsvermeidung über Woche 24 hinaus, was als Zeitraum für eine langfristige Vermeidung interpretiert werden kann, liegen noch keine abschließenden Daten vor.

### ***Transfundierte Erythrozyteneinheiten und Transfusionsfälle***

Der Endpunkt Transfundierte Erythrozyteneinheiten und Transfusionsfälle wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Die Prüferin / der Prüfer sollte bei Erfüllung der Transfusionskriterien (s. Endpunkt „Transfusionsvermeidung“) die angemessene Anzahl an zu transfundierenden Erythrozyteneinheiten bestimmen. Transfusionsdaten, einschließlich der Anzahl an transfundierten Erythrozyteneinheiten, des zugehörigen Hämoglobinwertes vor der Transfusion (mit Retikulozytenzahl, falls verfügbar) und der Grund für die Transfusion wurden vom Zeitpunkt des Screenings bis zur Nachbeobachtung erhoben (aus den Aufzeichnungen des Studienzentrums und jedem Ort, an dem die Transfusionen erhalten wurden) und im Fallberichtsformular erfasst.

Ausgewertet wurde die Gesamtzahl an Transfusionen sowie der Erythrozyteneinheiten nach Behandlungsgruppe, die in den 12 bzw. 24 Wochen nach Beginn der Studienbehandlung (d. h. TP1 bzw. TP2) und 12 bzw. 24 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung transfundiert wurden. Eine Erythrozyteneinheit war hierbei definiert als das Erythrozyten-Volumen, das ausreichend für eine Erhöhung des Hämoglobinwertes um etwa 1 g/dl war.

##### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

#### Patientenrelevanz

Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist insbesondere patientenrelevant, ob es zu einer dauerhaften und langfristigen Transfusionsvermeidung kommt. Allein die Reduktion der transfundierten Erythrozyteneinheiten und der Transfusionsfälle wird nicht per se als patientenrelevant angesehen.

#### Validität

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

### **Veränderung des LDH-Wertes**

Der Endpunkt Veränderung des Laktatdehydrogenase (LDH)-Wertes wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Der pU legte im Dossier den Endpunkt LDH zusammen mit anderen Laborparametern zur Beurteilung des Therapieansprechens vor. Folgende Auswertungen wurden für die TP1 dargestellt:

- Veränderung des LDH-Wertes gegenüber Baseline, definiert als der Unterschied des LDH-Wertes zu Baseline (definiert als Durchschnitt aller verfügbaren Messwerte vor der ersten Dosis des Studienmedikaments) und Woche 12 der Studie.

Ergänzend wurden Auswertungen zur Veränderung des LDH-Wertes zu Woche 24 und zur LTE deskriptiv dargestellt.

LDH-Werte wurden anhand standardisierter Labormethoden im Rahmen der hämatologischen Untersuchung des Blutes erhoben (s. Tabelle 6). Falls die Ergebnisse der zentralen Labortests nicht rechtzeitig vorlagen, konnten die Proben bei einem außerplanmäßigen Besuch entnommen und durch ein lokales Labor analysiert werden. Darüber hinaus konnten zu jedem Zeitpunkt Laborwerte im Rahmen der Sicherheitsüberwachung bestimmt werden.

##### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

#### Patientenrelevanz

Der Endpunkt stellt einen Laborparameter ohne direkten Symptombefund 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 argumentiert, dass viele erkrankungsspezifischen Symptome und Risiken der PNH direkt aus der Hämolyse resultieren und dadurch entsprechende Manifestationen mit einem erhöhten LDH-Wert korrelieren. Der pU legte keine geeigneten Untersuchungen zur Validierung des LDH-Spiegels als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt vor.

Somit wird abweichend vom pU der Endpunkt nicht als patientenrelevant bewertet und nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

#### Validität

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

### **Absolute Retikulozytenzahl**

Der Endpunkt Absolute Retikulozytenzahl wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Der pU legte im Dossier den Endpunkt Absolute Retikulozytenzahl zusammen mit anderen Laborparametern zur Beurteilung des Therapieansprechens vor. Folgende Auswertungen wurden für die TP1 dargestellt:

- Veränderung der absoluten Retikulozytenzahl, definiert als der Unterschied der absoluten Retikulozytenzahl zu Baseline gegenüber der Woche 12.

Ergänzend wurden Auswertungen zur Veränderung der absoluten Retikulozytenzahl zu Woche 24 und zur LTE deskriptiv dargestellt.

Die absolute Retikulozytenzahl wurde anhand standardisierter Labormethoden im Rahmen der hämatologischen Untersuchung des Blutes erhoben (s. Tabelle 6). Falls die Ergebnisse der zentralen Labortests nicht rechtzeitig vorlagen, konnten die Proben bei einem außerplanmäßigen Besuch entnommen und durch ein lokales Labor analysiert werden. Darüber hinaus konnten zu jedem Zeitpunkt Laborwerte im Rahmen der Sicherheitsüberwachung bestimmt werden.

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

#### 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. Ein Zusammenhang mit patientenrelevanten Endpunkten wird im Dossier nicht diskutiert und es liegen keine geeigneten Untersuchungen zur Validierung der Retikulozytenzahl als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt vor.

Somit wird abweichend vom pU der Endpunkt nicht als patientenrelevant bewertet und nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

#### Validität

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

#### **Fatigue anhand des FACIT-Fatigue**

Der Endpunkt Fatigue in der Operationalisierung mit dem FACIT-Fatigue wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Der Endpunkt Fatigue wurde in der Studie ALPHA anhand des FACIT-Fatigue (Version 4.0) operationalisiert.

Der FACIT-Fatigue ist ein Fatigue-spezifisches Modul des Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT). Der FACIT-Fatigue umfasst 13 Items, mit denen das Ausmaß der Fatigue, deren Auswirkungen auf alltägliche 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.

Alle Fragebögen mit patientenberichteten Endpunkten wurden zu den Studienvisiten (s. Tabelle 6) von den Patientinnen und Patienten vor Gabe der Studienmedikation ausgefüllt.

##### *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

Die Validität des FACIT-Fatigue wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits bewertet und wird im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet als valide eingeschätzt.

### **Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30**

Die Symptome Dyspnoe und Schlaflosigkeit sowie die Symptomskalen Schmerz und Fatigue des EORTC QLQ-C30 werden in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Die Symptomskala Übelkeit/Erbrechen und die Symptome Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö werden für die Kategorie der Morbidität in der Nutzenbewertung aufgrund unklarer Patientenrelevanz und Validität in dem vorliegenden AWG ergänzend dargestellt.

### Operationalisierung

#### *Beschreibung*

Der QLQ-C30 (Quality of Life Questionnaire 30-item Core Module) der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) ist ein generisches Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Symptome bei Patientinnen und Patienten mit onkologischen Erkrankungen. 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 zum allgemeinen 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 die anderen Einzelskalen auf eine Skala von 0 bis 100 Punkten transformiert.

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

Höhere Werte auf den Funktionsskalen und der globalen Gesundheitsstatus-/Lebensqualitätskala bedeuten eine bessere Funktion bzw. Gesundheit/Lebensqualität. Höhere Werte auf den Symptomskalen bzw. den einzelnen Symptomitems bedeuten eine schwerere Symptomatik.

Das Ausfüllen des Fragebogens sollte zu Beginn der Studienvisiten (s. Tabelle 6) erfolgen.

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

### Patientenrelevanz und Validität

Beim EORTC QLQ-C30 handelt es sich um ein validiertes generisches Messinstrument zur Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Symptomatik bei Krebspatientinnen und -Patienten [13]. Es liegt eine Querschnittsstudie mit 29 PNH-Patientinnen und -Patienten aus Großbritannien, USA, Frankreich und Spanien zum QLQ-30 vor, in der die Relevanz der Items des EORTC QLQ-C30 bei PNH untersucht wurde [16]. Basierend auf diesen

Daten wurde geschlussfolgert, dass das Instrument grundsätzlich geeignet ist, um Daten zu Morbidität und Lebensqualität bei PNH-Erkrankten 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 QLQ-C30 bei PNH liefert die Untersuchung von Groth et al. (2017) [14]. 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 des EORTC QLQ-C30 allgemeiner Gesundheitsstatus / Lebensqualität wurde nicht bewertet. In der Studie wurden zudem weitere bei PNH/AA wichtige Lebensqualitätsaspekte identifiziert, die nicht über den EORTC QLQ-C30 erfasst werden (z. B. ständige Angst vor Infektionen, Abhängigkeit von zeitaufwendigen Therapien).

Eine Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) benennt als vordergründige, klassische Charakteristika einer chronischen hämolytischen Anämie die Symptome Schwäche, Fatigue und Belastungsdyspnoe [11]. Darüber hinaus werden abdominale und thorakale Schmerzen sowie Dyspnoe als Frühindikatoren für thromboembolische Ereignisse benannt.

Basierend auf den Ergebnissen dieser Untersuchung werden die Symptomskala Übelkeit/Erbrechen sowie die Symptome Appetitverlust, Obstipation, 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.

### **Allgemeiner Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS**

Der Endpunkt Allgemeiner Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Der selbsteingeschätzte allgemeine Gesundheitszustand wurde über die Visuelle Analogskala des European Quality of Life Five-Domain Scale 3-Level Scale (EQ-5D-3L VAS) zu den Studienvisiten (s. Tabelle 6) jeweils vor Anwendung der Studienmedikation erfasst. Hierbei schätzen die Patientinnen und Patienten ihren aktuellen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 bis 100 ein, wobei 0 für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand steht.

##### *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

Die Validität der EQ-5D VAS wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits bewertet und wird im zugrundeliegenden AWG als valide eingeschätzt. Es besteht eine inhaltliche Überschneidung mit der Skala allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität des EORTC QLQ-C30. Eins der beiden Items der Skala erfragt die subjektive Einschätzung zum allgemeinen Gesundheitszustand in der vergangenen Woche auf einer 7-Punkte-Skala.

### **Auswirkungen der PNH-bedingten Anämie auf die Alltagsaktivitäten anhand des WPAI:ANS**

Der Endpunkt Auswirkungen der PNH-bedingten Anämie auf die Alltagsaktivitäten anhand des WPAI:ANS wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt aufgrund inhaltlicher Überschneidung mit dem FACIT-Fatigue.

### Operationalisierung

#### *Beschreibung*

Der Fragebogen Work Productivity and Activity Impairment (WPAI) ist ein Instrument zur Messung der Beeinträchtigungen sowohl im Arbeitsleben als auch bei alltäglichen Aktivitäten. Der Work Productivity and Activity Impairment: Anemic Symptoms (WPAI:ANS) ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen, der die Auswirkungen der Anämiesymptome auf die Arbeitsfähigkeit der Patientinnen und Patienten und ihre Bewältigung von Alltagsaktivitäten erfasst.

Der WPAI:ANS besteht aus 6 Fragen, die sich auf die Produktivität, die Arbeitsfähigkeit und die Fähigkeit zur Durchführung von Aktivitäten des täglichen Lebens beziehen:

1. Derzeitige Berufstätigkeit (ja/nein)
2. Versäumte Arbeitszeit aufgrund von Anämiesymptomen
3. Versäumte Arbeitszeit aus anderen Gründen
4. Tatsächlich geleistete Arbeitsstunden
5. Stärke der Auswirkung der Anämiesymptome auf die Produktivität bei der Arbeit
6. Stärke der Auswirkung der Anämiesymptome auf normale tägliche Aktivitäten (ausgenommen Berufstätigkeit)

Die Patientinnen und Patienten bewerten dabei jeweils ihre Beeinträchtigungen während der letzten 7 Tage.

Die Fragen 5 und 6 werden von den Patientinnen und Patienten auf einer Skala von 0 (Anämiesymptome hatten keine Auswirkungen auf meine Arbeit bzw. tägliche Aktivität) bis 10 (Anämiesymptome haben mich völlig am Arbeiten bzw. an meinen täglichen Aktivitäten gehindert) bewertet. Die Ergebnisse wurden als prozentuale Verschlechterung angegeben (0 bis 100 %), wobei eine höhere Prozentzahl eine stärkere Verringerung der Produktivität und der täglichen Aktivitäten anzeigt.

Der WPAI:ANS wurden zu den Studienvisiten (s. Tabelle 6) von den Patientinnen und Patienten vor Gabe der Studienmedikation ausgefüllt.

Um die Auswirkungen der PNH-bedingten Anämie auf die Alltagsaktivitäten zu bewerten, wurde vom pU im Modul 4 die Frage 6 zur Bewertung herangezogen.

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

### Patientenrelevanz

Die Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten durch die Erkrankung (Frage 6) adressiert im Gegensatz zu den anderen 5 Items einen patientenrelevanten Aspekt. Dieser wird jedoch bereits über den FACIT-Fatigue abgedeckt, weshalb auf eine Darstellung der Ergebnisse zu Frage 6 in der vorliegenden Nutzenbewertung verzichtet wird.

### **PNH-spezifische Hospitalisierung**

Der Endpunkt PNH-spezifische Hospitalisierung wird in der vorliegenden Operationalisierung als nicht valide angesehen und nicht in der Nutzenbewertung dargestellt.

### Operationalisierung

#### *Beschreibung*

Der Endpunkt PNH-spezifische Hospitalisierung wurde anhand des Fragebogens zur Inanspruchnahme von Gesundheitsressourcen (HRU, Healthcare Resource Utilization) erhoben. Laut Studienprotokoll sollten die Prüferinnen und Prüfer oder andere beauftragte Personen für jede Studienteilnehmerin und jeden Studienteilnehmer jeweils am Ende der TP1 und TP2 sowie zu weiteren Visiten in der LTE (s. Tabelle 6) folgende Parameter dokumentieren, jeweils innerhalb der letzten 4 Wochen:

1. Wie oft haben Sie einen medizinischen Leistungserbringer für die Behandlung der PNH aufgesucht?
2. Wie oft wurden Sie in eine Notaufnahme zur Behandlung der PNH eingeliefert?
3. Wie oft wurden Sie in ein Krankenhaus zur Behandlung der PNH aufgenommen?
4. Wie oft war der Urin dunkel gefärbt?
5. Wie oft blieben Sie der Arbeit aufgrund von Symptomen der PNH fern?

Nach Darstellung in der elektronischen Case Report Form (eCRF) ist der Fragebogen gemäß den Angaben der Patientinnen und Patienten auszufüllen und bezieht sich auf den Bezugszeitraum des letzten Monats.

Zur Beurteilung der Hospitalisierung aufgrund der PNH wurden vom pU für das Dossier die Fragen 2 und 3 zu Woche 12 (Ende der randomisierten Phase TP1) separat ausgewertet.

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Die Erhebung der Hospitalisierung für ausschließlich 4 Wochen innerhalb der 12-wöchigen TP1 wird als zu kurz angesehen.

### Patientenrelevanz und Validität

Der pU legt keine Nachweise zur Validität des Fragebogens zur Inanspruchnahme von Gesundheitsressourcen oder der beiden einzelnen Fragen 2 und 3 vor. Bei Frage 2 wird nicht differenziert zwischen ambulanten Besuchen in der Notaufnahme und solchen, die eine Hospitalisierung nach sich ziehen. Die Frage stellt demnach keine valide Erfassung des Endpunkts PNH-spezifische Hospitalisierung dar.

Frage 3 erfasst eine Hospitalisierung aufgrund der PNH, welche als eine Annäherung an die Krankheitsschwere angesehen werden kann. Es ist allerdings unklar, inwieweit die befragten Patientinnen und Patienten eine Hospitalisierung ursächlich ihrer PNH zuschreiben können. Diesbezüglich weist der Fragebogen, welcher den Studienunterlagen zu entnehmen ist, keine weiterführenden Erklärungen und Instruktionen auf.

Es liegt keine Begründung vor, inwieweit die berichteten PNH-spezifischen Hospitalisierungen in der Studie auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Regionale Unterschiede wurden nicht diskutiert.

Darüber hinaus wird nur der Zeitraum der letzten 4 Wochen vor Woche 12 erfasst. Daher wird die Erhebung der PNH-spezifischen Hospitalisierung in der vorliegenden Operationalisierung

nicht als valide eingeschätzt, die Hospitalisierungen über den gesamten Studienraum abzubilden. Der Endpunkt wird somit nicht dargestellt.

### 2.3.3 Lebensqualität

#### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30**

Die Funktionsskalen und die globale Skala allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität wurden in vorherigen Verfahren bereits als patientenrelevant eingeschätzt und werden für die Kategorie der Lebensqualität in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

(Beschreibung der Operationalisierung und Validität siehe Kapitel 2.3.2)

### 2.3.4 Sicherheit

#### **Unerwünschte Ereignisse**

Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Unerwünschte Ereignisse (UE) waren definiert als jedes unerwünschte medizinische Ereignis im Zusammenhang mit der Anwendung eines Arzneimittels bei Patientinnen und Patienten, unabhängig davon, ob es als arzneimittelbezogen angesehen wird oder nicht, zum Beispiel (keine abschließende Aufzählung):

- 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
- Jede neue Erkrankung oder Verschlimmerung einer bestehenden Erkrankung
- Wiederauftreten eines intermittierenden medizinischen Zustands (z. B. Kopfschmerz), welcher nicht zu Baseline bestand
- Anormaler, klinisch signifikanter Laborbefund oder anderer klinischer Test
- Überdosierung der Studienmedikation oder einer Begleitmedikation, unabhängig davon, ob diese Überdosierung mit klinischen Anzeichen oder Symptomen einherging

Nicht als UE betrachtet wurden

- Medizinische oder operative Prozeduren (z. B. Operation, Endoskopie, Transfusion)
- Bereits bestehende Erkrankung, Zustände oder Laborbefunde, welche sich nicht verschlimmern
- Hospitalisierung für elektive Operationen

Klinisch signifikante Veränderungen in objektiven Parametern (z. B. Laborbefunde, EKG, körperliche Untersuchungen) sollten als UE betrachtet werden, wenn sie folgende Kriterien erfüllten:

- Begleitet von Symptomen
- Erfordern medizinische/operative Interventionen
- Führen zu Abbruch der Studie oder Veränderung in der Dosierung der Studienmedikation, signifikanten Anpassungen der Begleitmedikation oder anderer Therapie
- Führen zu einem anderen Outcome in der Definition der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (s. u.)
- Werden von der Prüferin oder dem Prüfer als bedeutsam eingeschätzt.

UE wurden ab Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis zum Abschluss der letzten Studienvsiste erfasst. UE konnten entweder spontan berichtet werden oder wurden durch das

Prüfpersonal bei der Befragung und Untersuchung der Patientinnen und Patienten im Rahmen der ambulanten und der Klinikvisiten erfasst.

Ausgewertet wurden alle unter der Behandlung auftretenden UE (Treatment emergent adverse events, TEAE), definiert als UE, die während der Behandlung auftraten, nachdem sie vor der Behandlung nicht aufgetreten waren oder sich im Vergleich zum Zustand vor der Behandlung verschlechtert hatten, ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis Danicopan und bis zu 30 Tage nach Abbruch der Danicopan-Behandlung.

Die Kodierung der UE erfolgte gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 25.1 nach Systemorganklasse und Preferred Term.

Die Einstufung des Schweregrads erfolgte anhand der National Cancer Institute (NCI)-Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0.

**Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)** waren definiert als Ereignisse, die mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllten:

- Führt zum Tode
- Lebensbedrohlich
- Erfordert einen Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthaltes
- Führt zu andauernder oder signifikanter Behinderung/Unfähigkeit
- Zieht eine kongenitale Anomalie bzw. einen Geburtsfehler nach sich
- Ist ein medizinisch bedeutsames Ereignis oder eine Reaktion.

Ein bereits im Voraus geplanter Krankenhausaufenthalt, eine protokollspezifische Krankenhausaufnahme, Entlastungspflege, Aufnahme zur Behandlung einer (zum Zeitpunkt des Screenings bekannten) Vorerkrankung, die nicht mit dem Auftreten eines neuen UE oder der Verschlimmerung der Vorerkrankung verbunden war, oder ambulante Verfahren wurden nicht als SUE erfasst.

Folgende **unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)** wurden im Studienprotokoll für eine gesonderte Auswertung prädefiniert:

- Meningokokken-Infektionen
- Erhöhung der Leberenzyme
  - MedDRA PT, welche den folgenden SMQ zugeordnet werden:
    - SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber – Nur schwere Ereignisse [20000007]
    - SMQ Leberbedingte Untersuchungen, Zeichen und Symptome [20000008]

Angaben zu erkrankungsbezogenen Anzeichen und Symptomen werden nicht gemacht. Die Auswertung der UE erfolgte getrennt nach Studienperiode.

### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

### Patientenrelevanz und Validität

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen. Die Patientenrelevanz von Laborparametern ist unklar.

Die Erhebung der UE wird als valide bewertet.

Der pU legt keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Es ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit in die UE-Erfassung eingingen.

### 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 ALPHA*

Endpunkt Studienvisite zu Woche	Gesamt- mortalität	Hämoglobin <sup>1)</sup>	Transfusions- vermeidung	PROM <sup>2)</sup>	UE
Screening (Tag -45 bis -1)		X	X		X
TP1					
Tag 1	X	X	X	X	X
Woche 1	X	X			
2	X	X	X	X	X
3	X	X			
4	X	X	X	X	X
6	X	X			
7 <sup>3)</sup>	X	X			
8	X	X	X	X	X
10	X	X			
12	X	X	X	X	X
TP2					
Woche 13	X	X			
14	X	X	X	X	X
15	X	X			
16	X	X	X	X	X
18	X	X			
19 <sup>3)</sup>	X	X			
20	X	X	X	X	X
22	X	X			
24/ET	X	X	X	X	X
LTE1					
Woche 28	X	X			
32	X	X	X	X	X
36	X	X			
40	X	X	X	X	X
44	X	X			
48	X	X	X	X	X
52	X	X			
56	X	X	X	X	X
60	X	X			
64	X	X	X	X	X
68	X	X			
72/ET	X	X	X	X	X
LTE2					
Woche 80	X	X			
88	X	X	X	X	X
96	X	X			
104	X	X	X	X	X
112	X	X			
120/ET	X	X	X	X	X
Taper <sup>4)</sup>	X				X
FU <sup>5)</sup>	X		X		X

<sup>1</sup> Blutproben wurden zu allen Studienvisiten entnommen und Hämoglobinwerte analysiert. Während der Screening-Periode sollte eine Hämoglobinwert-Bestimmung nicht früher als 4 Wochen nach einer Transfusion erfolgen. Eine Back-up-Blutprobe sollte zu Woche 12 und 24 entnommen werden. Der Endpunkt wird ergänzend dargestellt.

<sup>2</sup> PROM: FACIT-Fatigue, EORTC QLQ-C30; EQ-5D VAS.

<sup>3</sup> Diese Visite wurde nur für Patientinnen und Patienten, deren Dosis in der Woche zuvor erhöht wurde, durchgeführt und beinhaltete eine Blutentnahme zur Sicherheitsüberwachung der Laborparameter. Die Visite konnte optional in der Klinik oder als Besuchsvisite erfolgen.

<sup>4</sup> Patientinnen und Patienten, welche die Studienmedikation absetzen, sollten eine Taper-Periode durchlaufen mit einer Visite an Tag 3 und Tag 6 der Taper-Periode. Die Taper-Visiten konnten im häuslichen Umfeld oder telefonisch erfolgen; bei frühzeitiger Beendigung der Studienteilnahme (vor Ende der LTE1) sollten alle Patientinnen und Patienten eine Abschlussvisite nach 24 Wochen erhalten.

<sup>5</sup> Klinikvisite 30 (+ 7) Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation.

Abkürzungen: ET: Behandlungsende (End of treatment); FU: Follow-up; LTE: Langzeittherapie (Long-term Extension); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D: European Quality of Life-Five Domain Scale; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; PROM: Patient-reported outcome measures; TP: Behandlungsphase (treatment period); UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala.

## 2.4 Statistische Methoden

### Analysepopulationen

#### Präspezifiziert:

- **FAS-Population** (im SAP geplante primäre Population für alle Wirksamkeitsanalysen): Alle randomisierten Patientinnen und Patienten. Die Daten wurden nach ITT-Prinzip nach den Behandlungsgruppen ausgewertet, denen die Patientinnen und Patienten nach dem Zufallsprinzip zugewiesen wurden.
- **Safety Analysis Set (SAS, im Folgenden: Sicherheitspopulation):** Alle Patientinnen und Patienten, die in die Studie randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Danicopan oder Placebo jeweils in Kombination mit einem C5-Inhibitor (Eculizumab oder Ravulizumab)) in TP1 erhalten haben. Die Sicherheitspopulation wurde für die Sicherheitsanalysen verwendet und basiert auf der Behandlung, die die Patientinnen und Patienten tatsächlich erhalten haben.
  - In der TP2 wechselten Patientinnen und Patienten aus dem Placebo-Arm, die in der randomisierten TP1 die Behandlung mit Placebo + Ravulizumab bzw. Eculizumab erhalten hatten, zu Danicopan + Ravulizumab bzw. Eculizumab. Für die Sicherheitsanalysen der TP2 und der LTE wurden diese Patientinnen und Patienten als Therapiewechler getrennt von den Patientinnen und Patienten ausgewertet, die in TP1 ursprünglich zur Behandlung mit Danicopan randomisiert worden waren.

#### Nicht präspezifiziert (Post-hoc-Anpassung im SAP-Addendum vom 11. März 2024 nach Interimsanalyse):

- **Modified Full Analysis Set (mFAS):** Post-hoc definierte Primärpopulation für die Analysen zur klinischen Wirksamkeit im Dossier und Clinical Study Report (CSR). Umfasst alle Patientinnen und Patienten, die in die Studie randomisiert wurden abzüglich von 3 Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm, deren 12-wöchige erste Behandlungsphase (TP1) aufgrund eines vorzeitigen Wechsels von Placebo zu Danicopan nach einer positiven Interimsanalyse und einer Empfehlung des Data Monitoring Committee (DMC) verkürzt wurde (s. u. Beschreibung der Datenschnitte und Interimsanalysen). Die Analysen der Endpunkte zur Mortalität, Morbidität und

gesundheitsbezogenen Lebensqualität für den dritten Datenschnitt erfolgten ausschließlich innerhalb des mFAS nach den zugewiesenen Behandlungsarmen ausgewertet.

#### Bewertung:

Alle Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer hatten mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten, und es sind keine Abweichungen von der randomisierten Zuteilung der Studienarme berichtet. Daher entspricht die Sicherheitspopulation der ITT-Analysepopulation.

Das mFAS entspricht nicht der vollständigen ITT-Population, da 3 Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm, deren 12-wöchige erste Behandlungsphase (TP1) aufgrund eines vorzeitigen Wechsels von Placebo zu Danicopan nach einer positiven Interimsanalyse und einer Empfehlung des DMC verkürzt wurde, von der Analyse ausgeschlossen wurden. Angaben zu den Ergebnissen der Wirksamkeitsendpunkte für die ITT-Population wurden von der EMA im Rahmen des Zulassungsverfahrens angefordert und sind für die Endpunkte Veränderung des Hämoglobinwertes zu Woche 12, Transfusionsvermeidung zu Woche 12 und Veränderung im FACIT-Fatigue-Score zu Woche 12 im EPAR abgebildet. Innerhalb des Dossiers für die Nutzenbewertung wurden keine Ergebnisse zur ITT-Population (abgesehen vom EPAR bzw. der Fachinformation) vorgelegt. Dies wird als nicht adäquat angesehen, da die ITT-Population die Analysepopulation von Interesse für die Nutzenbewertung darstellt. Da die Abweichungen zwischen mFAS und ITT jedoch auf 3 Personen beschränkt sind, deren Ausschluss durch die Interimsanalyse und nicht aus informativen Gründen basierend auf Charakteristika der Personen gesteuert wurde und somit keine systematische Selektion erfolgte, werden in der vorliegenden Nutzenbewertung trotz der Limitationen die Daten zur mFAS abgebildet. Unsicherheiten bzw. Verzerrungspotential aufgrund fehlender Daten sind trotzdem zu beachten (s. auch Bewertung des Verzerrungspotentials, Tabelle 7 und Tabelle 8).

#### **Datenschnitte**

##### Präspezifiziert:

Eine präspezifizierte Interimsanalyse (IA1; 1. Datenschnitt vom 28.06.2022) wurde durchgeführt, als 75 % der Patientinnen und Patienten (N = 63) das Ende der Placebo-kontrollierten Behandlungsphase (TP1; 12 Wochen) erreichten. Dies entspricht dem Studienprotokoll. Die Ergebnisse zu den primären und wichtigen sekundären Endpunkten zu Woche 12 wurden durch das DMC im September 2022 analysiert und führten auf Basis der positiven Ergebnisse gemäß der DMC-Empfehlung zur Entscheidung, die randomisiert kontrollierte Studienphase (TP1) zu beenden und die Studie zu entblenden. Dies erfolgte nach präspezifiziertem Plan hinsichtlich der Interimsanalyse.

##### Nicht präspezifiziert, auf Veranlassung der Zulassungsbehörde durchgeführt

Die IA1 wurde wiederholt (IA2; 2. Datenschnitt vom 20.09.2022), als dieselben 63 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer des Modified Full Analysis Set (mFAS) das Ende der Behandlungsphase 2 (TP2; 24 Wochen) erreichten (entweder abgeschlossen oder abgebrochen), um eine kumulative und umfassende Bewertung aller Endpunkte zu Woche 24 zu erhalten. Darüber hinaus wurde für alle 86 randomisierten Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer die Sicherheit ausgewertet.

Eine weitere Interimsanalyse wurde durchgeführt (IA3; 3. Datenschnitt vom 31.03.2023), als alle teilnehmenden Personen das Ende der TP2 erreicht hatten.

Ein Studienbericht zum 4. Datenschnitt, welcher die finalen Ergebnisse der LTE-Studienphase darstellen soll, liegt noch nicht vor.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Auswertungen zum 3. Datenschnitt vom 31.03.2023 herangezogen. Dieser Datenschnitt war nicht präspezifiziert, wurde aber auf Veranlassung der Zulassungsbehörden durchgeführt und ist der erste Datenschnitt, welcher vollständige Daten aller randomisierten Patientinnen und Patienten bis zum Ende der TP2 enthält (12 Wochen randomisierte Behandlungsphase und 12 Woche offene Behandlungsphase).

### **Für die Nutzenbewertung berücksichtigte Studienperioden**

Für die 4 Studienperioden der Studie ALPHA (TP1, TP2, LTE1 und LTE2) liegen separate Auswertungen zu den Endpunkten vor.

Für die TP1 liegen (randomisiert)-kontrollierte Daten vor, für TP2, nachdem alle zu Placebo randomisierten Patientinnen und Patienten auf Danicopan umgestellt wurden, unkontrollierte Daten.

Vergleichende Analysen werden für alle Endpunkte für die randomisiert-kontrollierte Phase TP1 (bis Woche 12) dargestellt. Für die Endpunkte Gesamtmortalität und Transfusionsvermeidung werden zusätzlich vergleichende Effektschätzer (sofern vorliegend) bis Woche 24 herangezogen. Dabei werden nur Auswertungen berücksichtigt, bei denen die Studienteilnehmenden gemäß ihrer ursprünglichen Randomisierung berücksichtigt wurden (nach ITT oder mFAS).

Für die LTE1 und LTE2 liegen noch keine abschließenden Daten vor.

### **Präspezifizierte Subgruppenanalysen**

#### Präspezifiziert entsprechend der Prädefinition im SAP

Die folgenden für die Nutzenbewertung relevanten Subgruppenanalysen waren für den primären Endpunkt und die wichtigsten sekundären Endpunkte (s. Tabelle 2) präspezifiziert:

- Alter (< 65 Jahre; ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (weiblich; männlich)
- Geographische Region (Europa; restliche Welt)
- Transfusionsanamnese im Zeitraum von 6 Monaten vor Screening (≤ 2 Transfusionen; > 2 Transfusionen; Stratifizierungsfaktor)
- Hb-Wert zum Zeitpunkt des Screenings (< 8,5 g/dl; ≥ 8,5 g/dl; Stratifizierungsfaktor)
- Ethnizität (asiatisch; weiß; sonstige; unbekannt)
- Patientinnen und Patienten aus Japan (ja; nein; Stratifizierungsfaktor)

Zur Bewertung von Zentrums- und Ländereffekten wurde die Subgruppe „geographische Region“ verwendet und aufgrund der geringen Fallzahlen in den prädefinierten Trennpunkten (Nordamerika, Lateinamerika, Europa, Asien) für das Dossier eine auf den deutschen Versorgungskontext übertragbare Einteilung festgelegt (Europa; restliche Welt).

#### Post-hoc-Auswertungen

Für alle weiteren sekundären Endpunkte wurden Post-hoc-Analysen gemäß den präspezifizierten Subgruppen durchgeführt, mit Ausnahme der Faktoren Ethnizität und Patientinnen und Patienten aus Japan.

### **Präspezifizierung geplanter und durchgeführter Analysen**

Die geplanten Analysen, welche in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt werden, wurden gemäß SAP durchgeführt, mit folgenden Ausnahmen:

Für die patientenberichteten Endpunkte FACIT-Fatigue und EORTC QLQ-C30 waren im SAP zusätzlich zu den Auswertungen als kontinuierlich skalierte Variable mittels gemischten Modells für wiederholte Messungen (MMRM) jeweils Responder-Analysen präspezifiziert. Ergebnisse zu diesen Responder-Analysen finden sich im Studienbericht für den 3. Datenschnitt nicht.

#### Responderanalyse FACIT-Fatigue

- Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des FACIT-Fatigue-Scores um  $\geq 3$  Punkte und Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des FACIT-Fatigue-Scores um  $\geq 5$  Punkte während der TP1 (Tag 1 bis Woche 12).

Responderanalyse EORTC QLQ-C30 (nur für die Subskalen Globaler Gesundheitszustand / Lebensqualität, körperliche Funktion sowie Fatigue)

- Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung der EORTC QLQ-C30-Skalen-Scores um  $\geq 10$  Punkte während der TP1 (Tag 1 bis Woche 12).

Unbenommen der fehlenden Darstellung der Ergebnisse zu diesen Analysen entsprechen die Responder-Kriterien für den FACIT-Fatigue (mögliche Werte von 0–52) nicht der Response-Schwelle von 15 % der Skalenspannweite. Für beide Instrumente sollten gemäß SAP nur Verbesserungen, nicht aber auch mögliche Verschlechterungen abgebildet werden, beim EORTC QLQ-C30 nur für einzelne Subskalen.

Für die Nutzenbewertung werden daher die MMRM-Analysen herangezogen. Die vorgelegten MMRM-Analysen entsprechen präspezifizierten Analysen im Studienbericht. Post-hoc wurden für das Dossier Hedges g zur Einschätzung der klinischen Relevanz der beobachteten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vorgelegt.

### **Fehlende Werte und Daten-Imputation**

Imputationen von fehlenden Werten wurden nicht durchgeführt.

Der Umgang mit fehlenden Werten bei den Endpunkten Hämoglobin, Transfusionsvermeidung und EORTC QLQ-C30 wurde bei der Beschreibung der Operationalisierung in Kapitel 2.3.2 adressiert.

## 2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Tabelle 7: Verzerrungspotential der Studie ALPHA

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
ALPHA	Ja	Ja	Unklar <sup>1)</sup>	Unklar <sup>1), 2)</sup>	Nein	Unklar <sup>3)</sup>	Unklar

<sup>1)</sup> Es ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten aus dem Danicopan-Studienarm zum Zeitpunkt der Entblindung das Ende der TP1 noch nicht erreicht hatten. Es ist nicht auszuschließen, dass Erhebungen von einem Teil der Patientinnen und Patienten gegen Ende der TP1 unverblindet erfolgten.

<sup>2)</sup> Möglicherweise erfolgte eine ungewollte Entblindung des Studienpersonals, da dem behandelnden Studienpersonal die Hämoglobinwerte der Patientinnen und Patienten bekannt waren und diese durch Danicopan erhöht waren.

<sup>3)</sup> Anstelle der ITT-Population wurde für die Wirksamkeitsendpunkte die mFAS-Population analysiert. In der mFAS-Population sind 3 Personen aus dem Placebo-Arm ausgeschlossen, welche bei der Entscheidung des DMC, die RCT-Phase zu beenden und die Studie zu entblinden, vor Ende der TP1 auf Danicopan umgestellt wurden. Der Placebo-Arm enthält somit nur 89,7 % der ursprünglich randomisierten Patientinnen und Patienten für diese Analysen. Der Ausschluss erfolgte unabhängig von den Charakteristika der 3 Personen, dennoch ist bei einem Anteil von > 10 % ausgeschlossener Personen aus einem Arm eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse nicht auszuschließen. Dies wird beim Verzerrungspotential der jeweiligen Endpunkte berücksichtigt. Die Analysen der Sicherheitsendpunkte basieren auf der Sicherheitspopulation, welche der ITT entspricht.

Abkürzungen: DMC: Data Monitoring Committee; ITT: Intention-to-treat; mFAS: modified Full Analysis Set; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TP: Behandlungsphase (treatment period).

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als „unklar“ eingeschätzt. Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte wird in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie ALPHA (Woche 12)

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Gesamtmortalität	Ja <sup>1), 2)</sup>	Ja <sup>3)</sup>	Nein	Nein	Niedrig
Transfusionsvermeidung	Unklar <sup>1), 2)</sup>	Nein <sup>4), 5)</sup>	Nein	Nein	Hoch
Fatigue anhand des FACIT-Fatigue	Unklar <sup>1)</sup>	Nein <sup>4)</sup>	Nein	Nein	Hoch
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30	Unklar <sup>1)</sup>	Nein <sup>4), 6)</sup>	Nein <sup>7)</sup>	Nein	Hoch

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Allgemeiner Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS	Unklar <sup>1)</sup>	Nein <sup>4), 6)</sup>	Nein	Nein	Hoch
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30	Unklar <sup>1)</sup>	Nein <sup>4), 6)</sup>	Nein	Nein <sup>8)</sup>	Hoch
Unerwünschte Ereignisse	Unklar <sup>1), 2)</sup>	Ja <sup>3)</sup>	Nein	Ja <sup>9), 10)</sup>	Hoch

<sup>1</sup> Es ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten aus dem Danicopan-Studienarm zum Zeitpunkt der Entblindung das Ende der TP1 noch nicht erreicht hatten. Es ist nicht auszuschließen, dass Erhebungen von einem Teil der Patientinnen und Patienten gegen Ende der TP1 unverblindet erfolgten. Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ ergibt sich daraus jedoch kein erhöhtes Verzerrungspotential.

<sup>2</sup> Möglicherweise erfolgte eine ungewollte Entblindung des Studienpersonals, da dem behandelnden Studienpersonal die Hämoglobinwerte der Patientinnen und Patienten bekannt waren. Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ ergibt sich daraus jedoch kein erhöhtes Verzerrungspotential.

<sup>3</sup> Für die Sicherheitspopulation berichtet, diese entspricht der ITT-Population.

<sup>4</sup> Anstelle der ITT-Population wurde die mFAS-Population analysiert. In der mFAS-Population sind 3 Personen aus dem Placebo-Arm ausgeschlossen, welche bei der Entscheidung des DMC, die RCT-Phase zu beenden und die Studie zu entblinden, vor Ende der TP1 auf Danicopan umgestellt wurden. Der Placebo-Arm enthält somit nur 89,7 % der ursprünglich randomisierten Patientinnen und Patienten für diese Analysen. Der Ausschluss erfolgte unabhängig von den Charakteristika der 3 Personen, dennoch ist bei einem Anteil von > 10 % ausgeschlossener Personen aus einem Arm eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse nicht auszuschließen.

<sup>5</sup> Trotz hohem Verzerrungspotential ist die Ergebnissicherheit aufgrund der Größe des Effekts (s. Tabelle 13) nicht eingeschränkt.

<sup>6</sup> Innerhalb der mFAS Unterschied > 5 % im Anteil der für die Analyse des Effektschätzers berücksichtigten Patientinnen und Patienten zwischen den Studienarmen (100 % im Danicopan-Arm vs. 92,3 % im Placebo-Arm).

<sup>7</sup> Für die Symptomskala Fatigue waren deskriptive Responder-Analysen präspezifiziert, welche im Dossier für den 3. Datenschnitt nicht dargestellt wurden. Dennoch wird nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen.

<sup>8</sup> Für die Subskalen Globaler Gesundheitszustand / Lebensqualität und körperliche Funktion waren deskriptive Responder-Analysen präspezifiziert, welche im Dossier für den 3. Datenschnitt nicht dargestellt wurden. Dennoch wird nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen.

<sup>9</sup> Relative Risiken wurden post-hoc für das Dossier berechnet. Es ist nicht berichtet, ob die Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung in den Auswertungen berücksichtigt wurden. Dennoch wird bei den Gesamtraten diesbezüglich nicht von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen.

<sup>10</sup> 3 Personen aus dem Placebo-Arm wurden bei der Entscheidung des DMC, die RCT-Phase zu beenden und die Studie zu entblinden, vor Ende der TP1 auf Danicopan umgestellt. Es ist unklar, wie viele unerwünschte Ereignisse bei diesen Personen nach Crossover auftraten und ob diese in die Auswertungen eingeschlossen wurden. Bei einem Crossover-Anteil von > 10 % der Population in einem Studienarm ist eine Verzerrung der Ergebnisse nicht auszuschließen.

Abkürzungen: DMC: Data Monitoring Committee; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D: European Quality of Life-Five Domain Scale; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; ITT: Intention-to-treat; mFAS: modified Full Analysis Set; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TP: Behandlungsphase; VAS: Visuelle Analogskala.

### 3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie

#### 3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

Tabelle 9: Allgemeine Angaben; Studie ALPHA (Sicherheitspopulation<sup>1</sup>), Datenschnitt vom 31.03.2023

Studie ALPHA	Danicopan N = 57	Placebo N = 29
<b>TP1 (RCT-Phase, Woche 1–12)</b>		
ITT-Population, n	57	29
mFAS, n (%) <sup>2</sup>	57 (100)	26 (89,7)
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%)	2 (3,5)	2 (6,9)
Aufgrund von:		
UE	2 (3,5)	1 (3,4)
Entzug der Einverständniserklärung		1 (3,4)
Abbruch der Studienteilnahme während TP1, n (%) <sup>3</sup>	k. A.	k. A.
Mediane Behandlungsdauer in Wochen (min; max)	12 (6,3; 12,6)	12 (5; 12,3)
Mediane Beobachtungsdauer in Wochen (min; max)	k. A.	k. A.
<b>TP2 (offene, einarmige Behandlungsphase, Woche 12–24)</b>		
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%)	1 (1,8)	1 (3,4)
Aufgrund von:		
UE	1 (1,8)	1 (3,4)
Abbruch der Studienteilnahme während TP2, n (%) <sup>3</sup>	k. A.	k. A.
Mediane Behandlungsdauer in Wochen (min; max)	12 (2,1; 13,4)	12 (10,1; 12,1)
Mediane Beobachtungsdauer in Wochen (min; max)	k. A.	k. A.

<sup>1</sup> Definition, siehe Kapitel 2.4. Da alle randomisierten Patientinnen und Patienten mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und entsprechend ihrer Randomisierung mit Danicopan oder Placebo analysiert wurden, entspricht die Sicherheitspopulation der ITT.

<sup>2</sup> Definition, siehe Kapitel 2.4.

<sup>3</sup> Bei frühzeitiger Beendigung der Studienteilnahme (vor Ende der LTE1) sollten alle Patientinnen und Patienten eine Abschlussvisite zu 24 Wochen erhalten.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; mFAS: modified Full Analysis Set; ITT: Intention-to-treat; LTE: Langzeittherapie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TP: Behandlungsphase; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 10 stellt die Baseline-Charakteristika der Sicherheitspopulation dar (entspricht der ITT). Angaben zu den Baseline-Charakteristika für den Placebo-Arm für die mFAS (Analysepopulation für die Wirksamkeits-Endpunkte, bei der 3 Patientinnen und Patienten aus dem Placebo-Arm ausgeschlossen wurden) liegen nicht vor.

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation; Studie ALPHA (Sicherheitspopulation<sup>1</sup>), Datenschnitt vom 31.03.2023

Studie ALPHA	Danicopan/Danicopan N = 57	Placebo/Danicopan N = 29
<b>Demographische Charakteristika</b>		
Geschlecht, n (%)		
Männlich	23 (40,4)	9 (31,0)
Weiblich	34 (59,6)	20 (69,0)

<b>Studie ALPHA</b>	<b>Danicopan/Danicopan N = 57</b>	<b>Placebo/Danicopan N = 29</b>
<i>Altersgruppe, n (%)</i>		
< 65	41 (71,9)	23 (79,3)
65 bis 74	9 (15,8)	4 (13,8)
75 bis 84	7 (12,3)	2 (6,9)
≥ 85	0 (0)	0 (0)
<i>Alter (in Jahren)</i>		
Mittelwert (SD)	52,8 (17,0)	52,9 (14,3)
Median	56,0	53,0
Minimum; Maximum	20; 82	29; 77
<i>Ethnizität n (%)</i>		
Ureinwohner/innen Amerikas und Alaskas	1 (1,8)	0 (0)
Asiatisch	22 (38,6)	10 (34,5)
Schwarz oder Afroamerikanisch	2 (3,5)	0 (0)
Weiß	28 (49,1)	14 (48,3)
Andere	1 (1,8)	0 (0)
Nicht berichtet	3 (5,3)	4 (13,8)
Nicht bekannt	0 (0)	1 (3,4)
<i>Region, n (%)</i>		
Europa	25 (43,9)	16 (55,2)
Nordamerika	9 (15,8)	1 (3,4)
Lateinamerika	2 (3,5)	2 (6,9)
Asien/Pazifik	21 (36,8)	10 (34,5)
<i>Body-Mass-Index (kg/m<sup>2</sup>)</i>		
Mittelwert (SD)	25,98 (5,32)	24,59 (4,34)
Median	24,5	24,5
Minimum; Maximum	18, 6; 49,3	18,4; 37,1
<b>Stratifizierungsfaktoren</b>		
<i>Transfusionsanamnese, n (%)</i>		
≤ 2 Transfusionen innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening	33 (57,9)	17 (58,6)
> 2 Transfusionen innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening	24 (42,1)	12 (41,4)
<i>Hämoglobinwert bei Screening, n (%)</i>		
< 8,5 g/dl	35 (61,4)	17 (58,6)
≥ 8,5 g/dl	22 (38,6)	12 (41,4)
<i>Studieneinschluss in Japan, n (%)</i>		
Nein	49 (86,0)	25 (86,2)
Ja	8 (14,0)	4 (13,8)
<b>Krankheitsmerkmale</b>		
<i>Alter (in Jahren) bei Diagnose der PNH</i>		
Mittelwert (SD)	43,34 (17,30)	42,36 (16,27)
Median	40,6	43,4
Minimum; Maximum	11,6; 76,4	18,0; 72,7
<i>Zeitraum (in Jahren) von der Diagnose bis zur Einverständniserklärung</i>		
Mittelwert (SD)	9,95 (9,66)	10,97 (9,48)
Median	6,8	9,3
Minimum; Maximum	0,9; 49,6	1,2; 39,6

<b>Studie ALPHA</b>	<b>Danicopan/Danicopan N = 57</b>	<b>Placebo/Danicopan N = 29</b>
<i>Alter (in Jahren) bei der ersten C5-Inhibitor-Infusion</i>		
Mittelwert (SD)	48,26 (16,62)	47,36 (14,81)
Median	49,9	46,3
Minimum; Maximum	19,5; 76,9	20,5; 74,1
<i>Dauer (in Jahren) vom Beginn der Behandlung mit dem aktuellen C5-Inhibitor bis zur ersten Dosis der Studienmedikation</i>		
Mittelwert (SD)	5,13 (3,60)	6,11 (4,22)
Median	4,26	4,65
Minimum; Maximum	0,6; 15,8	0,7; 16,8
<i>Aktueller C5-Inhibitor, n (%)</i>		
Ravulizumab	36 (63,2)	15 (51,7)
Eculizumab	21 (36,8)	14 (48,3)
<i>PNH-Granulozyten-Klongröße zu Studienbeginn (%)</i>		
n	40	18
Mittelwert (SD)	95,35 (8,38)	93,87 (8,57)
Median	98,6	96,5
Minimum; Maximum	63,5; 100	68,4; 100
<i>Gesamtgröße des PNH-Erythrozyten-Klons Typ II + Typ III zu Studienbeginn (%)</i>		
n	26	17
Mittelwert (SD)	56,81 (27,71)	52,51 (30,98)
Median	62,2	52,9
Minimum; Maximum	11,1; 99,1	6,8; 100
<i>Hämoglobinwert zu Studienbeginn (g/dl)</i>		
Mittelwert (SD)	7,67 (0,95)	7,89 (1,01)
Median	7,8	8,0
Minimum; Maximum	5,5; 9,4	5,4; 9,3
<i>Absolute Retikulozytenzahl zu Studienbeginn (10<sup>9</sup>/l)</i>		
n <sup>2)</sup>	57	28
Mittelwert (SD)	247,6 (97,2)	222,7 (115,4)
Median	221,0	191,8
Minimum; Maximum	109,4; 529,5	39,4; 541,9
<i>Laktatdehydrogenase zu Studienbeginn (U/l)</i>		
n <sup>2)</sup>	56	28
Mittelwert (SD)	304,0 (123,6)	286,4 (93,1)
Median	261,0	263,0
Minimum; Maximum	140,0; 809,0	139,0; 522,7
<i>FACIT-Fatigue-Skala zu Studienbeginn<sup>3)</sup></i>		
n <sup>2), 4)</sup>	56	28
Mittelwert (SD)	34,02 (11,27)	31,68 (11,0)
Median	36	32
Minimum; Maximum	6; 52	12; 52
<i>PNH-Symptome zu irgendeinem Zeitpunkt vor Einschluss in die Studie, n (%)<sup>5), 6)</sup></i>		
Irgendein PNH-Symptom	56 (98,3)	29 (100)
Müdigkeit oder Asthenie	53 (93,0)	27 (93,1)

Studie ALPHA	Danicopan/Danicopan N = 57	Placebo/Danicopan N = 29
Brustschmerz	4 (7,0)	5 (17,2)
Abdomineller Schmerz	11 (19,3)	15 (51,7)
Dyspnoe	29 (50,9)	14 (48,3)
Dysphagie	10 (17,5)	5 (17,2)
Erektile Dysfunktion	5 (8,8)	3 (10,3)
Roter oder dunkler Urin	38 (66,7)	15 (51,7)
Beinschmerzen	4 (7,0)	3 (10,3)
Rücken- oder Lendenschmerzen	7 (12,3)	3 (10,3)
CNS-assoziierte Symptome wie Kopfschmerz	16 (28,1)	7 (24,1)
Ikterus	19 (33,3)	11 (37,9)
Andere	7 (12,3)	7 (24,1)
<i>Diagnostizierte PNH-assoziierte Erkrankungen vor Studieneinschluss, n (%)</i>		
Irgendeine PNH-assoziierte Erkrankung	56 (98,3)	28 (96,6)
Anämie	48 (84,2)	27 (93,1)
Aplastische Anämie	18 (31,6)	8 (27,6)
Myelodysplastisches Syndrom	2 (3,5)	3 (10,3)
Hämaturie oder Hämoglobinurie	28 (49,1)	12 (41,4)
Niereninsuffizienz	3 (5,3)	3 (10,3)
Schwangerschaftskomplikationen	2 (3,5)	1 (3,4)
Andere	1 (1,8)	4 (13,8)

<sup>1</sup> Entspricht der ITT-Population.

<sup>2</sup> Anzahl der berücksichtigten Personen in der Auswertung.

<sup>3</sup> Skala von 0 bis 52. Höhere Werte zeigen geringere Beschwerden an.

<sup>4</sup> Wichtiger sekundärer Endpunkt der Studie. Effektschätzer wurden für die mFAS berechnet, s. Tabelle 14.

<sup>5</sup> Mehrfachnennungen möglich.

<sup>6</sup> Es ist nicht in den Studienunterlagen beschrieben, wie diese Symptome erhoben wurden.

Abkürzungen: CNS: Zentralnervensystem (central nervous system); FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; ITT: Intention-to-treat; mFAS: modified Full Analysis Set; PNH: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; SD: Standardabweichung.

## Exposition mit der Studienmedikation

Tabelle 11: Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation; Studie ALPHA  
(Sicherheitspopulation), Datenschnitt vom 31.03.2023

Studie ALPHA	Danicopan/ Danicopan N = 57	Placebo/ Danicopan N = 29
<b>TP1 (RCT-Phase; Woche 1–12)</b>		
<i>Exposition nach Dosis, n (%)</i>		
100 mg dreimal tgl.	3 (5,3)	k. A.
Mediane Behandlungsdauer in Tagen (min; max)	70 (14; 84)	
150 mg dreimal tgl.	56 (98,3)	
Mediane Behandlungsdauer in Tagen (min; max)	84 (14; 87)	
200 mg dreimal tgl. <sup>1)</sup>	14 (24,6)	
Mediane Behandlungsdauer in Tagen (min; max)	42 (7; 48)	

Studie ALPHA	Danicopan/ Danicopan N = 57	Placebo/ Danicopan N = 29
<b>TP2 (offene, einarmige Behandlungsphase; Woche 12–24)</b>		
<i>Exposition nach Dosis, n (%)</i>		
100 mg dreimal tgl. Mediane Behandlungsdauer in Tagen (min; max)	1 (1,8) 28 (28; 28)	k. A.
150 mg dreimal tgl. Mediane Behandlungsdauer in Tagen (min; max)	24 (42,1) 84 (15; 94)	
200 mg dreimal tgl. <sup>2)</sup> Mediane Behandlungsdauer in Tagen (min; max)	38 (66,7) 84 (27; 85)	

<sup>1</sup> Ab Woche 6 sollte bei ungenügendem Ansprechen gemäß der Hb-Werte in Woche 4 eine Erhöhung der Dosis auf 200 mg dreimal tgl. erwogen werden (s. Tabelle 4).

<sup>2</sup> Ab Woche 12 und ab Woche 18 sollte bei ungenügendem Ansprechen gemäß der Hb-Werte in Woche 10 bzw. 16 eine Erhöhung der Dosis auf 200 mg dreimal tgl. erwogen werden (s. Tabelle 4).

Abkürzungen: Hb: Hämoglobin; k. A.: keine Angabe; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TP: Behandlungsphase (treatment period).

### Protokollverletzungen

Anhand der in der Studie ALPHA dokumentierten Protokollverletzungen ergeben sich keine verzerrenden Aspekte für die Bewertung des Zusatznutzens.

### Begleitmedikation

Anhand der in der Studie ALPHA dokumentierten Begleitmedikation ergeben sich keine verzerrenden Aspekte für die Bewertung des Zusatznutzens.

*Tabelle 12: Häufige Begleitmedikation; Studie ALPHA (Sicherheitspopulation), Datenschnitt vom 31.03.2023*

Studie ALPHA Begleitmedikation nach ATC-Level 3	Danicopan/ Danicopan N = 57	Placebo/ Danicopan N = 29
<b>TP1 (RCT-Phase; Woche 1–12)</b>		
Anzahl Transfusionen bis Woche 12 <sup>1)</sup> Mittelwert (SD) Median (min; max)	0,46 (1,15) 0 (0; 6)	1,27 (1,34) 1,0 (0; 5)
Jegliche Begleitmedikation, n (%)	54 (94,7)	28 (96,6)
Beta-Laktam-Antibiotikum, Penicilline, n (%)	18 (31,6)	11 (37,9)
Analgetika, n (%)	12 (21,1)	8 (27,6)
Paracetamol, n (%)	11 (19,3)	5 (17,2)
Antithrombotische Mittel, n (%)	17 (29,8)	5 (17,2)
Kortikosteroide zur systemischen Anwendung, n (%)	5 (8,8)	5 (17,2)
Medikamente gegen Magengeschwür und gastroösophageale Refluxkrankheit, n (%)	20 (35,1)	6 (20,7)
Alle übrigen therapeutischen Mittel		
Deferasirox, n (%)	7 (12,3)	4 (13,8)

Studie ALPHA Begleitmedikation nach ATC-Level 3	Danicopan/ Danicopan N = 57	Placebo/ Danicopan N = 29
<b>TP1 und TP2 (Woche 1–24)<sup>2)</sup></b>		
Anzahl Transfusionen bis Woche 24 <sup>1)</sup> Mittelwert (SD) Median (min; max)	0,8 (2,22) k. A.	k. A.

<sup>1)</sup> Abweichend von den weiteren Angaben in der Tabelle basieren die Daten zu den Transfusionen auf dem mFAS (N = 83), bei der 3 Personen aus dem Placebo-Arm ausgeschlossen wurden.

<sup>2)</sup> Angaben zur Begleitmedikation über diesen Zeitraum liegen nicht vor.

Abkürzungen: ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Einordnung; k. A.: keine Angabe; mFAS: modified Full Analysis Set; SD: Standardabweichung; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TP: Behandlungsphase.

## 3.2 Mortalität

Es traten keine Todesfälle während der 12-wöchigen TP1 und während der sich anschließenden 12-wöchigen TP2 in der Studie ALPHA auf. Zu beachten ist, dass nach Studienwoche 12 in der TP2 alle Patientinnen und Patienten Danicopan erhielten und somit ab diesem Zeitpunkt unkontrollierte Studiendaten vorliegen, was zu einer Verzerrung führt und keine valide vergleichende Bewertung mehr ermöglicht.

## 3.3 Morbidität

### 3.3.1 Transfusionsvermeidung (ergänzend dargestellt)

Tabelle 13 stellt (ergänzend) die Ergebnisse zum Endpunkt Transfusionsvermeidung dar. Angaben zum Anteil an Personen, bei denen eine Bewertung des Transfusionsgeschehens fehlte (welche in Folge für diese Analyse als „transfundiert“ klassifiziert wurden), wurden nicht gemacht.

Zu beachten ist, dass die Ergebnisse der geplanten Sensitivitätsanalyse in den Studienunterlagen nicht enthalten sind. In der Sensitivitätsanalyse sollten Patientinnen und Patienten, die die Studie aufgrund mangelnder Wirksamkeit abbrechen, als transfundiert klassifiziert werden, und für diejenigen, welche aus einem anderen Grund aus der Studie ausschieden, sollten die Daten bis zum Zeitpunkt des Ausscheidens zur Bewertung der Transfusionsvermeidung herangezogen werden.

*Tabelle 13: Transfusionsvermeidung (ergänzend dargestellt); Studie ALPHA (mFAS-Population), Datenschnitt vom 31.03.2023*

Studie ALPHA	Danicopan N = 57	Placebo N = 26
<b>TP1 (RCT-Phase; Woche 1–12)</b>		
Transfusionsvermeidung erreicht <sup>1)</sup> , n (%)	45 (79,0)	8 (30,8)
Relatives Risiko für Transfusionsvermeidung [95%-KI] <sup>2)</sup> ; p-Wert <sup>3)</sup>	2,57 [1,50; 6,82]; < <b>0,0001</b>	
<b>TP1 und TP2 (Woche 1–24)</b>		
Transfusionsvermeidung erreicht <sup>1)</sup> , n (%)	38 (66,7 <sup>4)</sup> )	k. A.
Relatives Risiko für Transfusionsvermeidung [95%-KI] <sup>2)</sup> ; p-Wert <sup>3)</sup>	k. A.	

<sup>1</sup> Anteil an Personen, welche transfusionsfrei blieben und keine der im Protokoll spezifizierten Kriterien für eine Transfusion erfüllten. Studienteilnehmende ohne Transfusion, die die Studie vor Woche 12 bzw. Woche 24 abbrachen oder bei denen während der Behandlungsphase eine Bewertung des Transfusionsgeschehens fehlte, wurden als Personen mit Transfusion gewertet.

<sup>2</sup> Das 95%-KI für den Unterschied zwischen Behandlungsgruppen wurde bestimmt anhand Miettinen-und-Nurminen-Methode.

<sup>3</sup> p-Wert bestimmt mit Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Stratifizierungsfaktoren: Transfusionsanamnese (> 2 versus ≤ 2 Transfusionen innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening) und Hämoglobinwert (< 8,5 g/dl versus ≥ 8,5 g/dl) zum Zeitpunkt des Screenings.

<sup>4</sup> Anteil bezogen auf die mFAS; eigene Berechnung.

Abkürzungen: mFAS: modified Full Analysis Set; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie TP: Behandlungsphase (treatment period).

### 3.3.2 Fatigue anhand des FACIT-Fatigue

*Tabelle 14: FACIT-Fatigue: Veränderung von Baseline; Studie ALPHA (mFAS-Population), Datenschnitt vom 31.03.2023*

Studie ALPHA FACIT-Fatigue <sup>1</sup>	Danicopan N = 57	Placebo N = 26
Baseline n (%) MW (SD)	56 (98,3) 34,02 (11,27)	25 (96,2) 32,84 (10,94)
Veränderung von Baseline bis Woche 12 n (%) <sup>2</sup> LS mean (SE) <sup>3</sup>	56 (98,3) 8,00 (0,92)	25 (96,2) 2,29 (1,32)
LS mean difference [95%-KI]; p-Wert <sup>4</sup>	5,71 [2,56; 8,86]; <b>0,0006</b>	
Hedges g [95%-KI]	0,76 [0,28; 1,28]	

<sup>1</sup> Skala von 0 bis 52. Höhere Werte zeigen geringere Beschwerden an.

<sup>2</sup> Anzahl der auswertbaren Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer des mFAS, bei denen die Daten zu Baseline und zu mindestens einem Zeitpunkt nach Baseline auswertbar waren.

<sup>3</sup> Basierend auf einem MMRM unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren Transfusionsanamnese (> 2 versus ≤ 2 Transfusionen innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening) und Hämoglobinwert (< 8,5 g/dl versus ≥ 8,5 g/dl) zum Zeitpunkt des Screenings.

<sup>4</sup> Stratifizierte Analyse mittels MMRM mit Behandlungsgruppe, Stratifizierungsfaktoren (Transfusionsgeschichte und Screening-Hämoglobinwert), Studienvisite, Behandlungsgruppe, Interaktion Studienvisite x Behandlungsgruppe und Baselinewert als feste Effekte. Die Differenz der LS-Mean wurde berechnet als Danicopan-Mittelwert minus Placebo-Mittelwert.

Abkürzungen: FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; mFAS: modified Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; MMRM: Mixed Models for Repeated Measures; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Subgruppenanalysen für den FACIT-Fatigue zeigten statistisch signifikante Interaktionen für die Faktoren Transfusionsanamnese im Zeitraum von 6 Monaten vor Screening ( $p = 0,045$ ) sowie Ethnizität ( $p = 0,045$ ).

Lediglich in der Gruppe der Patientinnen und Patienten mit ≤ 2 Transfusionen im Zeitraum von 6 Monaten zeigte sich eine Verbesserung im FACIT-Fatigue-Score über die Zeit. Allerdings war

diese Interaktion nicht konsistent über andere patientenberichtete Endpunkte zu beobachten (so zeigte sich zum Beispiel keine signifikante Interaktion für die inhaltlich mit dem FACIT-Fatigue überlappende Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30).

Bei der Ethnizität zeigten sich Verbesserungen im FACIT-Fatigue lediglich in den beiden Gruppen „weiß“ und „andere/unbekannt“, nicht aber bei den asiatischen Patientinnen und Patienten. Trotz einiger weiterer signifikanter Interaktionen für den Faktor Ethnizität bei Veränderungen in einigen Subskalen des EORTC QLQ-C30 sind die Ergebnisse nicht konsistent, sodass nicht davon auszugehen ist, dass Verbesserungen in selbstberichteter Symptomatik und/oder Lebensqualität nur bei einer ethnischen Subgruppe aufgetreten sind.

Auf die Darstellung einzelner signifikanter Subgruppenunterschiede für die Wirksamkeitsendpunkte wird daher im Folgenden verzichtet.

### 3.3.3 Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30

Tabelle 15: EORTC QLQ-C30-Symptomskalen: Veränderung von Baseline; Studie ALPHA (mFAS-Population), Datenschnitt vom 31.03.2023

Studie ALPHA EORTC QLQ-C30-Symptomskalen <sup>1)</sup>	Danicopan N = 57	Placebo N = 26
<b>Fatigue</b>		
Baseline n (%) MW (SD)	57 (100) 43,3 (27,2)	24 (92,3) 48,2 (26,8)
Veränderung von Baseline bis Woche 12 n (%) <sup>2)</sup> LS mean (SE) <sup>3)</sup>	57 (100) -15,68 (2,80)	24 (92,3) -0,82 (4,20)
LS mean difference [95%-KI]; p-Wert <sup>4)</sup>	-14,86 [-24,75; -4,96]; <b>0,004</b>	
Hedges g [95%-KI]	-0,84 [-1,37; -0,36]	
<b>Schmerz</b>		
Baseline n (%) MW (SD)	57 (100) 14,62 (25,21)	24 (92,3) 20,83 (25,66)
Veränderung von Baseline bis Woche 12 n (%) <sup>2)</sup> LS mean (SE) <sup>3)</sup>	57 (100) -2,41 (2,88)	24 (92,3) 5,80 (4,38)
LS mean difference [95%-KI]; p-Wert <sup>4)</sup>	-8,21 [-18,54; 2,13]; 0,12	
<b>Dyspnoe</b>		
Baseline n (%) MW (SD)	57(100) 36,84 (28,65)	24 (92,3) 30,56 (29,35)
Veränderung von Baseline bis Woche 12 n (%) <sup>2)</sup> LS mean (SE) <sup>3)</sup>	57 (100) -18,78 (3,10)	24 (92,3) -4,70 (4,61)
LS mean difference [95%-KI]; p-Wert <sup>4)</sup>	-14,08 [-24,95; -3,20]; <b>0,01</b>	
Hedges g [95%-KI]	-0,56 [-1,07; -0,08]	

Studie ALPHA EORTC QLQ-C30-Symptomskalen <sup>1)</sup>	Danicopan N = 57	Placebo N = 26
<b>Schlaflosigkeit</b>		
Baseline n (%) MW (SD)	57 (100) 26,32 (27,99)	24 (92,3) 29,17 (31,57)
Veränderung von Baseline bis Woche 12 n (%) <sup>2)</sup> LS mean (SE) <sup>3)</sup>	57 (100) -8,61 (3,15)	24 (92,3) 3,27 (4,68)
LS mean difference [95%-KI]; p-Wert <sup>4)</sup>	-11,88 [-22,90; -0,85]; <b>0,04</b>	
Hedges g [95%-KI]	-0,50 [-1,01; -0,03]	
<b>Übelkeit und Erbrechen (ergänzend dargestellt)</b>		
Baseline n (%) MW (SD)	57 (100) 2,63 (10,35)	24 (92,3) 6,25 (15,40)
Veränderung von Baseline bis Woche 12 n (%) <sup>2)</sup> LS mean (SE) <sup>3)</sup>	57 (100) 1,42 (1,79)	24 (92,3) 2,03 (2,68)
LS mean difference [95%-KI]; p-Wert <sup>4)</sup>	-0,62 [-7,01; 5,78]; 0,85	
<b>Appetitverlust (ergänzend dargestellt)</b>		
Baseline n (%) MW (SD)	57 (100) 8,77 (16,09)	24 (92,3) 18,06 (27,77)
Veränderung von Baseline bis Woche 12 n (%) <sup>2)</sup> LS mean (SE) <sup>3)</sup>	57 (100) -1,94 (3,05)	24 (92,3) 2,30 (4,59)
LS mean difference [95%-KI]; p-Wert <sup>4)</sup>	-4,24 [-15,14; 6,66]; 0,44	
<b>Obstipation (ergänzend dargestellt)</b>		
Baseline n (%) MW (SD)	57 (100) 13,45 (23,45)	24 (92,3) 11,11 (18,82)
Veränderung von Baseline bis Woche 12 n (%) <sup>2)</sup> LS mean (SE) <sup>3)</sup>	57 (100) -1,93 (2,79)	24 (92,3) 8,03 (4,16)
LS mean difference [95%-KI]; p-Wert <sup>4)</sup>	-9,96 [-19,75; -0,17]; <b>0,046</b>	
Hedges g [95%-KI]	-0,28 [-0,78; 0,20]	
<b>Diarrhö (ergänzend dargestellt)</b>		
Baseline n (%) MW (SD)	57 (100) 5,26 (16,41)	24 (92,3) 12,50 (21,56)
Veränderung von Baseline bis Woche 12 n (%) <sup>2)</sup> LS mean (SE) <sup>3)</sup>	57 (100) -0,94 (1,90)	24 (92,3) -4,28 (2,79)
LS mean difference [95%-KI]; p-Wert <sup>4)</sup>	3,34 [-3,31; 9,99]; 0,32	

- <sup>1</sup> Skala von 0 bis 100. Höhere Werte zeigen eine stärkere Symptomatik an. Wenn mehr als 50 % der Items einer Multi-Item-Skala vorhanden waren, wurde ein Gesamtscore für die Skala berechnet.
- <sup>2</sup> Anzahl der auswertbaren Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer des mFAS, bei denen die Daten zu Baseline und zu mindestens einem Zeitpunkt nach Baseline auswertbar waren.
- <sup>3</sup> Basierend auf einem MMRM unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren Transfusionsanamnese (> 2 versus ≤ 2 Transfusionen innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening) und Hämoglobinwert (< 8,5 g/dl versus ≥ 8,5 g/dl) zum Zeitpunkt des Screenings.
- <sup>4</sup> Stratifizierte Analyse mittels MMRM mit Behandlungsgruppe, Stratifizierungsfaktoren (Transfusionsgeschichte und Screening-Hämoglobinwert), Studienvisite, Behandlungsgruppe, Interaktion Studienvisite x Behandlungsgruppe und Baselinewert als feste Effekte. Die Differenz der LS-Mean wurde berechnet als Danicopan-Mittelwert minus Placebo-Mittelwert.

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; mFAS: modified Full Analysis Set; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

### 3.3.4 Allgemeiner Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS

*Tabelle 16: Allgemeiner Gesundheitszustand anhand EQ-5D VAS: Veränderung von Baseline; Studie ALPHA (mFAS-Population), Datenschnitt vom 31.03.2023*

Studie ALPHA EQ-5D VAS <sup>1)</sup>	Danicopan N = 57	Placebo N = 26
Baseline n (%) MW (SD)	57 (100) 59,1 (19,86)	24 (92,3) 60,9 (20,13)
Veränderung von Baseline zu Woche 12 n (%) <sup>2)</sup> LS mean (SE) <sup>3)</sup>	57 (100) 13,16 (2,14)	24 (92,3) 5,73 (3,22)
LS mean difference [95%-KI]; p-Wert <sup>4)</sup>	7,44 [-0,09; 14,96]; 0,053	

- <sup>1</sup> Skala von 0 bis 100. Höhere Werte zeigen einen besser selbsteingeschätzten Gesundheitszustand an.
- <sup>2</sup> Anzahl der auswertbaren Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer des mFAS, bei denen die Daten zu Baseline und zu mindestens einem Zeitpunkt nach Baseline auswertbar waren.
- <sup>3</sup> Basierend auf einem MMRM unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren Transfusionsanamnese (> 2 versus ≤ 2 Transfusionen innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening) und Hämoglobinwert (< 8,5 g/dl versus ≥ 8,5 g/dl) zum Zeitpunkt des Screenings.
- <sup>4</sup> Stratifizierte Analyse mittels MMRM mit Behandlungsgruppe, Studienvisite, Stratifizierungsfaktoren (Transfusionsgeschichte und Screening-Hämoglobinwert), Interaktion Studienvisite x Behandlungsgruppe und Baselinewert als feste Effekte. Die Differenz der LS-Mean wurde berechnet als Danicopan-Mittelwert minus Placebo-Mittelwert.

Abkürzungen: EQ-5D: European Quality of Life-Five Domain Scale; KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; mFAS: modified Full Analysis Set; MMRM: Mixed Models for Repeated Measures; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: Visuelle Analogskala.

### 3.4 Lebensqualität

#### 3.4.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30

Tabelle 17: EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen und Skala zum allgemeinen Gesundheitszustand/  
Lebensqualität: Veränderung von Baseline; Studie ALPHA (mFAS-Population),  
Datenschnitt vom 31.03.2023

Studie ALPHA EORTC QLQ-C30 Gesundheitsbezogene Lebensqualität <sup>1)</sup>	Danicopan N = 57	Placebo N = 26
<b>Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität</b>		
Baseline n (%) MW (SD)	57 (100) 58,33 (20,17)	24 (92,3) 55,21 (17,52)
Veränderung von Baseline bis Woche 12 n (%) <sup>2)</sup> LS mean (SE) <sup>3)</sup>	57 (100) 11,31 (2,08)	24 (92,3) 6,05 (3,12)
LS mean difference [95%-KI]; p-Wert <sup>4)</sup>	5,26 [-2,08; 12,60]; 0,16	
<b>Körperliche Funktion</b>		
Baseline n (%) MW (SD)	57 (100) 73,33 (18,81)	24 (92,3) 65,28 (20,52)
Veränderung von Baseline bis Woche 12 n (%) <sup>2)</sup> LS mean (SE) <sup>3)</sup>	57 (100) 10,59 (1,83)	24 (92,3) -2,18 (2,76)
LS mean difference [95%-KI]; p-Wert <sup>4)</sup>	12,77 [6,26; 19,28]; <b>0,0002</b>	
Hedges g [95%-KI]	1,10 [0,62; 1,65]	
<b>Rollenfunktion</b>		
Baseline n (%) <sup>2)</sup> MW (SD)	57 (100) 67,25 (27,45)	24 (92,3) 63,19 (28,22)
Veränderung von Baseline bis Woche 12 n (%) <sup>2)</sup> LS mean (SE) <sup>3)</sup>	57 (100) 13,40 (3,10)	24 (92,3) 2,80 (4,74)
LS mean difference [95%-KI]; p-Wert <sup>4)</sup>	10,61 [-0,51; 21,72]; 0,06	
<b>Emotionale Funktion</b>		
Baseline n (%) MW (SD)	57 (100) 79,68 (22,38)	24 (92,3) 73,96 (24,37)
Veränderung von Baseline bis Woche 12 n (%) <sup>2)</sup> LS mean (SE) <sup>3)</sup>	57 (100) 7,50 (1,89)	24 (92,3) -1,23 (2,83)
LS mean difference [95%-KI]; p-Wert <sup>4)</sup>	8,73 [2,08; 15,38]; <b>0,011</b>	
Hedges g [95%-KI]	0,63 [0,15; 1,15]	

<b>Studie ALPHA EORTC QLQ-C30 Gesundheitsbezogene Lebensqualität<sup>1)</sup></b>	<b>Danicopan N = 57</b>	<b>Placebo N = 26</b>
<b>Kognitive Funktion</b>		
Baseline n (%) MW (SD)	57 (100) 78,65 (22,66)	24 (92,3) 70,14 (26,46)
Veränderung von Baseline bis Woche 12 n (%) <sup>2)</sup> LS mean (SE) <sup>3)</sup>	57 (100) 6,93 (2,14)	24 (92,3) 1,50 (3,18)
LS mean difference [95%-KI]; p-Wert <sup>4)</sup>	5,43 [-2,08; 12,94]; 0,15	
<b>Soziale Funktion</b>		
Baseline n (%) MW (SD)	57 (100) 75,44 (25,80)	24 (92,3) 69,44 (31,34)
Veränderung von Baseline bis Woche 12 n (%) <sup>2)</sup> LS mean (SE) <sup>3)</sup>	57 (100) 10,24 (2,64)	24 (92,3) -5,26 (3,95)
LS mean difference [95%-KI]; p-Wert <sup>4)</sup>	15,49 [6,19; 24,80]; <b>0,001</b>	
Hedges g [95%-KI]	0,77 [0,29; 1,29]	

<sup>1)</sup> Skala von 0 bis 100. Höhere Werte zeigen einen besseren Gesundheitszustand bzw. eine bessere Funktionalität an. Wenn mehr als 50 % der Items einer Multi-Item-Skala vorhanden waren, wurde ein Gesamtscore für die Skala berechnet.

<sup>2)</sup> Anzahl der auswertbaren Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer des mFAS, bei denen die Daten zu Baseline und zu mindestens einem Zeitpunkt nach Baseline auswertbar waren.

<sup>3)</sup> Basierend auf einem MMRM unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren Transfusionsanamnese (> 2 versus ≤ 2 Transfusionen innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening) und Hämoglobin-Wert (< 8,5 g/dl versus ≥ 8,5 g/dl) zum Zeitpunkt des Screenings.

<sup>4)</sup> Stratifizierte Analyse mittels MMRM mit Behandlungsgruppe, Stratifizierungsfaktoren (Transfusionsgeschichte und Screening-Hämoglobin-Wert), Studienvisite, Behandlungsgruppe, Interaktion Studienvisite x Behandlungsgruppe und Baselinewert als feste Effekte. Die Differenz der LS-Mean wurde berechnet als Danicopan-Mittelwert minus Placebo-Mittelwert.

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; mFAS: modified Full Analysis Set; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

### 3.5 Sicherheit

In der Studie ALPHA erfolgte die Erhebung der UE gemäß Studienprotokoll bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation. Konkrete Angaben zur Beobachtungsdauer (Median, Minimum, Maximum) liegen nicht vor. Die mediane Behandlungsdauer mit der Studienmedikation in TP1 betrug 12 Wochen (min; max: 6,3; 12,6) im Danicopan-Arm und 12 Wochen (min; max: 5; 12,3) im Placebo-Arm.

Der pU legt keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Es ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit in die UE-Erfassung eingingen.

Die folgenden Angaben beziehen sich ausschließlich auf die UE während der 12-wöchigen randomisiert-kontrollierten Behandlungsphase (TP1).

*Tabelle 18: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE; Studie ALPHA (Sicherheitspopulation, TP1), Datenschnitt vom 31.03.2023*

<b>Studie ALPHA Personen mit mindestens einem ...</b>	<b>Danicopan N = 57 n (%)</b>	<b>Placebo N = 29 n (%)</b>	<b>Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert<sup>1)</sup></b>
UE (ergänzend dargestellt)	43 (75,4)	18 (62,1)	
UE CTCAE-Grad $\geq 3$	10 (17,5)	4 (13,8)	1,27 [0,45; 7,56]; 0,77
SUE	3 (5,3)	2 (6,9)	0,76 [0,13; 7,61]; 1,00
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	3 (5,3) <sup>2)</sup>	1 (3,4)	1,53 [0,16; 39,19]; 1,00

<sup>1)</sup> Post-hoc-Analyse. Das 95%-KI basiert auf der Clopper-Pearson-Methode und der p-Wert auf dem exakten Test nach Fisher. Es ist nicht berichtet, ob die Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung in den Auswertungen berücksichtigt wurden.

<sup>2)</sup> Abweichend sind bei den Angaben zur Disposition der Studienteilnehmenden im Dossier im Danicopan-Arm nur 2 Personen aufgeführt, die während der TP1 die Studienmedikation aufgrund eines UE abbrachen (s. Tabelle 9). Eine Erklärung für diese Diskrepanz wird nicht angeführt.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis; TP: Behandlungsphase (treatment period).

Subgruppenanalysen zeigten keine statistisch signifikanten Interaktionen für die Kategorien schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), SUE sowie Abbruch der Studienmedikation aufgrund eines UE. Für die Gesamtrate der UE jeglichen Schweregrades ergab sich eine statistisch signifikante Interaktion für den Faktor Geschlecht, die sich jedoch nicht in den anderen UE-Kategorien zeigte.

### **Unerwünschte Ereignisse**

*Tabelle 19: UE mit Inzidenz  $\geq 10$  %; Studie ALPHA (Sicherheitspopulation, TP1), Datenschnitt vom 31.03.2023*

<b>Studie ALPHA MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</b>	<b>Danicopan N = 57 n (%)</b>	<b>Placebo N = 29 n (%)</b>	<b>Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert<sup>1)</sup></b>
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	5 (8,8)	4 (13,8)	0,64 [0,16; 2,69]; 0,48
Anämie	1 (1,8)	4 (13,8)	0,13 [0,01; 0,90]; <b>0,04</b>
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	17 (29,8)	9 (31,0)	0,96 [0,49; 2,17]; 1,00
Übelkeit	5 (8,8)	3 (10,3)	0,85 [0,20; 7,42]; 1,00
Diarrhö	4 (7,0)	3 (10,3)	0,68 [0,15; 4,93]; 0,68
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	6 (10,5)	6 (20,7)	0,51 [0,16; 1,63]; 0,21
Asthenie	0	4 (13,8)	0,00 [0,00; 0,52]; <b>0,01</b>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	11 (19,3)	7 (24,1)	0,80 [0,34; 2,09]; 0,59

Studie ALPHA MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Danicopan N = 57 n (%)	Placebo N = 29 n (%)	Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert <sup>1)</sup>
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	8 (14,0)	3 (10,3)	1,36 [0,41; 7,61]; 0,74
Kontusion	2 (3,5)	3 (10,3)	0,34 [0,03; 2,03]; 0,33
<b>Untersuchungen</b>	8 (14,0)	4 (13,8)	1,02 [0,32; 6,22]; 1,00
Aspartataminotransferase erhöht <sup>2)</sup>	2 <sup>3)</sup> (3,5)	3 (10,3)	0,34 [0,03; 2,03]; 0,33
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	10 (17,5)	5 (17,2)	1,02 [0,39; 3,84]; 1,00
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	7 (12,3)	5 (17,2)	0,71 [0,24; 2,24]; 0,53
Kopfschmerzen	6 (10,5)	3 (10,3)	1,02 [0,27; 7,56]; 1,00
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	2 (3,5)	3 (10,3)	0,34 [0,03; 2,03]; 0,33
Schlaflosigkeit	1 (1,8)	3 (10,3)	0,17 [0,01; 1,63]; 0,11
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	7 (12,3)	2 (6,9)	1,78 [0,42; 16,97]; 0,71
Gefäßerkrankungen	5 (8,8)	3 (10,3)	0,85 [0,20; 7,42]; 1,00

<sup>1)</sup> Das 95%-KI basiert auf der Clopper-Pearson-Methode und der p-Wert auf dem exakten Test nach Fisher.

<sup>2)</sup> Als UE von besonderem Interesse definiert.

<sup>3)</sup> Bei den schweren UE (s. Tabelle 20) sind im Danicopan-Arm 3 Personen mit dem UE Aspartataminotransferase aufgeführt. Eine Erklärung für diese Diskrepanz ist den Studienunterlagen nicht zu entnehmen.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; KI: Konfidenzintervall; TP: Behandlungsphase (treatment period); UE: Unerwünschtes Ereignis.

*Tabelle 20: Schwere UE (Grad 3 oder höher), die bei  $\geq 5\%$  der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie ALPHA (Sicherheitspopulation, TP1), Datenschnitt vom 31.03.2023*

Studie ALPHA MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Danicopan N = 57 n (%)	Placebo N = 29 n (%)	Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert <sup>1)</sup>
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	2 (3,5)	3 (10,3)	0,34 [0,03; 2,03]; 0,33
Anämie	1 (1,8)	2 (6,9)	0,25 [0,01; 2,78]; 0,26
<b>Untersuchungen</b>	6 (10,5)	0	k. A.; 0,09
Aspartataminotransferase erhöht <sup>2)</sup>	3 <sup>3)</sup> (5,3)	0	k. A.; 0,55

<sup>1)</sup> Das 95%-KI basiert auf der Clopper-Pearson-Methode und der p-Wert auf dem exakten Test nach Fisher.

<sup>2)</sup> Als UE von besonderem Interesse definiert.

<sup>3)</sup> Bei den Inzidenzraten für die UE unabhängig vom Schweregrad (s. Tabelle 19) sind im Danicopan-Arm nur 2 Personen mit dem UE Aspartataminotransferase aufgeführt. Eine Erklärung für diese Diskrepanz ist den Studienunterlagen nicht zu entnehmen.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; TP: Behandlungsphase (treatment period); UE: Unerwünschtes Ereignis.

Schwerwiegende UE mit Inzidenz  $\geq 5\%$  sind in der 12-wöchigen randomisiert-kontrollierten Behandlungsphase (TP1) nicht aufgetreten.

*Tabelle 21: UE von besonderem Interesse; Studie ALPHA (Sicherheitspopulation, TP1), Datenschnitt vom 31.03.2023*

<b>Studie ALPHA MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</b>	<b>Danicopan N = 57 n (%)</b>	<b>Placebo N = 29 n (%)</b>	<b>Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert<sup>1)</sup></b>
<b>Meningokokken-Infektionen</b>			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	0	0	-
Schwere UE (Grad $\geq 3$ )	0	0	-
SUE	0	0	-
<b>Leberenzyme erhöht<sup>2)</sup></b>			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	8 (14,0)	3 (10,3)	1,36 [0,41; 7,61]; 0,74
Schwere UE (Grad $\geq 3$ )	4 (7,0)	0	k. A.; 0,30
SUE	1 (1,8)	0	k. A.; 1,00

<sup>1)</sup> Das 95%-KI basiert auf der Clopper-Pearson-Methode und der p-Wert auf dem exakten Test nach Fisher.

<sup>2)</sup> Definiert als PT, welche einem der beiden folgenden SMQ zugeordnet werden: SMQ „Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber – Nur schwere Ereignisse [20000007]“ und „SMQ Leberbedingte Untersuchungen, Zeichen und Symptome [20000008]“. Eine Aufschlüsselung der aufgetretenen Ereignisse nach PT ist den Unterlagen nicht zu entnehmen. Ereignisse des PT „Aspartataminotransferase erhöht“, welches dem SMQ „Leberbedingte Untersuchungen, Zeichen und Symptome“ zugeordnet ist, sind bereits in den Tabellen 19 und 20 aufgeführt.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SMQ: Standardised MedDRA Queries; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis; TP: Behandlungsphase (treatment period).

## 4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

### 4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Danicopan

Die vorliegende Bewertung von Danicopan bezieht sich auf das Anwendungsgebiet der Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die unter Behandlung mit einem C5-Inhibitor (Ravulizumab oder Eculizumab) eine residuale hämolytische Anämie haben. Danicopan ist zugelassen als dauerhafte Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab und wird als Filmtablette (50 mg oder 100 mg) oral eingenommen. Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Anfangsdosis 150 mg dreimal täglich; je nach klinischem Ansprechen kann die Dosis nach mindestens 4 Wochen Behandlung auf 200 mg dreimal täglich erhöht werden.

Für die Bewertung liegen Daten der pivotalen Studie ALPHA vor, in die Patientinnen und Patienten mit PNH und einer klinisch signifikanten extravasalen Hämolyse (EVH; definiert als Anämie ( $\text{Hb} \leq 9,5 \text{ g/dl}$ ) mit absoluter Retikulozytenzahl  $\geq 120 \times 10^9/\text{l}$ ) eingeschlossen waren. In der Studie wurden entsprechend dem AWG erwachsene Personen untersucht, die seit mindestens 6 Monaten mit einer stabilen der Zulassung entsprechenden Dosis Eculizumab oder Ravulizumab behandelt wurden und trotzdem eine Anämie (Hämoglobinwert  $\leq 9,5 \text{ g/dl}$ ) mit absoluter Retikulozytenzahl  $\geq 120 \times 10^9/\text{l}$  aufwiesen. Mit Blick auf die lebenslange Anwendung von Danicopan wird angemerkt, dass die Daten für die Altersklasse der  $> 65$ -Jährigen mit 22 Personen limitiert sind. Zudem sind Informationen zu längerfristiger Anwendung (bis Woche 24 vorliegend) auf unkontrollierte Daten einer Danicopan-Monotherapie beschränkt.

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

### 4.2 Design und Methodik der Studie

#### Studiendesign, Interimsanalysen und Analysepopulationen

Bei der pivotalen Studie ALPHA handelt es sich um eine internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Danicopan als Zusatztherapie zu einem C5-Inhibitor (Ravulizumab oder Eculizumab) gegenüber Placebo in Kombination mit einem C5-Inhibitor (Ravulizumab oder Eculizumab) bei 86 Patientinnen und Patienten mit PNH und klinisch signifikanter EVH.

Die Studie umfasst eine Screeningperiode von 45 Tagen, eine 12-wöchige doppelblinde, randomisiert Placebo-kontrollierte Phase (TP1), gefolgt von einer 12-wöchigen einarmigen, offenen Behandlungsphase (TP2) und 2 einarmigen, offenen Langzeittherapiephasen von jeweils 12 Monaten (LTE1 und LTE2).

Für die 12-wöchige doppelblinde, randomisiert kontrollierte TP1 wurden die Studienteilnehmenden an Tag 1 im Verhältnis 2:1 zu Danicopan ( $N = 57$ ) oder Placebo ( $N = 29$ ) randomisiert zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach den Faktoren Transfusionsanamnese im Zeitraum von 6 Monaten vor Screening ( $\leq 2$  Transfusionen;  $> 2$  Transfusionen), Hämoglobinwert zum Zeitpunkt des Screenings ( $< 8,5 \text{ g/dl}$ ;  $\geq 8,5 \text{ g/dl}$ ) sowie Patientinnen und Patienten aus Japan (ja; nein). Ab Woche 13 wurde Behandlungspersonal und Patientinnen und Patienten entblindet und Patientinnen und Patienten aus dem Placebo-Arm wurden auf Danicopan umgestellt, während die Behandlung im Danicopan-Arm stabil fortgeführt wurde. In TP1 und TP2 musste die Hintergrundtherapie mit Ravulizumab oder Eculizumab stabil erfolgen. Dosiserhöhungen von Danicopan auf 200 mg dreimal täglich sollten in Woche 6, 12 und

18 erwogen werden, falls kein Ansprechen im Hämoglobinwert zu beobachten war und/oder eine Transfusion erfolgte.

Mit Beginn der LTE1 konnten die Patientinnen und Patienten, die Eculizumab als C5-Inhibitor erhielten, zu Ravulizumab wechseln. Die Behandlung mit Danicopan erfolgte weiterhin stabil. Eine Teilnahme an der LTE2 mit Weiterbehandlung mit Danicopan war optional.

Der primäre Endpunkt der Studie ALPHA war definiert als die Veränderung im Hämoglobin von Baseline bis Woche 12. Sekundäre Endpunkte waren u. a. Transfusionsvermeidung, weitere Laborparameter wie LDH und Endpunkte der Sicherheit. Symptomatik und Lebensqualität wurden mittels patientenberichteter Instrumente erhoben (FACIT-Fatigue, EORTC QLQ-C30 und EQ-5D-3L VAS).

Die Studie ist abgeschlossen. Es liegen Auswertungen für den präspezifizierten ersten Datenschnitt sowie 2 weitere Datenschnitte vor, die auf Veranlassung der EMA durchgeführt wurden. Für die vorliegende Bewertung wurden Auswertungen zum 3. Datenschnitt vom 21.03.2023 ausgewählt (s. Kapitel 2.4). Zu diesem Zeitpunkt war die Randomisierung abgeschlossen und alle randomisierten Patientinnen und Patienten hatten die TP2 (24 Wochen) beendet. Ein finaler Studienbericht mit vollständigen Ergebnissen der nicht vergleichenden Langzeitdaten steht noch aus.

Die primären und wichtigen sekundären Endpunkte zu Woche 12 wurden mit dem ersten Datenschnitt vom 28.06.2022 in einer präspezifizierten Interimsanalyse ausgewertet und durch das Data Monitoring Committee (DMC) bewertet. Auf Basis der positiven Ergebnisse sprach sich das DMC im September 2022 dafür aus, die randomisiert kontrollierte Studienphase zu beenden und die Studie zu entblinden.

Zum Zeitpunkt der vorzeitigen Beendigung der TP1 durch Beschluss des DMC hatten 26 der 29 Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm die TP1 beendet. Unklar ist, wie viele Patientinnen und Patienten im Danicopan-Arm die TP1 zu diesem Zeitpunkt beendet hatten. Die 3 Personen (entsprechend 10,3 %) im Placebo-Arm, die die TP1 zu diesem Zeitpunkt noch nicht beendet hatten, wurden vor Beendigung der TP1 auf Danicopan umgestellt und aus den Analysen zu den Endpunkten in der randomisiert kontrollierten TP1 zum 2. und 3. Datenschnitt ausgeschlossen. Die vom pU vorgelegten Analysen zu den Wirksamkeitsendpunkten basieren somit auf einer Teilpopulation des ITT (mFAS).

Die vorgelegten Sicherheitsanalysen basieren hingegen auf der Sicherheitspopulation, die der ITT entspricht, da alle Patientinnen und Patienten mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.

### **Studienpopulation**

Die Studienpopulation bestand aus 86 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit PNH und klinisch signifikanter EVH aus Europa, Nordamerika, Lateinamerika und der Asien-Pazifik-Region. Personen mit schwerer Neutropenie (absolute Neutrophilenzahl < 500/µl) wurden ausgeschlossen und alle eingeschlossenen Personen mussten innerhalb der vergangenen 3 Jahre eine Meningokokken-Impfung erhalten haben.

Das mittlere Alter der Studienpopulation lag bei 53 Jahren. Einige wenige Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigten sich hinsichtlich der erhobenen demographischen Faktoren (s. Tabelle 10): Im Danicopan-Arm war der Anteil an Frauen mit knapp 60 % etwas niedriger als im Placebo-Arm (69 %). 44 % der teilnehmenden Personen im Danicopan-Arm und 55 % im Placebo-Arm wurden in Europa rekrutiert, dafür war der Anteil der Personen aus Nordamerika im Danicopan-Arm mit knapp 16 % höher als im Placebo-Arm (3 %) und der Anteil an Patientinnen und Patienten, deren Ethnizität als „weiß“ kategorisiert wurde, war in

beiden Armen vergleichbar. In beiden Studienarmen stammte etwas mehr als ein Drittel der Patientinnen und Patienten aus der Asien-Pazifik-Region.

Im Danicopan-Arm lag der Beginn der Behandlung mit dem aktuellen C5-Inhibitor im Mittel 5 Jahre zurück, 63 % der Patientinnen und Patienten erhielten Ravulizumab und 37 % Eculizumab. Im Placebo-Arm lag der Beginn der Behandlung mit dem aktuellen C5-Inhibitor im Mittel 6 Jahre zurück und hier war die Verteilung der beiden C5-Inhibitoren etwas ausgeglichener, mit 52 % und 48 %.

Krankheitsspezifische Charakteristika waren vergleichbar zwischen den Studienarmen mit Ausnahme der Prävalenz von PNH-Symptomen zu irgendeinem Zeitpunkt vor Einschluss in die Studie. Hier berichteten deutlich mehr Personen im Placebo-Arm abdominelle Schmerzen in der Vergangenheit (52 % vs. 19 % im Danicopan-Arm) und etwas mehr Personen im Placebo-Arm hatten Brustschmerzen (17 % vs. 7 %). Angesichts der geringen Stichprobengröße, der Vielzahl an erhobenen Symptomen und der Vergleichbarkeit der PNH-assoziierten Erkrankungen zwischen den Studienarmen (s. Tabelle 10) wird hier von eher zufälligen Unterschieden ausgegangen.

### **Studienmedikation**

Als Kriterien für einen frühzeitigen Therapieabbruch und Studienabbruch waren im Protokoll u. a. das Auftreten von nicht akzeptablen UE, zwischenzeitlichen Erkrankungen oder Schwangerschaft, Entzug des C5-Inhibitors sowie die fehlende Compliance definiert.

Jeweils 2 Personen (3,5 % im Danicopan-Arm und 6,9 % im Placebo-Arm) brachen die Behandlung mit der Studienmedikation in der TP1 vorzeitig ab. 1 Person im Placebo-Arm entzog ihre Einverständniserklärung, die anderen 3 Personen brachen die Behandlung aufgrund eines UE ab. Eine Dosiserhöhung auf 200 mg dreimal täglich erfolgte im Interventionsarm bei 25 % der Patientinnen und Patienten während der TP1, in der anschließenden offenen TP2 erhielten 67 % in diesem Studienarm eine Dosis von 200 mg, wobei unklar ist, ob Dosisreduktionen auch vorkamen. Für die ursprünglich in den Placebo-Arm randomisierten Patientinnen und Patienten konnten diese Angaben den Studienunterlagen nicht entnommen werden.

### **Bewertung des Studiendesigns und Verzerrungspotential**

Grundsätzlich ist das randomisiert kontrollierte Studiendesign geeignet, die Wirksamkeit und Sicherheit der Danicopan-Behandlung als Zusatztherapie zu einem C5-Inhibitor gegenüber Placebo als Zusatztherapie zu einem C5-Inhibitor zu untersuchen. Allerdings wird die 12-wöchige Behandlungsdauer der randomisiert kontrollierten Behandlungsphase in der Studie ALPHA als nicht ausreichend bewertet, um Aussagen bezüglich des Zusatznutzens von Danicopan bei der als chronisch anzusehenden PNH zu erfassen.

Darüber hinaus bestehen einige Unsicherheiten bezüglich des Verzerrungspotentials, die sich aus dem vorzeitigen Abbruch der randomisiert kontrollierten Phase ergeben.

Anstelle der ITT-Population wurde für die Wirksamkeitsendpunkte die mFAS-Population analysiert. In der mFAS-Population wurden 3 Personen aus dem Placebo-Arm ausgeschlossen, welche bei der Entscheidung des DMC, die RCT-Phase zu beenden und die Studie zu entblenden, vor Ende der TP1 auf Danicopan umgestellt wurden. Der Placebo-Arm enthält somit nur 89,7 % der ursprünglich randomisierten Patientinnen und Patienten für diese Analysen. Der Ausschluss erfolgte unabhängig von den Charakteristika der 3 Personen, dennoch ist bei einem Anteil von > 10 % ausgeschlossener Personen eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse nicht auszuschließen.

Für einige ausgewählte Endpunkte sind im EPAR der Zulassungsbehörde sowie in der Fachinformation Ergebnisse aus der ITT-Population berichtet. Die Studienunterlagen, welche mit dem Dossier für die vorliegende Nutzenbewertung eingereicht wurden, enthalten jedoch keine Dokumentation zu diesen Analysen.

Es ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten aus dem Danicopan-Studienarm zum Zeitpunkt des Abbruchs der TP1 und der damit verbundenen Entblindung das Ende der TP1 noch nicht erreicht hatten. Es ist somit nicht auszuschließen, dass Erhebungen von einem Teil der Patientinnen und Patienten gegen Ende der TP1 in diesem Studienarm unverblindet erfolgten. Darüber hinaus erfolgte möglicherweise eine ungewollte Entblindung des Studienpersonals, da dem behandelnden Studienpersonal die Hämoglobinwerte der Patientinnen und Patienten bekannt waren. Ein Hinweis auf eine möglicherweise ungewollte Entblindung des behandelnden Studienpersonals ist die unterschiedliche Anzahl an fehlenden Daten für den Hämoglobinwert zum Ende der TP1: zu Woche 12 hatten 7,7 % der Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm fehlende Daten für den Hämoglobinwert, im Danicopan-Arm waren es 17,5 %.

Die genannten Unsicherheiten werden bei der Bewertung des Verzerrungspotentials für die einzelnen Endpunkte berücksichtigt.

Weitere Ergebnisse unter Berücksichtigung der Daten aus der unverblindeten, unkontrollierten TP2 sind grundsätzlich mit einem hohen Verzerrungspotential verbunden und werden in der vorliegenden Bewertung ausschließlich für die Endpunkte Gesamtmortalität und Transfusionsvermeidung ergänzend in Betracht gezogen. Da für die ebenfalls unverblindeten, unkontrollierten Studienphasen LTE1 und LTE2 keine abschließenden Ergebnisse vorliegen, werden diese nicht berücksichtigt.

### **4.3 Mortalität**

Es traten keine Todesfälle bis Woche 12 (TP1) und bis Woche 24 (TP2) auf. Zu beachten ist, dass aufgrund der Studiengröße und der Beobachtungsdauer der randomisiert kontrollierten Phase die Studie ALPHA nicht geeignet ist, mögliche Effekte auf die Mortalität zu erfassen.

### **4.4 Morbidität**

Für die Endpunktkategorie Morbidität legte der pU Daten zur Transfusionsvermeidung, zu den Laborparametern Hämoglobin, absolute Retikulozytenzahl und LDH sowie zu patientenberichteter Symptomatik und Lebensqualität / allgemeiner Gesundheitszustand anhand der Instrumente FACIT-Fatigue, EORTC QLQ-C30, EQ-5D VAS vor. Zudem berichtet der pU Daten zu PNH-spezifischen Hospitalisierungen in der Endpunktkategorie Sicherheit, die für die vorliegende Indikation der Morbidität zugeordnet werden.

Die detaillierte Bewertung der Endpunkte ist im Kapitel 2.3 enthalten. Zusammenfassend wurden für die Nutzenbewertung Ergebnisse zum FACIT-Fatigue, EORTC QLQ-C30, EQ-5D VAS berücksichtigt. Abweichend von der Einschätzung des pU wird die Relevanz einzelner Items der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 für das vorliegende AWG als unklar eingeschätzt, sodass die Ergebnisse nur ergänzend dargestellt wurden (Kapitel 3.3.3). Zudem wird Transfusionsvermeidung nach 12 Wochen als nicht unmittelbar patientenrelevant bewertet, da sich daraus keine unmittelbaren Aussagen zu einer patientenrelevanten langfristigen Vermeidung von Bluttransfusionen für die vorliegende Indikation ableiten lassen. Die Ergebnisse zur Transfusionsfreiheit während der TP1 wurden daher ebenfalls nur ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt. Zur Einschätzung längerfristiger Danicopan-Effekte

wurden die Daten zu diesem Endpunkt bis Woche 24 (soweit vorhanden) unter Einbezug der unkontrollierten Daten aus der TP2 ergänzend mit herangezogen (siehe 3.3.1).

Der Endpunkt PNH-spezifische Hospitalisierung wird als nicht bewertungsrelevant eingestuft und nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, da die Operationalisierung als nicht valide eingeschätzt wird. Abweichend von der Einschätzung des pU werden die Hämoglobinwert-assoziierten Endpunkte, Retikulozytenzahl-assoziierten Endpunkte und die Veränderung des LDH-Wertes nicht als patientenrelevant bewertet und nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Die Ergebnisse des primären Endpunkts Veränderung im Hämoglobinwert von Baseline zu Woche 12 sind aus Transparenzgründen im Anhang abgebildet.

### **Fatigue anhand des FACIT-Fatigue**

Für die TP1 legte der pU zum FACIT-Fatigue Auswertungen als kontinuierlich skalierte Variable mittels stratifizierter MMRM-Analyse vor, die die Veränderung im FACIT-Fatigue-Gesamtscore von Baseline zu Woche 12 beinhaltet. Präspezifiziert waren neben der Auswertung mittels MMRM zusätzlich Responder-Analysen (s. Kapitel 2.4). Allerdings entsprechen die gewählten Responder-Kriterien nicht der Response-Schwelle von 15 % und entsprechende Analysen wurden nicht vorgelegt.

Für den Endpunkt Veränderung im FACIT-Fatigue-Gesamtscore von Baseline zu Woche 12 liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Danicopan gegenüber Placebo vor (s. Tabelle 14). Auf Basis von Hedges g (einem möglichen Hilfskriterium zur Einschätzung klinischer Relevanz) mit einem Wert von 0,76 [95%-KI: 0,28; 1,28] erscheint das Vorliegen eines klinisch relevanten Effekts plausibel.

Da anstelle der ITT- die mFAS-Population analysiert wurde und da unklar ist, ob einige Patientinnen und Patienten im Danicopan-Arm vor Abschluss der TP1 entblindet wurden, ist das Ergebnis mit einem hohen Verzerrungspotential verbunden (siehe Tabelle 8).

### **Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30**

Für die TP1 liegen Auswertungen als kontinuierlich skalierte Variable mittels stratifizierter MMRM-Analyse vor, die die Veränderung in den einzelnen Symptomen Schmerz, Dyspnoe und Schlaflosigkeit sowie in der Symptomskala Fatigue von Baseline zu Woche 12 beinhalten. Die präspezifizierten Auswertungen zusätzlicher Responder-Analysen (s. Kapitel 2.4) für das Symptom Fatigue liegen nicht vor.

Für die Endpunkte Veränderung der Fatigue, Dyspnoe und Schlaflosigkeit von Baseline zu Woche 12 liegt jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Danicopan gegenüber Placebo vor (s. Tabelle 15). Auf Basis von Hedges g (Fatigue: -0,84 [-1,37; -0,36]; Dyspnoe: -0,56 [-1,07; -0,08]; Schlaflosigkeit: -0,50 [-1,01; -0,03]) erscheint das Vorliegen eines klinisch relevanten Effekts für die Subskala Fatigue, nicht aber für die Symptome Dyspnoe und Schlaflosigkeit plausibel.

Für den Endpunkt Veränderung im Schmerz von Baseline zu Woche 12 liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Danicopan und Placebo vor.

Die Ergebnisse sind mit einem hohen Verzerrungspotential verbunden, da anstelle der ITT- die mFAS-Population analysiert wurde, da unklar ist, ob einige Patientinnen und Patienten im Danicopan-Arm vor Abschluss der TP1 entblindet wurden, und da im Danicopan-Arm 100 % der mFAS in die Analyse gingen, während dies im Placebo-Arm aufgrund fehlender Baseline-Erhebungen lediglich 92,3 % waren (siehe Tabelle 8).

Zudem ist zu beachten, dass bei der Symptomskala Fatigue eine inhaltliche Überschneidung mit dem FACIT-Fatigue besteht. Der FACIT-Fatigue erfasst neben der Ausprägung der Fatigue-Symptomatik auch den Einfluss dieser Symptomatik auf die Funktionalität im Alltag und bei sozialen Aktivitäten und bildet somit die individuelle Belastung umfassender ab als die Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30.

### **Allgemeiner Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS**

Für die TP1 liegen Auswertungen als kontinuierlich skalierte Variable mittels stratifizierter MMRM-Analyse vor, die die Veränderung im allgemeinen Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS von Baseline zu Woche 12 beinhalten.

Für den Endpunkt liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Danicopan und Placebo vor. Auch für diesen Morbiditäts-Endpunkt sind die Ergebnisse mit einem hohen Verzerrungspotential verbunden (siehe Tabelle 8).

Insgesamt zeigte sich bei hohem Verzerrungspotential ein statistisch signifikanter Vorteil von Danicopan im Vergleich zu Placebo im FACIT-Fatigue-Score sowie einigen Symptomen des EORTC QLQ-C30 über die 12-wöchige randomisiert kontrollierte Studienphase, nicht aber in der Einschätzung des allgemeinen Gesundheitszustands. Basierend auf den vorliegenden Daten lassen sich keine Aussagen zu längerfristigen Effekten von Danicopan ableiten.

## **4.5 Lebensqualität**

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30**

Für die TP1 liegen Auswertungen als kontinuierlich skalierte Variable mittels stratifizierter MMRM-Analyse vor, die die Veränderung in der Subskala Globaler Gesundheitszustand / Lebensqualität sowie den einzelnen Funktionsskalen von Baseline zu Woche 12 beinhalten. Die präspezifizierten Auswertungen zusätzlicher Responder-Analysen (s. Kapitel 2.4) für die Subskalen Globaler Gesundheitszustand / Lebensqualität und Körperliche Funktion liegen nicht vor.

Für die Endpunkte Veränderung der körperlichen Funktion, emotionalen Funktion und sozialen Funktion von Baseline zu Woche 12 liegt jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Danicopan gegenüber Placebo vor (s. Tabelle 17). Auf Basis von Hedges g (Körperliche Funktion: 1,10 [0,62; 1,65]; Emotionale Funktion: 0,63 [0,15; 1,15]; Soziale Funktion: 0,77 [0,29; 1,29]) erscheint das Vorliegen eines klinisch relevanten Effekts für die Endpunkte Körperliche und Soziale Funktion, nicht aber für die Emotionale Funktion plausibel.

Für die Endpunkte Veränderung im Globalen Gesundheitszustand / Lebensqualität, Rollenfunktion und Kognitive Funktion liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Danicopan und Placebo vor.

Die Ergebnisse sind mit einem hohen Verzerrungspotential verbunden (s. Tabelle 8).

## **4.6 Sicherheit**

Die Auswertungen zur Sicherheit von Danicopan beziehen sich auf TEAE, die definiert waren als Ereignisse, die nach der Verabreichung der Studienmedikation an Tag 1 bis 30 Tage nach der letzten Dosis auftraten oder sich verschlimmerten. UE wurden bis zum Studienende erhoben. Es werden für die Nutzenbewertung Auswertungen zum Auftreten der UE für die randomisiert kontrollierte TP1 herangezogen.

Angaben zur konkreten Beobachtungsdauer in den 2 Behandlungsgruppen wurden nicht identifiziert. Aus den Informationen zur medianen Behandlungsdauer während der TP1 mit

Danicopan und Placebo und den niedrigen Abbruchraten ergeben sich keine Hinweise auf relevante Unterschiede in der Beobachtungszeit während der TP1 zwischen den Behandlungsarmen.

### **Zusammenfassung der UE**

Im randomisiert kontrollierten Vergleich zeigten sich auf aggregierter Ebene keine statistisch signifikanten Unterschiede im Auftreten der UE zwischen den beiden Studienarmen: Es wurde bei 18 % der Personen im Danicopan- und bei 14 % im Placebo-Arm mindestens ein schweres UE erfasst. Schwerwiegende UE sind bei 5 % bzw. 7 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten. Therapieabbrüche aufgrund von UE traten nur bei 3 Personen (5 %) im Danicopan- und 1 Person (3 %) im Placebo-Arm auf.

Es ist zu beachten, dass Ereignisse der Grunderkrankung in den Ergebnissen abgebildet sind (zum Beispiel Anämie).

### **Ergebnisse nach Systemorganklasse und Preferred Terms**

Auf Ebene der Systemorganklassen liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen vor. Auf Ebene der Preferred Terms jeglichen Schweregrades zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede im Auftreten von Anämie (RR 0,13 [95%-KI: 0,01; 0,90]) und Asthenie (RR 0,00 [95%-KI: 0,00; 0,52]).

### **UE von besonderem Interesse**

Im Dossier wurden Meningokokken-Infektionen und erhöhte Leberenzymwerte als UE von besonderem Interesse dargestellt. Meningokokken-Infektionen traten während der TP1 nicht auf. Alle teilnehmenden Patientinnen und Patienten mussten vor Studienbeginn einen Impfschutz aufweisen (s. Tabelle 2). Für das UE „Leberenzyme erhöht“ liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Danicopan und Placebo vor.

Zusammenfassend zeigten sich bei insgesamt niedrigen Inzidenzen keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Gesamtraten der schweren UE, SUE und Therapieabbrüche aufgrund von UE zwischen den Behandlungsgruppen während der 12-wöchigen randomisiert kontrollierten TP1 der Studie ALPHA.

Für UE jeglichen Schweregrades wurden auf Ebene der Preferred Terms für die Symptome Anämie und Asthenie statistisch signifikante Vorteile von Danicopan beobachtet.

Aufgrund der möglicherweise frühzeitigen Entblindung und da nicht bekannt ist, ob Ereignisse der 3 Patientinnen und Patienten aus dem Kontrollarm, welche vor Beendigung der 12-wöchigen RCT-Phase auf Danicopan umgestellt wurden, mit in die Auswertungen eingeschlossen wurden, wird das Verzerrungspotential für die Sicherheitsendpunkte als hoch eingeschätzt.

Zusätzlich sei angemerkt, dass die Zulassungsbehörde auf das Risiko einer Durchbruchhämolyse bei der PNH-Behandlung mit C5- oder C3-Inhibitoren verweist, welches bei verpassten Dosierungen oder abruptem Absetzen der Medikation besteht. In der TP1 der Studie ALPHA wurde kein Hämolyse-Ereignis berichtet. Dies mag auf die konkreten Hinweise zum Tapering bei Absetzen der Studienmedikation in der Studie sowie die niedrigen Abbruchraten und gute Compliance zurückzuführen sein, allerdings ist die kurze vergleichende Studiendauer für eine abschließende Beurteilung nicht geeignet.

Vergleichende Daten zu Langzeiteffekten von Danicopan auf die Endpunkte der Sicherheit liegen nicht vor.

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

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

## 6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Danicopan ist zugelassen als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine residuale hämolytische Anämie haben.

Die Nutzenbewertung von Danicopan basiert auf der zulassungsbegründenden Studie ALPHA. Es handelt sich bei der Studie ALPHA um eine internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Danicopan als Zusatztherapie zu einem C5-Inhibitor (Ravulizumab oder Eculizumab) gegenüber Placebo in Kombination mit einem C5-Inhibitor (Ravulizumab oder Eculizumab) bei Patientinnen und Patienten mit PNH und klinisch signifikanter extravasaler Hämolyse. Die Studie umfasste 4 Phasen: eine 12-wöchige randomisierte, doppelblinde Placebo-kontrollierte Phase (TP1), gefolgt von einer 12-wöchigen unkontrollierten, offenen Phase (TP2), in der alle Studienteilnehmenden, welche zuvor im Placebo-Arm waren, auf Danicopan umgestellt wurden. Alle teilnehmenden Patientinnen und Patienten sollten anschließend an einer 12-monatigen offenen Extensionsphase (LTE1) teilnehmen, die Teilnahme an einer weiteren 12-monatigen offenen Extensionsphase (LTE2) war optional. Für die Nutzenbewertung werden vergleichende Analysen für die randomisiert-kontrollierte Phase TP1 (bis Woche 12) dargestellt.

Die Ergebnisse der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Danicopan 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 22: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie ALPHA

Studie ALPHA Darstellung der Ergebnisse	Danicopan N = 57			Placebo N = 29			Danicopan vs. Placebo	Effekt
	N <sup>1)</sup>	Personen mit Ereignis, n (%)		N <sup>1)</sup>	Personen mit Ereignis, n (%)			
<b>Mortalität</b>								
Todesfälle bis Woche 12	57	0		29	0		-	$\leftrightarrow$
<b>Morbidität</b>								
	Baseline		Verände- rung Woche 12 zu Baseline	Baseline		Verände- rung Woche 12 zu Baseline	LS mean difference [95%-KI]; p-Wert <sup>2)</sup>	
	N <sup>3)</sup>	MW (SD)	LS mean (SE)	N <sup>3)</sup>	MW (SD)	LS mean (SE)		
Fatigue anhand des FACIT-Fatigue <sup>4)</sup>	56	34,00 (11,27)	8,00 (0,92)	26	32,84 (10,94)	2,29 (1,32)	5,71 [2,56; 8,86]; 0,0006 <sup>5)</sup>	$\uparrow$

Studie ALPHA Darstellung der Ergebnisse	Danicopan N = 57			Placebo N = 29			Danicopan vs. Placebo	Effekt
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 <sup>6)</sup>								
Fatigue <sup>7)</sup>	57	43,27 (27,2)	-15,68 (2,80)	24	48,15 (26,8)	-0,82 (4,20)	-14,86 [-24,75; -4,96]; 0,004 <sup>8)</sup>	↑
Schmerz	57	14,62 (25,21)	-2,41 (2,88)	24	20,83 (25,66)	5,80 (4,38)	-8,21 [-18,54; 2,13]; 0,12	↔
Dyspnoe	57	36,84 (28,65)	-18,78 (3,10)	24	30,56 (29,35)	-4,70 (4,61)	-14,08 [-24,95; -3,20]; 0,012 <sup>9)</sup>	↑
Schlaflosigkeit	57	26,32 (27,99)	-8,61 (3,15)	24	29,17 (31,57)	3,27 (4,68)	-11,88 [-22,90; -0,85]; 0,035 <sup>10)</sup>	↑
Allgemeiner Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS <sup>11)</sup>	57	59,1 (19,86)	13,16 (2,14)	24	60,9 (20,13)	5,73 (3,22)	7,44 [-0,09; 14,96]; 0,053	↔
Gesundheitsbezoge- ne Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 <sup>12)</sup>								
Globaler Gesundheitsstatus /Lebensqualität	57	58,33 (20,17)	11,31 (2,08)	24	55,21 (17,52)	6,05 (3,12)	5,26 [-2,08; 12,60]; 0,16	↔
Körperliche Funktion	57	73,33 (18,81)	10,59 (1,83)	24	65,28 (20,52)	-2,18 (2,76)	12,77 [6,26; 19,28]; 0,0002 <sup>13)</sup>	↑
Rollenfunktion	57	67,25 (27,45)	13,40 (3,10)	24	63,19 (28,22)	2,80 (4,74)	10,61 [-0,51; 21,72]; 0,061	↔
Emotionale Funktion	57	79,68 (22,38)	7,50 (1,89)	24	73,96 (24,37)	-1,23 (2,83)	8,73 [2,08; 15,38]; 0,011 <sup>14)</sup>	↑
Kognitive Funktion	57	78,65 (22,66)	6,93 (2,14)	24	70,14 (26,46)	1,50 (3,18)	5,43 [-2,08; 12,94]; 0,15	↔
Soziale Funktion	57	75,44 (25,80)	10,24 (2,64)	24	69,44 (31,34)	-5,26 (3,95)	15,49 [6,19; 24,80]; 0,0014 <sup>15)</sup>	↑
<b>Sicherheit<sup>16)</sup></b>								
	<i>N<sup>1)</sup></i>	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>		<i>N<sup>1)</sup></i>	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>		<i>RR [95%-KI]; p-Wert<sup>17)</sup></i>	
Schwere UE	57	10 (17,5)		29	4 (13,8)		1,27 [0,45; 7,56]; 0,77	↔
SUE	57	3 (5,3)		29	2 (6,9)		0,76 [0,13; 7,61]; 1,00	↔
UE, das zum Therapieabbruch führte	57	3 (5,3)		29	1 (3,4)		1,53 [0,16; 39,19]; 1,00	↔

- 
- <sup>1</sup> Sicherheitspopulation. Die Sicherheitspopulation entspricht gleichzeitig der ITT-Population.
- <sup>2</sup> Stratifizierte Analyse mittels MMRM mit Behandlungsgruppe, Stratifizierungsfaktoren (Transfusionsgeschichte und Screening-Hämoglobinwert), Studiervisite, Behandlungsgruppe, Interaktion Studiervisite x Behandlungsgruppe und Baselinewert als feste Effekte. Die Differenz der LS-Mean wurde berechnet als Danicopan-Mittelwert minus Placebo-Mittelwert.
- <sup>3</sup> Anzahl der berücksichtigten Personen in der Auswertung basierend auf der mFAS-Population (N = 57 Personen im Danicopan-Arm und N = 26 Personen im Placebo-Arm; Definition siehe Kapitel 2.4).
- <sup>4</sup> Skala von 0 bis 52. Höhere Werte zeigen geringere Beschwerden an.
- <sup>5</sup> Auf Basis von Hedges g (einem möglichen Hilfskriterium zur Einschätzung klinischer Relevanz) mit einem Wert von 0,76 [95%-KI: 0,28; 1,28] erscheint das Vorliegen eines klinisch relevanten Effekts plausibel.
- <sup>6</sup> Skala von 0 bis 100. Höhere Werte zeigen eine stärkere Symptomatik an.
- <sup>7</sup> Bei dieser Symptomskala Fatigue 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 und bei sozialen Aktivitäten und bildet somit die individuelle Belastung umfassender ab als die Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30.
- <sup>8</sup> Auf Basis von Hedges g (einem möglichen Hilfskriterium zur Einschätzung klinischer Relevanz) mit einem Wert von -0,84 [95%-KI: -1,37; -0,36] erscheint das Vorliegen eines klinisch relevanten Effekts plausibel.
- <sup>9</sup> Es lässt sich auf Basis von Hedges g (einem möglichen Hilfskriterium zur Einschätzung klinischer Relevanz) mit einem Wert von -0,56 [95% KI: -1,07; -0,08] nicht ableiten, dass ein klinisch relevanter Effekt vorliegt.
- <sup>10</sup> Es lässt sich auf Basis von Hedges g (einem möglichen Hilfskriterium zur Einschätzung klinischer Relevanz) mit einem Wert von -0,50 [95%-KI: -1,01; -0,03] nicht ableiten, dass ein klinisch relevanter Effekt vorliegt.
- <sup>11</sup> Skala von 0 bis 100. Höhere Werte zeigen einen besser selbsteingeschätzten Gesundheitszustand an.
- <sup>12</sup> Skala von 0 bis 100. Höhere Werte zeigen einen besseren Gesundheitszustand bzw. eine bessere Funktionalität an.
- <sup>13</sup> Auf Basis von Hedges g (einem möglichen Hilfskriterium zur Einschätzung klinischer Relevanz) mit einem Wert von 1,10 [95%-KI: 0,62; 1,65] erscheint das Vorliegen eines klinisch relevanten Effekts plausibel.
- <sup>14</sup> Es lässt sich auf Basis von Hedges g (einem möglichen Hilfskriterium zur Einschätzung klinischer Relevanz) mit einem Wert von 0,63 [95%-KI: 0,15; 1,15] nicht ableiten, dass ein klinisch relevanter Effekt vorliegt.
- <sup>15</sup> Auf Basis von Hedges g (einem möglichen Hilfskriterium zur Einschätzung klinischer Relevanz) mit einem Wert von 0,77 [95%-KI: 0,29; 1,29] erscheint das Vorliegen eines klinisch relevanten Effekts plausibel.
- <sup>16</sup> Weitere Ergebnisse zur Sicherheit (UE nach Organsystemen und Einzelereignisse) sind im Ergebniskapitel 3.5 Sicherheit dargestellt.
- <sup>17</sup> Post-hoc-Analyse. Das 95%-KI basiert auf der Clopper-Pearson-Methode und der p-Wert auf dem exakten Test nach Fisher. Es ist nicht berichtet, ob die Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung in den Auswertungen berücksichtigt wurden.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D: European Quality of Life-Five Domain Scale; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; mFAS: modified Full Analysis Set; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala.

## Referenzen

1. **Alexion Pharma.** Voydeya 50 mg Filmtabletten; Voydeya 100 mg Filmtabletten [online]. 2024. [Zugriff: 31.05.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
2. **Alexion Pharma Germany.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A: Danicopan (Voydeya), zur Behandlung einer residualen hämolytischen Anämie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab; Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 28.05.2024.
3. **Alexion Pharma Germany.** A phase 3 study of danicopan (ALXN2040) as add-on therapy to a C5 inhibitor (Eculizumab or Ravulizumab) in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria who have clinically evident extravascular hemolysis (EVH); study ALXN2040-PNH-301, clinical study report 2.0 [unveröffentlicht]. 2023.
4. **Alexion Pharma Germany.** A phase 3 study of danicopan (ALXN2040) as add-on therapy to a C5 inhibitor (Eculizumab or Ravulizumab) in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria who have clinically evident extravascular hemolysis (EVH); study ALXN2040-PNH-301, statistical analysis plan, addendum [unveröffentlicht]. 11.03.2024.
5. **Alexion Pharma Germany.** A phase 3 study of danicopan (ALXN2040) as add-on therapy to a C5 inhibitor (Eculizumab or Ravulizumab) in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria who have clinically evident extravascular hemolysis (EVH); study ALXN2040-PNH-301, statistical analysis plan, version 2.0 [unveröffentlicht]. 10.08.2022.
6. **Alexion Pharma Germany.** A phase 3 study of danicopan (ALXN2040) as add-on therapy to a C5 inhibitor (Eculizumab or Ravulizumab) in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria who have clinically evident extravascular hemolysis (EVH); study ALXN2040-PNH-301, statistical outputs [unveröffentlicht]. 31.03.2023.
7. **Alexion Pharma Germany.** A phase 3 study of danicopan (ALXN2040) as add-on therapy to a C5 inhibitor (Eculizumab or Ravulizumab) in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria who have clinically evident extravascular hemolysis (EVH); study ALXN2040-PNH-301, study protocol, amendment 6.0 [unveröffentlicht]. 25.02.2022.
8. **Bundesärztekammer (BÄK).** Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten [online]. Berlin (GER): BÄK; 2020. [Zugriff: 31.05.2024]. 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. **Cella D, Kallich J, McDermott A, Xu X.** The longitudinal relationship of hemoglobin, fatigue and quality of life in anemic cancer patients: results from five randomized clinical trials. *Annals of Oncology* 2004;15(6):979-986.
10. **De Latour RP, Szer J, Weitz IC, Röth A, Höchsmann B, Panse J, et al.** Pegcetacoplan versus eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PEGASUS): 48-week follow-up of a randomised, open-label, phase 3, active-comparator, controlled trial. *The Lancet Haematology* 2022;9(9):e648-e659.

11. **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO).** Paroxymale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) [online]. Berlin (GER): DGHO; 2023. [Zugriff: 24.07.2024]. (Onkopedia Leitlinie). URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/paroxysmale-naechtliche-haemoglobinurie-pnh/@@guideline/html/index.html#litID0EVFAG>.
12. **European Medicines Agency (EMA).** Voydeya (danicopan): European public assessment report; EMEA/H/C/005517/0000 [online]. Amsterdam (NED): EMA; 2024. [Zugriff: 31.05.2024]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/voydeya-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/voydeya-epar-public-assessment-report_en.pdf).
13. **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 [online]. In: PROQOLID. Lyon (FRA): Mapi Research Trust; 2001. [Zugriff: 24.07.2024]. URL: <https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/eortc-quality-of-life-questionnaire-core-questionnaire>.
14. **Groth M, Singer S, Niedeggen C, Petermann-Meyer A, Röth A, Schrezenmeier H, et al.** Development of a disease-specific quality of life questionnaire for patients with aplastic anemia and/or paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (QLQ-AA/PNH) - report on phases I and II. *Annals of Hematology* 2017;96:171-181.
15. **Ueda Y, Obara N, Yonemura Y, Noji H, Masuko M, Seki Y, et al.** Effects of eculizumab treatment on quality of life in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Japan. *International journal of hematology* 2018;107:656-665.
16. **Weitz I, Meyers G, Lamy T, Cahn JY, Uranga M, García Vela J, et al.** Cross-sectional validation study of patient-reported outcomes in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Internal Medicine Journal* 2012;43(3):298-307.

## Anhang

### Veränderung im Hämoglobinwert

Tabelle 23 stellt die Ergebnisse zum primären Endpunkt Veränderung im Hämoglobinwert der Studie ALPHA dar. Da die primäre Analyse mit Ausschluss von Hb-Werten, welche innerhalb von 4 Wochen nach einer Transfusion erhoben wurden, als nicht valide eingeschätzt wurde (s. 2.3.2), werden die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse, welche alle erhobenen Hb-Werte einschließt, berücksichtigt. Daten zu dieser Analyse sind allerdings im Dossier nicht aufgeführt.

*Tabelle 23: Veränderung im Hämoglobinwert bis Woche 12 gegenüber Baseline in der Studie ALPHA (mFAS-Population), Datenschnitt vom 31.03.2023*

Studie ALPHA Hämoglobinwert in g/dl (ergänzend dargestellt)	Danicopan N = 57	Placebo N = 26
<b>TP1 (bis Woche 12)</b>		
Hämoglobinwert (g/dl) zu Baseline <sup>1)</sup> n (%) <sup>2)</sup> MW (SD)	57 (100) 7,67 (0,95)	26 (100) 7,90 (1,04)
Veränderung im Hämoglobinwert (g/dl) von Baseline zu Woche 12 n (%) LS mean (SE)	k. A.	k. A.
LS mean difference [95%-KI]; p-Wert <sup>3)</sup>		k. A.
Hedges g [95%-KI]		k. A.

<sup>1)</sup> Definiert als der niedrigste Hb-Wert aus der Screening-Periode und Tag 1.

<sup>2)</sup> Anzahl der Personen mit verfügbaren Werten (Prozentanteil bezogen auf die mFAS-Population).

<sup>3)</sup> Stratifizierte Analyse mittels MMRM mit Behandlungsarm, Studienvisite, Interaktion Studienvisite x Behandlungsarm, Baseline-Hämoglobinwert (< 8,5 g/dl versus ≥ 8,5 g/dl) und Stratifizierungsfaktor Transfusionsanamnese (> 2 versus ≤ 2 Transfusionen innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening) als feste Effekte. Dargestellt sind die Ergebnisse der präspezifizierten Sensitivitätsanalyse, die Werte innerhalb von 4 Wochen nach Erhalt einer Transfusion berücksichtigt. Die Differenz der LS-Mean wurde berechnet als Danicopan-Mittelwert minus Placebo-Mittelwert.

Abkürzungen: Hb: Hämoglobin; mFAS: modified Full Analysis Set; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; TP: Behandlungsphase (treatment period).